

Valproïnezuur + oncologische middelen (cytostatisch)*

M 775

* cisplatine, bleomycine, doxorubicine, cyclofosfamide, etoposide, ifosfamide, paclitaxel, altretamine, methotrexaat, cytarabine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
<p>Neef C. Clin Pharmacol Ther 1988;43:372-5.</p> <p>CHAP-V = doxorubicine, cisplatine, cyclofosfamide, altretamine</p>	<p>valpr. zuur, carbamazepine + CHAP-V</p> <p>fenytoïne + CHAP-V</p>	<p>afname Css valp.zuur van 40.9 naar 10 mg/l en Css carbamazepine van 3.6 naar 1.2 mg/l, 2 dagen na start cisplatine in 3e cyclus bij patiënt op valp.zuur 1200 mg/dag, carbamazepine 1000 mg/dag en 6 cycli CHAP-V (iv). Spiegel gemeten bij 3e en 6e kuur. Herstel spiegels 2-3 dagen na staken. Tijdens 6e cyclus geen verandering spiegels.</p> <p>Patiënte kreeg ook fenytoïne, dosis fenytoïne verhoogd van 350 naar 600 mg/dag, omdat de kuur insulden gaf. Na de kuur fenytoïne-intoxicatie. Spiegel onveranderd tijdens 3e cyclus. Tijdens 6e cyclus fenytoïne iv: afname Css van 22.4 naar 9.8 mg/l (56%).</p>	<p>2D</p> <p>2D</p>
<p>Schrøder H. Pediater Hematol Oncol 1994;11:445-9.</p>	<p>valpr.zuur + MTX</p>	<p>epilepsiepatiënt (9, ALL) op valpr.zuur krijgt 5x MTX 1 g/m² in 24hr zonder neurologische complicaties. Afname Css valpr.zuur van 800 naar 196 µmol/l (75%), gegeneraliseerde epileptische aanval bij verhoging MTX dosis tot 5 g/m² na tweede infuus. Eén week voor 3e kuur MTX dosisverhoging valpr .zuur van 30 naar 45 mg/kg/dag, plus clonazepam 1 mg 3dd: afname valpr.zuur van 660 naar 172 µmol/l (74%), geen epileptische symptomen.</p> <p>Auteurs: mogelijke verklaring voor ↓valproïnezuur een verminderde binding aan albumine waardoor het levermetabolisme toeneemt. Ook zou alkaliserend door MTX de renale excretie van valproïnezuur + metabolieten doen toenemen. Het langzame herstel van de valproïnezuurspiegel ná het MTX infuus is mogelijk het gevolg van het aanhoudende effect van MTX op de darmwand. Volgens de auteurs geeft high dose MTX bij 5% van de patiënten neurologische symptomen, veelal na 6-11 dagen; in deze casus treedt het op al na 8 uur.</p>	<p>1D</p>
<p>Morikawa N. Biol Pharm Bull 2000;23:784-7.</p>	<p>valpr.zuur + cytarabine, MTX, nimustine (niet in de handel)</p>	<p>afname spiegel vrij valpr.zuur in cerebrospinale vloeistof (CSF) van 10.9 naar 3.3 µg/ml (70%) na 1 uur perfusie bij patiënt stabiel op valproïnezuur 800 mg/dag. Binnen 7 uur na perfusie herstel spiegel naar beginwaardes. De patiënt krijgt 12 cycli cytostatica via perfusie in CSF.</p> <p>Snelle afname en toename van valpr.spiegel heeft geen invloed op klinische respons.</p>	<p>1A</p>
<p>Ikeda H. Br J Clin Pharmacol 2005;59:593-7.</p> <p>BEP = cisplatine, bleomycine, etoposide</p> <p>TIP= cisplatine, paclitaxel, ifosfamide</p>	<p>- valproïnezuur + BEP en TIP</p> <p>- fenytoïne</p>	<p>tonisch-klonische insulden 7 weken na start BEP of TIP bij epilepsiepatiënt op valpr. 1.2 g/dag. Afname spiegel valpr.zuur van 90-100 naar ong. 45 µg/ml enkele dagen na elke cyclus.</p> <p>Vóór de 4 cycli BEP plus 2 cycli TIP kreeg de patiënt ook fenytoïne, maar dit werd gestopt wegens risico inductie. Na de insulden toch weer fenytoïne 300 mg/dag erbij: spiegel fenytoïne blijft in therapeutische range (10-20 µg/ml), net zoals vóór de chemotherapie.</p> <p>Auteurs vermoeden dat cisplatine een interactie geeft met valproïnezuur, want zit in beide regimes.</p>	<p>2D</p>

Opmerkingen

GIC 4-8-2023: koppeling MTX HIGH DOSE in het bestand gewijzigd op 1 punt, verwijderd GPK MTX inj.vlst 25 mg/ml (omdat dan ook de pennen en wegwerpspuiten meekwamen), en vervangen door PRK's van deze sterkte in flacons (zodat het signaal uitsluitend opkomt voor de oncologische toepassing). Voorheen kon niet lager dan GPK worden gekoppeld, inmiddels kan dit wel.

Werkgroep Interacties oncologische middelen 2-4-2015 :

- HIGH DOSE is (pragmatisch): alle parenterale producten met >1000 mg/stuk of concentratie vanaf 50 mg/ml. Onder de producten > 1000 mg/stuk valt ook GPK 109568 - METHOTREXAAT INJVLST 25MG/ML, deze GPK bevat flacons (2-20-40 ml) en wegwerpspuiten. De flacons vallen wel onder high dose, de wegwerpspuiten niet. Het is helaas niet mogelijk hierop te 'discrimineren' in het bestand.
- NIET HIGH DOSE (dus niet gekoppeld aan deze interactie): alle producten met totaal <50 mg MTX. Dit zijn METHOTREXAAT INJVLST 2,5MG/ML en METHOTREXAAT INJVLST 50MG/ML (dit zijn uitsluitend wegwerpspuiten en pennen, die worden niet bij kanker toegepast en dus niet als High Dose beschouwd).

Idem 17-1-2007: 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. De gezamenlijke boosdoener lijkt cisplatine te zijn, hoog emetogeen, dit kan de maagdarmmucosa beschadigen. Ook kan hyperhydratie tijdens een kuur een rol spelen. Hyperhydratie voorafgaand aan en tijdens de 24 uur na toediening van cisplatine, en bevordering van de diurese verlagen het risico op nefrotoxiciteit. 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.

Valproïnezuur wordt door het NKI veel toegepast bij convulsies ten gevolge van kanker en/of chemotherapie. Een oncoloog wil hiervoor gewaarschuwd worden bij patiënt die op valproïnezuur is ingesteld.

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

SPC Depakine: geen melding van een mogelijk effect van cytostatica op valproïnezuur.

SPC Lysodren: mitotaan blijkt een inductief effect te hebben op cytochroom P450-enzymen. Spiegels van de via cytochroom P450 gemetaboliseerde producten kunnen gewijzigd zijn. Voorzichtigheid is daarom geboden bij o.a. anticonvulsiva.

SPC's overige cytostatische oncologische middelen: valproïnezuur niet genoemd als 'slachtoffer'.

Pubmed: geen aanvullende literatuur gevonden.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Ja	17 januari 2007