

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Tucker RM. Clin Infect Dis 1992;14:165-74.	itraconazol + rifampicine	therapiefalen bij 4 van 12 patiënten; spiegel itraconazol verwaarloosbaar laag	4D
Blomley M. Lancet 1990;336:1255. (letter to editor)	itraconazol + rifampicine	spiegel itraconazol verwaarloosbaar laag (0.011 mg/l) bij patiënt sinds 8 weken op rifampicine; dosisverdubbeling itraconazol gaf iets verbetering. Na staken rifampicine en herstart itraconazol: klinische verbetering.	1-2D
Drayton J. Clin Infect Dis 1994;18:266. (letter to editor)	itraconazol + rifampicine	spiegel itraconazol verwaarloosbaar laag/niet detecteerbaar bij HIV-patiënt op rifampicine. Na staken rifampicine meetbare spiegels en klinische verbetering.	1-2D
Hecht FM. J Acquir ImmuneDeficSyndr Hum Retrovirol 1997;16:100-7.	itraconazol + rifampicine	relaps van histoplasmose en afname spiegel itraconazol (van 1.1 u/ml naar ondetecteerbaar), 13 weken na start rifampicine bij HIV-patiënt. Studie met 46 HIV-patiënten naar effect itraconazol bij histoplasmose. Een andere patiënt had ook relaps, maar dit kwam door therapieontrouw (gebruikte geen rifampicine).	1D
Jaruratanasirikul S. Eur J ClinPharmacol 1998;54:155-8.	itraconazol + rifampicine	ondetecteerbare levels itraconazol door rifampicine bij allen, behalve bij 1 vrijwilliger. AUC afname met 88% (3.28 vs 0.39 ug*h/ml) bij vrijwilligers en 64% (1.07 vs 0.38 ug*h/ml) bij patiënten. Regime: itraconazol 200 mg 1x op dag 1 en 15; rifampicine 600 mg 1dd op dag 2-15; 6 vrijwilligers en 3 AIDS patiënten. Detectielimiet itraconazol 16 ng/ml.	3D
Engelhard D. N Engl J Med 1984;311:1681-3.	ketoconazol + rifampicine	kind (1.5-2j) op rifampicine+INH: geen respons op ketoconazol 5 mg/kg/dag, iets op 10 mg/kg/dag; na staken rif/INH snelle respons op ketoconazol Maanden later herintroductie rifampicine/INH, spiegels ketoconazol 10 mg/kg/dag gemeten: 12.5 ug/ml (alleen), 3.7 ug/ml (tegelijk met rif), 3.2 ug/ml (rif 12h interval), <1 ug/ml (tegelijk met rif/INH), 1.9 ug/ml (rif/INH 12h interval).	2D
Doble N. J AntimicrobChemother 1988;21:633-5.	ketoconazol + rifampicine	afname Cmax en AUC ketoconazol van 8.9 naar 1.65 mg/l.h bij 6 vrijwilligers; afname AUC rifampicine van 117 naar 96 mg/l.h	3D
Meunier F. Eur J ClinMicrobiol 1986;5:103-9.	ketoconazol + rifampicine	afname spiegel ketoconazol (van 7.7 naar 5.3 ug/ml na 1.5h; van 7.4 naar 2.3 ug/ml na 3h; van 3.3 naar 0 ug/ml na 6h). Regime: ketoconazol 600 mg + rifampicine 600 mg op dag 1, rifampicine 600 mg op dag 2, ketoconazol 600 mg op dag 3; 5 vrijwilligers.	2D

Overig	Stof	Effect
www.fungalpharmacology.org. Geraadpleegd 29-6-2015.	itraconazol + rifampicine	Coadministration is not recommended. Carefully monitor for signs and symptoms of breakthrough infection when rifampicin is initiated/dose increased and assess itraconazole plasma concentrations to ensure antifungal efficacy. → GIC: klopt met huidig advies. Ketoconazol: niet op deze site.

**Opmerkingen**

Werkgroep Interacties 5-10-23: afname azol = ernstscore D (in verleden ook wel als A gescoord, soms als D).

