

Bron	Pagina	Ref. nr.	Bewijs	Effect (omschrijving + letter)
Hansten	--			
Stockley ed. 8	623	7 = Ghosn M. Bull Cancer 1988;75:391-2.		reversibele encephalopathie, 6 uur na 1e dosis ifosfamide/mesna bij meisje (15) met gemetastaseerd rabdomyosarcoom en epilepsie op fenobarbital. Regime: ifosfamide 3 g/m ² en mesna 3.6 g/m ² , dactinomycine en vincristine. Symptomen verdwenen na 48 uur. Geen ifosfamide meer gegeven. Auteurs: encefalopathie wordt vooral gezien bij herhaalde toediening van ifosfamide/mesna 3-5 g/m ² /dag. Hier trad het al op na 1 gift van 3 g/m ² . De auteurs hebben 3 hypothesen: • bestaande epilepsie zou rol kunnen spelen; echter verwardheid in coma traden op en geen epilepsie • vincristine 2 mg zou rol kunnen spelen • fenobarbital zou neurologische toxiciteit kunnen vergroten; mogelijk speelt wijziging in de balans tussen dechloroethylering van ifosfamide en de klaring van chlooracetaldehyde een rol bij ontstaan neurotoxiciteit. → Werkgroep Oncolytica Interacties: niet onderbouwend. Volgens de DIPS* kom je tot een overall-score van -1 tot 0. Dit komt overeen met een WFG-code -. Dit bevestigt dat onduidelijk is of deze casus het gevolg is van een interactie of dat er iets anders speelt (zoals comedatie vincristine en reeds bestaande epilepsie).
		8 = Lokiec F. Anticancer Drugs 1996;7:893-6.		geen verschil in kinetiek ifosfamide op dag 1 of op dag 3 van alle kuren, ongeacht toediening fenobarbital bij 10 patiënten met sarcoma. Regime: ifosfamide 4 g/m ² /dag op dag 1-3, elke 4 weken. Fenobarbital 60 mg/dag na kuur 1, op de 3 dagen van ifosfamide. Kinetiek ifosfamide bepaald op dag 1+3 van elke kuur. Fenobarbital werd gebruikt ter voorkoming encefalopathie tgv ifosfamide.
Extra				

Opmerkingen

Stockley: toxiciteit/effect ifosfamide wordt niet significant beïnvloed door barbituraten. Relatie tussen encefalopathie en gebruik ifosfamide+fenobarbital staat niet vast.

* Drug Interaction Probability Scale, methode voor het beoordelen van interactie-case reports (Horn en Hansten, Ann Pharmacother 2007;41:674-80). Bij deze methode wordt uitsluitend gekeken naar de kwaliteit van onderbouwing van een interactie, niet naar de ernst van het klinisch effect. Hiertoe moeten 10 vragen worden beantwoord, die leiden tot een score:

- > 5: interactie (hoogst) waarschijnlijk → WFG score 2
- 2-4: interactie mogelijk → WFG score 1
- <2: interactie twijfelachtig → WFG score -

SPC Holoxan: geen melding mogelijke interactie.

SPC Fenobarbital PCH: niet genoemd.

PubMed/IDIS: verder geen extra info.

Risicogroep	
Incidentie	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncoIA	nee	nee	15 oktober 2008

Ifosfamide + Fenytoïne

B

IFF = ifosfamide; 4-OHif = actieve 4-OH-ifosfamidemetaboliët
2dce = 2-dechloroethylifosfamide; 3dce = 3-dechloroethylifosfamide

Bron	Pagina	Ref. nr.	Bewijs	Effect (omschrijving + letter)
Hansten	--			
Stockley ed. 8	627	1 = Ducharme MP. Cancer Chemother Pharmacol 1997;40:531-3. - ifosfamide + fenytoïne	-	casus van verwardheid en convulsies 1.5 h resp. 11 h na 3e toediening ifosfamide bij kind (8) met ALL (acute lymfatische leukemie) op fenytoïne. Herstel 3 dagen na laatste gift ifosfamide. Auteurs: helaas geen baseline gegevens van de patiënt gemeten. Bij het kind zijn de spiegels R/S-IFF 2-3x lager dan gebruikelijk, en die van de metaboliëten 2-4x hoger. Deze 2/3-dce-metaboliëten zijn in verband gebracht met treatment-limiting neurotoxiciteit. Ook is de verdeling van de 2/3-dce-metaboliëten anders: (S)-2dce = (S)-3dce > (R)-3dce >> (R)-2dce vs (R)-3dce >> (S)-3dce = (S)-2dce > (R)-2dce. Vorming (S)-2/3dce loopt via CYP2B6 en die van (R)-2/3dce via CYP3A4. Resultaat suggereert significante in vivo inductie van CYP2B6 door fenytoïne, vergezeld van een kleiner effect op CYP3A4. → Werkgroep Oncolytica Interacties: niet onderbouwend; geen spiegels fenytoïne gemeten, er is vergeleken met spiegels van 14 andere kinderen. Bovendien was kind al bekend met epilepsie.
Extra				

Opmerkingen

Stockley: fenytoïne induceert metabolisme ifosfamide en cyclofosfamide, maar de klinische relevantie hiervan staat niet vast. Zowel ongewijzigde als toegenomen effectiviteit is gemeld.

SPC Holoxan: geen melding mogelijke interactie.

SPC Diphantoïne: verlaging fenytoïnespiegel is mogelijk door cytostatica, waaronder bleomycine, cisplatine, doxorubicine en vinblastine. Ifosfamide niet genoemd.

Ifosfamide ondergaat auto-inductie, het versnelt zijn eigen klaring bij continu gebruik.

PubMed/IDIS: geen extra info

Risicogroep	
Incidentie	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Als A		