

Remmers van CYP3A4 vertragen metabolisme budesonide

Interactie: risico op Cushing

Bij combinatie van budesonide met CYP3A4-remmers stijgt de budesonidespiegel, wat kan leiden tot het syndroom van Cushing. De Werkgroep Farmacotherapie en Geneesmiddelinformatie heeft besloten dat actie moet worden ondernomen bij langdurige combinatie of bij andere risicofactoren.



Auteurs

**Annemarie Heersche,
Arjan Polderman**

Vermijd bij gebruikers van budesonide de langdurige toepassing van sterke CYP3A4-remmers (meer dan veertien dagen). Bij predisponerende factoren (zoals diabetes, verhoogd risico op maagbloeding of delier) moet ook bij kortdurend gebruik een alternatief worden gezocht voor de CYP3A4-remmer. Als vervanging niet mogelijk is, beoordeel dan of extra maatregelen nodig zijn, zoals controle van de bloedglucosespiegel of maagbescherming. De interactie wordt per 1 november opgenomen in de G-Standaard.

Onderbouwing en risico's

Bij combinatie van budesonide (zowel per inhalatie als oraal) met itraconazol,

voriconazol of claritromycine is verscheidene keren het syndroom van Cushing beschreven [1-4]. Van itraconazol en ketoconazol is in farmacokinetische studies onder gezonde personen aangetoond dat ze de AUC van budesonide met een factor 4-7 verhogen en de AUC van endogeen cortisol met 40% verlagen [5-10].

Mechanisme

Budesonide is een substraat voor CYP3A4. Door de verhoogde systemische beschikbaarheid van budesonide kan het syndroom van Cushing optreden. Sterke CYP3A4-remmers zijn claritromycine, erytromycine, itraconazol, ketoconazol en voriconazol. De interactie van budesonide met HIV-proteaseremmers of HCV-proteaseremmers die CYP3A4 remmen, is al eerder in de G-Standaard opgenomen.

Besluitvorming

In zijn vergadering van 23 september 2014 achtte de Werkgroep Farmacotherapie en Geneesmiddelinformatie (WFG) de interactie alleen van belang bij langdurig gebruik van de CYP3A4-remmer. Een tijdelijke verhoging van de budesonidespiegel is niet erg, tenzij er sprake is van predisponerende factoren. Daarom is alleen actie nodig als gelijktijdig gebruik langer duurt dan veertien dagen of bij aanwezigheid van risicofactoren zoals diabetes, kans op maagbloeding of delier. Een alternatief voor budesonide is er eigenlijk niet. Bij fluticason in combinatie met itraconazol zijn ook gevallen gemeld van het syndroom van Cushing. ■

Zie voor de literatuurreferenties: pw.nl. Zie voor de onderbouwing en de risicoanalyse van de interactie de KNMP Kennisbank of het apotheekinformatiesysteem. Zie voor wijzigingen in het bestand de G-update (www.knmp.nl/medicijnen-zorgverlening/g-standaard/algemeen/g-update).

Ook de volgende interacties zijn besproken in de WFG-vergadering van 23 september 2014: ciclosporine met octreotide; tacrolimus met protonpompremmers; donepezil met ketoconazol, risperidon en serotonineheropnameremmers; canagliflozine met digoxine, rifampicine en simvastatine.

Cushing: verhoogde glucocorticoïdespiegel

Het syndroom van Cushing is een complex van symptomen die het gevolg zijn van een langdurig verhoogde glucocorticoïdespiegel. Dit kan onder andere ontstaan door hoge spiegels van toegediende glucocorticoïden, zoals budesonide. Kenmerkende verschijnselen van het syndroom zijn een vollemaansgezicht, gewichtstoename, veranderingen in de vetverdeling (toename in het bovenlichaam en afname in het onderlichaam), spieratrofie, vermoeidheid en slaapproblemen.

Literatuur

- 1 Skov M, Main KM, Sillesen IB, Müller J, Koch C, Lanng S. Iatrogenic adrenal insufficiency as a side-effect of combined treatment of itraconazole and budesonide. *Eur Respir J*. 2002 jul;20(1):127-33.
- 2 De Wachter E, Malfroot A, De Schutter I, Vanbesien J, De Schepper J. Inhaled budesonide induced Cushing's syndrome in cystic fibrosis patients, due to drug inhibition of cytochrome P450. *J Cyst Fibros*. 2003 jun;2(2):72-5.
- 3 Bolland MJ, Bagg W, Thomas MG, Lucas JA, Ticehurst R, Black PN. Cushing's syndrome due to interaction between inhaled corticosteroids and itraconazole. *Ann Pharmacother*. 2004 jan;38(1):46-9.
- 4 Jones W, Chastain CA, Wright PW. Iatrogenic Cushing syndrome secondary to a probable interaction between voriconazole and budesonide. *Pharmacotherapy*. 2014 jul;34(7):e116-9.
- 5 Seidegård J. Reduction of the inhibitory effect of ketoconazole on budesonide pharmacokinetics by separation of their time of administration. *Clin Pharmacol Ther*. 2000 jul;68(1):13-7.
- 6 Raaska K, Niemi M, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Kivistö KT. Plasma concentrations of inhaled budesonide and its effects on plasma cortisol are increased by the cytochrome P4503A4 inhibitor itraconazole. *Clin Pharmacol Ther*. 2002 okt;72(4):362-9.
- 7 Baxter K, Preston CL, red. Stockley's drug interactions. A source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management. 10e ed. London: Pharmaceutical Press; 2013 mrt. p. 1147.
- 8 Samenvatting van de productkenmerken Pulmicort Turbuhaler. Zoetermeer: AstraZeneca; 2012 mrt 29. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h13698.pdf>. Geraadpleegd 2014 sep 29.
- 9 Samenvatting van de productkenmerken Rhinocort Turbuhaler, Zoetermeer: AstraZeneca; 2012 feb 13. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h15821.pdf>. Geraadpleegd 2014 sep 29.
- 10 Samenvatting van de productkenmerken Entocort capsules. Zoetermeer: AstraZeneca; 2012 feb 15. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h18765.pdf>. Geraadpleegd 2014 sep 29.