

Antracyclines + ciclosporine

M 867

HD-ciclosporine = High-dose ciclosporine

AML= acute myeloide leukemie

daunorubicinol, doxorubicinol, epirubicinol, idarubicinol = actieve metaboliet

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
List AF. Blood 2001;98:3212-20.	daunorubicine + ciclosporine *oplaad 6 mg/kg, dan 16 mg/kg per dag gedurende 72 uur, infuus	Met ciclo vs geen ciclo: - spiegel daunorubicine 23 vs 12 ng/ml spiegel daunorubicinol 201 vs 51 ng/ml op dag 9, wel grote interpatiënt variatie - wel verband vs geen verband tussen spiegel - toenemende snelheid CR en afnemende resistentiefrequentie Regime: 118 patiënten met AML daunorubicine 45 mg/m²/dag op dag 6-8 en cytarabine 3 g/m² op dag 1- 5, en HD-ciclosporine* tegelijk met daunorubicine. Controlegroep: 105 AML-patiënten geen ciclosporine Verder: complete remissie 'CR' bij 39 vs 33% (47 vs 35 pat.), sneller (gem. 48 vs 52 dagen) en vaker al na 1 inductie-kuur. Resistente ziekte 'RD' bij 31 vs 47% (37 vs 50 pat.). Hoger relapse-free survival 'RFS' en overall survival 'OS'; geschatte 2-jaars RFS 34 vs 9% en OS 22 vs 12%. → GIC: dit 'positieve' effect is niet te scoren. Ciclosporine-volbloedspiegel gem. 1774 ng/ml (559- 14230 ng/ml). Remming P-gp bij ciclosporinespiegel 1000-2000 ng/ml. Overexpressie P-gp geassocieerd met verminderde cellulaire cumulatatie en relatieve in vitro resistentie antracyclines.	3A
Pea F. Eur J Clin Pharmacol 1999;55:361-8.	idarubicine + ciclosporine * 10 mg/kg/dag, start 12 h vóór ida stop 24 h na idarubicine infuus	Met ciclosporine vs geen ciclosporine: toename AUC ida met 77% (558.3 vs 315.4 ug.h/l) toename AUC actieve metabooliet idarubicinol met 181% (2896 vs 1028.5 ug.h/l). Niet significante wijziging in klaring 139.6 vs 83.5 l/h/m² en Vd 1071 vs 1670 l/m². Regime: 27 patiënten met 'nieuwe' AML: inductiekuur idarubicine 11.5 mg/m² op dag 1-3 en cytarabine; hiervan 9 patiënten bij volgende kuur tevens HD- ciclosporine*. Contole: 11 patiënten geen ciclosporine. Ciclosporine-spiegel 1083-1468 ng/ml, veel variatie. Auteurs: 7 van 27 patiënten met AML-relaps krijgen naast idarubicine+ciclosporine bovendien verapamil oraal: niet significante toename AUC idarubicine (331.3 vs 315.4 ug.h/l), toename AUC idarubicinol (2030.3 vs 1028.5 ug.h/l) dit is echter kleiner dan bij ciclo alleen. Vreemd, duidt om antagonistisch effect op werking ciclo en onvoorspelbare her distributie.	3A

