

Fenytoïne + Oncologische middelen (cytostatisch)*

MFB 773

* altretamine, bleomycine, carmustine, cisplatine, carboplatine, dacarbazine, doxorubicine, vinblastine, vincristine, mercaptopurine

Effect: afname fenytoïne

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Grossman SA. Am J Med 1989;87:505-10.	fenytoïne + cisplatine en/of carmustine	dosisverhoging fenytoïne nodig bij 12 van 17 patiënten op cisplatine en/of carmustine iv in 3-daagse cycli + fenytoïne. Toename dosis met 41% voor alle 10 patiënten met ≥ 3 cycli. Effect 2 dagen na start chemo. Alleen carmustine: geen afname spiegel/toename dosis nodig.	3D -
	fenobarbital + cisplatine en/of carmustine	8 patiënten op dezelfde kuur + fenobarbital: geen spiegelwijziging of dosisverandering fenobarbital nodig.	-
Sylvester RK. Ther Drug Monit 1984;6:302-5.	fenytoïne + CVB	Css fenytoïne 2 $\mu\text{g/ml}$ na start fenytoïne 400-500 mg/dag vóór 2e cyclus CVB; verwachte Css 15 $\mu\text{g/ml}$. Toename Css naar 22.3 $\mu\text{g/ml}$ 1 maand na laatste kuur. Afname absorptie 80 \rightarrow 22% tijdens kuren. Fenytoïne werd gestart omdat de zwangere vrouw (24) grand mal kreeg, 2 dagen na start 1e cyclus CVB. De verlaagde fenytoïnespiegel is niet het gevolg van verhoogde renale klaring danwel inductie door secobarbital. Het percentage fenytoïne in de urine is normaal en de recovery geconjugeerde fenytoïne metaboliet is laag.	2D
Fincham RW. Ther Drug Monit 1979;1:277-83.	fenytoïne + CVB	verdubbeling dosis fenytoïne nodig tijdens CVB-kuur iv bij patiënt op fenytoïne en primidon, 3 cycli CVB iv. Fenytoïne van 400 naar 800 mg/dag geeft toename Css 11 \rightarrow 15 $\mu\text{g/ml}$; 3 weken na kuur geeft dezelfde dosis toxische spiegels (42.8 $\mu\text{g/ml}$).	2D
	primidon	Primidon: geen spiegelverandering primidon/fenobarb Vinblastine monotherapie geeft geen noodzaak tot dosisverhoging fenytoïne. Concentratie primidon/fenobarbital verandert niet, mogelijk omdat hydantoïnen anders geabsorbeerd worden dan barbituraten.	-
Bollini P. Epilepsia 1983;24:75-8.	fenytoïne + CVM	insulten tijdens 2e kuur CVM iv bij patiënt op fenytoïne 350 mg/dag en fenobarbital 100 mg/dag + bestraling.	2D
	fenobarbital	Afname fenytoïne Css 9.4 \rightarrow 5.6 $\mu\text{g/ml}$ 1 dag na vinblastine tijdens 3e kuur, blijft tot 2 weken laag. Fenobarbital: geen spiegelverandering. Vinblastine veroorzaakt waarschijnlijk daling in fenytoïnespiegel. Invloed MTX niet uit te sluiten. Carmustine en bestraling hebben gezien toedien-schema en ongepubliceerde data geen invloed op de fenytoïne spiegels.	

