

Onderbouwend	Stof	Effect	Code																																				
Antoniou T. Arch Intern Med 2010;170:1045-9.	cotrimoxazol + RAAS-remmers	<p>cases: opname wegens hyperkaliëmie binnen 14 dagen na start antibioticum vanwege urineweg-infectie, bij patiënten ≥ 66 jaar op een RAAS-remmer voor elke case bij voorkeur 4 controles, gematched op geslacht, leeftijd en nierziekte</p> <p>ziekenhuisopname binnen 14 dagen</p> <table border="0"> <tr> <td></td> <td>cases = 367</td> <td>controles = 1417</td> </tr> <tr> <td>cotrimoxazol</td> <td>204 (55.6%)</td> <td>323 (22.8%)</td> </tr> <tr> <td>norfloxacin</td> <td>20 (5.4%)</td> <td>163 (11.5%)</td> </tr> <tr> <td>ciprofloxacine</td> <td>76 (20.7%)</td> <td>413 (29.1%)</td> </tr> <tr> <td>nitrofurantoin</td> <td>18 (4.9%)</td> <td>129 (9.1%)</td> </tr> <tr> <td>amoxicilline</td> <td>49 (13.4%)</td> <td>389 (27.5%)</td> </tr> </table> <p>population-based, nested case-control studie over periode van 14 jaar; van de cases gebruikte > 50% cotrimoxazol</p> <p>Secundaire analyse: opname binnen 7dagen</p> <table border="0"> <tr> <td></td> <td>cases = 213</td> <td>controles = 809</td> </tr> <tr> <td>cotrimoxazol</td> <td>112 (52.6%)</td> <td>143 (17.7%)</td> </tr> <tr> <td>norfloxacin</td> <td>8 (3.8%)</td> <td>96 (11.9%)</td> </tr> <tr> <td>ciprofloxacine</td> <td>52 (24.4%)</td> <td>222 (27.4%)</td> </tr> <tr> <td>nitrofurantoin</td> <td>10 (4.7%)</td> <td>90 (11.1%)</td> </tr> <tr> <td>amoxicilline</td> <td>31 (14.6%)</td> <td>258 (31.9%)</td> </tr> </table>		cases = 367	controles = 1417	cotrimoxazol	204 (55.6%)	323 (22.8%)	norfloxacin	20 (5.4%)	163 (11.5%)	ciprofloxacine	76 (20.7%)	413 (29.1%)	nitrofurantoin	18 (4.9%)	129 (9.1%)	amoxicilline	49 (13.4%)	389 (27.5%)		cases = 213	controles = 809	cotrimoxazol	112 (52.6%)	143 (17.7%)	norfloxacin	8 (3.8%)	96 (11.9%)	ciprofloxacine	52 (24.4%)	222 (27.4%)	nitrofurantoin	10 (4.7%)	90 (11.1%)	amoxicilline	31 (14.6%)	258 (31.9%)	3E
	cases = 367	controles = 1417																																					
cotrimoxazol	204 (55.6%)	323 (22.8%)																																					
norfloxacin	20 (5.4%)	163 (11.5%)																																					
ciprofloxacine	76 (20.7%)	413 (29.1%)																																					
nitrofurantoin	18 (4.9%)	129 (9.1%)																																					
amoxicilline	49 (13.4%)	389 (27.5%)																																					
	cases = 213	controles = 809																																					
cotrimoxazol	112 (52.6%)	143 (17.7%)																																					
norfloxacin	8 (3.8%)	96 (11.9%)																																					
ciprofloxacine	52 (24.4%)	222 (27.4%)																																					
nitrofurantoin	10 (4.7%)	90 (11.1%)																																					
amoxicilline	31 (14.6%)	258 (31.9%)																																					
Thomas R.J. Ann Pharmacother 1996;30:413-4.	cotrimoxazol + quinapril	<p>hyperkaliëmie (7.0-7.4 mEq/l) en nierfalen (MDRD 20 ml/min) na beëindigen 20-daagse kuur cotrimoxazol (sterkte niet vermeld) 2dd vanwege acute pyelonefritis bij man (74) sinds 3 jaar op quinapril 20 mg/dag; ECG toonde geen symptomen horend bij hyperK;</p> <p>na ondersteunende behandeling en staken beide middelen herstel in 36 uur, serumK naar 3.8-4 mEq/l</p>	1E																																				
Bugge JF. J Intern Med 1996;240:249-52	cotrimoxazol + enalapril	<p>hyperkaliëmie (van 4.8 naar 6.8 mmol/l), 9 dagen na start cotrimoxazol (20/100 mg/kg/dag) vanwege infectie met pneumocystis carinii en stafylococcus aureus bij vrouw (40) op enalapril 30 mg/dag. MDRD 24-20 ml/min, longtransplantatie 1 jaar eerder. Intubatie en mechanische beademing was nodig. 12 uur na ondersteunende behandeling en staken beide middelen serumkalium 4.6 mmol/l; herstel na 1 week. Patiënte overleed 5 weken later door septische shock en multi orgaanfalen.</p> <p>Auteurs: mogelijk heeft matig verminderde nierfunctie meegespeeld. Levensbedreigende hyperK (> 6 mmol/l) treedt op bij ong.10% van aidspatiënten die high dose cotrimoxazol wegens pcp krijgen.</p>	1D																																				