Stockley: established and clinically important (itraconazol), "appears to be established and clinically important" (ketoconazol). Monitoren igv combinatie (fabrikanten ontraden).

PubMed juni 2015: geen extra informatie.

Projectgroep 15-1-02: rifabutine niet koppelen als inductor want weinig bewijs, hypericum ook niet.  
NB. Er is inmiddels Rifabutine + CYP3A4-remmers (IA 5274).

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	<b>Interactie</b>	<b>Actie</b>	<b>Datum</b>
Beslissing WFG	Ja	Ja	26 juni 2018

# Fluconazol + Rifampicine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Panomvana Na Ayudhya. Clin Pharmacokinet 2004;43: 725-2.	fluconazol +rifampicine	toename totale klaring fluconazol met 30%; afname AUC met 22% (386 vs 299 mg*h/l) en Cmax met 17% (19 vs 15,7 mg/l); geen verschil in de mate van snelheid waarmee cerebrospinale vochtkeuken negatief werden. Regime: fluconazol 400 mg/dag gedurende 14 dagen gevolgd door 200 mg/dag (groep 1) of rifampicine 600 mg/dag gedurende ten minste 2 weken plus fluconazol 400 mg/dag gedurende 14 dagen gevolgd door 200 mg/dag (groep 2). 40 Thaise AIDS patiënten met cryptococcal meningitis die naast fluconazol behandeld zijn met amfotericine 0,7 mg/kg/dag ged. 14 dagen. Twintig van deze patiënten werden ten minste 2 weken behandeld met rifampicine voor tuberculose. Auteurs: bij ernstige infectie moet de dosering van fluconazol verhoogd worden met 30%, zeker bij dosering van 200 mg/dag of lager. Bij 400 mg/dag + rifampicine blijft de fluconazolspiegel nog boven MIC. Dit is niet het geval bij 200 mg/dag + rifampicine.	3D
Apseloff MD. J Clin Pharmacol 1991;31:358-1.	fluconazol + rifampicine	afname AUC met 23% en afname t1/2 fluconazol met 19%. Geen significant verschil in Cmax. rifampicine vs placebo AUC dag 1                   160 vs 152 ug*h/ml AUC dag 22                   124 vs 152 ug*h/ml Cmax dag 1                   3.27 vs 3.39 ug/ml Cmax dag 22                   3.21 vs 3.14 ug/ml t1/2 dag 1                   32.9 vs 31.7 h t1/2 dag 22                   26.3 vs 32.1 h Regime: fluconazol 200 mg op dag 1 en 22, rifampicine 600 mg/dag of placebo op dag 8 t/m 27; open-label , placebogecontroleerde, parallel studie met 16 gezonde vrijwilligers.	3D
Lazar D. Rev Infect Dis1990;12 Suppl 3:S327-33.	fluconazol + rifampicine	afname AUC met 23% (161 vs 124 mg*h/l) en lagere t1/2 fluconazol met 22% (32.9 vs. 26.3 h) en Regime: fluconazol 200 mg eenmalig op dag 1, na wash-out periode van 7 dagen start rifampicine 600 mg/dag (n=10) of placebo (n=8) gedurende 8-27 dagen, op dag 22 eenmalig fluconazol 200 mg; 18 gezonde vrijwilligers. Spiegels bepaald op dag 1 en 22. Auteur: bij combinatie met rifampicine dient de dosering van fluconazol aangepast te worden.	3D
Nicolau DP. Ann Pharmacother 1995;29:994-6.	fluconazol iv + rifampicine	Case-serie: 5 IC patiënten; 3 patiënten alleen fluconazol vs 2 patiënten fluconazol + rifampicine: afname AUC fluconazol met 52% (147.7 vs 76.4 mg*h/l) en toename totale klaring met 93% (1.36 vs 2.62 l/h). Regime: 1 patiënt rifampicine gedurende 9 dagen, daarna start fluconazol 200 mg/dag iv gedurende 5 dagen; bloedafname 48 uur na stop rifampicine; 1 patiënt start rifampicine 600 mg 2dd iv en fluconazol 100 mg 1dd iv tegelijk gedurende 2 dagen; bloedafname 7 dagen na stop rifampicine. Controle groep: 3 patiënten monotherapie fluconazol 100-200 mg iv gedurende 5-8 dagen. Auteur: verdubbel de dosering van fluconazol bij ernstige infecties.	1-2D

