

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Stone JA. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:739-45	caspofungine + rifampicine	<p><u>caspofungine + rifampicine</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - vrijw. 14 dagen op caspo + rifampicine 600 mg/dag: voorbijgaande piek in dalspiegel caspo op dag 1, daarna afname dalspiegel caspo - vrijw. 28 dagen op rifampicine en caspo de laatste 14 dagen: afname dalspiegel caspo 30% <p><u>monotherapie caspofungine</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 70 mg/dag geeft vanaf dag 1 Cmin >1 µg/ml, Cmin op dag 1-14 tussen 1.4 en 2.6 µg/ml. - 50 mg/dag vanaf dag 3 Cmin boven 1 µg/ml, Cmin op dag 3-14 tussen 1.1 en 1.6 µg/ml. - 15 mg/dag en 35 mg/dag: Cmin op dag 1-14 onder 1 µg/ml. <p>Studie onder gezonde mannen.</p> <p>→ GIC: zie opmerkingen</p>	3A
Belmares J. Int J Antimicrob Agents 2005;26:264-5.	caspofungine + rifampicine	<p>vrouw (48 jaar, 47 kg) kreeg rifampicine 600 mg 1dd voor tuberculose. Ontwikkelde acute myeloïde leukemie en kreeg fluconazol 500 mg 1dd vanwege neutropenie. Na 7 dagen kreeg de patiënt koorts, waarna intraveneus imipenem-cilastatin werd gegeven. Na twee dagen bleef de koorts aanhouden, bloedtesten bleken positief voor schimmels. Caspofungine gestart, oplaaddosis van 70 mg gevolgd door 50 mg per dag (iv). Na 5 dagen nog geen verbetering. Caspofungine gestaakt en intraveneus amfotericine B lipidencomplex 250 mg/dag werd gestart. Koorts en neutropenie verdwenen binnen 5 dagen.</p> <p>Auteurs: mogelijke verklaring 'therapiefalen' van caspofungine door interactie met rifampicine. Echter de oplaaddosis van 70 mg zorgde ook niet voor een respons. Mogelijk bij deze casus hogere dosering dan 70 mg/dag nodig.</p> <p>→ GIC: casus geeft geen 'hard' bewijs dat de interactie met rifampicine zorgt voor therapiefalen van caspofungine.</p>	1A
SPC Cancidas	caspofungine + rifampicine	<p>initiële toename AUC en dalspiegel caspofungine met 60% resp. 170% op dag 1 na combinatie met rifampicine. Op dag 14: afname dalspiegel met 30%, beperkt effect op AUC.</p> <p>Resultaten tevens beschreven in Stone 2002.</p>	1A

Overig	Stof	Effect
Nguyen TH. J Antimicrob Chemother 2007;60:100-6.	caspofungine	<p>grote variatie Cmin caspofungine; Cmin 0.52-4.08 µg/ml op dag 2, na verloop van tijd had 75% Cmin binnen 1.0-3.0 µg/ml en 90% binnen 0.8-4.5 µg/ml (minimaal gewenste Cmin = 1.0 µg/ml). 17 patiënten hadden gedurende 1 of meerdere dagen Cmin <1 µg/ml, 10 hiervan hadden lichaamsgewicht >75 kg. Dosering: oplaad 70 mg, daarna 50 mg/dag per i.v. infusie ged. 60 min, 38 geopereerde patiënten met vastgestelde of vermoede Candida of Aspergillus infectie op ICU.</p>

Betts RF. CID 2009;48:1676-84.	caspofungine	gunstige totaalrespons bij 71.6% van patiënten met candidiasis en standaard dosering caspofungine (oplaad 70 mg, daarna 50 mg/dag, totaal 104 patiënten) versus 77.9% van patiënten met hoge dosering (150 mg/dag, 100 patiënten), verschil niet significant. Mortaliteit na 8 weken gelijk tussen beide groepen. Geen verschil in incidentie bijwerkingen. Kleine verschillen in effectiviteit bij uitspitsen naar verschillende candida soorten, maar niet significant.
Scientific Discussion Candidas	caspofungine	In candida patients, increased exposure (C24h) seemed associated with an increased rate of favourable response, whereas such relationship could not be established in patients with invasive aspergillosis. - AUC, C1h and C24h displayed marked inter-individual variability (coefficient of variation ~ 30%) - Weight was found to influence statistically significant the AUC, C1h and C24h. The average exposure in a patient weighing 80 kg was predicted to be about 23% lower than in a patient weighing 60 kg. - Dose-response study P003 showed that 50 mg and 70 mg caspofungin daily for 14 days both appeared as least as effective as amphotericin B. No statistical significant difference could be observed between the two doses. - In dose-response study P004 there was no evidence for increased efficacy for 70 mg dose as compared to 50 mg dose.

