

| Bron           | Pagina                                                       | Ref. nr.                                                                                                 | Bewijs | Effect (omschrijving + letter)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |   |
|----------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Hansten        | --                                                           |                                                                                                          |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |   |
| Stockley ed. 8 | 669                                                          | 1 = Tobe SW. Cancer Chemother Pharmacol 1995;35:188-90.<br>- vinblastine + ciclosporine +/- erytromycine | -      | aan het eind van een fase I studie naar vinblastine + ciclosporine (reversal multidrug resistance), is aan 3 patiënten erytromycine gegeven om de ciclosporinespiegel te verhogen. Gevolg: ernstige toxiciteit, consistent met 'te hoge' vinblastinedosis. → Werkgroep Oncolytica-interacties: telt niet mee, opzet studie maakt conclusie onduidelijk.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | - |
| Extra-1        | Samuels BL. Clin Cancer Res 1997;3:1977-84.<br>- vinblastine |                                                                                                          |        | niercelcarcinoom heeft een hoge prevalentie van constitutieve hoge expressie van P-gp. In deze studie is gekeken of ciclosporine dit kan moduleren bij patiënten met multidrug resistent niercelcarcinoom; ze krijgen vinblastine, vervolgens zelfde regime + ciclosporine. Dit blijkt niet te lukken. Gevorderd niercelcarcinoom is een zeer chemoresistente tumor waarop continue infusie van vinblastine weinig effect heeft, en additie van ciclosporine kan dit niet moduleren. Met ciclosporine trad meer leukopenie graad 3-4 (toename van 5 naar 25%) op maar geen toename incidentie infecties. Tevens meer reversibele neurocorticale veranderingen (toename van 4 naar 11%). Geen verschil in azotemie. Qua effectiviteit hadden 0 van 33 patiënten op de combinatie complete of partiële remissie, 14 ziekteprogressie, en 19 stabiele ziekte gedurende gem. 1.8 maanden. Wel meer hypertensie en toename bilirubine = bijwerking ciclosporine.<br>→ Werkgroep Oncolytica-interacties: niet onderbouwend, is geen interactiestudie. |   |
| Extra-2        | Sonneveld P. Lancet 1992;340:255-9.<br>- vincristine         |                                                                                                          |        | studie naar modulerend effect ciclosporine op multidrug-resistentie multiple myeloom, 21 patiënten waarvan 6 met progressie tijdens primaire chemotherapie en 15 VAD-resistent (vincristine, doxorubicine, dexamethason). Vóór behandeling MDR-1 expressie bij 12 patiënten, na VAD plus ciclosporine waren geen MDR-1-positieve plasmacellen te vinden bij 6 van 8 geteste patiënten. Respons bij VAD-refractaire patiënten 47% en overall 48%. Respons bij MDR-1-positieve patiënten 58%, en overall 33%.<br>Toxiciteit was licht, reversibel en omvatte geen nefrotoxische of ernstige cardiovasculaire bijwerkingen. Na 12 maanden behandeling survival 85%; disease-free survival gem. 9 maanden na respons 65%.<br>Regime: ciclosporine-infusie tijdens VAD; bij 7.5-10 mg/kg/dag was serumspiegel ciclosporine adequaat voor MDR modulatie. → Werkgroep Oncolytica-interacties: niet onderbouwend, is geen interactiestudie.                                                                                                             |   |

## Opmerkingen

### Vincristine

- British Journal of Haematology 2001;115:895 - 902 (zelfde auteurs als Extra-2): studie bij patiënten met multiple myeloom naar vermogen van ciclosporine om MDR tegen te gaan. Regime: VAD met ciclosporine (n=34) of zonder ciclosporine (n=41). Met ciclosporine vs zonder ciclosporine: mediane progression-free survival 8.6 vs 5.8 maanden; median overall survival 13 vs 14.6 maanden. Conclusie auteurs: geen effect ciclosporine op overall response rate, progression-free survival en overall survival.

SPC Vincristinesulfaat PCH, Blastivin, Vinorebine Eurosept, Navelbine: ciclosporine niet genoemd  
SPC Neoral: vinca-alkaloïden niet genoemd.

Int J Clin Pharmacol Ther 1998;36:61-66: studie waarbij gekeken is naar de combinatie van chemotherapie en ciclosporine bij kinderen op o.a. de hematologische toxiciteit. → opmerking GIC: studie niet meegenomen vanwege onduidelijkheid resultaten. Gaat niet over vincristine.  
PubMed, Mmedex: verder geen aanvullende info.

|             |  |
|-------------|--|
| Risicogroep |  |
| Incidentie  |  |

|                      | Interactie | Actie | Datum           |
|----------------------|------------|-------|-----------------|
| Beslissing WG OncolA | nee        | nee   | 15 oktober 2008 |

# Vinblastine + Tamoxifen

B

| Bron           | Pagina                                            | Ref. nr. | Bewijs | Effect (omschrijving + letter)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------|---------------------------------------------------|----------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hansten        | --                                                |          |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Stockley ed. 8 | --                                                |          |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Extra          | Samuels BL.<br>Clin Cancer Res<br>1997;3:1977-84. |          |        | <p>niercelcarcinoom heeft een hoge prevalentie van constitutieve hoge expressie van P-gp. In deze studie is gekeken of tamoxifen (en ciclosporine) dit kan moduleren bij patiënten met multidrug resistent niercelcarcinoom; ze krijgen vinblastine, vervolgens zelfde regime + tamoxifen. Dit blijkt niet te lukken. Gevorderd niercelcarcinoom is een zeer chemoresistente tumor waarop continue infusie van vinblastine weinig effect heeft, en additie van tamoxifen kan dit niet moduleren.</p> <p>Met tamoxifen: kleine toename incidentie leukopenie (van 9 naar 12%). Geen verschil in azotemie. Vaker flebitis (11%) versus 4% op alleen vinblastine. 9 patiënten ontwikkelden voorbijgaande ataxie met of zonder neurocorticale veranderingen als gevolg van hoge doses tamoxifen.</p> <p>Qua effectiviteit had 1 van 35 (3%) patiënten op de combinatie complete remissie, 15 (43%) hadden ziekteprogressie, en 19 (54%) stabiele ziekte gedurende gem. 3 maanden.</p> <p>Regime: vinblastine als infusie 1.5 mg/m<sup>2</sup>/dag 5 dagen, 2 cycli van 28 dagen; tamoxifen oraal 400 mg /m<sup>2</sup> oplaad op dag 1, verder 300 mg/m<sup>2</sup>/dag, start 8 dagen vóór vinblastine, einde op dag 13.</p> <p>→ Werkgroep Oncolytica-interacties: ref. telt niet mee, is geen interactiestudie.</p> |

## Opmerkingen

SPC Blastivin, Nolvadex: interactie niet genoemd.

PubMed, Idis: geen aanvullende gegevens.

|             |  |
|-------------|--|
| Risicogroep |  |
| Incidentie  |  |

|                      | Interactie | Actie | Datum       |
|----------------------|------------|-------|-------------|
| Beslissing WG OncoIA | Nee        | Nee   | 13 mei 2009 |