

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
<p>Chung H. Ther Drug Monit 2017;39:208-10. doi: 10.1097/FTD.0000000000000395.</p>	busulfan + metronidazol	<p>casus, met TDM: afname busulfan klaring met 43% (naar 57%; 4.12→2.35 ml/min/kg) en toename AUC 2x (16331→ 32883 ug*h/l) na start metronidazol op dag -7, voor de 3e dosis busulfan, bij meisje (3j) met ALL dat HSCT zou ondergaan; Regime: busulfan infuus 1dd op dag -9 tot -6; metronidazol iv 200 mg 1x op dag -7, vervolgens 100 mg 3x elke 6 uur. Auteurs: although the underlying mechanism is unclear, a significant pharmacokinetic interaction was observed between busulfan and metronidazole, underscoring the importance of therapeutic drug monitoring. DIPS: possible drug interaction.</p>	2A
<p>de Castro FA. Int J Transplant Res Med 2016, 2:019 Open Access, uploaded by de Castro www.researchgate.net/publication/309538729_Influence_of_Metronidazole_on_Oral_Busulfan_Test_Dose</p>	busulfan + metronidazol	<p>casus, met TDM: man (30) met CML moet HSCT ondergaan; aan de hand van testdosis busulfan 0.25 mg/kg oraal is de klaring bepaald en de ideale dosering berekend: - zonder metronidazol: busulfan klaring 16.6 l/h, berekende dosering 60-90 mg/kg/6h ged. 4 dagen - na 3 dagen metronidazol 400 mg 3dd: busulfan klaring 10.3 l/h, berekende dosering 37-55.6 mg/kg/6h ged. 4 dagen (= afname met 38%)</p>	1A
<p>Gulbis AM. Ann Pharmacother 2011;45(7-8):e39. doi: 10.1345/aph.1Q087.</p>	busulfan + metronidazol	<p>afname busulfan klaring met 46% en AUC 1.86x hoger dan voorspeld, een dag na start metronidazol bij jongen (7j) met AML die voorafgaand aan cord blood transplant een pretransplantatie-conditionering ondergaat; na 2 therapeutische doses busulfan was de AUC te hoog, metronidazol gestaakt; Regime: busulfan testdosis 0.5 mg/kg op dag -7, therapeutische dosis obv TDM 106 mg/dag op dag -5 en -4; metronidazol 250 mg 3dd dag -6 tot -4, daarna gestopt. Auteurs: DIPS possible drug interaction. Busulfan metabolism is best described by hepatic conjugation with glutathione by GSTA1, although some CYP- dependent pathways have been described. Metronidazole is not known to affect glutathione or the glutathione S-transferase A1 (GSTA1) enzyme system or CYP3A4.</p>	2A

Nilsson C. Bone marrow transplant 2003;31:429-35. HVOD = hepatic veno-occlusive disease GVHD = graft vs host disease	busulfan + metronidazol	- groep A: toename busulfanspiegel van 507 naar 948 ng/ml; - groep B: toename busulfanspiegel naar 807 ng/ml. - HVOD bij 3 patiënten in groep A; geen in groep B en C. - fataal multipel orgaanfalen bij 1 patient in groep A. - meer bijwerkingen zoals verhoogde leverfunctiewaarden, mucositis in groep A en B tov groep C. Regime: oraal busulfan 1 mg/kg elke 6 uur van dag -9 tot -5 vóór beenmergtransplantatie, gevolgd door twee dagen cyclofosfamide op dag -4 en -3; 24 leukemiepatiënten. Ter profylaxe tegen Clostridium en GVHD ingedeeld in drie groepen: A metronidazol 400 mg 3dd oraal (n=5) B metronidazol 400 mg 3dd alleen op dag 3 en 4 van busulfan toediening (n=9), C retrospectieve controlegroep (n=10). GIC: aantal patiënten (n=14) in studie is klein. De controlegroep (n=10) was retrospectief.	3A 3F
SPC Myleran	busulfan + metronidazol	icm metronidazol 400 mg 3dd stijgen de busulfanwaarden met ong. 80%	

Overig	Stof	Effect
SPC Myleran	busulfan + metronidazol	combi met hoge dosering busulfan niet aanbevolen; anders monitor op toxiciteit en wekelijks bloedonderzoek.
SPC Metronidazol Sandoz oraal	busulfan + metronidazol	plasmaspiegels van busulfan kunnen worden verhoogd, dit kan leiden tot ernstige busulfan toxiciteit.
SPC Metronidazol Fresenius iv	busulfan + metronidazol	busulfan niet genoemd

Opmerkingen

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

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

Stockley: noemt Nilsson en Gulbis. Als suggestie voor mechanisme genoemd: glutathion depletie. Interaction would appear to be established and clinically important, ook al is er beperkt bewijs.

Pubmed jan 2019: Chung 2017 en Gulbis 2011.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncoIA	Ja	Ja	10 april 2019