CTCAE	1 = B	2 = C	3 = D	4 = E	5 = F
hyperkaliëmie	>ULN-5.5 mmol/l	5.5-6 mmol/l	6-7 mmol/l	> 7 mmol/l	dood

Overig	Stof	Effect
SPC Bactrimel	cotrimoxazol	bij combi met kaliumsparende diuretica (amiloride, triamteren) rekening houden met verhoogd risico op hyperK

Opmerkingen

Werkgroep Interacties & MFB's 16-2-2023: kaliumzouten toevoegen, want verhogen ook de kaliumspiegel.

+ interactie verijnd tot MFB, besluiten:

1e lijn: Kaliumspiegel tot 13 maanden wordt als recent gezien. Bij een stabiele CVRM-patiënt kan een bekende kaliumspiegel worden gebruikt.

Geen controle na 13 maanden opnemen in verfijning; niet controleren op standaard controles.

Bij start trimethoprim of cotrimoxazol:

- Recente spiegel bekend:
 - o > 5.0 mmol/l: vermijd combinatie
 - o > 4.5 mmol/l: heroverweeg combinatie. Volgens NHG-Standaard CVRM moet binnen 2 weken (opnieuw) worden geprikt bij een kaliumspiegel > 4.5 mmol/l. Daarom het advies: controleer op korte termijn (2-7 dagen) de kaliumspiegel afhankelijk van de lengte van de kuur. Bij een korte kuur wil je zo snel mogelijk prikken om de waarde voor het einde van de kuur binnen te hebben. Bij een langere kuur kan iets later worden geprikt.
 - o ≤ 4.5 mmol/l: trimethoprim kan worden gestart
 - kuur t/m 7 dagen: geen actie. De NHG-Standaard CVRM adviseert om pas na 2 weken de kaliumspiegel te controleren. Hierdoor ook minder kaliumbepalingen.
 - kuur > 7 dagen: prik op dag 2-7. Bij langere kuren groter risico op hyperkaliëmie.
- Geen (recente) spiegel bekend: heroverweeg combinatie; als toch wordt gestart: controleer op korte termijn (2-7 dagen) de kaliumspiegel afhankelijk van de lengte van de kuur.
- Apotheek: ook signaal bij gebruik van 3 kaliumverhogende middelen uit de groepen ACE-remmer, AT-II-antagonist, K-zout, aldosteronantagonisten, k-sparende diuretica, trimethoprim naast elkaar, om na te gaan of dit wel de bedoeling is.

Bij start k-sparend diureticum/raas-remmer/K-zout:

- Arts: geen signaal, controle K-spiegel volgt uit NHG-Standaard CVRM.
- Apotheek: wel signaal, om na te kunnen gaan of een prikafpraak is gemaakt.

In de flow zijn de opvolgende vragen *Trimethoprim de trigger?* en *Gebruiksduur trimethoprim (terugkijkend) ≥ 7 dagen?* om technische redenen toegevoegd. De volgende situaties worden hiermee ondervangen:

- Patiënt heeft afgelopen 12 maanden al eerder een kuur trimethoprim of cotrimoxazol gehad en krijgt nu opnieuw een kuur voorgeschreven.
De vraag *Start gebruik trigger?* kijkt 12 maanden terug om te bepalen of het om start van het triggerende middel gaat. Als de patiënt in het afgelopen jaar het middel al een keer heeft gebruikt is het antwoord op die vraag Nee. Bij middelen die chronisch worden gebruikt gaat dat goed, maar bij kuren niet. Met de extra vragen komt ook bij een tweede of derde kuur binnen een jaar een signaal op.
- Patiënt krijgt een vervolkuur, die de totale kuurduur langer maakt dan 7 dagen.

2e lijn: Na 3 dagen loopt vervolg MFB 7025: kalium controle na 3 dagen, om te controleren of K-spiegel in de tussentijd is gecontroleerd.

