

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Schüller J. Semin Oncol 1992;19(2 Suppl 3):93-7.	5-FU + IFN alfa-2b	<p>toename AUC 5-FU van 495.9 naar 892.3 ug/ml/min (+80%) en spiegel (<math>C_0</math>) van 23.8 naar 40.7 ug/ml (+65%) door IFN; afname totale klaring van 3 naar 1.5 ml/min (-50%), bij 10 patiënten met gevorderd g.i. kanker.</p> <p>Regime: 5-FU 750 mg/m<sup>2</sup> als bolus 1x per week, IFN 5 miljoen E 3x per week s.c. Meting 5-FU-spiegels 1 dag vóór IFN en 1 uur na laatste IFN-injectie in cyclus 2 of 3.</p> <p>Tevens toename antiproliferatieve en toxische effecten combinatie. In de studie is ook folinezuur 200 mg/m<sup>2</sup> toegevoegd (direct vóór 5-FU), dit gaf geen wijziging kinetiek 5-FU.</p>	3A
Grem JL. J Clin Oncol 1991;9:1811-20.	5-FU + IFN alfa-2a	<p>pilot study met 22 patiënten met gemetastaseerd adenocarcinoom g.i.-kanaal; patiënt fungeert als eigen controle (matched cycles).</p> <p>Met IFN:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- toename AUC 5-FU 1.3x door IFN 5 miljoen E/m<sup>2</sup>/dag en 1.5x door 10 miljoen E/m<sup>2</sup>/dag</li> <li>- toename incidentie dosisbeperkende mucositis graad 3-4 (+31%) en diarree graad 3 (+23%), lager nadir trombocyten (van 215 naar 164 x10<sup>9</sup>/l). Afname nadir WBC of granulocyten niet significant.</li> </ul> <p>Regime: 5-FU 370 of 425 mg/m<sup>2</sup>/dag met folinezuur 500 mg/m<sup>2</sup>/dag 5 dagen; als dit wordt verdragen dezelfde dosering op dag 2-6 van de 2e cyclus plus IFN 5- of 10 miljoen E/m<sup>2</sup>/dag op dag 1-7, of 3 miljoen E/m<sup>2</sup>/dag op dag 1-14. Meting 5-FU-spiegels na elke 4e dosis 5-FU per cyclus.</p> <p>Auteurs adviseren voor toekomstig onderzoek IFN 5 miljoen E/m<sup>2</sup>/dag op dag 1-7 in combinatie met 5-FU 370 mg/m<sup>2</sup>/dag met high-dose folinezuur op dag 2-6. Dosis-limiterende toxiciteit bij alle patiënten op 5-FU 425 mg/m<sup>2</sup>/dag (n=6). Graad 3 -4 mucositis en diarree bij de meeste patiënten op 5-FU 370 mg/m<sup>2</sup>/dag plus IFN 10 miljoen E/m<sup>2</sup>/dag.</p> <p>Acceptabele toxiciteit bij patiënten op IFN 3- en 5 miljoen E/m<sup>2</sup>/dag. Bij deze 22 patiënten 3 complete (13.6%) en 7 partiële (31.8%) responses.</p> <p>IFN verlaagt dosis-afhankelijk klaring 5-FU.</p>	3A
Danhauser LL. J Clin Oncol 1993;11:751-61.	5-FU + IFN alfa-2b	<p>studie met 38 patiënten met gemetastaseerd niet-g.i.-carcinoom; patiënt fungeert als eigen controle.</p> <p>Met IFN:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- toename 5-FU Css van 1.02 naar 1.31 µmol/L;</li> <li>- afname klaring met 20-35%; bij afname klaring &gt;20% toename risico op toxiciteit, oa 4x hogere incidentie diarree en 3x hogere incidentie stomatitis graad 3-4 (11% vs 33%).</li> </ul> <p>Regime: 5-FU 750 mg/m<sup>2</sup>/dag als infusie 5 dagen; IFN 0.1-15 E/m<sup>2</sup>/dag s.c. 5 dagen; kuur elke 14-21 dagen herhaald. Maximum tolereerbare dosis IFN 10 miljoen E/m<sup>2</sup>/dag (mucositis is dosisbeperkend).</p> <p>Bij analyse interpatiënt-kinetiek had IFN vrijwel geen effect op de Css, eliminatie t<sub>1/2</sub>, AUC, totale klaring of V<sub>d</sub>. Bij analyse intrapatiënt-kinetiek (patiënt fungeert als eigen controle) was er een dosis-onafhankelijk effect van IFN, zie tabel. Verder totaal 3 partiële en 5 minor responses.</p>	3A

