

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Buggia I. Anticancer Res 1996;16:2083-8.	busulfan + itraconazol	toename AUC busulfan 1.25x (3839 → 4790 ng.h/ml); toename C _{ss} 1.25x (640 → 798 ng/ml); toename t _{1/2} van 1.86 naar 2.17 uur; afname klaring met 20% bij combinatie met itraconazol tov controles - toxiciteit graad II en III bij 9 van 13 patiënten (=69%) bij combinatie met itraconazol tov controles Regime: ter voorbereiding op beenmergtransplan- tatie kregen patiënten oa oraal busulfan (1 mg/kg 4dd 4 dagen), itraconazol 6 mg/kg/dag (n=13) of niet controle (n=26), groep B fluconazol zie tabel Overig. Als 'conditioning regimen' werden naast busulfan ook cyclofosfamide, melfalan en etoposide gegeven. In totaal waren er 4 verschillende therapieën mogelijk. → GIC: busulfangerelateerde toxiciteit niet gespecificeerd, er wordt alleen gezegd dat het graad II en III is.	3A 3C
Méresse V. Bone Marrow Transplant 1992;10:135-41.	busulfan + ketoconazol	analyse naar risicofactoren voor HVOD; 114 kinderen (autologe beenmergtransplantatie) kregen oa oraal busulfan (16 mg/kg of 600 mg/m ²). - HVOD bij 15 van 40 kinderen (37%) met gelijktijdig ketoconazol vs 15 van 74 kinderen (20%) zonder ketoconazol. - relatief risico op HVOD bij gelijktijdig ketoconazol is 2.4 Van oorspronkelijk 136 kinderen zijn 22 niet mee- genomen in de analyse, want etiologie leverziekte niet duidelijk. Als 'conditioning regimen' werden naast busulfan ook cyclofosfamide of melfalan en thiotepa gegeven. De analyse gaf geen factoren die de uitkomst voorspellen, wel zijn risicofactoren voor HVOD geïdentificeerd: - relatief risico 3.2 voor busulfandosering 600 mg/m ² - relatief risico 3.6 voor totale 'conditioning regimen' met 3 alkylenderende middelen - relatief risico 2.4 voor gelijktijdig ketoconazol, volgens auteurs 'borderline' significant (95%BI 0.91- 6.18) → Werkgroep Interacties Oncologische middelen 25- 4-07: ketoconazol is hepatotoxisch, veroorzaakt geen HVOD, maar wellicht komt bij de combinatie busulfan+ketoconazol HVOD eerder op de voorgond.	2E
SPC Myleran	busulfan + itraconazol	hoge doses busulfan: icm itraconazol afname klaring busulfan ong. 20% met corresponderende toename in plasmabusulfan-waarden	

HVOD = hepatic veno-occlusive disease

Overig	Stof	Effect
SPC Myleran	busulfan + itraconazol	hoge dosering busulfan: verantwoordelijkheid arts conventionele dosering busulfan: monitor op toxiciteit en wekelijks bloedonderzoek. Ketoconazol, voriconazol: niet genoemd. Fluconazol: heeft geen invloed op klaring busulfan.
SPC Nizoral, Ketoconazole HRA	itraconazol, ketoconazol	geen getallen; busulfan dient met voorzichtigheid gebruikt te worden, controleer concentratie en (neven)effecten en de dosis dient eventueel verlaagd te worden.

Buggia I. Anticancer Res 1996;16:2083-8.	busulfan + fluconazol	<ul style="list-style-type: none"> - afname klaring busulfan met 20% in groep A tov B - toxiciteit graad II en III bij 9 van 13 patiënten (=69%) uit groep A tov met 23% uit groep B - geen wijziging kinetische parameters busulfan in groep B: AUC 3658 ng.h/ml, C_{ss} 610 ng.ml, t_{1/2} 1.67 uur. <p>Regime: ter voorbereiding op beenmergtransplantatie kregen patiënten oa oraal busulfan (1 mg/kg 4dd 4 dagen), patiënten werden onderverdeeld in drie groepen: groep A itraconazol (n=13), groep B fluconazol 6 mg/kg/dag (n=13), groep C controle (n=26).</p> <p>Als 'conditioning regimen' werden naast busulfan ook cyclofosfamide, melfalan en etoposide gegeven. In totaal waren er 4 verschillende therapieën mogelijk.</p> <p>→ GIC: busulfangerelateerde toxiciteit niet gespecificeerd, er wordt alleen gezegd dat het graad II en III is.</p>
--	--------------------------	---

Opmerkingen

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 10-4-19: toevoegen aan advies 'en overweeg TDM busulfan'.

Idem 25-4-07: hematoloog stopt vrijwel alle comedatie bij start busulfan. Bij volwassenen schrijft hematoloog busulfan voor, bij kinderen de kinderoncoloog.

Mechanisme: onduidelijk. Itraconazol verhoogt de AUC en verlaagt de klaring van busulfan, waarschijnlijk via remming van het metabolisme van busulfan in de lever. Mogelijk speelt ook hepatotoxiciteit door ketoconazol of itraconazol mee. De exacte metabole route van busulfan is niet te vinden. Werkgroep: ligt misschien op grensvlak Pg-p, geen analogie CYP3A4 toepassen. Kinetiek busulfan is afhankelijk van oa leeftijd, ziektebeeld (bij non-hodgkin lager dan bij leukemie etc).

Stockley: noemt Buggia 1996 en Méresse 1992. 'Itraconazole, but not fluconazole, modestly reduces the clearance of busulfan; until more information is available it would be prudent to monitor for any signs of increased busulfan toxicity if itraconazol is used. Some limited evidence tot suggest that ketoconazol may increase the risk of HVOD.'

Pubmed jan 2019: niets nieuws op itraconazol of ketoconazol.

Hansten: itraconazol = No action needed; fluconazol = No interaction.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Ja	10 april 2019