Opmerkingen

WFG 5-10-2010: wijziging actie Nee naar actie Ja, blijft wel 3A. Dit naar aanleiding van nieuwe informatie en commentaar van een hoogleraar infectieziekten. Verdere overwegingen: hogere dosering wordt goed verdragen, therapiefalen niet gewenst. Commentaar: "Wij kennen uit eigen ervaring patiënten met falen op therapie onder caspofungine + steroïden (ongepubliceerd). Er is geen aanvullende literatuur over de interactie, maar over de farmacokinetiek is er voldoende bekend. In vergelijkende pre-registratie studies was 50 mg/dag inferieur aan 70 mg/dag, en het SPC adviseert een dosisverhoging voor patiënten zwaarder dan 80 kg. Grote individuele variatie is bekend; hogere dosering dan standaard heeft een trend naar betere respons; dat geldt zeker voor micro-organismen met een marginale MIC en bekend grote kans op therapiefalen op caspofungine. Kortom, dit is een middel met een farmacodynamiek afhankelijk van AUC/MIC en een duidelijk dosisafhankelijke activiteit met zeer weinig marge en berucht klinisch falen bij micro-organismen met marginale gevoeligheid."

SPC Candidas: caspofungine is geen remmer van CYP; geen inductor van 3A4; slecht substraat CYP en geen substraat P-gp. Toch interactie gezien, bij gelijktijdig instellen: op dag 1 toename AUC 60% en C_{min} 60% caspofungine. Bij herhaalde toediening geleidelijke afname C_{min}. Na 2 weken beperkt effect op AUC maar C_{min} 30% lager tov alleen caspofungine. Mechanisme mogelijk initiële remming en daaropvolgende inductie transporteiwitten. Overweeg dosisverhoging caspo naar 70 mg/dag, volgend op de oplaaddosis van 70 mg. Reactie fabrikant (op verzoek om info omtrent relatie dosering-spiegel-effect): verwijst naar Stone 2002: dose-finding studie's bij vrijwilligers ter bepaling van de optimale dosering om de target MIC (1 µg/ml) te halen waarbij 90% van de meest klinisch relevante Candida wordt behaald. Deze MIC komt uit een eerdere in-vitro studie.

Stockley: the UK manufacturer of caspofungin recommends that consideration should be given to increasing the dose from 50 to 70 mg daily in patients taking rifampicin, whereas the US manufacturer specifically states that this dose should be used. A 70-mg dose has been generally well tolerated in clinical studies. However, bear in mind the case report of possible caspofungin failure, even at this dose.

Hansten: monitor for reduced caspofungin efficacy.

IDIS/PubMed: geen aanvullende informatie.

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

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	5 oktober 2010

Caspofungine + Carba/dexamethason/fenytioïne

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Stone JA. 43 rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Sep 14-17 2003:A-1571 <i>abstract 2003</i>	carbamazepine, dexamethason, fenytoïne	afname AUC en C ₂₄ caspofungine met 20-40% na combinatie met dexamethason, carbamazepine of fenytoïne. Studie onder 311 patiënten met candidiasis behandeld met caspofungine 30-70 mg 1dd i.v.	0A

Opmerkingen

WFG 05-10-2010: Actie Ja, in navolging op actie Ja bij caspofungine + rifampicine. Er is nauwelijks onderbouwing, maar spiegelverlagingen van 20-40% zoals gezien in abstract Stone 2003 kunnen wel leiden tot therapiefalen, dit is gezien ernst ziekte niet gewenst.

Alleen deze drie stoffen koppelen, niet doortrekken naar andere inductoren want geen bewijs en mechanisme niet via CYP.

Stockley: the manufacturers say that a population pharmacokinetic analysis suggested that the concurrent use of other metabolic inducers may result in clinically meaningful reductions in the AUC of caspofungin. Further study is needed.

SPC Cancidas: beperkte gegevens uit farmacokinetisch onderzoek in populaties wijzen uit dat gelijktijdig gebruik met efavirenz, nevirapine, rifampicine, dexamethason, fenytoïne of carbamazepine kan leiden tot verlaging AUC caspofungine. Bij gelijktijdige toediening met inductoren van metabole enzymen: overweeg een verhoging van dagelijkse dosering cancidas naar 70 mg.

Pubmed, IDIS, Micromedex: geen aanvullende informatie.

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

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	5 oktober 2010