Neef C. Clin Pharmacol Ther 1988;43:372-5.	fenytoïne + CHAP-V carbamazepine, valproïnezuur	dosis fenytoïne verhoogd van 350 naar 600 mg/dag bij patiënt op fenytoïne (en cbz, valpr.zuur) en 6 cycli CHAP-V iv, dit omdat de kuur insulten gaf. Na de kuur fenytoïne-intoxicatie. Spiegel onveranderd tijdens 3e cyclus. Tijdens 6e cyclus fenytoïne iv: afname C _{ss} 22.4 → 9.8 mg/l (56%). Patiënte kreeg ook carbamazepine 1000 mg/dag en valp. 1200 mg/dag: afname C _{ss} carbamazepine 3.6 → 1.2 mg/l en C _{ss} valp.zuur 40.9 → 10 mg/l 2 dagen na start cisplatine in 3e cyclus. Herstel spiegels 2-3 na staken. Tijdens 6e cyclus geen verandering spiegels. Cisplatine verlaagt de absorptie van carbamazepine en valproïnezuur en mogelijk ook van fenytoïne. De lagere plasmaspiegels voor fenytoïne iv zijn een gevolg van een toename van ofwel het metabolisme of het verdelingsvolume. De auteurs geven geen verklaring waarom carbamazepine en valproïnezuur spiegels wel veranderen tijdens 3e cyclus en niet tijdens 6e cyclus terwijl het voor fenytoïne juist andersom is.	2D
Dofferhoff AS. Am J Med 1990;89:247-8.	fenytoïne + carboplatine	convulsies, afname spiegel fenytoïne 9.7→4.6 mg/l (53%), 10 dagen na start carboplatine bij patiënt op fenytoïne iv en later oraal. Dosis fenytoïne verhoogd van 350 naar 400 mg/dag, spiegel 5.5 mg/l. Weer verhoging naar 425 mg/dag, convulsies verdwenen. 1 maand na start carboplatine is fenytoïne spiegel 10.7 mg/l.	1D
Gattis WA. Ann Pharmacother 1996;30:520-6.	fenytoïne + cisplatine, carmustine, dacarbazine, tamoxifen, dexamethason	C _{ss} fenytoïne < 2.5 µg/ml, 14 dagen na start fenytoïne 300 mg/dag bij patiënt met convulsies 3 weken na kuur, bestraling en dexamethason. Dosis fenytoïne verhoogd tot 550 mg/dag in 50 dagen, insulten blijven optreden en C _{ss} < 2.5 µg/ml. Patiënt enkele dagen later overleden.	1D
Jarosinski PF. J Pediatr 1988;112:996-9.	fenytoïne + POMP-24	afname C _{min} fenytoïne 19.8→3.6 µg/ml op dag 6, afname t _{1/2} en toename klaring bij kind (10) op oraal fenytoïne 8 mg/kg/dag en 1e kuur POMP-24. Tijdens 2e kuur fenytoïne 9 mg/kg/dag iv: afname C _{min} naar 3.8 µg/ml op dag 7, afname t _{1/2} 17.2 → 9.1 uur en toename klaring.	2D

CVB: cisplatine, vinblastine, bleomycine
CHAP-V: doxorubicine, cisplatine, cyclofosfamide, altretamine
CVM: carmustine, vinblastine, MTX
POMP-24: prednison, vincristine, MTX, mercaptopurine

Overig	Stof	Effect
SPC Diphantoïne	fenytoïne	verlaging fenytoïnespiegel is mogelijk door cytostatica, waaronder bleomycine, cisplatine, doxorubicine en vinblastine. Bij combinatie plasmaconcentratie fenytoïne bepalen, zo nodig dosis aanpassen.
SPC Lysodren	mitotaan	mitotaan blijkt een inductief effect te hebben op cytochroom P450-enzymen. Spiegel van de via cytochroom P450 gemetaboliseerde producten kunnen gewijzigd zijn. Voorzichtigheid is daarom geboden bij o.a. anticonvulsiva.
SPC's Vinblastine TEVA/Blastivin/Vincristine	vinblastine, vincristine	fenytoïnespiegel kan dalen, grotere aanvalsfrequentie.
SPC's overige cytostatische oncologische middelen	etoposide, teniposide	fenytoïne, carbamazepine en/of valproïnezuur niet genoemd als 'slachtoffer'.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties oncologische middelen: het is niet zinnig om te meten tijdens de onrustige periode tijdens de kuur, beter is te meten vlak vóór de volgende kuur. Patiënt moet geïnformeerd worden.

Alleen die oncologische middelen koppelen die voorkomen in de regimes uit de tabel. Omdat het mechanisme niet 100% duidelijk is kunnen we niet extrapoleren naar alle cytostatische oncologische middelen. Exclusie: MTX want naast afname spiegel carbamazepine ook verandering kinetiek oncologisch middel, zie interactie 6238.

Stockley: ondanks de uiteenlopende en incomplete informatie lijkt het erop dat cytostatische oncologische middelen tot een verlies aan werkzaamheid van anti-epileptica kunnen leiden.

Pubmed: geen aanvullende literatuur gevonden.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncoIA	Ja	Ja	17 januari 2007

