

CF = cystic fibrosis

| Onderbouwend | Stof | Effect | Code |
|--|---|---|--------------|
| Raaska K. Clin Pharmacol Ther 2002;72:362-9. | budesonide inhalatie + itraconazol | - toename AUC budesonide 4.2x (van 2.6 naar 10.9 ng*h/ml) en Cmax 1.6x (van 0.76 naar 1.25 ng/ml); t1/2 van 1.6 naar 6.2 h. - toename suppressie cortisolproductie bij combinatie met itraconazol: afname AUC(0.5-10h) cortisol met 43%, en afname cortisolspiegel (23h) met 12%. Regime: itraconazol 200 mg 1dd of placebo gedurende 5 dagen; op dag 5 budesonide 1000 ug (5 doses in 2 min) per inhalatie, 1 uur na laatste dosis itraconazol of placebo; 10 gezonde vrijwilligers; randomized, double-blind, 2-phase crossover study; wash out 4 weken Interindividuele variatie: AUC range toename 1.7-9.8x, t1/2 range toename 1.5-9.3x. | 3A 3B |
| Bolland MJ. Ann Pharmacother 2004;38:46-9. | budesonide inhalatie + itraconazol | Cushing syndroom, kortademig, gezwollen enkels, 8 weken na start itraconazol 200 mg 2dd bij vrouw (70) langdurig op budesonide inhalatie 400 ug 3dd wegens astma. In de tussentijd was budesonide verhoogd naar 800 ug 2 dd door de huisarts, die dacht dat de symptomen van de vrouw kwamen door verergerde astma. Beide middelen gestaakt en secundaire adrenale insufficiëntie behandeld met hydrocortisonsubstitutie. Budesonide vervangen door beclomethason inhalatie; bij gebruik voriconazol (want infectie weer terug) ging dit goed. | 1D |
| Skov M. Eur Respir J 2002;20:127-33. | budesonide inhalatie + itraconazol | - adrenale insufficiëntie bij 11 van 25 patiënten (44%) met cystic fibrose en aspergillosis die budesonide en itraconazol gebruiken; bij 1 van deze 11 Cushing; herstel (niet volledig) adrenale functie 2-10 maanden na staken itraconazol; - geen adrenale insufficiëntie bij de overige 14 van 25 patiënten op budesonide en itraconazol; - geen adrenale insufficiëntie bij patiënten op alleen budesonide (n= 24), alleen itraconazol (n=12) of geen budesonide en geen itraconazol (n=6). Regime: itraconazol gem. 400-600 mg/dag of 10 mg/kg/dag en budesonide 800-1600 ug/dag; 5 gebruikten tevens prednisolon en 4 tevens claritromycine. Geen van allen hadden 'mineralocorticoid and gonadal insufficiency'. | 3B |
| De Wachter E. J Cyst Fibros 2003;2:72-5. | budesonide inhalatie + claritromycine | #2 volle maans gezicht, gewichtstoename 5 kg en hypertensie, 6 weken na start budesonide inhalatie 400 ug/dag bij vrouw (30 jr) met CF op claritromycine 500 mg 2dd; suppressie hypothalamus-hypofyse-adrenale as; traag herstel in vrije cortisolspiegels 4 weken na staken budesonide; de vrouw had ook diabetes en longinfectie met Mycobacterium abscessus; vrouw is uiteindelijk 8 weken later overleden tgv respiratoir falen. | 1D |

