

## Valproïnezuur + Carbapenems

MFB 628

VPZ = valproïnezuur

| Onderbouwend             | Stof | Effect | Code |
|--------------------------|------|--------|------|
| Zie de aparte onderdelen |      |        |      |

### Opmerkingen

Werkgroep Interacties & MFB's 13-10-22: interactie & advies herbeoordeeld. Ernstscore D voor (grote) afname VPZ-spiegel zonder klinische gevolgen. Toepassing carbapenem als antidotum VPZ-intoxicatie (zie C): komt niet in advies, wel benoemen in Achtergrondtekst.

## Valproïnezuur + Meropenem

A

| Onderbouwend                                        | Stof                           | Effect                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Code |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Huang C-R.<br>Kaohsiung J Med Sci<br>2017;33:130-6. | valproïnezuur +<br>carbapenems | ↓VPZ spiegel tot subtherapeutisch binnen 24 uur na start carbapenems; spiegel VPA gedaald naar 16.9 µg/ml (range 0.13-49 µg/ml), het laagste punt werd na 5 dagen (range 1-12 dagen) bereikt;<br>verergering epileptische seizures bij 48% van de patiënten met VPA spiegel gem. 17.7 ± 9.8 µg/mL; bij patiënten zonder seizures VPA 17.9 ± 12.6 µg/mL, niet statistisch significant verschil;<br>risicofactoren gerelateerd aan % afname VPA spiegel: nierziekte en gebruik van inducerende anti-epileptica.<br>Regime: 54 epilepsiepatiënten op VPA (gem. 1600 mg/dag, range 600-3200 mg/dag), stabiel gedurende ten minste 3 maanden, baseline VPA spiegel 63.1 µg/ml (range 21-110 µg/ml) die tevens een carbapenem kregen wegens infectie gedurende gemiddeld 7 dagen (range 1-34 dagen); imipenem (n=5), meropenem (n=30), ertapenem (n=19). | 3D   |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <p>Derijks-Engwegen JYMN. NPFO 2018 5 feb. <a href="https://www.npfo.nl/artikel/interactie-tussen-valproïnezuur-en-meropenem-waarde-van-de-vrije-concentratie">https://www.npfo.nl/artikel/interactie-tussen-valproïnezuur-en-meropenem-waarde-van-de-vrije-concentratie</a></p> <p>VPZ: valproïnezuur</p> <p>* in artikel staat 53 mg/ml, maar dit is waarschijnlijk fout en moet 53 mg/l zijn</p> | <p>valproïnezuur + meropenem</p>                                  | <p>casus: bij opname op IC is VPZ 800 mg 2dd oraal omgezet naar iv, spiegel VPZ 53 mg/l* (range 50-100 mg/l);</p> <p>-start meropenem 1000 mg 3dd en fenytoïne iv 75 mg 2dd (vanwege interactie VPZ+meropenem); spiegel totaal fenytoïne 0.8 mg/l 2 dagen na start en 1.4 mg/l 5 dagen na start; patiënt werd 6 dagen na opname overgeplaatst naar de afdeling; vanwege verdere verbetering werden meropenem en fenytoïne 2 dagen na overplaatsing gestopt;</p> <p>- 1 dag later terug naar IC en herstart meropenem en fenytoïne; op dag 4 na herstart spiegel VPZ 1 mg/l en fenytoïne &lt; 0.5 mg/l, fenytoïne verhoogd naar 75 mg 3dd;</p> <p>- op dag 6 na herstart meropenem weer gestopt; na 4 dagen ↑spiegel VPZ 27 mg/l; na 2 dagen VPZ verhoogd naar 800 mg 3dd (omdat de spiegel nog niet op de uitgangswaarde van vóór de interactie met meropenem was, 53 mg/l)*, 4 dagen later VPZ 40 mg/l.</p> <p>Patiënt overleden aan de gevolgen van pneumonie. Retrospectief: bij hele lage totale VPZ spiegels was vrije VPZ-concentratie 5-15 mg/l, binnen het therapeutisch venster. Toen na staken meropenem en dosisverhoging VPZ het totale VPZ steeg, kwam vrij VPZ ver boven therapeutisch venster van 5-15 mg/l.</p> <p>Auteurs: vrije concentratie VPZ ong. 10% door hoge eiwitbinding. Bij deze patiënt was hypoalbuminemie te verwachten, met gevolgen voor de vrije concentratie van zowel fenytoïne als VPZ. Niet bekend of bij hypoalbuminemie de klinische consequenties van deze interactie even groot zijn als bij normale albuminespiegels. Niet bekend in welke mate inductie door fenytoïne een rol heeft gespeeld. Doseer op geleide vrije concentratie VPZ bij starten of staken meropenem.</p> | <p>2D</p> |
| <p>Wu CC. Ther Drug Monit 2016;38:587-92.</p> <p>CBPM: carbapenems</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>valproïnezuur + meropenem, ertapenem, imipenem/cilastatine</p> | <p>-subtherapeutische spiegel (&lt;50 mg/L) VPZ bij 90% van de patienten tijdens CBPM-gebruik, ongeacht route van toediening:</p> <p>↓ spiegel VPZ met 67% ± 19% (meropenem, n=26)), 72% ± 17% (ertapenem (n=9)) en 42% ± 22%, (imipenem/cilastatine (n = 17));</p> <p>afname trad in binnen 24 uur na start; terugkeer naar 90% van baseline spiegel VPZ binnen 7 dagen na staken CBPM waarbij wel de VPZ dosis 20% verhoogd was;</p> <p>dosisverhoging VPZ tijdens erta- of meropenem resulteerde niet in hogere VPZ spiegel.</p> <p>Methode: retrospectieve studie met 52 patienten (&gt;18j) die VPZ en CBPM kregen.</p> <p>Auteurs: because of the dramatic reduction of VPA serum concentration during CBPMs' use, concomitant use of VPA and CBPMs should be avoided.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>3D</p> |

