

Docetaxel + Ketoconazol

M878A

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Engels FK. Cancer Biol Ther 2006;5:833-9.	docetaxel + ketoconazol	toename AUC (gecorrigeerd voor de dosis docetaxel) 2.1x, afname klaring docetaxel 50%, toename $t_{1/2}$ van 17.9 naar 24.7 uur; grote interindividuele variabiliteit. Regime: docetaxel 100 mg/m ² , of docetaxel 15 mg/m ² plus ketoconazol 400 mg 3x per dag, start 1h vóór tot 47h na infusie (totaal 2800 mg); 7 patiënten krijgen docetaxel zonder en met high dose ketoconazol (randomized cross-over). Auteurs: uit onze eerdere studie in 2004 bleek een grote inter-individuele variatie in docetaxelkinetiek. Ook leek er een relatie tussen ketoconazolexposure en de afname in klaring docetaxel. Daarom in deze studie van 2006 een hogere dosis ketoconazol gebruikt (totaal 2800 mg ipv 600 mg in 2004), met de hypothese dat high dose ketoconazol maximale remming CYP3A4 geeft en zo de inter-individuele variatie vermindert. Dit blijkt niet op te gaan, high dose ketoconazol resulteerde niet in een uniforme reductie van de docetaxelklaring of afname van de inter-individuele variatie in docetaxel AUC en klaring.	3A
Engels FK. Clin Pharmacol Ther 2004;75:448-54.	docetaxel + ketoconazol	afname klaring docetaxel met 49% en toename AUC (gecorrigeerd voor de dosis docetaxel) 2.2x bij 7 patiënten die docetaxel zonder en met ketoconazol krijgen. Afname $t_{1/2}$ van 41 naar 28.3 uur. Regime: docetaxel 100 mg/m ² , na 3 weken gevolgd door docetaxel 10 mg/m ² plus ketoconazol 200 mg 1x 1h vóór en 24 en 48h na infusie (totaal 600 mg). Auteurs: de keuze voor docetaxel 10 mg/m ² bij combinatie met ketoconazol is gebaseerd op het milde toxiciteitsprofiel dat is gezien met deze dosering in fase I studie. → Werkgroep Oncolytica Interacties 2008: vreemd! als klaring afneemt moet $t_{1/2}$ toenemen maar in deze studie gebeurt het omgekeerde: afname $t_{1/2}$.	3A

Overig	Stof	Effect
SPC Taxotere, Docetaxel Teva	docetaxel + CYP3A4- remmers	vermijd sterke 3A4-remmers, of monitor en verlaag zo nodig dosering (niet gespecificeerd). In een farmacokinetische studie met 7 patiënten leidde combinatie met de sterke CYP3A4-remmer ketoconazol tot een significante afname van de docetaxelklaring met 49%.
SPC Nizoral	docetaxel + ketoconazol	dosis van bepaalde oncolytica moet zonnodig worden verlaagd, zoals docetaxel.
Van Veldhuizen PJ. Cancer 2003;98:1855-62.	docetaxel + ketoconazol	Regime: docetaxel 55 mg/m ² elke 21 dagen, plus ketoconazol in oplopende dosering; 24 patiënten met gemetastaseerd prostaatkanker, 2 patiënten met longkanker. In combinatie met docetaxel blijkt de maximaal getolereerde dosering ketoconazol 800 mg/dag te zijn. Bij 4 patiënten die vervolgens ketoconazol 800 mg/dag + docetaxel 65 mg/m ² krijgen, treedt dosisgelimiteerde toxiciteit op. Dit is gedefinieerd als hematologisch (neutropenie, trombocytopenie) en niet-hematologisch (misselijkheid, braken, vermoeidheid, zwakte, diarree die niet reageert op behandeling en neuropathie). → Werkgroep Interacties Oncologische middelen 2012: niet meegeteld want geen interactiestudie.

Tsuji D. Chemotherapy 2013;59:407-13. doi: 10.1159/000362437.	docetaxel + claritromycine	retrospectieve analyse van 158 patienten: neutropenie graad 4 bij gebruik claritromycine bij 63.2%, en zonder claritromycine bij 35.3%. Multivariate analysis showed that co-administration of clarithromycin (OR 4.98; p = 0.004), pre-treatment absolute neutrophil count (OR 2.62; p = 0.011) and female gender (OR 2.75; p = 0.029) resulted in an increase in the incidence of grade 4 neutropenia. Methode: patienten met gevorderd longcarcinoom op docetaxel zijn verdeeld over 2 groepen: met claritromycine 200 mg 2dd en zonder claritromycine. Auteurs: this study shows that concomitant clarithromycin potentiated docetaxel-induced myelo-suppression. Werkgroep Interacties oncologische middelen: niet onderbouwend, patiënten die zieker zijn geef je vaker antibiotica, je weet niet hoe het zo gekomen is, is retrospectief.
Sundar S. Anticancer Drugs. 2003;14:327-9.	docetaxel + doxorubicine + erytromycine	case report of cholestatic jaundice and pseudomembranous colitis (PMC) following combination therapy with docetaxel and doxorubicin. This patient was on long-term erythromycin prophylaxis following splenectomy. Auteurs: we postulate that erythromycin probably contributed to the observed clinical syndrome. → Stockley: this doesn't prove a pharmacokinetic interaction docetaxel+erythromycin.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties oncologische middelen 7-2-18: blijft bij standpunt 'andere sterke CYP3A4-remmers niet koppelen', bewijs voor andere CYP3A4-remmers (Tsuji 2013 en Sundar 2003) niet onderbouwend.

Idem 2012: blijft bij standpunt 'andere sterke CYP3A4-remmers niet koppelen' en blijft actie Nee. Het bewijs is/blijft wankel, met name de studie van Engels 2004 waarbij de t1/2 afneemt met ketoconazol 600 mg. Bij Engels 2006 neemt de t1/2 toe (met ketoconazol 2800 mg). Geen enkele medisch-oncoloog zal ketoconazol voorschrijven.

Idem 2008: andere sterke CYP3A4-remmers niet koppelen.

Stockley: the pharmacokinetic interaction with ketoconazole is likely to be clinically important.

PubMed dec 2017: geen verdere gegevens over de andere sterke CYP3A4-remmers, behalve voor itraconazol waarbij het gaat om bewust gebruik van itraconazol bij chemotherapie ter verbetering van de overleving, oa:

-Tsubamoto H ea. Impact of Itraconazole After First-line Chemotherapy on Survival of Patients with Metastatic Biliary Tract Cancer. Anticancer Res 2015;35:4923-7.

-Tsubamoto H ea. Combination Chemotherapy with Itraconazole for Treating Metastatic Pancreatic Cancer in the Second-line or Additional Setting. Anticancer Res 2015;35:4191-6.

- Tsubamoto H ea. Impact of itraconazole on the survival of heavily pre-treated patients with triple-negative breast cancer. Anticancer Res 2014;34:3839-44.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Nee	7 februari 2018