

# Mercaptopurine/Tioguanine + Cotrimoxazol/Trimethoprim

# M769 A

6-MP = mercaptopurine; 6-TGN = 6-thioguanine-nucleotide (actieve metaboliet);

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			

Overig	Stof	Effect
Bradley PP. Ann Intern Med 1980;93:560-2.	6-MP + cotrimoxazol	niertransplantatiepatiënten lijken extra gevoelig voor beenmergdepressie door cotrimoxazol; dit wordt dan niet effectief uitgescheiden. Bovendien kan hemodialyse bijdragen aan een folaatdeficiëntie; echter alle 6 patiënten die $\geq 22$ dagen cotrimoxazol gebruikten kregen suppletie van foliumzuur 1 mg/dag.
Rees CA. Cancer Chemother Pharmacol 1984;12:87-9.	6-MP + cotrimoxazol	pediatrische patiënten op onderhoudsbehandeling ALL (6-MP, MTX, vincristine, prednison): 35 kinderen kregen cotrimoxazol de eerste 27 weken, 49 kinderen niet. In combinatie met cotrimoxazol en dosis 6-MP gem. 44.9 mg/m <sup>2</sup> : spiegel 6-TGN 234 pmol/8x10 <sup>8</sup> RBC's, ANC na 2 weken 1.45x10 <sup>9</sup> /l. Zonder cotrimoxazol en dosis 6-MP gem. 47.1 mg/m <sup>2</sup> : spiegel 6-TGN 203 pmol/8x10 <sup>8</sup> RBC's, ANC na 2 weken 1.83x10 <sup>9</sup> /l. Conclusies auteurs: met cotrimoxazol verdwijnt correlatie tussen dosis 6-MP en spiegel 6-TGN in RBC's, mogelijk door interferentie met de absorptie van 6-MP en/of de omzetting naar 6-TGN. Ook verdwijnt de correlatie tussen de dosering en aantal neutrofielen na 2 weken, mogelijk door een onafhankelijk effect van cotrimoxazol op het ANC of op het myelotoxisch effect van 6-TGN. → Werkgroep Oncolytica interacties: afname van 6-TGN-spiegel van 234 naar 203 is klinisch niet significant, geen onderbouwing voor de interactie.
SPC Puri-Nethol	6-MP	cotrimoxazol of trimethoprim niet genoemd.
SPC Bactrimel, Monotrim		mercaptopurine niet genoemd.
Therrien R. Ann Pharmacother 2004;38:1863-7.	tioguanine + cotrimoxazol	aseptic meningitis bij vrouw (18) die beenmergtransplantatie zou ondergaan vanwege AML. Ze was in remmissie met daunorubicine, tioguanine en high-dose cytarabine. Bij routine lumbaalpunctie bleek te hoge leukocytentelling, men vermoedde meningitis. Ze had 3 maanden cotrimoxazol (trimethoprim 120 mg) 2dd op ma-di-wo genomen en had al enige weken hoofdpijn. Geen infectie, diagnose aseptische meningitis. Herstel 11 dagen na staken cotrimoxazol. Volgens Naranjo probability scale was cotrimoxazol een 'possible cause'.

## Opmerkingen

Stockley: 'interaction is not established', ook al is er beperkte informatie. Mogelijk is gebruik van cotrimoxazol of trimethoprim na niertransplantatie schadelijk, maar het wordt in sommige centra wel toegepast.

Werkgroep Interacties oncologische middelen 18-1-2017: tioguanine koppelen.

PubMed nov.2016: niets nieuws.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Nee	Nee	18 januari 2017

# Azathioprine + Cotrimoxazol/Trimethoprim

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			

Overig	Stof	Effect
Bradley PP. Ann Intern Med 1980;93:560-2.	azathioprine + cotrimoxazol	retrospectief: 25 niertransplantatiepatiënten krijgen alleen azathioprine, 6 krijgen ook profylactisch cotrimoxazol gedurende $\geq 22$ dagen en 9 ook therapeutisch cotrimoxazol gedurende 6-16 dagen. Dosering profylactisch 160-320 mg trimethoprim + 800-1600 mg sulfamethoxazol per dag, therapeutisch zelfde doses. - therapeutisch: niet vaker trombocytopenie ( $< 150 \times 10^9/l$ gedurende 2 dagen) en neutropenie ( $< 1.8 \times 10^9/l$ gedurende 2 dagen) dan in de groep zonder cotrimoxazol. - profylactisch: vaker (5 van 6 pat.) en langer trombocytopenie en neutropenie; 1 neutropene patiënt overlijdt aan infectie en sepsis (maar van deze patiënt zijn geen details gegeven). → GIC: referentie niet meegenomen in de score, want het zijn al 'nier'patiënten, met creatinineklaring (Clcr) gem. 26 ml/min. Doseringadvies bij verminderde nierfunctie: bij Clcr 10-30 ml/min: 50% van de normale dosis cotrimoxazol of interval verdubbelen. Bovendien werden profylactisch en therapeutisch dezelfde doses gebruikt.
Hall CL. BMJ 1974;4:15-6.	azathioprine + cotrimoxazol	optreden van leukopenie bij niertransplantatiepatiënten verschilt niet tussen gebruikers van cotrimoxazol en gebruikers van andere antimicrobiële middelen.
Olsen SL. Transplantation 1993;56:359-62.	azathioprine + cotrimoxazol	- ref. 5: 58 harttransplantatiepatiënten gebruiken azathioprine en gedurende 4 maanden profylactisch cotrimoxazol (of niks). Cotrimoxazol: geen verandering in aantal leukocyten, geen leukopenie, geen PCP, geen dosisaanpassing van azathioprine nodig. Bij 7 van 17 patiënten die geen cotrimoxazol gebruiken trad PCP op; verder waren de parameters hetzelfde als bij cotrimoxazolgebruik.
Peters C. Am J Surg 1983;146:589-93.	azathioprine + cotrimoxazol	252 niertransplantatiepatiënten gedurende 12-25 maanden profylactisch cotrimoxazol of sulfafurazol, af en toe leukopenie en even vaak bij beide middelen, herstel door tijdelijk stoppen azathioprine.
Bailey RR. N Z Med J 1984;97:739.	azathioprine + trimethoprim	3 niertransplantatiepatiënten met leukocytopenie, hiervan wordt 1 casus beschreven: afname totaal WBC en aantal neutrofielen van 5-6 naar $3.5 \times 10^9/l$ , 5 dagen na toevoegen trimethoprim 300 mg/dag aan patiënt op azathioprine. Herstel na dosisverlaging azathioprine van 150 naar 50 mg/dag en vervolgens profylactisch trimethoprim 100 mg/dag. → GIC: referentie niet meegenomen in de score, want gaat om niertransplantatiepatiënt waarvan Clcr niet bekend is. Doseringadvies trimethoprim bij verminderde nierfunctie: bij Clcr 10-30 ml/min eerste 3 dagen normale dosering, vervolgens 50% van de normale dosering.
SPC Imuran	azathioprine + cotrimoxazol	er zijn klinische meldingen van interacties met cotrimoxazol, resulterend in ernstige hematologische afwijkingen.
SPC Bactrimel, Monotrim	cotrim/trimethop	azathioprine niet genoemd.

## Opmerkingen

Stockley: 'interaction is not established'.  
PubMed nov. 2016: niets nieuws.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		