Omgekeerd effect: toename klaring cytostatisch oncologisch middel

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Chen TL. Cancer Res 1995;55:810-6.	cyclofosfamide + fenytoïne	kinetiekstudie bij 15 patiënten op i.v. cyclofosfamide, waarvan 1 patiënt ook fenytoïne: bij 1e keer cyclofosfamide sterke toename klaring, bij 2e toediening afname C _{ss} cyclofosfamide. Geen auto-inductie cyclofosfamide gezien, waarschijnlijk is de klaring al maximaal geïnduceerd door fenytoïne. Geen comedatie: na bereiken initiële C _{ss} een constante afname door auto-inductie	1A
Bagley CM. Cancer Res 1973;33:226-33.	cyclofosfamide + fenytoïne	26 patiënten i.v. cyclofosfamide 6-80 mg/dag, waarvan 2 patiënten ook fenytoïne 300 mg/dag kregen: toename C _{max} alkylerende metabolieten, maar sneller afname, AUC onveranderd (t.o.v. geen fenytoïne). De auteurs verwachten geen wijziging in toxiciteit/ effectiviteit cyclofosfamide omdat de AUC ongewijzigd is. t _{1/2} cyclofosfamide was korter en C _{max} metabolieten hoger op dag 5 dan op dag 1 (→ autoinductie?).	2A
Williams ML. Chirality 1999;11:569-74.	cyclofosfamide + fenytoïne comedatie: busulfan	- fenytoïne: toename klaring cyclofosfamide en toename vorming actieve 4-OH-metaboliët met 15% (R-CP 74 → 86% en S-CP 78 → 90%), idem inactieve S-N-dechloroethylmetaboliët (maar niet voor inactieve R-N-dechloroethylmetaboliët). - diazepam: geen wijzigingen tov referentiepopulatie. Regime: 6 patiënten krijgen busulfan (=epileptogeen), waarvan 3 patiënten ook 6 dagen fenytoïne 300 mg/dag en 3 patiënten ook diazepam. Op dag 6 cyclofosfamide 60 mg/kg i.v.	3A
Slattery JT. J Clin Oncol 1996;14:1484-94.	cyclofosfamide + fenytoïne comedatie: busulfan of bestraling	7 patiënten krijgen cyclofosfamide + fenytoïne + busulfan (= epileptogeen): toename klaring cyclofosfamide 0.09 → 0.18 l/hr/kg (112%), afname AUC cyclofosfamide 12.9 → 5.8 kg.hr/l (55%); toename AUC actieve 4-OH-metaboliët 0.6 → 0.7 (48%). Dit alles t.o.v. 7 patiënten op cyclofosfamide + bestraling.	3A
Villikka K. Clin Pharmacol Ther 1999;66:589-93.	vincristine + fenytoïne/carba *en lomustine + procarbazine	met cbz/fenytoïne vs geen cbz/fenytoïne: vincristine AUC 37.3 vs 65.1 ng.h/l (- met 43%) t _{1/2} 12.7 vs 19.4 uur (- met 35%) klaring 925 vs 569 ml/min (+ 1.63x) Regime*: vincristine 1.4 mg/m ² op dag 8+29. Op dag 29 zijn bloedmonsters genomen; 8 patiënten op cbz, 1 op fenytoïne en 6 patiënten zonder cbz/fenytoïne. De patiënten hadden hersentumor en gebruikten anti-epileptica. Van de 9 patiënten op cbz/fenytoïne gebruikten er 5 tevens dexamethason, in de controlegroep 2. Dexamethason is in vitro een CYP3A4-inductor, maar in vivo waarschijnlijk zwak. 2 patiënten in de controle groep gebruikten oxcarbazepine, zwakke inductor.	3A

Jonge de ME. Cancer Chemother Pharmacol 2005;55:507-10.	cyclofosfamide + fenytoïne comedicatie: thiotepa, carboplatine	patiënt krijgt CTC (cyclofosfamide+thiotepa+carboplatine) Start fenytoïne 300 mg/dag 5 dagen vóór 2 ^e kuur: afname AUC cyclofosfamide van 6.6 naar 2.2 µmol/l.hr (67%), toename AUC actieve 4-OH-metaboliet van 144 naar 217 µmol/l.hr (51%) en toename Cmax actieve metaboliet van 1.1 naar 6.6 ng/ml (500%). Op dag 3 van de 2 ^e kuur is cyclofosfamidedosering met 47% verlaagd naar 1.5 mg/dag. Geen verhoogde toxiciteit. Verlaging van de cyclofosfamidedosering op dag 3 van de 2 ^e kuur en dus minder blootstelling aan de 4- OH-metaboliet heeft mogelijk bijgedragen aan het ontbreken van toxiciteit. Advies auteurs: vermijd fenytoïne, indien niet mogelijk dan startdosering cyclofosfamide verlagen en monitor spiegel actieve metabolieten.	2A -B
Sladek NE. Cancer Treat Rep 1984;68:1247-54.	cyclofosfamide + fenytoïne * gemiddelden, berekend van 6 patiënten	8 patiënten krijgen i.v. cyclofosfamide 50-60 mg/kg op dag 1 en 2, waarvan 1 patiënt bovendien fenytoïne: AUC cyclofosfamide 15 en 10 mM-min op dag 1 resp. 2 t1/2 cyclofosfamide 45 min op dag 1 en 2 AUC 4-OH-cyclofos. 4.0 en 3.1 mM-min op dag 1 resp. 2 GEEN fenytoïne:* AUC cyclofosfamide 91 en 61 mM-min op dag 1 resp. 2 t1/2 cyclofosfamide 176 en 126 min op dag 1 resp. 2 AUC 4-OH-cyclofos. 5.5 en 6.0 mM-min op dag 1 resp. 2	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Vinblastine TEVA/Blastivin/Vincristine	vinblastine, vincristine	fenytoïnespiegel kan dalen; andersom/inductoren niet genoemd.
SPC Vinorelbine/Navirel	vinorelbine	aangezien het metabolisme van vinorelbine voornamelijk verloopt via CYP3A4, kunnen combinaties met inductoren (bv. fenytoïne, rifampicine) de farmacokinetiek van vinorelbine veranderen.
Relling MV. Lancet 2000;356:285-90.	oncol.middel + fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine	retrospectieve analyse van 716 kinderen met ALL, waarvan er 40 langdurig anti-epileptica (16 fenytoïne, 18 fenobarbital, 6 fenobarbital+fenytoïne of carbamazepine) kregen: slechtere event-free survival, meer hematologische relaps en CNS relaps. Gekeken is naar de standaardprotocollen met oa vincristine, cytarabine, etoposide of teniposide, daunorubicine, asparaginase +/- methotrexaat, mercaptopurine en prednison. → GIC: dit is niet alleen toe te schrijven naar het effect op vincristine.
Hutson TE. Investigational New Drugs 2004;22:277-84.	vinorelbine + fenytoïne	studie bij 25 refractaire patiënten naar combinatie vinorelbine + fenytoïne, waarbij fenytoïne wordt gebruikt om effect vinorelbine te vergroten. Bij 15 van 25 patiënten ontstond ziekteprogressie tijdens de 1e cyclus. Bij 9 van 25 patiënten konden 2 cycli worden gegeven. Er waren geen responses; 24 patiënten zijn overleden. Regime: cyclus van 35 dagen; vinorelbine werd in 6 dosisnivo's gegeven, van 20-32.5 mg/m ² 1x per week op dag 1,8,15,22. Fenytoïne 400 mg/dag oraal op dag -6 t/m +22. → GIC: niet opgezet als interactiestudie, telt niet mee. Fenytoïne is toegepast als "multidrug resistance modulator".