Rushing DA. Cancer 1994;74:834-41.	doxorubicine + ciclosporine * → GIC: artikel noemt leuko's 1000/m³ = 1/l; dit moet zijn 1000/mm³ = 1x10⁹/l **oplaad 6 mg/kg, dan 16 mg/kg per dag ged. 48 uur CAV = cyclofosfamide + doxorubicine + vincristine	Met ciclosporine tov geen ciclosporine: - toename dosisgecorrigeerde AUC₀₋₃₆ doxo met 48% (van 21.5 naar 31.9 ng.h/ml/ mg/m²) en van doxorubicinol met 443% (van 31.1 naar 267.4 ng.h/ml/ mg/m²); toename ratio AUC₀₋₃₆ doxorubicinol/doxorubicine van 2.19 naar 8.88; - afname klaring doxo met 37% (van 391.3 naar 617.6 ml/min/m²); geen sign. wijziging t_{1/2} en Vd Toename ernst en duur myelosuppressie: - leukocyten: reductie aantal leuko's van 84% naar 91%; dieper nadir van 1.5 naar 0.64x10⁹/l; toename duur neutropenie* (<1000 leuko's/mm³) van 1 naar 3-6 dagen; relatie AUC doxo en fractie overlevende leuko's; - trombocyten: reductie aantal trombo's van 36.4% naar 72.8%; dieper nadir van 191x10⁹ naar 82.6x10⁹/l; relatie AUC doxorubicinol en fractie overlevende trombo's - afname lich.gewicht van 0 naar gem. 4.5 kg; afname performance status van 90 naar 52. Eén patiënt is overleden, waarschijnlijk tgv enorme afname leuko's (van 2600 naar 100/m³ in 24 uur) en sepsis. Regime: 8 patiënten met kleincellig longcarcinoom: één kuur alleen doxo 51 mg/m² (CAV-kuur), de volgende kuur doxo + HD-ciclosporine**. Patiënt is eigen controle. Ciclosporine-spiegel 1262-2163 ng/ml, veel variatie. Auteurs: correcte dosis doxorubicine bij combinatie met ciclosporine is onbekend. Sommige toxiciteit, zoals hematurie, kan ook komen door hogere spiegels vincristine en/of cyclofosfamide, deze zijn echter niet gemeten, of door eerdere chemokuren. Theorie: multidrug resistance komt door over-expressie mdr1-gen, dat codeert voor P-gp; P-gp pompt het oncolyticum uit de cel en voorkomt zo cumulatatie in tumorcellen. Het metabolisme van doxorubicinol naar 7-deoxy-doxorubicinol-aglycon wordt geremd; hierdoor cumulatatie doxorubicinol in tumorcel.	3A 3E 3E
Lacayo NJ. Leukemia 2002;16:920-7.	mitoxantron + ciclosporine *oplaad 10 mg/kg, dan 30 mg/kg/dag voor 98 uur infuus ** dosering mitox. empirisch al 40% verlaagd	Met ciclosporine vs geen ciclosporine: - lagere klaring mitoxantron 33 vs 57 l/h/m² (42%) - grotere t_{1/2} 38 vs 24 uur (58%) - grotere AUC mitoxantron 220 vs 194 ng.h/l (12%, gecorrigeerd voor dosisreductie**). Regime: 22 kinderen met AML krijgen HD-ciclosporine*, direct na oplaaddosis start mitoxantron** 6 mg/m²/dag 4 dagen en etoposide. Controle: 12 kinderen mitoxantron 10 mg/m²/dag 4 dagen, etoposide en cytarabine, geen ciclosporine. Ciclosporine-spiegel 1180-11198 ng/ml, gem 3850 ng/ml.	3A