|                                                                                              |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Spriet I.<br>Ann Pharmacother<br>2007;41:1130-6.<br><br>*Drug Interaction Probability Scale. | valproïnezuur +<br>meropenem | groep 1: ↓ VPZ spiegel met gem. 66% binnen 24 uur na toevoegen meropenem bij 29 patiënten in retrospectieve studie.<br>groep 2: subtherapeutische VPZ spiegel (11.8±10 mg/l) bij 10 andere personen na toevoegen gebruikelijke dosis valproïnezuur aan meropenem. Na staken meropenem herstel spiegel valproïnezuur na gem. 8 dagen.<br>Bij 20 van 39 personen verder onderzoek: DIPS* 'probable' (n=16) of 'possible' (n=4). Bij 11 van 20 personen toegenomen aanvallen en epileptische activiteit op EEG.<br>Auteurs: avoid meropenem in patients who receive valproate for the treatment of epileptic seizures.                                                                   | 3D |
| Spriet I.<br>Am J Health Syst Pharm<br>2007;64:54-8.                                         | valproïnezuur +<br>meropenem | 2 casus<br>- ↓ valproïnezuurspiegel van 52 naar 18 µg/ml binnen 24 uur na start meropenem bij vrouw met epilepsieaanvallen geassocieerd met cefepim gebruik. Na 3 dagen 8 µg/ml ondanks dosisverhoging valproïnezuur tot 2800 mg/dag i.v. Na staken meropenem langzame toename spiegels.<br>- ↓ valproïnezuurspiegel van 71 naar 31 µg/ml binnen 24 uur na start meropenem (na 3 dagen 20 µg/ml) bij man met status epilepticus geassocieerd met cefepim. Ondanks dosisverhoging valproïnezuur tot 2200 mg/dag iv blijven spiegels subtherapeutisch. Na staken meropenem langzame toename spiegels.                                                                                   | 1D |
| Fudio S.<br>J Clin Pharm Ther<br>2006;31:393-6.                                              | valproïnezuur +<br>meropenem | myoclonie en afname valproïnezuurspiegel van 50-100 naar 20.7 µg/ml, 5 dagen na toevoeging meropenem 500 mg 2 dd aan valproïnezuur 1500 mg/dag bij vrouw. Na 10 dagen 6.4 µg/ml ondanks dosisverhoging valproïnezuur tot 2750 mg/dag. Na staken meropenem langzame toename spiegels.<br>Auteurs: very close monitoring and dose adjustment of valproic acid is necessary to avoid seizures.                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1D |
| Nacarkucuk E.<br>Pediatr Neurol 2004;31:232-4.                                               | valproïnezuur +<br>meropenem | ↓ valproïnezuurspiegel bij 3 kinderen na toevoegen meropenem. Na staken meropenem toename spiegels.<br>- kind 14 jaar, valproïnezuur 50 mg/kg/dag, spiegel van 70 naar 37 en uiteindelijk 15 µg/ml ondanks dosisverhoging tot 200 mg/kg/dag; behandeling met zowel meropenem als tobramycine, na staken meropenem werd tobramycine opnieuw toegediend, gaf geen daling spiegels valproïnezuur.<br>- kind 7 maanden, valproïnezuur 75 mg/kg/dag, spiegel van 90 naar 22 en uiteindelijk 18 µg/ml ondanks dosisverhoging tot 130 mg/kg/dag.<br>- kind 14 maanden, valproïnezuur 75 mg/kg/dag, spiegel van 85 naar 13 en uiteindelijk 10 µg/ml ondanks dosisverhoging tot 150 mg/kg/dag. | 1D |
| Llinares Tello F.<br>Farm Hosp 2003;27:258-63.<br>Spanish.                                   | valproïnezuur +<br>meropenem | 2 casus: afname valproïnezuurspiegel na toevoegen meropenem 1000 mg 3 dd aan valproïnezuur. Na staken meropenem toename spiegels.<br>-vrouw (71), convulsies en afname spiegel van 57 naar 14 µg/ml bij valproïnezuur 500 mg 3 dd. Ondanks extra dosis valproïnezuur van 1200 mg i.v. blijft spiegel 13 µg/ml.<br>-man (24), afname spiegel van 69 µg/ml naar niet detecteerbaar ondanks dosismwijziging naar 400 mg 2 dd i.v. en valproïnezuur 800 mg 2 dd via sonde                                                                                                                                                                                                                 | 1D |