Ganapathi R. Cancer Res 1993;53:3262-5. Erratum in: Cancer Res 1993;53:6079.	vincristine + fenytoïne	tumor cell resistance to chemotherapeutic agents and mechanism of action is thought to be due to efflux of drug by P-gp, which is overexpressed in tumor cells with the multidrug-resistant phenotype. Agents generally associated with the multidrug-resistant phenotype include microtubule poisons such as vinblastine and vincristine (VCR). Phenytoin (DPH), an inhibitor of tubulin polymerization, potentiates the cytotoxicity of the chemotherapeutically useful microtubule poison VCR in tumor cells with the wild-type or multidrug-resistant phenotype. The modulation of cytotoxicity by DPH was selectively effective with the microtubule poison VCR. The potentiation of VCR cytotoxicity by DPH was not due to binding to P-gp or by increasing VCR accumulation. We thus propose a novel mechanism for the modulation of resistance based on evidence that DPH at noncytotoxic concentrations can selectively enhance the cytotoxic potential of VCR without interfering with P-gp function.
Lobert S. Cancer Res 1999;59:4816-22.	vinblastine + fenytoïne	phenytoin is known to decrease conductance of sodium and calcium ions and delay outward potassium currents. Separate from its antiseizure activity, PHE interferes with microtubule protein polymerization. It induces metaphase arrest and potentiates the effects of the antimetabolites vincristine and vinblastine in cell culture. We show here by fluorescence binding studies that PHE interacts directly with tubulin at a low affinity site. The PHE binding site is distinct from the Vinca binding site, and these independent binding modes account for the additive effects in vitro.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties oncologische middelen: dit 'omgekeerde effect' op het oncologisch middel is ondergeschikt aan het effect op het anti-epilepticum. Het heeft geen zin de voorschrijver te attenderen op mogelijk afname in spiegel/effect van het oncologisch middel; dit is niet te controleren.

Cyclofosfamide

Stockley: klinische relevantie interactie is nog onduidelijk. Uit Williams 1999 zou blijken dat fenytoïne wel degelijk de therapeutische effectiviteit zou kunnen doen toenemen en daarmee ook de toxiciteit.

Hansten: klinische relevantie is onduidelijk. De Cmax van de alkylerende metabolieten lijkt toe te nemen maar dit wordt tenietgedaan door de snellere verdeling van de metabolieten.

Vinca-alkaloïden

Werkgroep Interacties oncologische middelen 15-10-08: onderstaande info mbt effect van fenytoïne op vinca's toevoegen in de tabel. Heeft geen gevolgen voor de score.

Stockley: carbamazepine en fenytoïne lijken vincristinespiegels te verlagen. Andersom zijn er meldingen van verlaagde fenytoïnespiegels bij chemokuren die vinca-alkaloïden bevatten.

PubMed: geen aanvullende informatie.