

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Giersbergen van PLM. Clin Pharmacol Ther 2007;81:414-9	bosentan + rifampicine	initiële toename dalspiegel bosentan van 125 naar 675 ng/ml, 2 dagen na combinatie met rifampicine. Vanaf dag 4 afname spiegels bij combinatie. Op dag 7 afname AUC bosentan van 4127 naar 1748 ng.h/ml (58%) en afname Cmax van 1097 naar 515 ng/ml (55%). Ook afname Cmax en AUC van drie metabolieten, waarvan een metaboliet (Ro 48-5033) actief. Regime: bosentan 125 mg 2dd op dag 1 t/m 7, rifampicine 600 mg 1dd op dag 1 t/m 6.5 bij 9 gezonde personen. → GIC: getallen dalspiegel afgeleid uit figuur.	3A
SPC Tracleer 2018 + gegevens Prod Info USA	bosentan + rifampicine	↑ Cmin bosentan 6x na eerste combinatie met rifampicine bij 9 gezonde personen, bij steady state afname plasmaspiegel bosentan met 58%. Resultaten tevens beschreven in van Giersbergen 2007.	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Tracleer  Scientific Discussion: geen aanvullende informatie.	bosentan + inductoren	combinatie niet aanbevolen. significant verminderd effect van bosentan verwacht bij combinatie met rifampicine. Gegevens andere CYP3A4-inductoren ontbreken, maar naar verwachting zal gelijktijdige toediening leiden tot lagere systemische blootstelling aan bosentan. Een klinisch significante afname van de werkzaamheid kan niet worden uitgesloten.  Het risico op leverfunctiestoornis kan toenemen bij combinatie met geneesmiddelen die de galzuuruitscheidingspomp remmen, bijvoorbeeld rifampicine.
Prod Info USA Tracleer <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda.../label/.../021290s012l">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda.../label/.../021290s012l</a> .	bosentan + rifampicine	measure liver function weekly for the first 4 weeks of concomitant use before reverting to normal monitoring.

## Opmerkingen

WFG 26-6-18: advies gespecificeerd obv navraag bij behandelcentrum pulmonale hypertensie Radboud UMC: "Vervang rifampicine. Als de combinatie toch wordt voorgeschreven: verhoog de dosering bosentan op basis van klinisch effect (zoals klachten, 6 minuten wandelafstand en de biomarkers Nt-proBNP / pro-BNP)." De passage over wekelijkse controle transaminasewaarden handhaven, deze controle is nodig omdat het een combinatie van 2 hepatotoxische middelen betreft.

GIC: het betreft meten bloedspiegels BNP (natriuretisch peptide B) en een fragment van het prohormoon van dit BNP. Beide biomarkers komen als volgt tot stand: na stimulatie van de hartspiercellen door zogeheten myocardiale rek, splitst het prohormoon van BNP in het N-terminaal proBNP (of NT-proBNP, het bedoelde fragment) en BNP. Uit diverse studies was al gebleken dat verhoogde concentraties NT-proBNP, alsook van BNP, in het bloedplasma zijn te vinden van patiënten met hartfalen.

<https://www.medischcontact.nl/nieuws/laatste-nieuws/artikel/biomarkers-voor-hartaandoeningen.htm>

WFG 2010: advies is lastig. Bij langdurig gebruik is rifampicine doorgaans niet te vervangen. Spiegelbepalingen van bosentan worden in de praktijk niet uitgevoerd. Input gevraagd aan een reumatoloog, gespecialiseerd in sclerodermie:

- bij rifampicine >14 dagen ander antibioticum kiezen (voorkeur) of dosering bosentan tijdelijk verhogen
- bij verhogen dosering bosentan wekelijks leverfunctietesten verrichten
- vermelden dat langdurig (>4 dagen) gebruik van rifampicine mogelijk kan leiden tot verminderd therapeutisch effect
- bij rifampicine < 14 dagen eventueel doorbehandelen met dezelfde dosering bosentan. → WFG 5-10-2010: dit laatste niet overnemen, uit de literatuur blijkt echter dat vanaf dag 4 al lagere spiegels zijn gezien.

2010: In Stockley, Hansten en Pubmed gezocht op andere inductoren: geen resultaat.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	<b>Interactie</b>	<b>Actie</b>	<b>Datum</b>
Beslissing WFG	Ja	Ja	26 juni 2018