

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Zylber-Katz E. Drug Intell Clin Pharm 1988;22:504-5.	ciclosporine	niertransplantatiepatiënt: toename ciclosporine-spiegel (meer dan 2x in 2 weken tijd) van 850 naar 1930 ng/ml, na start metronidazol (2.25 g/dag) en cimetidine (800 mg/dag)*. Afname na halvering dosis metronidazol en staken cimetidine; terug op oud niveau na staken metronidazol. *cimetidine heeft geen effect op ciclosporinespiegel.	1D
Vincent F. Therapie 1994;49:155. [Article in French]	ciclosporine	niertransplantatiepatiënt: nierinsufficiëntie 10 dagen na start metronidazol (1.5 g/dag) en amoxicilline (3 g/dag); toename ciclosporinespiegel van 180 naar 330 ng/ml; 'la creatininemie' van 223 naar 304 umol/l, plasma-ureum van 14.1 naar 24.7 mmol/l. Herstel na staken metronidazol.	1D
Herzig K. Nephrol Dial Transplant 1999;14:521-3.	ciclosporine tacrolimus	casus 2 - niertransplantatiepatiënt: toename ciclosporinespiegel van 134 naar 264 µg/l, 3 dagen na toevoegen metronidazol. Toename serumcreatinine van 0.17 naar 0.19 mmol/l. Na staken metronidazol afname ciclosporinespiegel naar 120 µg/l en nierfunctie weer op uitgangswaarde. Regime: metronidazol 400 mg 2dd gedurende 1 week; ciclosporine 125 mg 2dd sinds > 1 jaar in gebruik, stabiele dalspiegels 130-150 µg/l.  casus 1 - toename tacrolimusspiegel van 9 naar 17.9 µg/l en serumcreatinine van 0.15 naar 0.21 mmol/l (= Crcl 43 en 29 ml/min), 9 dagen na start 14-daagse kuur metronidazol 400 mg 3dd bij man (69), sinds 1.5 maanden op tacrolimus 5 mg/dag vanwege nier-transplantatie. Na verlagen tacrolimus naar 2 mg/dag afname tacrolimusspiegel naar 8.1 µg/l en serumcreatinine naar 0.16 mmol/l (= Crcl 40 ml/min). Na staken metronidazol verdere daling tacrolimusspiegel tot nadir 5.2 µg/l. Vervolgens werd met tacrolimus 4 mg/dag spiegel 8.8 µg/l bereikt, die stabiel bleef.	1D  1C
Page RL. Ann Pharmacother 2005;39:1109-13.	tacrolimus	toename Cmin tacrolimus van 9.6 naar 26.3 ng/ml en serumcreatinine van 1.8 naar 3.3 mg/dl (= Clcr 50 en 25 ml/min) op laatste dag van 14-daagse kuur metronidazol 500 mg 4dd bij man (24) sinds 5 maanden op tacrolimus 6 mg/dag vanwege niertransplantatie. Tacrolimusdosering verlaagd naar 2 mg/dag. Na 2 dagen Cmin 9.4 ng/ml en serumcreatinine 2.3 mg/dl. 3 dagen na verhogen tacrolimus naar 3 mg/dag, dalspiegel 9.2 ng/ml. Vervolgens werd met tacrolimus 4 mg/dag gedurende > 3 maanden dalspiegel 6-7.8 ng/ml bereikt.	1C

Overig	Stof	Effect
SPC Flagyl		ciclosporinespiegel kan stijgen. Bij combinatie ciclosporine-spiegel en creatinine volgen. Noemt tacrolimus niet.
SPC Neoral, Prograft, Advagraf		noemt metronidazol niet.

### Opmerkingen:

Hansten: mechanisme onbekend, metronidazol kan hepatisch metabolisme remmen. Volgens Top 100 is metronidazol sterke CYP2C9 -remmer.

Stockley: "These two cases appear to be the only reports of a possible interaction between tacrolimus and metronidzole. There is insufficient evidence to advocate monitoring in every patient given the combination."  
→ WFG 2010: de gevonden spiegels in deze 2 casus vallen binnen de normale range.

PubMed: geen aanvullende gegevens

Risicogroep	
Incidentie	

	<b>Interactie</b>	<b>Actie</b>	<b>Datum</b>
Beslissing WFG	ja	nee	11 mei 2010