

Bron	Pagina	Ref. nr.	Bewijs	Effect (omschrijving + letter)	
Hansten	--				
Stockley ed. 8	668	1 - fluconazol  APL = acute promyelocyten leukemie  zie opmerkingen	2	kind (APL) krijgt cytarabine, daunorubicine en tretinoïne 45 mg/m <sup>2</sup> /dag. <i>Pseudotumor cerebri</i> (hoofdpijn, braken, papiloedeem, normale CT-scan), een week na toevoegen fluconazol 100 mg/dag op dag 20 (na 1 dag al hoofdpijn). Symptomen verdwenen na staken tretinoïne op dag 28. Dag 30: herstart tretinoïne met 75% vd dosis, binnen 2 dagen weer hoofdpijn en braken. Tretinoïne gestaakt. Dag 35: herstart tretinoïne met 30% vd dosis, wel nog hoofdpijn op dag 38, 1x braken. Dag 41: fluconazol gestaakt, herstel binnen 24 uur. Patiënt kon daarna full-dose tretinoïne verdragen.	C
	668	2 - fluconazol        - fluconazol/ ketoconazol	2        0	2 patiënten (APL) krijgen tretinoïne 22.5 mg/m <sup>2</sup> 2dd oraal, op dag 12 fluconazol erbij (400 mg oplaaddosis, daarna 200 mg/dag); fluconazol 1 uur vóór tretinoïne. Dag 8: bij beide patiënten waren C <sub>max</sub> en AUC tretinoïne lager dan op dag 1. Dag 13 tov dag 8: <i>toename C<sub>max</sub></i> van 38 naar 256 µg/l en <i>toename AUC</i> van 91 naar 401 µg/l/h bij patiënt 1; en van 37 naar 72 µg/l resp. 60 naar 136 µg/l/h bij patiënt 2. <u>In vitro</u> , humane levermicrosomen: zowel fluconazol als ketoconazol remmen concentratie-afhankelijk het metabolisme van tretinoïne met 50-90%.	A        -
	668	3 - ketoconazol	3	54 patiënten (APL of longkanker) krijgen tretinoïne 22.5 mg/m <sup>2</sup> 2dd oraal gedurende 4 weken, op dag 2 en 29 ketoconazol erbij (200-1200 mg 1x; ketoconazol 1 uur vóór tretinoïne. Dag 28: halvering AUC tretinoïne tov dag 1 (van 467 naar 213 µg/l/h). Grote interindividuele variatie. Dag 29 met 1x ketoconazol: wisselend resultaat, maar overall <i>toename AUC</i> naar 375 µg/l/h. De 200 mg ketoconazol deed weinig, de 400 mg wel.	A
Extra	J Clin Oncol 1995;13:1501-8 - ketoconazol  zie opmerkingen			studie met 13 patiënten (gevorderde solide tumoren). groep A (n=4): tretinoïne 45 mg/m <sup>2</sup> 2dd oraal 14 dagen, dan 7 dagen niks; idem in 2e cyclus plus ketoconazol (400 mg oplaaddosis, dan 200 mg 3dd) 14 dagen. groep B (n=6): net andersom dan groep A, 1e cyclus met en 2e cyclus zonder ketoconazol. Overall: op dag 15 géén verschil in tretinoïnespiegels bij wel/geen ketoconazol. Op dag 1 van ketoconazol <i>toename AUC</i> tretinoïne bij 1 patiënt uit groep A en 1 uit groep B, en juist <i>afname AUC</i> bij 1 patiënt (groep A). Zo wie zo grote variatie.	

### Opmerkingen

Tretinoïne versnelt zijn eigen klaring, dit zou te remmen moeten zijn met ketoconazol. Is wel gelukt bij Stockley ref. 3, en niet bij Extra.

Stockley: tretinoïne ondergaat oxidatie, mogelijk onder invloed van CYP2C8, 2C9 en 3A4. Fluconazol remt 3A4 en 2C9.

- ref. 1 (fluconazol): tretinoïne geeft als bijwerking pseudotumor cerebri. Bij deze patiënt verdwenen symptomen binnen 24 uur na staken fluconazol. → Opmerking Werkgroep Oncolytica-interacties: discussie over de referentie; is wel suggestief voor interactie, pas klachten na toevoeging fluconazol terwijl patiënt al lang tretinoïne gebruikt, en herstel na staken fluco. Dus referentie telt mee.

Extra: doel studie was remming door ketoconazol van versnelling eigen klaring tretinoïne, dit is niet gelukt. Grote interindividuele variatie in AUC tretinoïne op dag 1. Drie patiënten vielen af vanwege toxiciteit, waarvan er 1 ook ketoconazol kreeg. Tretinoïne 45 mg/m<sup>2</sup> 2dd werd slecht verdragen, dosisescalatie naar 100 mg/m<sup>2</sup> 2dd is niet gelukt. → WINAp: tretinoïne 45 mg/m<sup>2</sup> 2dd is de geregistreerde dosering.

IB Vesanoid: tretinoïne wordt gemetaboliseerd via CYP, de kinetische parameters kunnen wijzigen door CYP-remmers/inductoren. Er zijn geen aanwijzingen dat middelen die CYP induceren of remmen de effectiviteit of toxiciteit van tretinoïne beïnvloeden. Kinetiek: bij continue toediening kan een aanzienlijke afname van de plasmaspiegel optreden, mogelijk tgv inductie van CYP-P450.

Prod Info Vesanoid (USA, 2003): plasma tretinoin concentrations decrease by approximately one-third of day 1 values during 1 week of therapy.

IB Diflucan: interactie niet genoemd.

IB Nizoral: voorzichtigheid is geboden bij combinatie met bepaalde oncolytica, zoals vinca-alkaloiden, busulfan en docetaxel. Tretinoïne niet genoemd.

Pubmed/IDIS/etc: geen aanvullende resultaten.

Alfanum. code	3C			
---------------	----	--	--	--

Risicogroep	
Incidentie	

	Code	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	3C	Ja	Nee	7 mei 2008