- Als beide middelen in de tussentijd gestopt zijn → geen signaal (besluit werkgroep 4-7-2022)
- Als 1 van beide gestopt is/beide in gebruik zijn → wel signaal (besluit werkgroep 4-7-2022)
- K-spiegel > 72 uur oud → Advies: controleer kalium

WFG 29-1-2013: opnieuw naar advies gekeken nav opmerkingen vanuit praktijk:

- controle K-spiegel aanpassen naar 'binnen 1 week' (was 2 weken). Richtlijn CVRM: controle 10-14 dagen na start RAAS-remmer; bij acute verstoring ook meten. Volgens de WFG kun je gebruik van trimethoprim interpreteren als 'acute verstoring' want patiënt is dan ziek.
- geen onderscheid maken naar jonger/ouder dan 65 jaar ook al lijkt het risico groter bij 66+ (Antoniou 2010 secundaire analyse). We volgen Richtlijn CVRM.
- een alternatief zoeken voor trimethoprim is geen optie, want mogelijke alternatieven bieden weer andere problemen zeker bij ouderen (nierfunctie)

WFG 8-5-2012: grenzen voor kalium in plasma zijn vastgesteld op 3.5-5.0 voor de eerste lijn en 3.0-5.5 mmol/l voor de tweede lijn, alsmede bepalen binnen 2 weken door MFB-expertgroep (17-4-2012).

Stockley: Clinical examples of this interaction seem to be few, but the possibility of hyperkalaemia with either trimethoprim or ACE inhibitors alone, particular with other factors such as renal impairment is well documented. Thus it may be prudent to monitor potassium levels, if this combination is used.

SPC Trimethoprim, Captopril, Renitec, Coversyl, Cozaar: noemen interactie niet.

Risicofactoren	nierfalen, ouderen, intercurrente ziekte, verslechterend hartfalen, diabetes, comedatie die ook hyperK geeft
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	16 februari 2023

Trimethoprim + Kaliumspaarders

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code												
Antoniou T. BMJ 2011;343:d5228.	trimethoprim + spironolacton	cases: hyperkaliëmie binnen 14 dagen na start antibioticum vanwege urineweginfectie, bij patiënten ≥ 66 jaar, die chronisch spironolacton gebruikten voor elke case minstens 1 controle, gematched op geslacht, leeftijd en nierziekte <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> cases = 248 controles = 783 </div> <table style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td>cotrimoxazol</td> <td>161 (65%)</td> <td>162 (21%)</td> </tr> <tr> <td>nitrofurantoinë</td> <td>34 (14%)</td> <td>159 (20%)</td> </tr> <tr> <td>norfloxacin</td> <td>17 (7%)</td> <td>137 (17%)</td> </tr> <tr> <td>amoxicilline</td> <td>36 (15%)</td> <td>325 (42%)</td> </tr> </table> population-based, nested case-control studie over periode van 18 jaar	cotrimoxazol	161 (65%)	162 (21%)	nitrofurantoinë	34 (14%)	159 (20%)	norfloxacin	17 (7%)	137 (17%)	amoxicilline	36 (15%)	325 (42%)	3E
cotrimoxazol	161 (65%)	162 (21%)													
nitrofurantoinë	34 (14%)	159 (20%)													
norfloxacin	17 (7%)	137 (17%)													
amoxicilline	36 (15%)	325 (42%)													

Overig	Stof	Effect
SPC Bactrimel	trimethoprim + spironolacton/ amiloride	bij gelijktijdig gebruik van trimethoprim en kaliumsparende diuretica zoals amiloride en triamteren, dient rekening te worden gehouden met een verhoogd risico op hyperkaliëmie
SPC Inspra	trimethoprim + eplerenon	gelijktijdige toediening van trimethoprim en eplerenon verhoogt het risico van hyperkaliëmie. De kaliumspiegel en de nierfunctie dienen gecontroleerd te worden, in het bijzonder bij patiënten met een nierfunctiestoornis en bij ouderen.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties & MFB's 16-2-2023: kaliumzouten toevoegen, want verhogen ook de kaliumspiegel.

+ interactie verijnd tot MFB, besluiten:

1e lijn: Kaliumspiegel tot 13 maanden wordt als recent gezien. Bij een stabiele CVRM-patiënt kan een bekende kaliumspiegel worden gebruikt.

Geen controle na 13 maanden opnemen in verfijning; niet controleren op standaard controles.