Larsson PA. Acta Oncol 2000;39:59-63.	5-FU + IFN alfa uit humane lymfoblastoïd cellen (Wellferon)	studie met 28 patiënten met g.i.-kanker of mamma- carcinoom. Met IFN 12 miljoen E: - toename 5-FU Cmax van 58.0 naar 78.3 en AUC van 976.7 naar 1552.4; geen andere significante invloed op kinetische parameters. Lagere doses IFN hadden wel invloed maar veel minder. Regime: 5-FU 500 mg/m <sup>2</sup> /week als bolus en folinezuur 60 mg/m <sup>2</sup> , totaal 14 cycli van een week. IFN op dag 2, 4 en 6 na cyclus 1, dosis 0.5 miljoen E stapsgewijs oplopend tot 12 miljoen E in cycli 12+13. Kinetiek 5-FU elke tweede cyclus geanalyseerd. Slechts 5 patiënten konden IFN 12 miljoen E verdragen; de meeste patiënten konden IFN niet verdragen of hadden dosisreductie 5-FU nodig.	3A
Schüller J. Med Oncol 1995;12:47-53.	5-U + IFN alfa-2b (Intron A)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• studie-1 met 13 patiënten met gemetastaseerd colo- rectaal carcinoom. Zonder vs met IFN: - 5-FU AUC 503 vs 888 µg.min/ml (+75%), klaring 2621 vs 1460 µg/ml (-44%). Regime: 5-FU 750 mg/m<sup>2</sup>/week als bolus en IFN 5 miljoen E 3x/week s.c. Bepaling 5-FU-spiegels op baseline en 1 uur na laatste gift IFN in cyclus 2 of 3.</li> <li>• studie-2 met 10 patiënten, zelfde regime als studie- 1, en die tevens folinezuur 200 mg/m<sup>2</sup> vlak vóór 5-FU kregen. Zonder vs met IFN: - 5-FU AUC 496 vs 892 µg.min/ml (+79%); fictieve initiële spiegel C<sub>0</sub> 23.4 vs 40.7 ug/ml (+65%); klaring 3003 vs 1505 µg/ml (-50%). Zonder vs met IFN+folinezuur: - 5-FU AUC 496 vs 587 µg.min/ml (+18%); C<sub>0</sub> 23.4 vs 23.8 ug/ml (vrijwel ongewijzigd, +6%); klaring 3003 vs 2400 µg/ml (-20%).</li> </ul> <p>Auteurs: IFN heeft duidelijk effect op 5-FU-spiegels. Maar als folinezuur wordt toegevoegd worden deze effecten vrijwel te niet gedaan. Omdat eerdere studies met 5-FU-infusie tegenstrijdige resultaten gaven, kregen 2 testpatiënten 5-FU-infusie 750 mg/m<sup>2</sup>/dag ipv als bolus over 5 dagen plus IFN 5 miljoen E/dag op dag 2-5; dit gaf een duidelijke toename van 5-FU.</p>	3A

### Overig

	Stof	Effect
Makower D. Semin Oncol 1999;26:663-71.	5-FU + IFN	Review. Interferonen (alfa, -beta, -gamma) vergroten activiteit 5-FU in vitro/in vivo. Er zijn meerdere mechanismen. IFN induceert thymidine fosforylase en vergroot daarmee de conversie van 5-FU naar de actieve metaboliet. Ook vernietigt IFN de 5-FU-geassocieerde toename van thymidylaatsynthase, en vergroot zo de tumorsensitiviteit voor 5-FU. Bovendien verhoogt IFN de plasmaspiegel 5-FU. Studies binnen 1 instituut met de combinatie toonden high response rates. Echter in gerandomiseerde studies is dit niet bevestigd. Studies met 5-FU 'double-modulated' met zowel IFN als folinezuur toonden geen respons of voordelen, maar wel meer toxiciteit. Deze studies hebben beperkte waarde door oa inconsistentie in schema's van toediening IFN.

