

HU = hydroxycarbamide (= hydroxyurea) ddl = didanosine d4T = stavudine
 NRTI = nucleoside-analoge remmers van reverse transcriptase

Bron	Pagina	Ref. nr.	Bewijs	Effect (omschrijving + letter)													
Hansten	--																
Stockley ed. 8	799-800	6 – didanosine, stavudine *aantal cases/100 persoonsjaren	2	analyse naar risicofactoren voor perifere neuropatie (trad op bij 117 van 1116 patiënten). ddl - ddl+HU - ddl+d4T - ddl+d4T+HU - d4T <ul style="list-style-type: none"> • incidentie*: 6.8 8.8 17.5 28.6 9.8 • RR tov ddl: 1 2.17 3.50 6.64 1.57 • RR tov d4T: 0.64 1.38 2.23 4.22 1 Auteurs: risico neuropathie is additief of zelfs synergistisch voor ddl+stavudine+HU tov alleen ddl of stavudine. GIC: score C/D voor perifere neuropathie.	C												
	799-800	8 – didanosine, stavudine * geschatte ratio/100 persoonsjaren	3	202 HIV-patiënten, verdeeld in drie groepen. Groep 1 indinavir + didanosine + stavudine + HU Groep 2 indinavir + didanosine + stavudine Groep 3 indinavir + zidovudine + lamivudine. <table style="margin-left: 40px;"> <tr> <td></td> <td>groep 1</td> <td>- groep 2</td> <td>- groep 3</td> </tr> <tr> <td>• therapiefalen:</td> <td>32.4%</td> <td>17.6%</td> <td>7.6%.</td> </tr> <tr> <td>• pancreatitis:*</td> <td>9.57</td> <td>6.55</td> <td>0</td> </tr> </table> Bij groep 1 1x hematologische toxiciteit en 3 doden vanwege pancreatitis. Auteurs: in kader van 'salvage therapy' moet risk-benefit ratio van HU-additie steeds bepaald worden; het kan de effectiviteit verhogen (bv tenofovir) maar ook veel toxiciteit geven. → Werkgroep Oncolytica Interacties: pancreatitis is bijwerking van hydroxycarbamide; waargenomen therapiefalen komt door 'dose-limited toxicity', score C.		groep 1	- groep 2	- groep 3	• therapiefalen:	32.4%	17.6%	7.6%.	• pancreatitis:*	9.57	6.55	0	C
		groep 1	- groep 2	- groep 3													
• therapiefalen:	32.4%	17.6%	7.6%.														
• pancreatitis:*	9.57	6.55	0														
799-800	9 – didanosine, stavudine		abdominale pijn en malaise, 3 weken na toevoeging HU bij een man sinds 1.5 jaar op didanosine, stavudine en nevirapine. Na 42 dagen HU gestopt, verergering symptomen, bleek uiteindelijk pancreatitis. Herstel na staken <u>alle</u> medicatie. HU werd toegevoegd na stijging viral load naar 390 copies/ml, deze daalde vervolgens naar 237 copies/ml. Auteurs: pancreatitis is dosisafhankelijke bijwerking van didanosine. Toevoeging van HU kan hebben bijgedragen aan deze toxiciteit, want HU potentiëert werking nucleoside-analogen. → Werkgroep Oncolytica Interacties: moeilijk te zeggen of dit door interactie komt.														
Extra-1	CID 1999;29:223-4. - didanosine, stavudine			2 cases van leverfunctiestoornis na start HU. <ul style="list-style-type: none"> • buikpijn, misselijkheid en braken, 3 maanden na switch naar didanosine+stavudine+nelfinavir+HU (dit was zido+lami+saquinavir). Dit bleek fulminante hepatitis met metabole acidose. Autopsie: hepatische necrose. → Werkgroep Oncolytica Interacties: moeilijk te zeggen of dit door interactie komt, alle medicatie is gewijzigd. <ul style="list-style-type: none"> • buikpijn en misselijkheid, 2 maanden na toevoeging HU bij man op didanosine+stavudine+ritonavir+saquinavir. Na staken antiretrovirale medicatie verbetering leverfunctie. Na 3 maanden werd de therapie zonder HU hervat. De leverfunctie bleef stabiel. → Werkgroep Oncolytica Interacties: moeilijk te zeggen of dit door interactie komt, patiënt was al positief voor hepatitis C.													