| | | | |
|---|------------------------------------|--|----|
| Seidegård J. Clin Pharmacol Ther 2000;68:13-7. | budesonide oraal + ketoconazol | - inname tegelijk: toename AUC budesonide 6.8x (van 10.5 naar 71.4 h*nmol/l), Cmax 7.7x (van 1.2 naar 9.5 nmol/l), t1/2 van 4.9 naar 5.3h - inname met 12 uur interval: toename AUC budesonide 4x (van 10.5 naar 41.5 h*nmol/l), Cmax 3.6x (van 1.2 naar 4.4 nmol/l), t1/2 van 4.9 naar 9.7h Regime: (1) budesonide 3 mg 1-malig 8 AM; (2) ketoconazol 200 mg 1dd 8 AM gedurende 4 dagen, op dag 4 budesonide 3 mg ook om 8 AM; (3) ketoconazol op 8 PM gedurende 4 dagen, op dag 4 budesonide 3 mg op 8 AM (dus 12 h vóór 4e gift ketoconazol); 8 gezonde vrijwilligers; open crossover study met 3 periodes, washout 1 week. | 3A |
| Falcoz C. Eur Respir J 1997;10(suppl 25):175-6. Niet in bezit GIC. | budesonide inhalatie + ketoconazol | omschrijving in Stockley: afname AUC cortisol 37%. Regime: ketoconazol 200 mg/dag 2 dagen, dan budesonide inhalatie 1 mg; 16 gezonde vrijwilligers | 1A |
| Jones W. Pharmacotherapy 2014;34:e116-9. doi: 10.1002/phar.1432. | budesonide oraal + voriconazol | verhoogde bloeddruk, 8 pond gewichtstoename en oedeem aan benen, 7 weken na start voriconazol 200 mg 2dd gedurende 2x 3 weken bij vrouw (48) op oraal budesonide 9 mg/dag vanwege Crohn. Diureticum gegeven, 4 weken later Cushing syndroom, vet op de rug, 10 pond gewichtstoename, hypertensie, 'pitting' oedeem benen. Voriconazol gestaakt, na 2 maanden verbetering. Geen labwaarden (cortisol ed) gemeten. De vrouw had wat afspraken tussendoor gemist. Auteurs: DIPS-score 4, 'probable'. GIC: men heeft Q1 verkeerd beantwoord, -1 ipv +1, scheelt 2 punten. | 1D |
| SPC Pulmicort, Ribuspir | budesonide inhalatie + itraconazol | beperkte gegevens duiden er op dat een gem. 4x toename van de plasmaspiegels kan optreden als itraconazol, 200 mg 1dd, gelijktijdig wordt toegediend met budesonide per inhalatie (1 dosis van 1000 µg). | 1A |

| Overig | Stof | Effect |
|---------------|---------------------------------------|---|
| SPC Pulmicort | budesonide inhalatie + CYP3A4-remmers | Het metabolisme van budesonide wordt voornamelijk gemedieerd door CYP3A4. Remmers, zoals ketoconazol en itraconazol, kunnen daarom de systemische blootstelling aan budesonide enkele keren verhogen. Omdat er geen gegevens zijn die een doseringsaanbeveling ondersteunen, dient de combinatie vermeden te worden. Indien dit niet mogelijk is, dient de periode tussen behandelingen zo lang mogelijk te zijn en een verlaging van de budesonidedosering zou eveneens overwogen kunnen worden. De klinische relevantie hiervan is beperkt bij behandeling van korte duur (1-2 weken), maar moet in overweging worden genomen bij behandelingen van langere duur. |
| SPC Rhinocort | budesonide nasaal + CYP3A4-remmers | CYP3A4-remmers kunnen daarom de systemische blootstelling aan budesonide enkele keren verhogen. Omdat er geen gegevens zijn die een doseringsaanbeveling ondersteunen, combinatie vermijden. Als dit niet mogelijk is, dient de periode tussen behandelingen zo lang mogelijk te zijn en een verlaging van de budesonidedosering zou eveneens overwogen kunnen worden. |

