Irinotecan + valproïnezuur 10715

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			

Overig	Stof	Effect
de Jong FA. Cancer Biol Ther 2007;6:1368-74. SN-38 = actieve metaboliet irinotecan SN-38G = SN-38-glucuronide = vrijwel inactief	irinotecan + valproïnezuur ULN = upper limit of normal	levertoxiciteit (ALAT 5.3x ULN, ASAT 8.9x ULN, γ-GT 11x ULN = CTCAE graad 3 = score D) na 1e kuur irinotecan 600 mg bij patiënte (51) met adeno carcinoom galblaas met levermetastasen op valproïnezuur 300 mg 2dd; snel herstel ALAT/ASAT, verhoogd γ-GT hield langer aan. Men dacht dat dit mogelijk kwam door te hoog SN-38; daarom bij 2e kuur irinotecan gehalveerd, geen problemen. Bij 3e kuur irinotecan weer 600 mg maar dan zonder valproïnezuur, en monsters genomen. Irinotecan 600 mg met vs zonder valproïnezuur: AUC irinotecan 21.3 vs 25.4 mg*h/ml klaring irinotecan 29.2 vs 23.6 l/h AUC SN-38 254 vs 445 ng*h/ml klaring SN-38 237 vs 135 l/h AUC SN-38G 1000 vs 1497 ng*h/ml klaring SN-38G 600 vs 401 l/h De levertoxiciteit lag dus niet aan verhoogd SN-38, deze was juist 41% lager bij gebruik valproïnezuur (gevaar voor onderbehandeling). Auteurs: mechanisme niet bekend. Combinatie niet wenselijk. → Werkgroep Oncolytica-interacties: zwakke casus, is niet wat je zou verwachten (je verwacht te hoog SN-38, maar blijkt juist verlaagd).
SPC Campto, Depakine	irinotecan + valproïnezuur	interactie niet genoemd
Kuhn JG. Oncology (Williston Park) 2002;16(8 Suppl 7):33-40.	irinotecan + anti-epileptica al dan niet inducerend	inducerende vs niet-inducerende anti-epileptica (waaronder valproïnezuur): irinotecanklaring 18.2 vs 29.3 l/h/m^2 AUC irinotecan 22.9 vs 9.7 ng.h/ml AUC SN-38 768 vs 168 ng.h/ml, Gekeken bij patiënten met progressief of recidiverend maligne glioom. GIC: studie is ook gedaan met EIA = enzyminducerende anti-epileptica, zie IA 7285, '3A'.
Gupta E. Cancer Chemother Pharmacol 1997;39:440-4.	irinotecan + valproïnezuur	in ratten remt valproïnezuur (toegediend 5 min voor irinotecan) de vorming van SN-38G met 99% en stijgt de AUC van SN-38 270%. Irinotecan is hydrolyzed to SN-38 which is conjugated by uridine diphosphate glucuronosyl transferase (UDP-GT) to the glucuronide (SN-38G). Both preclinical and clinical data indicate that conjugation is a primary clearance mechanism for SN-38 with the plasma glucuronide levels being substantially higher than those of SN-38. This investigation was designed to determine the possibility of modulation of glucuronidation of SN-38 and its effect on the disposition of the parent drug and metabolites.

Opmerkingen
Stockley: difficult to interpret, a case study in a single patient (de Jong) and the apparently conflicting information from animal data (Gupta). It would seem wise to monitor for any signs of toxicity or treatment failure.

PubMed: -

Alfanum. code	--			

Risicogroep	

	Code	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	--	Nee	Nee	28 november 2012