Bij start trimethoprim of cotrimoxazol:

- Recente spiegel bekend:
 - o > 5.0 mmol/l: vermijd combinatie
 - o > 4.5 mmol/l: heroverweeg combinatie. Volgens NHG-Standaard CVRM moet binnen 2 weken (opnieuw) worden geprikt bij een kaliumspiegel > 4.5 mmol/l. Daarom het advies: controleer op korte termijn (2-7 dagen) de kaliumspiegel afhankelijk van de lengte van de kuur. Bij een korte kuur wil je zo snel mogelijk prikken om de waarde voor het einde van de kuur binnen te hebben. Bij een langere kuur kan iets later worden geprikt.
 - o ≤ 4.5 mmol/l: trimethoprim kan worden gestart
 - kuur t/m 7 dagen: geen actie. De NHG-Standaard CVRM adviseert om pas na 2 weken de kaliumspiegel te controleren. Hierdoor ook minder kaliumbepalingen.
 - kuur > 7 dagen: prik op dag 2-7. Bij langere kuren groter risico op hyperkaliëmie.
- Geen (recente) spiegel bekend: heroverweeg combinatie; als toch wordt gestart: controleer op korte termijn (2-7 dagen) de kaliumspiegel afhankelijk van de lengte van de kuur.
- Apotheek: ook signaal bij gebruik van 3 kaliumverhogende middelen uit de groepen ACE-remmer, AT-II-antagonist, K-zout, aldosteronantagonisten, k-sparende diuretica, trimethoprim naast elkaar, om na te gaan of dit wel de bedoeling is.

Bij start k-sparend diureticum/raas-remmer/K-zout:

- Arts: geen signaal, controle K-spiegel volgt uit NHG-Standaard CVRM.
- Apotheek: wel signaal, om na te kunnen gaan of een prikafspraak is gemaakt.

In de flow zijn de opvolgende vragen *Trimethoprim de trigger?* en *Gebruiksduur trimethoprim (terugkijkend) ≥ 7 dagen?* om technische redenen toegevoegd. De volgende situaties worden hiermee ondervangen:

- Patiënt heeft afgelopen 12 maanden al eerder een kuur trimethoprim of cotrimoxazol gehad en krijgt nu opnieuw een kuur voorgeschreven.
De vraag *Start gebruik trigger?* kijkt 12 maanden terug om te bepalen of het om start van het triggerende middel gaat. Als de patiënt in het afgelopen jaar het middel al een keer heeft gebruikt is het antwoord op die vraag Nee. Bij middelen die chronisch worden gebruikt gaat dat goed, maar bij kuren niet. Met de extra vragen komt ook bij een tweede of derde kuur binnen een jaar een signaal op.
- Patiënt krijgt een vervolkuur, die de totale kuurduur langer maakt dan 7 dagen.

2e lijn: Na 3 dagen loopt vervolg MFB 7025: kalium controle na 3 dagen, om te controleren of K-spiegel in de tussentijd is gecontroleerd.

- Als beide middelen in de tussentijd gestopt zijn \rightarrow geen signaal (besluit werkgroep 4-7-2022)

- Als 1 van beide gestopt is/beide in gebruik zijn → wel signaal (besluit werkgroep 4-7-2022)
- K-spiegel > 72 uur oud → Advies: controleer kalium

WFG 3-4-2018: ook de andere K-sparende diuretica koppelen ipv alleen spironolacton (dus +eplerenon, triamteren en amiloride) op basis van werkingsmechanisme. Kaliumsparende diuretica: enkelvoudige preparaten alsmede combinatiepreparaten met thiazides (deze worden beschouwd als zijnde K-sparend; zijn destijds ook al gekoppeld aan de interactie met RAAS-remmers of met Kaliumzouten).

WFG 29-1-2013: opnieuw naar advies gekeken nav opmerkingen vanuit praktijk:

- controle K-spiegel aanpassen naar 'binnen 1 week' (was 2 weken). Richtlijn CVRM: controle 10-14 dagen na start RAAS-remmer; bij acute verstoring ook meten. Volgens de WFG kun je gebruik van trimethoprim interpreteren als 'acute verstoring' want patiënt is dan ziek.
- geen onderscheid maken naar jonger/ouder dan 65 jaar ook al lijkt het risico groter bij 66+ (Antoniou 2010 secundaire analyse). We volgen Richtlijn CVRM.
- een alternatief zoeken voor trimethoprim is geen optie, want mogelijke alternatieven bieden weer andere problemen zeker bij ouderen (nierfunctie).

WFG 8-5-2012: grenzen voor kalium in plasma zijn vastgesteld op 3.5-5.0 voor de eerste lijn en 3.0-5.5 mmol/l voor de tweede lijn, alsmede bepalen binnen 2 weken door MFB-expertgroep (17-4-2012).

WFG 1-11-2011: alleen spironolacton koppelen, niet andere kaliumsparende diuretica. Ook niet kaliumzouten koppelen.

PubMed: niets gevonden voor trimethoprim + amiloride, eplerenon, triamteren.

SPC Trimethoprim: noemt kaliumsparende diuretica niet.

SPC Amiloride, Triamteren, Spironolacton: noemen trimethoprim niet.

Risicofactoren	als A
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als A		