

# Ifosfamide + (fos)Aprepitant

M900

4-OHif = actieve 4-OH-ifosfamidemetaboliet

2d-ifo = 2-dechloroethylifosfamide; 3d-ifo = 3-dechloroethylifosfamide (beide inactief, maar neurotoxisch)

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			
Overig	Stof	Effect	
Durand JP. Ann Oncol 2007;18:808-9.	ifosfamide + (fos)aprepitant	encefalopathie, 2 uur na 1e infusie ifosfamide bij vrouw (57) met osteosarcoma. Herstel na 6 uur. Op dag 2 wederom encefalopathie. Daarom op dag 14-15 chemotherapie zonder aprepitant gegeven, geen symptomen. Kinetiek met (dag 2) tov zonder aprepitant (dag 14-15): - actieve metaboliet 4-OHif 0.8 vs 0.6 µg/ml; 2d-ifo 5.9 vs 5.5 µg/ml; 3d-ifo 4.7 vs 3.4 µg/ml; toename klaring 1.6x. Regime: elke maand ifosfamide 2.5 g/m <sup>2</sup> op dag 1-2 en 14-15, doxorubicine op dezelfde dagen en cisplatine op dag 14-15. Aprepitant 125 mg 1 uur vóór chemotherapie, ondansetron 8 mg i.v. en methylprednisolon 60 mg i.v. → Werkgroep Interacties oncologische middelen 14-1-2015: niet onderbouwend. → Werkgroep Interacties oncologische middelen 15-10-2008: vreemde casus, bij remming via CYP3A4 zou de vorming van de actieve metaboliet geremd moeten worden. (ifosfamide wordt door CYP3A4 omgezet in actief 4-OHif, dus als je dit remt verwacht je afname 4-OHif). Inductie binnen 1 uur kan ook niet. Encefalopathie scoort als B.	
Séjourné A. Case Rep Oncol 2014;7:669-72. eCollection 2014.	ifosfamide + (fos)aprepitant	#1 symptomen encefalopathie (beneveling en problemen met bewustzijn), enkele uren na 2 <sup>e</sup> cyclus met ifosfamide en aprepitant, bij vrouw (39) met leiomyosarcoma in de uterus. Men dacht aan encefalopathie tgv ifosfamide. Behandeling met methylthionine (methyleenblauw) gaf tijdelijk verbetering bewustzijn, maar patiënt bleef gedesorienteerd. 8 dagen later overleden. De vrouw was eerder al behandeld met doxorubicine en ifosfamide. Regime: ifosfamide 5 g/m <sup>2</sup> /dag, aprepitant 125 mg op dag 1 en 80 mg op dag 2+3 → Werkgroep Interacties oncologische middelen 14-1-2015: niet onderbouwend, kan door ifosfamide alleen komen.  #2 symptomen encefalopathie (verstoorde alertheid en verwardheid, Glasgow score 13), pancytopenie, sepsis, longinfectie en verminderde nierfunctie (620 µM creatinine), 8 dagen na 3 <sup>e</sup> cyclus ifosfamide icm aprepitant bij vrouw (75) met pleiomorfe rhabdomyosaroom. Ifosfamide werd gegeven wegens tumor invasie in linker pleura. Methylthionine ineffectief, wel herstel nierfunctie na dialyse en herstel bloedbeeld. Coma verergerde tot de dood. Regime: ifosfamide 2 g/m <sup>2</sup> /dag 5 dagen elke 3 weken, aprepitant 80 mg/dag 5 dagen.	
SPC Emend	aprepitant	Aprepitant is een substraat en een dosisafhankelijke remmer en een inductor van CYP3A4. Aprepitant is ook een inductor van CYP2C9. Tijdens behandeling geeft de eenmalige dosis aprepitant 40 mg die bij misselijkheid en braken na een operatie is aanbevolen een zwakke remming van CYP3A4. Na afloop van de behandeling geeft EMEND een tijdelijke lichte inductie van CYP2C9, CYP3A4 en glucuronidering.	

SPC Ivemend	fosaprepitant	Bij iv toediening wordt fosaprepitant snel omgezet in aprepitant. Er zijn geen interactiestudies met fosaprepitant 150 mg en chemotherapeutica verricht. Een interactie met oraal toegediende chemotherapeutica die primair of gedeeltelijk door CYP3A4 worden gemetaboliseerd (bv. etoposide, vinorelbine) kan niet worden uitgesloten. Voorzichtigheid moet worden betracht en extra controle kan passend zijn bij patiënten die geneesmiddelen krijgen die primair of gedeeltelijk door CYP3A4 gemetaboliseerd worden. Postmarketinggevallen van neurotoxiciteit, een mogelijke bijwerking van ifosfamide, zijn gemeld na gelijktijdige toediening van aprepitant en ifosfamide.
SPC Holoxan	ifosfamide + aprepitant	geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel beïnvloeden (zoals anti-emetica (zoals aprepitant), narcosemiddelen of antihistaminica), moeten bijzonder voorzichtig worden gebruikt bij ifosfamidegeïnduceerde encefalopathie of, indien mogelijk, worden stopgezet.
Howell JE. J Oncol Pharm Pract 2008;14:157-62.  Zie reactie Hansen Ho 2010.	ifosfamide + aprepitant	Retrospectieve studie onder sarcomapatiënten die MAI (mesna, doxorubicin, and ifosfamide) kregen. Doel: 'to identify if an increase in the incidence of neurotoxicity may be associated with the use of aprepitant with concomitant ifosfamide'. Totaal 45 patiënten kregen ifosfamide, waarvan 24 (53%) ook aprepitant. Van de 45 kregen 8 (18%) neurotoxiciteit; van deze 8 kregen 6 (75%) ook aprepitant. Conclusie: an increased risk was identified for ifosfamide-induced neurotoxicity associated with aprepitant use; however, the observed difference was not statistically significant. The necessity of aprepitant given in association with ifosfamide may need to be reconsidered due to this risk.
Hansen Ho. J Oncol Pharm Pract 2010;16:137-8. doi: 10.1177/1078155209346072.  Reactie op Howell 2008.	ifosfamide + aprepitant	retrospectieve studie onder 54 sarcomapatiënten: 7 cases en 47 controles. In totaal neurotoxiciteit bij 7 of 54 patiënten (12%); 4 van de 7 (47%) kregen ook aprepitant; 28 van de 47 controles (59%) kregen ook aprepitant. received aprepitant (p=1, OR=0.91, C.I. [0.18–4.51). Geen statistisch significant verschil.
Aapro MS. Ann Oncol 2010;21:2316-23. doi: 10.1093/annonc/mdq149.	ifosfamide + aprepitant	review van interactions aprepitant; verwijst naar Durand 2007 en Howell 2008. Encefalopathie is bekende, zeldzame, bijwerking van ifosfamide.

### Opmerkingen

Wergroep Interacties oncologische middelen 14-1-2015: de casus zijn niet onderbouwend, wordt -- Nee/Nee (was 1B Ja/Nee).

Stockley: fabrikant aprepitant waarschuwt voor combinatie met middelen die via CYP3A4 worden gemetaboliseerd, met name oa ifosfamide.

PubMed: geen extra informatie

Risicogroep	
-------------	--

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Nee	Nee	14 januari 2015