

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Naef R. Respiration 2007;74:418-22. GIC: de 4 cases zijn waarschijnlijk beschreven in Schmid 2003.	fluticason inhalatie + itraconazol	spiegel fluticason zonder vs met itraconazol: 273 vs 701 pg/ml Regime: prospectieve studie, stabiele patiënten 1-7 jaar post longtransplantatie*, verdeeld over 2 groepen: zonder itraconazol (n=7) vs met itraconazol 100 mg 2dd** (n=10); beide groepen starten inhalatie fluticason 1 mg 2dd gedurende 14 dagen (powder disc inhaler). * op prednison 5-7.5 mg/dag, ciclosporine en mycofenolzuur ** target dalspiegel OH-itraconazol 1000 ng/ml Auteurs: in het verleden 4 cases van Cushing syndroom gezien, in de 6 jaar dat fluticasoninhalatie wordt gegeven aan patiënten ter reductie van systemische cortico's. Alle 4 kregen tevens itraconazol. Na longtransplantatie worden inhalatie cortico's vaak gecombineerd met itraconazol ter profylaxe tegen schimmelinfecties. Na inhalatie is bio.beschikbaarheid fluticason <1%.	3A
Woods DR. BMJ 2006;332;469-70.	fluticason inhalatie + itraconazol	symptomen Cushing syndroom (opgezwollen gezicht) 6 weken na start itraconazol 200 mg/dag bij man (55) met cystische fibrose op fluticason-inhalatie 1-1.5 mg 2dd gedurende 2 jaar. Symptomen verdwenen 6 maanden na staken itraconazol, klinisch nog wel onderdrukking hypothalamus-hypofyse-bijnierschors-as.	1D

Overig	Stof	Effect
Schmid C. Transplantation 2003;76:263-4.	fluticason inhalatie + itraconazol	Case serie van 8 patiënten na longtransplantatie, op fluticason-inhalatie, prednison oraal en oa ciclosporine. - bij 4 patiënten symptomen 'Cushing syndroom' enkele weken na start fluticason-inhalatie; al deze patiënten gebruikten tevens itraconazol. Symptomen verdwenen na stoppen fluticason. Deze 4 patiënten vertoonden eerder geen symptomen op high-dose prednison (zonder itraconazol). - van de 4 patiënten zonder symptomen gebruikten er 2 ook itraconazol. Auteurs: itraconazol remt het metabolisme, hierdoor zou fluticason systemisch beschikbaar kunnen worden. → WFG 2006: niet onderbouwend, symptoom kan gevolg van bijwerking zijn.
Parmar JS. Thorax 2002;57:749-50.	fluticason inhalatie + itraconazol	patiënt (28 met cystic fibrose) 2 maanden op fluticason inhalatie 250 µg/dag en itraconazol 200 mg 2dd; vanwege verstoorde leverfunctie itraconazol gestaakt. 1 maand na staken itraconazol adrenerge suppressie en secundair Cushing syndroom. Patiënt had hoge predose-spiegel fluticason van 112 pg/ml, AUC tevens 2x hoger dan verwacht na eenmalige toediening van fluticason inhalatie 250 µg. → WFG: niet onderbouwend want klachten pas 1 maand na staken itraconazol, niet duidelijk of klachten gevolg zijn van interactie of bijwerking fluticason; en AUC ong. 2x groter dan verwacht in een gezonde persoon; vergelijkbare gegevens bij andere CF-patiënten ontbreken.
SPC Trisporal	fluticason + itraconazol	voorzichtigheid geboden bij combinatie met glucocorticosteroiden, zoals fluticason, budesonide, dexamethason, metylprednisolon.