Extra-2	J Acquir Immune Defic Syndr 2005;39:159–66. - didanosine, stavudine		geen significant verschil in aantal gevallen pancreatitis bij patiënten op didanosine+HU t.o.v. alleen didanosine in analyse van 8451 patiënten met verschillende antiretrovirale behandelingen. Incidentie pancreatitis/100 persoonsjaren (p.15): • ddl: klinisch/laboratorium 1.51 • ddl+HU klinisch/laboratorium 3.21 • ddl+stavudine+indinavir klinisch/laboratorium 10.04 • ddl+stavudine+indinavir+HU klinisch/laboratorium 14.52	
---------	------------------------------------------------------------------------	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

CTCAE	1 = B	2 = C	3 = D	4 = E	5 = F
pancreatitis	asymptomatische verhoging	symptomatisch, interventie nodig	chirurgie/radiologie nodig	levensbedreigend	dood

Opmerkingen

Werkgroep Oncolytica Interacties: tja, dit gaat alle kanten op, maar wie veroorzaakt wat? Erg vaag, dus actie Nee. Bovendien komt de aidsbehandelaar toch langs de oncoloog als chemotherapie nodig is.

- HIV/AIDS Nieuwsbulletin 2008;nr.2:28-30: hydroxycarbamide niet genoemd.
- Aidstabel versie 15-06-09: hydroxycarbamide niet genoemd.

Stockley: hydroxycarbamide lijkt de antivirale activiteit van NRTI, met name didanosine, te vergroten. Maar ook hoger risico op neuropathie en pancreatitis, zeker als stavudine is toegevoegd. 'Further studies are needed to define the role of hydroxycarbamide in combination with NRTIs in HIV infection.'

Niet onderbouwend voor interactie (Stockley)

- ref. 3: toevoeging van HU verbetert de virologische respons. Studie met 69 hiv-patiënten (falend op proteaseremmerregime, en naief voor abacavir en efavirenz), verdeeld in drie groepen. Groep 1: antiretrovirale therapie (didanosine, stavudine, efavirenz, abacavir). Groep 2: als groep 1 plus HU 500 mg 2dd vanaf week 6. Groep 3: als groep 2 plus drie kuren IL-2 vanaf week 24.

Op week 48:

- | | | | |
|---------------------------------------------|---------|---------|---------|
| | groep 1 | groep 2 | groep 3 |
| • % patiënten met hiv-RNA < 200 kopieën/ml: | 54.5% | 68.4% | 68.4% |
| • % patiënten met hiv-RNA < 50 kopieën/ml: | 45.4% | 63.1% | 57.8% |
| • Aantal CD4-cellen/μl: | +118 | -27 | +78 |

HU toxiciteit bij 7 patiënten uit groep 2 en 3 (2x perifere neuropathie, 5x cytopenie). Daarnaast 1x lactaatacidose en 1x toename leverenzymen. → GIC: percentages uit artikel genomen, niet die uit samenvatting.

- ref. 4: toevoeging van HU verbetert de virologische en klinische respons. Studie met 284 hiv-patiënten, antiretroviraal-naief, verdeeld in drie groepen. Groep 1: didanosine+stavudine + HU 500 mg/dag. Groep 2: 2 NRTI's (stavudine, lamivudine of didanosine) + indinavir of nelfinavir. Groep 3: didanosine+ indinavir + HU 15 mg/kg/dag.