SPC Diflucan	fluconazol + rifampicine	afname AUC fluconazol met 25% en verkorting halfwaardetijd met 20%. Overweeg dosisverhoging fluconazol bij combinatie met rifampicine.	1D
--------------	--------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Overig	Stof	Effect
SPC Rifadin	fluconazol + rifampicine	combinatie met antimycotica (bijv. fluconazol) vereist een voorzorg bij gebruik door specifieke parameters te volgen of door klinische bewaking.
Coker RJ. BMJ 1990;301:818. (Letter to editor)	fluconazol + rifampicine	Case-serie (retrospectief): therapiefalen na start rifampicine; 3 aidspatiënten met cryptococcal meningitis behandeld met fluconazol 400 mg/dag. Wegens tuberculose start met oa rifampicine. Na enkele weken herinfectie/relaps met cryptococcon. #1: terugkeer neurologische symptomen cr.meningitis, 5 dagen na start rifampicine bij man op fluconazol 400 mg/dag; na 5 weken nog steeds cryptococcon aantoonbaar in CSF. Vóór start rifampicine goede respons op fluconazol (↓antigeen titer C neoformans). #2: terugkeer cr.meningitis 2 maanden na start rifampicine bij man al 3 maanden op fluconazol 100 mg/dag. Vóór start rifampicine behandeling met fluconazol 400 mg/dag en vervolgens onderhoudsdosering 100 mg/dag. #3: terugkeer cr.meningitis 5 maanden na start rifampicine bij man op fluconazol 400 mg/dag sinds 2 weken. Auteur: mogelijk interactie. Relapse rate cr.meningitis is sowieso hoog, ong. 50%. GIC: DIPS score = 3 interactie mogelijk. → WFG: niet onderbouwend, betreft onbehandelde aidspatiënten (anno 1990), bovendien tijdsverloop vreemd.
Fluconazole - Interaction with Rifampicin. <a href="http://www.fungalpharmacology.org">http://www.fungalpharmacology.org</a> . Geraadpleegd 29-6-2015.	rifampicine + fluconazol	Caution should be exercised upon coadministration of these drugs. Carefully monitor for signs and symptoms of breakthrough infection when rifampicin is initiated/dose increased. Monitor for increased toxicity of fluconazole when rifampicin is either discontinued/dose decreased.
Jaruratanasirikul S. J Antimicrob Chemother 1996;38:877-80.	rifampicine + fluconazol  effect andersom	geen afname AUC en Cmax van rifampicine door fluconazol. Regime: rifampicine 300 mg/dag gedurende 28 dagen, fluconazol 400 mg/dag werd op dag 14 t/m 28 gestart; 11 AIDS patiënten De Cmax, AUC werd op dag 14 en 28 bepaald. Auteur: geen dosisaanpassing nodig voor rifampicine bij combinatie met fluconazol.

### Opmerkingen

WFG 14-7-15: dosis 'blind' verhogen naar 400 mg/keer, en als het kan spiegel meten (dit kan gezien de grote therapeutische breedte van fluconazol, en beredeneerd vanuit de gedachte dat de afname AUC 25-50% is). Bij 1-malig fluconazol (bij fluor vaginalis) bij voorkeur lokaal behandelen, of dosis verdubbelen. Fungalpharmacology.org noemt 'Monitoren op symptomen van doorbraak van een infectie', maar dit is lastig bij dit type infecties. Bij Advies niet zetten 'vermijd de combinatie', want fluconazol penetreert juist goed en je houdt een spiegel. UMC Radboud monitort fluconazol, maar dat is meer in het kader van onderzoek dan dat fluconazol een kleine therapeutische breedte heeft.

Hansten: minimize risk. Rifabutine heeft geen interactie met fluconazol.

Stockley: appears to be established and of clinical importance. Ook al heeft rifampicine een klein effect op blootstelling aan fluconazol, er zijn cases van relaps. Monitoren en zo nodig dosis fluconazol verhogen.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	26 juni 2018