

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Witten J. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh) 1980;46:392-4.		9 patiënten en 2 vrijwilligers op allopurinol 200 mg 3dd gedurende 14 dagen, i.v. cyclofosfamide 25 mg 1x op dag 0 en dag 14: toename cytotoxische metabolieten cyclofosfamide met gem. 37.5%	3A
Yule SM. Br J Clin Pharmacol 1996;41:13-19.		kinetiekstudie cyclofosfamide bij 38 pediatrische patiënten; grote interindividuele variatie in alle kinetische parameters. 3 kinderen kregen tevens allopurinol 300 mg/m <sup>2</sup> /dag, voorafgaand aan beenmergtransplantatie: t <sup>1</sup> / <sub>2</sub> cyclofosfamide meer dan verdubbeld.	1-2A
Bagley CM. Cancer Res 1973;33:226-33.		kinetiekstudie cyclofosfamide bij 26 patiënten. Toename t <sup>1</sup> / <sub>2</sub> cyclofosfamide van 6.5 naar 8.1 uur bij 4 patiënten die vooraf allopurinol kregen. Geen wijziging in plasma-alkylerende activiteit en excretie in urine.	1-2A

Overig	Stof	Effect
Anoniem. JAMA 1974;227:1036-40.		Boston Collaborative Drug Surveillance Program: retrospectieve epidemiologische survey over 4 jaar, totaal 160 patiënten met neoplastische ziekten (geen leukemie) die 11 verschillende oncolytica gebruikten; 65 patiënten kregen ook allopurinol. Ernstige beenmergdepressie bij: 15 van 26 patiënten op cyclo+allo (57.5%), 7 van 39 patiënten op ander oncolyticum+allo (17.9%), 6 van 32 patiënten op alleen cyclofosfamide (18.8%) en 6 van 63 patiënten op ander oncolyticum (9.5%). Ernstige beenmergdepressie kwam vaker voor bij comediatie allopurinol. Auteurs: alleen voor cyclofosfamide was de verhoogde incidentie van beenmergdepressie overduidelijk, voor de andere oncolytica minder. → Werkgroep: het artikel kan confounders bevatten die het verschil in percentage opgetreden beenmergdepressie kunnen verklaren. Het artikel is vooral 'hypothese-genererend'. Daarom artikel niet meegenomen in de score.
Stolbach L. JAMA 1982;247:334-6.		studie bij patiënten met Hodgkin of non-Hodgkin lymfoom die 6 kuren chemotherapie krijgen met oa cyclofosfamide. Allopurinol is toegevoegd gedurende óf de eerste 3 kuren (37 patiënten) óf alle 6 de kuren (44 patiënten). Er werd geen verschil in nadir van WBC of plaatjes gevonden. Geen bevestiging gevonden dat allopurinol de toxiciteit verhoogt bij Hodgkin of non-Hodgkin lymfoom. → Werkgroep: deze studie moet gezien worden als zijnde de beste studie maar er wordt geen bevestiging gevonden (zou '-4' moeten scoren). Dit maakt interactie twijfelachtig.
SPC Endoxan		combinatie met allopurinol kan leiden tot een toename van de onderdrukking van de beenmergfunctie
SPC Zyloric		versterkte beenmergdepressie door cyclofosfamide en andere oncolytica in aanwezigheid van allopurinol is een enkele keer gemeld. Er zijn echter geen duidelijke aanwijzingen dat de toxische reactie op deze middelen wordt versterkt door allopurinol.

## Opmerkingen

Werkgroep: volgens de oncologen wordt deze combinatie voornamelijk klinisch toegepast, allopurinol is geregistreerd voor toepassing bij tumorlysesyndroom. Geen actie nodig want dosering cyclofosfamide zal niet worden aangepast en allopurinol wordt niet onthouden aan de patiënt.

Allopurinol is geregistreerd bij 'aandoeningen met een grote urinezuurproductie zoals neoplastische ziekten (vooral bij bloedbeeldafwijkingen, waarbij hoge spiegels ontstaan door de ziekte zelf of door de oncolytische behandeling).'

Stockley: interactie is niet met zekerheid vastgesteld, maar wees alert op cyclofosfamidetoxiciteit.

Hansten: minimize risk, wees alert op overmatig effect cyclofosfamide.

SPC Apurin: cyclofosfamide niet genoemd.

Mechanisme: niet duidelijk. Cyclofosfamide is inactief, wordt in lever omgezet in actieve metabolieten. Allopurinol verhoogt mogelijk de activiteit van betrokken enzymen. Of het remt hun verlies via de nieren.

Risicogroep	
-------------	--

	<b>Interactie</b>	<b>Actie</b>	<b>Datum</b>
Beslissing WG Onco IA	Ja	Nee	26 september 2006