Smeets M. Leukemia 2001;15:80-8.	idarubicine + ciclosporine * oplaad 6 mg/kg, dan 16 mg/kg/dag op dag 1-6, start vóór ida **5-10 ug/kg, start 2 dagen vóór ida t/m herstel been- merg	3 patiënten met AML krijgen ida 12 mg/m² (te hoog) op dag 1,3,5 en cytarabine op dag 1-5, in combinatie met HD-ciclosporine* op dag 1-6 en G-CSF**, de volgende 4 patiënten krijgen lagere dosis ida 9 mg/m² en verder zelfde combinatie. Controle: 3 patiënten krijgen ida 12 mg/m² en cytarabine, geen ciclosporine of G-CSF. <table border="1" data-bbox="798 340 1436 546"> <tr> <th>*ng/ml.dagen</th><th>Ida 12+C</th><th>Ida 9+C</th><th>Ida 12</th></tr> <tr> <td>plasma AUC* ida</td><td>31.3</td><td>19.4</td><td>18.8</td></tr> <tr> <td>plasma AUC* ida-ol</td><td>81.1</td><td>64.7</td><td>29.9</td></tr> <tr> <td>cel AUC* ida</td><td>4974</td><td>4404</td><td>5839</td></tr> <tr> <td>cel AUC* ida-ol</td><td>7616</td><td>7221</td><td>3498</td></tr> <tr> <td>plasma ratio ida-ol/ida</td><td>2.6</td><td>4.4</td><td>1.6</td></tr> <tr> <td>cel ratio ida-ol/ida</td><td>1.5</td><td>1.8</td><td>0.6</td></tr> </table> Toxiciteit graad III-IV mucositis (5x) en diarree (2x), oedeem (2x), infecties tijdens neutropenie (allen). Uiteindelijk 3 patiënten overleden tijdens hypoplasie; bij 3 patiënten leukemic regrowth. 1 patiënt overleden tgv multi-orgaanfalen, begon met leukocytoclastische vasculitis, nierfalen, graad IV neurologische corticale toxiciteit en pneumonie. Ciclosporine-spiegel 1581-2883 ng/ml. De dosis ida is verlaagd van 12 naar 9 mg/m² omdat bij de hoge doses alle patiënten mucositis graad IV CTC-NCI ontwikkelden en 1 patiënt overleed tijdens hypoplasie. Zelfs dosisreductie met 25% nog te toxische combinatie. Prognose patiënten zo wie zo slecht. Met ciclosporine is de cellulaire AUC ida-ol veel hoger. Cel ratio ida-ol/ida 1.5-1.8 (met ciclo) vs 0.6 (geen ciclo) ondersteunt de hypothese dat ciclo P-gp-efflux blokkeert, daardoor afname cellulaire klaring ida-ol. De vergelijkbare cellulaire AUC's ida (al dan niet met ciclo) duiden mogelijk op verzadiging. Theorie: G-CSF triggert proliferatie cel, leidend tot in vitro toename gevoeligheid voor antracyclines.	*ng/ml.dagen	Ida 12+C	Ida 9+C	Ida 12	plasma AUC* ida	31.3	19.4	18.8	plasma AUC* ida-ol	81.1	64.7	29.9	cel AUC* ida	4974	4404	5839	cel AUC* ida-ol	7616	7221	3498	plasma ratio ida-ol/ida	2.6	4.4	1.6	cel ratio ida-ol/ida	1.5	1.8	0.6	3A
*ng/ml.dagen	Ida 12+C	Ida 9+C	Ida 12																												
plasma AUC* ida	31.3	19.4	18.8																												
plasma AUC* ida-ol	81.1	64.7	29.9																												
cel AUC* ida	4974	4404	5839																												
cel AUC* ida-ol	7616	7221	3498																												
plasma ratio ida-ol/ida	2.6	4.4	1.6																												
cel ratio ida-ol/ida	1.5	1.8	0.6																												

CTCAE	1 = B	2 = C	3 = D	4 = E	5 = F
leukocyten	3x10 ⁹ /l	3-2x10 ⁹ /l	2-1x10 ⁹ /l	< 1x10 ⁹ / l	dood
neutr/granulo	> 1.5x10 ⁹ /l	1.5-1x10 ⁹ /l	1-0.5x10 ⁹ /l	< 0.5x10 ⁹ / l	dood
trombocyten	> 75x10 ⁹ /l	75-50x10 ⁹ /l	50-25x10 ⁹ /l	< 25x10 ⁹ / l	dood