| | | |
|---|--|--|
| SPC Entocort | budesonide rectaal/oraal + CYP3A4- remmers | Het metabolisme van budesonide vindt voornamelijk plaats door CYP3A4. De metabolisatie in 16"-OH-yprednisolon en 68-OH-budesonide wordt geremd door verbindingen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4, zoals ketoconazol. In vivo: ketoconazol veroorzaakt meervoudige toename in de systemische beschikbaarheid van oraal budesonide. Aangezien er geen gegevens zijn om een dosis aanbeveling te ondersteunen, dient de combinatie met krachtige CYP3A4-remmers te worden vermeden. Als dit niet kan, dient de periode tussen de behandelingen zo lang mogelijk te zijn en dient een vermindering van de budesonide dosis te worden overwogen wanneer bijwerkingen karakteristiek voor systemische corticosteroïden optreden. |
| De Wachter E. J Cyst Fibros 2003;2:72-5. De Wachter E. Eur J Pediatr 2003;162:488-9. → GIC: is vermoedelijk dezelfde casus | budesonide inhalatie + itraconazol | #1 volle maansgezicht, gewichtstoename 1.5 kg en hypertensie, 2 weken na start budesonide inhalatie en itraconazol bij kind (4 jr) met CF en longinfectie met E.coli; complete suppressie hypothalamus-hypofyse-adrenale as. Comedicatie: fluticason nasaal 50 ug 2dd, salbutamol, mesna, pancrease, Pulmozyme Itraconazol gestopt en budesonide afgebouwd, fluticason nasaal gehandhaafd; behandeld met hydrocortison. Auteurs: denken niet dat fluticason nasaal heeft meegespeeld, gezien langdurig gebruik en normale bloeddruk → WFG: niet onderbouwend, middelen tegelijk gestart en gestaakt/ afgebouwd, zegt weinig. DIPS: 3-4. |
| Main KM. Acta Paediatr 2002;91:1008-11. | budesonide inhalatie + itraconazol / claritromycine | Cushing syndroom na langdurige behandeling met oa budesonide 1600 ug/dag, itraconazol 800 mg/dag en claritromycine 1000 mg/dag bij vrouw (20) met CF en diabetes. Tevens volle maansgezicht, symptomen van striae, haargroei in gezicht, stemmingswisseling, hoofdpijn, gewichtstoename, menstruatiestoornis ondanks pil, en toegenomen behoefte aan insuline; totale suppressie van spontane en gestimuleerd plasma cortisol en adrenocorticotropine. Staken van itraconazol en budesonide, en behandeling met hydrocortison suppletie gaf een begin van verbetering van symptomen na ong. 3 maanden. → GIC: onduidelijk of claritromycine ook is gestaakt; artikel is hier onduidelijk over, 'Her clinical symptoms improved considerably after discontinuation of treatment'. Auteurs: budesonide 1600 ug/dag geeft doorgaans geen adrenale suppressie. Claritromycine speelt kleine rol want is zwakkere CYP3A4-remmer dan itraconazol. → WFG: niet onderbouwend, alle middelen al 6-7 jaar in gebruik; relatief hoge dosis budesonide sinds 2 jaar; 3-hoeks relatie want 2 CYP3A4-remmers in gebruik (en ciproflo.); tegelijk budesonide en itraconazol gestaakt. DIPS: 2-3. |

Opmerkingen

WFG 25-11-2014: beclomethason noemen als alternatief. In de literatuur is 1 publicatie van een interactie met ritonavir. Boyd SD ea. J Acquir Immune Defic Syndr 2013;63:355-61:

- geboost darunavir (DRV/rtv) verhoogt blootstelling 17-BMP (actieve metaboliet) niet, ritonavir alleen wel (factor 2) maar dat heeft geen klinische gevolgen. Geen bijnierschorsuppressie. Beclometason kan worden gecombineerd met geboost darunavir en waarschijnlijk ook andere met rtv-gebooste hiv-proteaseremmers.
- AUC ratio (dag 28:14) voor 17-BMP 0.93 (1) - 2.08 (2) - 0.89 (3); geen significant verschil in reductie serum cortisol.

→ GIC: bij hiv/hcv-interacties wordt beclometason geadviseerd als alternatief voor fluticason of budesonide. Ritonavir wordt uitsluitend nog als booster toegepast, en dat is 'veilig' gebleken.

WFG 23-9-2014: de interactie is alleen van belang bij langer gebruik van de CYP3A4-remmer. Een tijdelijke verhoging van de budesonidespiegel is niet erg. In advies daarom opnemen dat alleen actie nodig is bij gebruik CYP3A4-remmer langer dan 14 dagen ('arbitrair'), tenzij er sprake is van predisponerende factoren zoals diabetes mellitus, of risico op maagbloeding, delier.

Stockley (itraconazol, ketoconazol): interaction appears to be established; it would be prudent to monitor adrenal function.

Stockley (claritromycine): slechts 1 casus (De Wachter 2003); 'vermijden' lijkt te zware maatregel.

| | |
|-------------|---|
| Risicogroep | diabetes mellitus, of risico op maagbloeding, delier. |
|-------------|---|

| | Interactie | Actie | Datum |
|----------------|-------------------|--------------|-------------------|
| Beslissing WFG | ja | ja | 23 september 2014 |