SPC Flixotide	fluticason inhalatie + itraconazol	er is bewijs voor ritonavir. Bij combinatie met andere sterke CYP3A4 remmers, zoals itraconazol, zou de systemische fluticasonpropionaat blootstelling (en risico systemische bijwerkingen) kunnen toenemen. Voorzichtigheid is geboden: vermijd zo mogelijk langdurig gebruik van zulke middelen.
SPC Flixonase	fluticason nasaal + itraconazol	enkel bewijs voor ritonavir (enorme toename Cmax en AUC). Andere CYP3A4-remmers produceren een verwaarloosbare (erytromycine) of marginale (ketoconazol) toename in systemische belasting met fluticasonpropionaat zonder merkbare afname van serum cortisol concentraties. Voorzichtigheid is geboden bij langdurig gebruik en in geval van sterke remmers (vanwege mogelijke verhoogde systemische belasting).
Daveluy A. Eur J Clin Pharmacol 2009;65:743-5.	fluticason inhalatie + itraconazol + ritonavir + verapamil + diltiazem	retrospectieve analyse van 46 cases van Cushing syndroom of adrenale insufficiëntie (AI) bij gebruik inhalatie cortico's, waarvan 15 mogelijk door een interactie - bij 4 werd fluticason+itraconazol gebruikt, 2x Cushing en 2x AI; dosis fluticason 500 ug/dag (1x) en 1000 ug/dag (3x) - bij 5 werd fluticason+rtv gebruikt, 5x Cushing, dosis fluticason 250 ug/dag (1x) 500 ug/dag (1x) en 1000 ug/dag (2x), 2000 ug/dag (1x) - bij 2 werd fluticason+verapamil gebruikt, 1x Cushing, 1x AI, dosis fluticason 1500 ug/dag (1x) of niet bekend - bij 1 werd fluticason+diltiazem gebruikt, 1x AI, dosis fluticason 1600 ug/dag (1x) Bij 3 ging het om budesonide, 2x icm itraconazol, 1x icm diltiazem. → WFG: niet onderbouwend voor interactie. Je weet niet hoe vaak Cushing voorkomt bij gebruik alleen fluticason.

Opmerkingen

WFG 2014: fluticason is een zeer sterk lokaal werkend corticosteroid. Bij inhalatie wordt een deel via het maagarmkanaal geabsorbeerd, maar door het first pass effect bereikt het vrijwel niet de systemische circulatie. Dit gebeurt echter wel bij combinatie met een CYP3A4-remmer doordat het first pass effect verdwijnt (wordt 100% geremd). Ad: kennelijk wordt het in deze longen beter (20x) opgenomen (273 pg/ml, zie studie Naef) dan bij gezonden (12 pg/ml, zie Flixonase), je zou dus juist moeten waarschuwen bij deze bijzondere longen. Alle preparaten koppelen, ongeacht de sterkte. Is ook bij nasaal gebruik gezien.

Bij advies schrappen "informeer de patiënt over mogelijke gevolgen, zoals vetstapeling in de nek, de romp en het gezicht (vollemaansgezicht) door een veranderde vetverdeling, amenorroe of overmatige haargroei. In dat geval moet de patiënt contact opnemen met de arts." Ontstaan Cushing gaat zo langzaam dat de patiënt heb zelf vaak niet merkt.

Er zijn geen gegevens over het effect van intermitterend gebruik van itraconazol.

Beclomethason noemen als alternatief. In de literatuur is 1 publicatie van een interactie met ritonavir.

Boyd SD ea. J Acquir Immune Defic Syndr 2013;63:355-61:

- geboost darunavir (DRV/rtv) verhoogt blootstelling 17-BMP (actieve metabooliet) niet, ritonavir alleen wel (factor 2) maar dat heeft geen klinische gevolgen. Geen bijnierschorssuppressie. Beclometason kan worden gecombineerd met geboost darunavir en waarschijnlijk ook andere met rtv-gebooste hiv-proteaseremmers.
- AUC ratio (dag 28:14) voor 17-BMP 0.93 (1) - 2.08 (2) - 0.89 (3); geen significant verschil in reductie serum cortisol.

→ GIC: bij hiv/hcv-interacties wordt beclometason geadviseerd als alternatief voor fluticason of budesonide.

Ritonavir wordt uitsluitend nog als booster toegepast, en dat is 'veilig' gebleken.

WFG 2006: slechts 1 "gewone patiënt" beschreven met itraconazol, verder zijn de meldingen van patiënten met hele bijzondere longen (transplantatielongen) dus kan coïncidentie een rol spelen. Geen analogie trekken naar andere CYP3A4-remmers. Risicofactoren in de beschreven casus zijn hoge sterktes fluticason en de duur van de combinatie. Bij diabetes mellitus kan verminderde glucosetolerantie leiden tot ontregeling van het bloedglucose. Ketoconazol is mogelijk geen goed alternatief omdat het ook een CYP3A4-remmer is.

Stockley: these interactions appear to be established. Monitoren.

Risicogroep	diabetes mellitus, of risico op maagbloeding, delier.
-------------	---

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	25 november 2014