|                                                        |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Clause D.<br>Intensive Care Med<br>2005;31:1293-4.     | valproïnezuur +<br>meropenem | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↓ valproïnezuurspiegel van 61 naar 17.2 µg/ml 36 uur na toevoegen meropenem 8000 mg/dag aan valproïnezuur 150 mg/uur i.v. bij man. Na 5 dagen valproïnezuur niet meer detecteerbaar.</li> <li>- ↓ valproïnezuurspiegel van 55 naar 33 µg/ml 24 uur na toevoeging meropenem 6000 mg/dag aan valproïnezuur 1 mg/kg/uur i.v. bij man. Spiegel blijft laag ondanks dosisverhoging valproïnezuur tot 2 mg/kg/uur. Na staken meropenem toename spiegels.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1D |
| Sala Pinol F.<br>An Pediatr 2006;64:93-5.              | valproïnezuur +<br>meropenem | <p>convulsies en ↓ valproïnezuurspiegel bij 2 kinderen na toevoegen meropenem.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kind (12), valproïnezuur 130 mg/kg/dag i.v., spiegel van 68 naar 18 µg/ml. Meropenem 60 mg/kg/dag.</li> <li>- kind (4), valproïnezuur 30 mg/kg/dag oraal, spiegel van 81 naar 17 µg/ml ondanks dosisverhoging tot 70 mg/kg/dag i.v. + 40 mg/kg/dag oraal. Meropenem 120 mg/kg dag.</li> </ul> <p>Auteurs: plasmaconcentrations of valproic acid should be monitored and, whenever possible, valproic acid or carbapenem therapy should be substituted by other drugs.</p>                                                                                                                                                                                          | 1D |
| Coves-Orts FJ.<br>Ann Pharmacother<br>2005;39:533-7.   | valproïnezuur +<br>meropenem | <p>convulsies en afname valproïnezuurspiegels van 42 naar 7 µg/ml na toevoeging meropenem 1000 mg 3 dd aan valproïnezuur 1920 mg/dag i.v. bij vrouw (21). Gedurende therapie spiegels &lt;10 µg/ml ondanks dosisverhoging valproïnezuur tot 3600 mg/dag. Na staken meropenem langzame toename spiegels.</p> <p>Auteurs: it is strongly recommended that the serumconcentrations of valproic acid be monitored in patients receiving this drug and carbapenems.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 1D |
| Santucci M.<br>J Child Neurol 2005;20:456-7.           | valproïnezuur +<br>meropenem | <p>convulsies en subtherapeutische valproïnezuur-spiegels van 46.5-63.3 naar &lt;10-16.9 mg/l, 5 dagen na toevoeging meropenem 600 mg 3 dd aan valproïnezuur 20 mg/kg/dag bij kind (9). Na staken meropenem en dosisverhoging valproïnezuur tot 25 mg/kg/dag langzame toename spiegels (dag 14: 74.3-86.9 mg/l) en stoppen convulsies.</p> <p>Rechallenge: na 1 maand opnieuw meropenem 600 mg 3 dd: wederom convulsies en subtherapeutische plasmaspiegels valproïnezuur (&lt;10-19 mg/l). Na staken meropenem en handhaven dosis valproïnezuur opnieuw langzame toename spiegels en verdwijnen convulsies.</p> <p>Auteurs: if carbapenem therapy is deemed essential, serum valproate concentrations must be strictly monitored and, if necessary, the dose must be changed immediately.</p> | 2D |
| Haroutiunian S.<br>J Clin Pharmacol<br>2009;49:1363-9. | valproïnezuur +<br>meropenem | <p>afname valproïnezuurspiegels van 50.8 naar 9.9 µg/ml na toevoeging meropenem (gem. 4.88 g/dag) aan valproïnezuur (gem. 2.04 g/dag) bij 36 patiënten in studie. In alle patiënten binnen 24 uur afname tot subtherapeutisch niveau.</p> <p>Na staken meropenem langzame toename spiegels (dag 1-7: 18.6 µg/ml; dag 8-14: 44.7 µg/ml).</p> <p>Auteurs: afname spiegels onafhankelijk van dosering valproïnezuur en dosering meropenem.</p> <p>DIPS Score gem. 5.2 → interactie waarschijnlijk.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 3D |

