

Paclitaxel + Saquinavir

M973

haart = highly active antiretroviral therapy ddi=didanosine dlv=delavirdine (udh)

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Schwartz JD. AIDS 1999;13:283-4.	paclitaxel + saquinavir/ ddi/dlv	#1 ernstige mucositis, febrile neutropenie, ANC <0.1x10 ⁹ /l, beademing bij kuur 13 paclitaxel bij man (39) met hiv en Kaposi, na start saquinavir/ddi/dlv. Regime: paclitaxel 100 mg/m ² om de week, G-CSF. Bij kuur 1-12 paclitaxel en andere haart (zido, zalci, lami, stavu, indinavir) relatief weinig problemen: misselijk en alopecia.	1D
		#2: ernstige myalgie, mucositis, alopecia, leukopenie met nadir WBC 700x10 ⁶ /l en febrile neutropenie bij kuur 18 met paclitaxel bij vrouw met hiv en Kaposi, na start sqv/ddi/dlv. Ze gebruikte al cotrimoxazol en intermitterend fluconazol. Dosis paclitaxel verlaagd van 100 naar 60 mg/m ² om de week, ging daarna beter. Bij kuur 1-17 paclitaxel en andere haart (zido, zalci, indinavir, nelfinavir, stavudine) relatief weinig problemen: alopecia en leukopenie die reageerde op G-CSF. Auteurs: proteaseremmers en delavirdine zijn substraat voor en remmers van CYP3A. Delavirdine verhoogt saquinavirspiegels. Aannemelijk dat combi van delavirdine+saquinavir+taxanen leidt tot bijwerkingen van taxanen die niet in verhouding staan tot de dosering. De comediatie fluconazol (2e casus) kan nog eens extra hebben bijgedragen. → Werkgroep Interacties Oncologische middelen: niet onderbouwend omdat tevens fluconazol wordt gebruikt ('driehoeksrelatie').	--

Overig	Stof	Effect
Bundow D. Am J Clin Oncol 2004;27:81-4.	paclitaxel + lopinavir/rtv	• casus 1 (lopinavir/rtv): paclitaxeltoxiciteit bij aidspatiënt met Kaposi na 1e kuur met paclitaxel 100 mg/m ² om de week; ritonavir als booster (100-200 mg 2dd) ('/rtv'). Myalgie, artralgie, tachypnoe, mucositis, leuko's 0.5x10 ⁹ /l, plaatjes 16x10 ⁹ /l, 3-8 dagen na kuur 1 paclitaxel bij gebruik van lopinavir/rtv+didanosine+delavirdine. Overleden. Autopsie: oro-oesofageale mucositis, S.viridans, pneumonie, 'massive saddle embolie'.
	paclitaxel + indinavir/rtv	• casus 2 (indinavir/rtv): paclitaxeltoxiciteit bij aidspatiënt met Kaposi na 1e kuur met paclitaxel 100 mg/m ² om de week; ritonavir als booster (100-200 mg 2dd) ('/rtv'). Afname leuko's naar 0.6x10 ⁹ /l en plaatjes naar 42x10 ⁹ /l, binnen 7 dagen na kuur 1 paclitaxel; vervolgens koorts en St.aureus in bloed, bij gebruik indinavir/rtv+stavudine+lamivudine. Bij 2e kuur paclitaxel: cytopenie met nadir leuko's 0.7x10 ⁹ /l en plaatjes 16x10 ⁹ /l. Dosering paclitaxel verlaagd, 5 kuren, ging beter. Werkgroep Interacties Oncologische middelen: niet onderbouwend, is bijwerking van paclitaxel; paclitaxel wordt toegevoegd, direct na 1e kuur probleem.

Nannan Panday VR. Cancer Chemother Pharmacol 1999;43:516-9.	paclitaxel + haart 1: sqv/rtv/lami/ stavudine 3: zido/lami/ nevirapine 6: idv/rtv/zido/ lamivudine	preliminary studie naar kinetiek paclitaxel bij 1 patiënt met hiv en Kaposi met verschillende haart tijdens de kuren. Patiënt kreeg oa dexamethason erbij, dit beïnvloedt ook paclitaxel, saquinavir en ritonavir. AUC h.µmol/l - Cmax µmol/l - Cl l/h.m ² <ul style="list-style-type: none"> • geen haart: 6.2 1.2 15.9 • haart 1: 4.9 1.5 20.4 • haart 3: 5.0 1.3 21.6 • haart 6: 5.9 1.4 20 Auteurs: dosisaanpassing lijkt niet nodig. Werkgroep Oncolytica Interacties: deze vage ref. telt niet mee. Volgens HIV/AIDS Nieuwsbulletin 2008 blijkt hieruit dat er <u>geen</u> effect van saquinavir/rtv of indinavir/rtv is.
SPC Taxol, Abraxane dec 2017	paclitaxel + hiv- protease- remmers paclitaxel + CYP3A4/2C8- remmers	onderzoeken bij KS-patiënten, die gelijktijdig verscheidene andere geneesmiddelen gebruikten, geven aan dat de systemische klaring van paclitaxel significant lager was in de aanwezigheid van nelfinavir en ritonavir, maar niet van indinavir. Er is onvoldoende informatie beschikbaar betreffende de interacties met andere proteaseremmers. Dientengevolge moet paclitaxel met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met proteaseremmers. Het metabolisme van paclitaxel wordt (gedeeltelijk) gekatalyseerd door CYP2C8 en CYP3A4. In afwezigheid van een PK-onderzoek naar interacties is voorzichtigheid geboden bij combi met geneesmiddelen die CYP2C8 of CYP3A4 remmen (bijv. ritonavir, saquinavir, indinavir) omdat toxiciteit van paclitaxel kan toenemen als gevolg van verhoogde blootstelling paclitaxel.

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
neutrofielen/ granulocyten	> 1.5x10 ⁹ /l	1.5-1x10 ⁹ /l	1-0.5x10 ⁹ /l	< 0.5x10 ⁹ /l	dood

Opmerkingen

- HIV/AIDS Nieuwsbulletin 2008;nr.2:28-30: geen effect van saquinavir/rtv of indinavir/rtv op paclitaxel, gebruikte referentie Nannan Panday 1999 uit de tabel.

Hansten: causaal verband staat niet vast. In theorie remming CYP2A4 (typo? 3A4), dit doen ritonavir, indinavir.
Stockley: evidence is limited; monitor op myelosuppressie, perifere neuropathie en mucositis.

PubMed: paclitaxel + di + pi's/didanosine/lamivudine/stavudine/zidovudine

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Nee	14 oktober 2009