Stockley ed. 8:633-4/1 <i>niet in bezit GIC</i>	IFN alfa-2a	geen wijziging C <sub>ss</sub> 5-FU (continue infusie) door IFN s.c. bij 26 patiënten met colorectale kanker. Regime: 5-FU 750 mg/m <sup>2</sup> /dag 5 dagen continu, vervolgens in week 4 750 mg/m <sup>2</sup> als bolus 1x per week, al dan niet met IFN alfa-2a 9 miljoen E 3x per week. Grote intra-patiënt-variatie. Vier partiële responses (15%). Auteurs: als er al synergie is tussen 5-FU en IFN, dan komt dat niet uitsluitend door gewijzigde kinetiek 5-FU.
Stockley ed. 8:633-4/2 <i>niet in bezit GIC</i>	IFN alfa-2a	geen significant verschil in AUC <sub>0-22h</sub> (125 vs 116 uM.h) , V <sub>d</sub> , V <sub>max</sub> and k <sub>1.e</sub> bij patiënten met colorectale kanker die 5-FU/folinezuur krijgen, al dan niet met IFN. Regime: folinezuur 200 mg/m <sup>2</sup> en 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> in 22 h, herhalen op dag 2, cyclus van 14 dagen; IFN 6 ME elke 48 h, start ten minste 2 weken voor de studie. Auteurs: deze resultaten suggereren dat elk klinisch effect van IFN op werking/toxiciteit 5-FU het gevolg is van moduleren van doelcellen, en niet van een kinetische interactie.
Stockley ed. 8:633-4/3 <i>niet in bezit GIC</i>	IFN alfa-2a	geen significant verschil in C <sub>ss</sub> , AUC, klaring, V <sub>d</sub> 5-FU of spiegel IFN tussen de 2 behandelingen, 5-FU of 5-FU plus IFN bij 10 onbehandelde patienten met gevorderd colorectale kanker. Regime: 5-FU 750 mg/m <sup>2</sup> /dag 5 dagen continu tijdens week 1; IFN 9 miljoen IE 1x s.c. tijdens week 2. Week 3, 5-FU 750 mg/m <sup>2</sup> /dag 5 dagen continu plus IFN 9 miljoen IE 3x per week. De combinatie 5-FU plus IFN werd om de week voortgezet tot 3 maanden na complete remissie of tot tumorprogressie. Graad 3 toxiciteit is gezien, geen graad 4. Eén complete en 6 partiële responses. Conclusie: geen kinetische interactie.
Czejka MJ. Arzneimittelforschung 1993;43:387-90.	5-FU + IFN alfa-2b ± dipyridamol	8 patiënten met gevorderd gastro-intestinale kanker krijgen 5-FU, al dan niet voorafgegaan door IFN, dipyridamol. of beide. Met IFN: hogere plasmaspiegel 5-FU (+ 143%) en AUC (+ 114%); lagere klaring (- 30%) en V <sub>d</sub> (-39%). Met IFN+dipyridamol: hogere plasmaspiegel 5-FU (+ 162%) en AUC (+ 184%); lagere klaring (-44%) en V <sub>d</sub> (-38%). De studie is ook gedaan met folinezuur (300 mg/m <sup>2</sup> 1 uur vóór 5-FU), dit geeft geen significante wijziging in kinetiek 5-FU. Toediening met alleen dipyridamol of dipyridamol+folinezuur geeft ook geen significante wijziging. → Werkgroep Oncolytica Interacties: telt niet mee, slechte studie, je hebt geen goede nul-sample (bij sommigen is op C <sub>0</sub> al een residu van 5-FU aanwezig terwijl dit de controle is), lijkt op 'carry-over'-effect?

## Opmerkingen

### Registratiedossiers

SPC 5-FU TEVA, Fluracedyl: IFN niet genoemd

SPC Intron A: combinatie met andere chemotherapeutische stoffen (bijv. Ara-C, cyclofosfamide, doxorubicine, teniposide) kan aanleiding geven tot een verhoogd risico op toxiciteit (ernst en duur). 5-FU niet genoemd.

SPC Roferon, Pegasys, PegIntron : 5-FU niet genoemd.

### Capecitabine

Werkgroep Oncolytica Interacties 20-7-2011: (nogmaals) capecitabine NIET meenemen.

Is nogmaals voorgelegd nav vraag uit de praktijk wat je moet doen als interferon alfa wordt voorgeschreven door een andere arts, bijvoorbeeld bij hepatitis. Medisch-oncoloog: als oncoloog weet je of je patiënt hepatitis heeft.

SPC Xeloda: maximaal tolereerbare dosis is verlaagd van 3000 naar 2000 mg/m<sup>2</sup> lich.oppervlak per dag bij combinatie met interferon alfa-2a.

Xeloda Scientific Discussion p.19-20: A phase I study in patients with metastatic renal cell cancer, combination of escalating doses of capecitabine with escalating doses of IFN-alpha-2a did not exclude an interaction between both substances. The MTD in this study was substantially lower than that reported for intermittent capecitabine alone, using the same schedule and the dose-limiting toxicities were those typically encountered with capecitabine. This suggested that an interaction instead of combined toxicity of capecitabine and IFN is involved and this information has been included in the SPC.

→ GIC: verdere details ontbreken. Xeloda zegt alleen iets over interferon alfa-2a (Roferon), niets over interferon alfa-2b (IntronA) of de peginterferonen.

SPC Roferon, IntronA, Pegasys, PegIntron: niets over capecitabine of 5-FU.

PubMed: capecitabine and (peg)interferon alfa and drug interaction: 0 hits; capecitabine and (peg)interferon alfa: 11 hits, alle over therapeutische combinatie bij kanker.

#### Peginterferon

→ Werkgroep Oncolytica Interacties: NIET meenemen, is kinetisch een andere stof dan interferon, bovendien is mechanisme niet duidelijk. Peginterferon alfa (2a of 2b) is de diëster van interferon alfa met monomethoxy polyethyleenglycol. Dit wordt na toediening gedepegyleerd tot interferon alfa.

PubMed: geen verdere info.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	<b>Interactie</b>	<b>Actie</b>	<b>Datum</b>
Beslissing WG OncolA	Ja	Nee	15 oktober 2008