|                                                          |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |      |
|----------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Gu J.<br>Am J Geriatr Pharmacother<br>2009;7:26-33.      | valproïnezuur +<br>meropenem | afname valproïnezuurspiegel van 39.2-62.6 naar 13.63 µg/ml, 1 dag na toevoeging meropenem 500 mg 3dd aan valproïnezuur 800 mg/dag bij man (85). Meropenem gebruikt gedurende 12 dagen, spiegels valproïnezuur bleven laag (9.12-10.37 µg/ml). Na staken meropenem langzame toename spiegels, op dag 17 na staken weer op oude niveau. Rechallenge: na 3 maanden opnieuw meropenem 1000 mg 2dd: wederom afname plasmaspiegels valproïnezuur (10.39 µg/ml op dag 4) en ontwikkeling convulsies. Dosis meropenem verlaagd naar 500 mg 3dd op dag 9. Na staken meropenem op dag 10 houden convulsies aan, tevens optreden status epilepticus, ondanks dosisverhoging valproïnezuur en toevoegen andere anti-epileptica. Vijf dagen na staken meropenem verdwijnen convulsies en spiegels terug op oude niveau. | 2D   |
| De Turck BJ.<br>J Antimicrob Chemother<br>1998;42:563-4. | valproïnezuur +<br>meropenem | - subtherapeutische spiegel valproïnezuur 1 dag na start meropenem bij vrouw (65). Valproïnezuur 1200 mg dd i.v., meropenem 1 g 3 dd.<br>- ↓ spiegel valproïnezuur van 44 naar 5 mg/l binnen 24 uur na start meropenem bij vrouw (57) ondanks aanvullen dosering valproïnezuur.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1D   |
| SPC Depakine                                             | valproïnezuur +<br>meropenem | afname in de concentratie van valproïnezuur in bloed is gemeld bij met carbapenems: 60-100% lagere valproïnezuurconcentraties binnen ong. 2 dagen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1-2D |