Overig	Stof	Effect
Eising EG. Acta Oncol 1997;36:735-40.	doxorubicine, epirubicine + ciclosporine *oplaad 2 mg/kg, ophogen tot 8 mg/kg, vervolgens 24 mg/kg/dag	23 patiënten krijgen doxorubicine 80 mg/m ² gedurende 3-4 weken, vervolgens HD-ciclosporine* erbij met dosisesescalatie; totaal max. 10 kuren. Een andere groep van 20 patiënten krijgt epirubicine 120 mg/m ² , verder idem. Geen bewijs gevonden voor toename cardiotoxiciteit. Gemeten mbv radionuclide ventriculografie in rust vs stress; in doxo-groep LVEF 59 vs 67%, in epi-groep 59 vs 69%. Correlatie dosis ciclo - LVEF alleen in doxo-groep voor LVEF stress.
Barbui T. Lancet 1992;339:1421. *Drug Interaction Probability Scale, methode voor het beoordelen van interactie-case reports (Ann Pharmacother 2007;41:674-80).	doxorubicine + ciclosporine	casus: bewusteloos en coma, 8 uur na start doxo-kuur (+vincristine, cyclofosfamide, prednison) wegens Burkitt-lymfoom aan patiënt (49) op ciclosporine 2 mg/kg/dag wegens hartransplantatie; ciclosporine was gestopt vóór de kuur. Herstel uit coma 12 uur later. Week later zelfde chemokuur, na 10-15 min bewusteloos, gegeneraliseerde tonisch clonische seizures. Overleden 8 dagen later, Listeria-sepsis, niet uit coma ontwaakt. → Werkgroep Interacties Oncologische middelen: niet onderbouwend, niet duidelijk of tussen de 2 kuren ciclosporine weer is hervat. Hierdoor is het onduidelijk of deze casus het gevolg is van een interactie of dat er iets anders speelt. Volgens DIPS* score 0.
Eggert J. Ann Hematol 1994;68:A26 (abstract).	doxorubicine, epirubicine + ciclosporine	patiënten zonder respons op doxo (n=3) of epi (n=7) krijgen ciclosporine in oplopende doses (2,4,6,8 mg/kg 2h, vervolgens 6,12,18,24 mg/kg/dag 2 dagen): toename met 400% of meer van AUC dox-ol en epi-ol en met 300% voor de glucuronides van epi en epi-ol; de eerste 48 uur geen wijziging AUC doxo of epi; partiële remissie bij doxo (2 van 3 pat.) en epi (1 van 7 pat). Ciclosporine remt excretie in gal van doxorubicine en epirubicine, daardoor toename metabolisme en renale eliminatie van de metabolieten. → abstract uit 1994, telt niet mee

Opmerkingen

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 7-5-2008: spiegels antracycline worden niet gemonitord. Belangrijkste is de combinatie te vermijden.

Stockley: 'An established and clinically important interaction.' Ciclosporine verhoogt de serumspiegels van antracyclines. Deze kinetische interactie heeft onderzoek naar toepassing ciclosporine als resistentiemodulator gecompliceerd.

SPC DaunoXome: daunorubicine is substraat van CYP3A4 en P-gp, dus in theorie interactie met remmers zoals proteaseremmers en NNRTI's mogelijk. Ciclosporine niet genoemd.

SPC Myocet (doxorubicine liposomaal): geen specifieke studies gedaan, maar mogelijk toename spiegel doxorubicine en metaboliet doxorubicinol met een P-gp-remmers zoals ciclosporine.

SPC Doxorubicine generiek: ciclosporine kan omzetting en uitscheiding van zowel doxo en ciclo verlagen, wat leidt tot verhoogde serumspiegels.

SPC Farmorubicine: CYP-remmers kunnen metabolisme remmen. Ciclosporine niet genoemd.

SPC Cerubidine, Caelyx, Mitoxantrone, Zavedos: ciclosporine niet genoemd.

SPC Neoral, Sandimmune: antracyclines niet genoemd.

PubMed: doxo/dauno/epi/mitox/idarub + ciclo: verder geen aanvullende informatie.

Pixantron

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 28-11-2012: pixantron niet koppelen, geen bewijs.

• SPC+EPAR Pixuvri: geen onderzoek naar interacties bij mensen uitgevoerd. Remmers van de transporters P-gp/BCRP en OCT1 (zoals ciclosporine) kunnen de opname en uitscheiding van pixantron door de lever minder efficiënt maken. Bloedbeeld monitoren.

PubMed: pixantrone + cyclosporin → levert niets op.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Ja	7 mei 2008

