

## LET OP!

Van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb kregen wij deze maand de volgende informatie over bijwerkingen.

### Verhoging lithiumconcentratie bij gelijktijdig gebruik met rofecoxib

Rofecoxib is een cyclo-oxygenase (COX)-2-specifiek NSAID dat is geregistreerd voor '*de symptomatische behandeling van artrose en van reumatoïde artritis bij volwassenen*'.<sup>1</sup> Frequent voorkomende bijwerkingen zijn gastro-intestinale klachten, duizeligheid, hoofdpijn, hypertensie, verlaging van de hematocriet en stijging van de leverenzymwaarden.<sup>1</sup>

Lithiumzouten zijn geregistreerd voor '*de behandeling van de manische fase van een bipolaire stoornis, ter voorkoming van zowel de manische als de depressieve fase van een bipolaire stoornis en ter voorkoming van recidiverende unipolaire depressieve episodes*'.<sup>3</sup> Lithium heeft een smalle therapeutische breedte. Bij gebruik komen bijwerkingen veel voor, maar deze zijn meestal licht van aard en dosisafhankelijk.<sup>3</sup> De onderhoudsdosering wordt daarom ingesteld op geleide van de plasmaconcentratie. Bij profylactisch gebruik van lithium is de gewenste concentratie 0,6-0,8 mmol/l. Bij onacceptabele bijwerkingen dient de dosis te worden verlaagd tot minimaal 0,4 mmol/l.<sup>2</sup> Lithiumintoxicaties worden onder meer gekenmerkt door maag-darmstoornissen, zoals misselijkheid en braken, en neurologische bijwerkingen, zoals tremor. Chronische intoxicaties kunnen leiden tot irreversibele gevolgen, zoals nierbeschadiging en neurologische afwijkingen.<sup>2</sup>

Een aantal geneesmiddelen, waaronder de niet-selectieve NSAID's, vertoont een interactie met lithium met verhoging van de lithiumconcentratie als gevolg.<sup>1 2 7</sup> NSAID's remmen de renale prostaglandinesynthese, waardoor de glomerulaire filtratiesnelheid afneemt. Hierdoor daalt de renale klaring van lithium.<sup>6 7</sup>

Experimentele en klinische bevindingen suggereren dat deze bijwerking ook is te verwachten bij de COX-2 selectieve NSAID's, zoals rofecoxib en celecoxib.<sup>7</sup> In de productinformatie van rofecoxib wordt reeds aangegeven dat er van rofecoxib meldingen zijn van verhoogde lithiumconcentraties in het bloedplasma.<sup>1</sup>

Recent ontving het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb de eerste melding van een stijging van de lithiumconcentratie na het starten met rofecoxib.

Een 61-jarige vrouw gebruikte lithiumcarbonaat (2 dd 300 mg), methotrexaat (1 maal per week 15 mg) en foliumzuur (1 dd 0,5 mg). De patiënte had gedurende een lange tijd een stabiele lithiumconcentratie van 0,5-0,6 mmol/l. In verband met reumatoïde artritis startte

zij met rofecoxib (1 dd 25 mg). Twee weken na de start met rofecoxib was de lithiumconcentratie gestegen naar 1,1 mmol/l. Na verlaging van de lithiumdosering naar 2 dd 200 mg daalde de lithiumconcentratie binnen vier maanden weer naar een stabiele waarden van 0,4-0,5 mmol/l.

In de literatuur is reeds eerder een ziektegeschiedenis gepubliceerd, waarin een stijging van de lithiumconcentratie bij gelijktijdig gebruik van lithium en rofecoxib wordt beschreven.<sup>4</sup> Ook een dergelijke interactie tussen lithium en celecoxib is reeds eerder beschreven.<sup>5 6</sup>

Deze casus maakt duidelijk dat het toevoegen van rofecoxib aan een bestaande behandeling met lithium in de praktijk kan leiden tot een klinisch relevante interactie.

**1.** IB-tekst Vioxx® via: [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl), geneesmiddeleninformatiebank. **2.** IB-tekst Lithiumcarbonaat via: [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl), Geneesmiddeleninformatiebank. **3.** Informatorium Medicamentorum. 's-Gravenhage: WINAp/ KNMP, 2003. **4.** Lundmark J, et al. A possible interaction between lithium and rofecoxib. Br J Clin Pharmacol 2002; 53: 403-410. **5.** Gunja N, et al. Lithium toxicity: a potential interaction with celecoxib. Intern Med J 2002; 32: 494. **6.** Slordal L, et al. A life-threatening interaction between lithium and celecoxib. Br J Clin Pharmacol 2003; 55: 414. **7.** Stockley IH. Drug Interactions (5<sup>th</sup> ed.). London: The Pharmaceutical Press, 2001: 587.

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

U wordt verzocht bijwerkingen te melden aan het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Meldingsformulieren kunt u vinden in het Farmacotherapeutisch Kompas en op [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).