| Overig                                                                                                                                                                        | Stof                           | Effect                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SPC Depakine, Meronem                                                                                                                                                         | valproïnezuur +<br>carbapenems | vanwege de snelle start en de hoge mate van de afname wordt combinatie met carbapenems niet hanteerbaar geacht en daarom afgeraden bij patiënten die gestabiliseerd zijn op valproïnezuur.                                                                                                                                                                                            |
| CHMP Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) jan 2010 (valproic acid – interaction with carbapenems)                                                                          | valproïnezuur +<br>carbapenems | monitoring of valproate plasmalevels or dose adjustments were considered as unlikely to manage the interaction, given its large magnitude and its time course which has not been fully characterised. Avoid concomitant use.                                                                                                                                                          |
| Leal Rodríguez.<br>Pharmacoepidemiology and Drug Safety. First published: 06 February 2022<br><a href="https://doi.org/10.1002/pds.5415">https://doi.org/10.1002/pds.5415</a> | valproïnezuur +<br>meropenem   | among 2 886 227 hospital admissions, patients in 1 836 170 admissions were exposed to at least one potential DDI: -meropenem-valproic acid was associated with elevated mortality (HR: 1.5, 95% CI: 1.1–1.9). Methods: cross-sectional (descriptive part) and cohort study (adverse outcomes part), hospital electronic health records from two Danish regions (~2.5 million people). |

### Opmerkingen

WFG 11-12-2007: monitoren valproïnezuur is geen goede optie omdat zelfs bij dosisverhoging nog de spiegel te laag blijft, en convulsies al snel optreden. De combinatie moet worden vermeden.

Stockley: enorme afname VPZ, met convulsies als gevolg; 3-4 pagina's met tabellen van case reports. Evidence is extensive, DDI established and of clinical importance. Vermijd carbapenems (gezien grote afname VPZ, en snel intredend effect, en niet altijd te managen met dosisverhoging VPZ). Mechanisme: niet duidelijk, veel discussie.

Hansten: carefully monitor plasma concentrations in patients stabilized on valproic acid if meropenem is coadministered. Increased valproic acid doses may be necessary to maintain plasma concentrations.

|                      |  |
|----------------------|--|
| Risicofactoren       |  |
| Mitigerende factoren |  |

|                  | Interactie | Actie | Datum           |
|------------------|------------|-------|-----------------|
| Beslissing WG IA | Ja         | Ja    | 13 oktober 2022 |

# Valproïnezuur + Ertapenem/Imipenem

B

| Onderbouwend                                                    | Stof                         | Effect                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Code |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Teibel HM.<br>Ann Pharmacother<br>2017;51:271-2. (letter to ed) | valproïnezuur +<br>ertapenem | status epilepticus bij man (29) op levetiracetam en VPZ 500 mg 2dd, spiegel 67 µg/mL;<br>behandeling bij opname: VPZ iv 500 mg 3dd, lacosamide iv; levetiracetam iv; continue EEG seizure free;<br>-op dag 1 start vancomycine en ceftriaxon<br>-op dag 7 start ertapenem iv 1 g/24 h (ondanks potentiële DDI met VPZ); na 1 dosis ertapenem VPZ spiegel 17 µg/mL; spiegel bleef subtherapeutisch ondanks dosisverhoging VPZ; combi gehandhaafd, geen convulsies.<br>Auteurs: avoiding carbapenems may not always be an option; alternative or supplemental antiepileptic medications should be considered during carbapenem treatment and for up to 2 weeks after discontinuation. | 1D   |
| Lunde JL.<br>Pharmacother 2007;27:1202-5.                       | valproïnezuur +<br>ertapenem | convulsies en ↓ valproïnezuurspiegel van 130 naar 70 µg/ml, 6 dagen na toevoeging ertapenem 1000 mg 1 dd aan valproïnezuur 20.6 mg/kg/dag bij man (41). Ondanks dosisverhoging valproïnezuur tot 28.4 mg/kg/dag wederom convulsies en verdere afname spiegel tot 10.7 µg/ml.<br>Na staken ertapenem toename spiegels en verdwijnen convulsies.<br>Auteurs: decreases in valproic acid can not be corrected simply with dosage increases. Patients with decreasing valproic acid serum concentrations may require treatment with an alternative antibiotic or anticonvulsant to prevent recurring seizure activity.                                                                  | 1D   |
| Omoda K.<br>J Pharm Sci 2005;94:1685-93.                        | valproïnezuur +<br>imipenem  | ↓ valproïnezuurspiegel bij 2 patiënten na toevoegen imipenem 500 mg 2dd. Na staken imipenem langzame toename spiegels, na 1 maand op oude niveau.<br>- vrouw (36, 40 kg), afname spiegel met 57% bij valproïnezuur 800 mg/dag.<br>- man (58, 50 kg), afname spiegel met 49% bij valproïnezuur 200 mg 3 dd oraal.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1D   |
| Perea Falomir M.<br>Farm Hosp 2006;30:316-7.                    | valproïnezuur +<br>imipenem  | aanhouden convulsies en subtherapeutische valproïnezuurspiegels na toevoegen valproïnezuur aan imipenem bij vrouw (46). Dosering en spiegels valproïnezuur gedurende combinatie: 1200 mg/dag per infusie - 15.3 µg/ml (dag 4); 2000 mg/dag - 25.3 µg/ml (dag 5); 3000 mg/dag - 48.3 µg/ml (dag 7). Na staken imipenem toename spiegels, verdwijnen convulsies en dosisverlaging valproïnezuur.                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1D   |
| Cabanes Mariscal MA.<br>Farm Hosp 2006;30:313-5.                | valproïnezuur +<br>ertapenem | sterke ↓ valproïnezuurspiegels na toevoeging ertapenem bij vrouw (80); valproïnezuurspiegel: 72 µg/ml bij valproïnezuur 1100 mg/dag; 36.4 µg/ml bij 1100 mg/dag + erta 1000 mg/dag; 18.42 µg/ml bij 1600 mg/dag + erta 1000 mg/dag 1.04 µg/ml bij 2000 mg/dag + erta 1000 mg/dag. Na staken ertapenem langzame toename spiegels.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1D   |
| Llinares Tello F.<br>Farm Hosp 2003;27:258-63.<br>Spanish.      | valproïnezuur +<br>imipenem  | ↓ valproïnezuurspiegel na toevoeging imipenem bij man (28, 45 kg). Plasmaconcentratie 44 µg/ml bij valproïnezuur 500 mg 4 dd via PEG-sonde; 24 µg/ml bij valproïnezuur 1000 mg/dag + imipenem 1000 mg 3 dd (dag 4 na start imipenem); 33 µg/ml bij valproïnezuur 1000 mg/dag + imipenem 500 mg 3 dd (dag 11 na start imipenem).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1D   |