Undetectable viral load: groep 1 - groep 2 - groep 3

- | | | | |
|---------------|------|-----|------|
| • op week 24: | 89% | 58% | 81% |
| • op week 48: | 93% | 69% | 97% |
| • op week 96: | 100% | 96% | 100% |

Hematologische toxiciteit van HU is dosisafhankelijk. Bij ong. de helft gevallen is de dosis met 1/4 verlaagd, waarna de bijwerkingen verdwenen. De optimale dosis is niet vastgesteld.

- ref. 5: toevoeging van HU geeft meer bijwerkingen (oa mondulcera, alopecia, neuropathie, anemie), zonder toename van effectiviteit. Studie met 24 hiv-patiënten verdeeld in twee groepen.

Groep 1: stavudine+didanosine+nevirapine. Groep 2: idem + HU 500 mg 2dd.

Op week 48 was het % patiënten met hiv-RNA <50 kopieën/ml 75% resp. 50-67%. Beide groepen hadden een toename CD4-cellen/μl >200.

- ref. 7: toevoeging van HU geeft meer bijwerkingen (perifere neuropathie, gastrointestinale klachten, fatigue), met meer virologisch falen, en matig effect op aantal CD4-cellen. Studie met 144 hiv-patiënten, verdeeld in twee groepen.

Groep 1: didanosine+stavudine. Groep 2: idem + HU. Patiënten uit groep 1 mochten na 12 weken 'overlopen' naar groep 2. Na 2 jaar was 76% uit groep 2 gestopt met de combinatie, en 64% uit groep 1. Reden van staken onder andere onvoldoende respons (37% resp. 42%), bijwerkingen, keuze patiënt of AIDS gerelateerd probleem.

- ref. 1: *in-vitro* verhoogt HU de intracellulaire fosforylering en effectiviteit van zidovudine en lamivudine in CEM-cellen (humane CD4+ lymfoblastoïde cellijn). HU induceert metabolisme, waardoor antiretrovirale middelen effectiever worden.

- ref. 2: *in-vitro*-studie verlaagt HU de IC50 van didanosine, waardoor verhoogde activiteit didanosine. HU-gebruik wordt gelimiteerd door cytotoxische eigenschappen.

AIDS Res Hum Retroviruses 2005;21:263-72: studie met 115 hiv-patiënten naar de optimale dosis van HU in combinatie met didanosine, dit blijkt 600 mg/dag te zijn. Bijwerkingen als misselijkheid, neuropathie en diarree traden het minst op in de groep met HU 600 mg/dag (40) en het meest bij 1200 mg/dag (62). Het aantal ernstige

bijwerkingen (hematologisch, pancreatitis) was ook het laagst bij 600 mg/dag (1 vs. 4). Maximale antiretrovirale activiteit gezien bij HU 600 mg/dag.

Registratiedossiers

SPC Videx, Zerit: niet aanbevolen combinatie. Pancreatitis en perifere neuropathie zijn gemeld bij HIV-geïnfecteerde patiënten behandeld met didanosine in combinatie met hydroxyurea en stavudine. Daarnaast zijn hepatotoxiciteit en leverfalen bij combinatie van antiretrovirale middelen en hydroxyurea. Hydroxyurea dient niet gebruikt te worden bij de behandeling van HIV infecties.

SPC Hydrea: fatale en niet-fatale pancreatitis is geconstateerd bij HIV-geïnfecteerde patiënten die werden behandeld met hydroxycarbamide en didanosine, met of zonder stavudine. Tijdens postmarketing onderzoek bij HIV-geïnfecteerde patiënten zijn hepatotoxiciteit en leverfalen, resulterend in overlijden, gemeld. Fatale leveraandoeningen zijn het meest gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met een combinatie van hydroxycarbamide, didanosine en stavudine. Perifere neuropathie (in enkele gevallen ernstig) is gemeld in HIV-geïnfecteerde patiënten, die hydroxycarbamide kregen in combinatie met antiretrovirale agentia, inclusief didanosine, met en zonder stavudine.

Risicogroep	
Incidentie	-

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Nee	14 oktober 2009