|              |                             |                                                                                                                                                    |      |
|--------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| SPC Depakine | valproïnezuur + carbapenems | afname in de concentratie van valproïnezuur in bloed is gemeld bij met carbapenems: 60-100% lagere valproïnezuurconcentraties binnen ong. 2 dagen. | 1-2D |
|--------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|

| Overig             | Stof                                | Effect                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SPC Depakine       | valproïnezuur + carbapenems         | vanwege de snelle start en de hoge mate van de afname wordt combinatie met carbapenems niet hanteerbaar geacht en daarom afgeraden bij patiënten die gestabiliseerd zijn op valproïnezuur.                                                                 |
| SPC Invanz, Tienem | valproïnezuur + ertapenem, imipenem | bij combinatie van valproïnezuur en carbapenems zijn verlagingen van valproïnezuur tot onder het therapeutische bereik gemeld. Combinatie met valproïnezuur/valproaat niet aanbevolen; overweeg alternatieve antibacteriële of anticonvulsieve therapieën. |

### Opmerkingen

Stockley: enorme afname VPZ, met convulsies als gevolg; 3,5 pagina's met tabellen van case reports. Evidence is extensive, DDI established and of clinical importance. Vermijd carbapenems (gezien grote afname VPZ, en snel intredend effect, en niet altijd te managen met dosisverhoging VPZ). Mechanisme: niet duidelijk, veel discussie.

Hansten: if possible, consider an alternative antibiotic; or monitor valproic acid concentrations.

Doripenem: geschrapt per 2015, vervallen uit Informatorium.

|                      |  |
|----------------------|--|
| Risicofactoren       |  |
| Mitigerende factoren |  |

|                  | Interactie | Actie | Datum |
|------------------|------------|-------|-------|
| Beslissing WG IA | zie A      |       |       |

# Toepassing Carbapenem als antidotum

C

VPA= Valproic acid

| Onderbouwend                                                                                                                                                  | stof                    | Effect                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Thomas C.<br>Am J Emerg Med<br>2020;38:690.e1-690.e2.<br>doi:<br>10.1016/j.ajem.2019.09.011.                                                                  | ertapenem,<br>meropenem | casus: vrouw (42) heeft overdosis divalproex natrium (ER 500 mg tablet) genomen, waarschijnlijk 26 g; bij opname spiegel VPA 134 µg/mL; behandeling met actieve kool en ertapenem iv 1 g (to co-manage elevated VPA level and possible pneumonia); na 4 uur eerst nog ↑ VPA (146 µg/mL) maar daarna afname naar 101 µg/mL na 12 uur; piek VPA 19 uur na opname 224 µg/mL (nawerking preparaat mga); vervolgens omgezet naar meropenem 2 g elke 8 uur: binnen 24 uur VPA naar therapeutisch niveau (90 µg/mL); binnen 72 uur VPA subtherapeutisch; op opnamedag 4 switch naar ampicilline/sulbactam en herstart VPA.   | 2D |
| Khobrani MA.<br>J Clin Pharm Ther<br>2018;43:723-5.<br>doi: 10.1111/jcpt.12705.                                                                               | meropenem               | casus: an intubated, unresponsive patient arrived via emergency medical services after overdose VPA. Meropenem was prescribed for a suspected pneumonia and to take advantage of the VPA interaction. We observed a 56% decline in half-life with short-term meropenem dosing and an improvement in mental status shortly after administration.                                                                                                                                                                                                                                                                       | 2D |
| Muñoz-Pichuante D.<br>Drug Metab Pers Ther 2020<br>Jun 30;35(2):j/dmdi.2020.<br>35.issue-2/dmpt-2019-0028/dmpt-2019-0028.xml.<br>doi: 10.1515/dmpt-2019-0028. | meropenem               | casus: overdose VPA. Meropenem was prescribed for significant elevated VPA serum concentration (SC). An important decline in SC was observed with short-term meropenem dosing, and an improvement in mental status occurred shortly after administration. Conclusions: carbapenem therapy has the potential to be used as last line strategy in the management of severe VPA overdose in patients where SC represent a significant risk of toxicity and clinical symptoms suggest difficulty managing the patient.                                                                                                    | 2D |
| Dreucean D.<br>Am J Emerg Med<br>2019;37:2120.e5-2120.e7.<br>doi:<br>10.1016/j.ajem.2019.158426.                                                              | meropenem               | casus: overdose VPA. She received a loading dose of levocarnitine. She developed altered mental status, and a repeat VPA level yielded a result of 278 µg/mL. She was given meropenem 1 g and her subsequent VPA level was 193 µg/mL. Appr. 8 h after the initial dose, another 1 g of meropenem was administered. Additionally, she received levocarnitine. A repeat VPA level returned at 62 µg/mL. Auteurs: carbapenem antibiotics inhibit acylpeptide hydrolase in the gastrointestinal tract. Inhibition of this enzyme prevents the reabsorption of metabolized VPA and therefore causes increased elimination. | 2D |

| Overig                                                                                                                                                                                                                         | Stof                        | Effect                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Clinical Trials.gov: Antidote for Valproic Acid Toxicity: a New Indication for Meropenem Antibiotic.<br/> <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04671589">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04671589</a></p> | meropenem                   | <p>ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04671589<br/> Status april 2022: Not yet recruiting (staat sinds dec. 2020 zo op site)<br/> Regime: meropenem iv 1 g every 8 hours together with standard care vs placebo; patients with VPA toxicity will be included if aged 18 years or more.<br/> Evaluate serum Valproic acid concentrations<br/> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04671589</p> <div> Recruitment Status ⓘ : Not yet recruiting<br/> First Posted ⓘ : December 17, 2020<br/> Last Update Posted ⓘ : December 17, 2020 </div> |
| <p>Toxicologie.org<br/> Valproïnezuur<br/> <a href="https://toxicologie.org/valproïnezuur">https://toxicologie.org/valproïnezuur</a><br/> versie 27 maart 2017</p>                                                             | valproïnezuur + carbapenems | carbapenems niet. noemt optie carbapenems (nog) niet.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

### Opmerkingen

Werkgroep Interacties & MFB's 13-10-22: toepassing carbapenem als antidotum VPZ-intoxicatie (zie C): komt niet in advies, wel benoemen in Achtergrondtekst. Deze toepassing komt zelden voor, is experimenteel, en geeft in alle andere gevallen vooral verwarring.