

Vinblastine + CYP3A4-remmers

M1063

ALL = acute lymphoblastic leukemia

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Bashir H. J Pediatr Hematol Oncol. 2006;28:33-5.	vinblastine + itraconazol * doxorubicine, MTX, prednison	koorts, neutropenie (ANC 0.04x10 ⁹ /l), ernstige mucositis, hevige buikkrampen, hevige neuropathische pijn met paresthesie in lage rug en benen, Hb 8.4 g/dl, op dag 10 van 3e cyclus VAMP-kuur* met vinblastine bij jongen (14) met Hodgkin; itraconazol 200 mg 2-3dd was gestart op dag -3 vóór 3e kuur. Op dag 15 van 3e kuur itraconazol gestaakt en geen chemo gegeven; herstel neutrofielen in 3 dagen, herstel neuropathische pijn in 2 weken. Geen problemen bij 4e VAMP-kuur zonder itraconazol. Auteurs speculeren: itraconazol verhoogt vinblastine (neurotoxiciteit) en doxorubicine (mogelijk erge myelotoxiciteit); de hevige gastroïntestinale toxiciteit door MTX mogelijk verergerd door mucosa-exposure aan vinblastine en doxorubicine. In eerder cohort met 110 patiënten op VAMP-kuur lage prevalentie van uitstel chemokuur (11%) of opname wegens koortsende neutropenie (<1% van de cycli); geen transfusie nodig; neurotoxiciteit was self-limiting en graad 1-2. → Stockley: 'ongebruikelijke myelosuppressie en acute neurologische toxiciteit bij VAMP-kuur met vinblastine en itraconazol; bij vervolgcuren zonder itraconazol geen toxiciteit gezien. Vinblastine is relatief weinig neurotoxisch in vergelijking met vincristine.'	1E
Kotb R. Eur J Haematol 2006;76:269-71. * zidovudine, lamivudine, abacavir, nevirapine, lopinavir/rtv MCD: HIV-associated multicentric Castleman's disease	vinblastine + lopinavir/rtv	man (55) met HIV-infectie op cART* ontwikkelt MCD. Start monotherapie vinblastine 6 mg/m ² (i.e. 10 mg) elke 3 weken. kuur 1 zonder cART: geen problemen kuur 2+3 met cART: onverwachte ernstige gastro-intestinale en hematologische toxiciteit, en matig renal failure. cART gestaakt. Vinblastine in oplopende doses (1, 5, 10 mg) zonder cART gaf geen toxiciteit. Vervolgens weer herstart cART en verlaagde dosis vinblastine 2 mg/m ² , dit ging goed met complete response of MCD.	1E
Corona G. AIDS 2013;27:1033-5. PI: protease inhibitors	vinblastine + ATV/rtv DRV/rtv LPV/rtv	preliminary results of an exploratory study - atazanavir/rtv 300/100 mg: ↑Cmax vinblastine met 25% en AUC met 131%, ↓Cl met 25% - darunavir/rtv 600/100 mg (q24 h) ↑Cmax vinblastine met 62% en AUC met 101%, ↓Cl met 57% - lopinavir/rtv 300/100 mg: geen getallen voor alleen vinblastine, maar AUC 1.6x hoger dan bij ATV/rtv of DRV/rtv. Tevens toxiciteit, oa neuropathie en febriele neutropenie. Regime: cross-over ABVD cycle met of zonder boosted PI, 7 day washout of boosted PI; 3 patients with HIV-associated Hodgkin's lymphoma.	2E

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

Overig	Stof	Effect
Bidon D. AIDS 2015;29:1120-1121. * EVG/COBI/FTC/TDF (Stribild®)	vinblastine + cobicistat	vrouw (46) met HIV op cART* ontwikkelt Hodgkin's lymphoma stage 4. Renale clearance 88 ml/min (MDRD). - lichte paresthesie benen na 1e cyclus chemokuur ABVD. - ernstige 'sensory-motor lower and upper limbs peripheral neuropathies' na 3^e cyclus. Dit bleek evolutieve axonal four limbs sensory-motor peripheral polyneuropathies (bevestigd met electromyogram). ABVD protocol gestaakt. Mogelijk interactie vinblastine met cobicistat, daarom vinblastine vervangen door etoposide in het ABVD protocol. Ook cART aangepast, Stribild® vervangen door abacavir, lamivudine, darunavir/rtv. Na 2 weken afname neuropathie, maar deze hielden wel 6 maanden aan. → Werkgroep: niet onderbouwend, want zowel vinblastine als cobicistat zijn gestaakt. Bovendien kan paresthesie ook door alleen vinblastine komen.
Makinson A. Eur J Haematol 2007;78:358-60. * lamivudine, tenofovir, lopinavir/rtv, enfuvirtide comedicatie: clindamycine, pyrimethamine, spironolacton, perindopril en pentamidine-aerosol.	vinblastine + lopinavir/rtv	man (36) met 'late HIV disease' op cART* met oa lopinavir/rtv ontwikkelt stage IVB Hodgkin's lymphoma. Start ABVD kuur, filgrastim op dag 5 na elke kuur. - koorts, neutropenie (84 neutrophils/ml) op dag 6 van 1^e kuur; nadir neutrofielen 0/ml op dag 10; - volgende 2 ABVD kuren met gereduceerde doses vinblastine (4 ipv 6 mg/m²), toediening dextrazoxaan, en verhoogde doses filgrastim op dag 2-12 na de kuur. Nog febriele aplasie met neutropenie, met nadir 196 neutrophils/ml resp. 74 neutrophils/ml, maar van kortere duur. Resterende chemokuur met volledige dosis vinblastine (6 mg/m²) en onderbreking van lopinavir/rtv 48 h vóór en na de kuur. De rest van de cART werd niet onderbroken. Geen neutropenie, wel complete remissie Hodgkin's disease. → Werkgroep: neutropenie kan ook door alleen vinblastine komen, niet onderbouwend.
Cingolani A. AIDS 2010;24:2408-12. doi: 10.1097/QAD.0b013e32833db989.	vinblastine + cART	retrospectieve analyse van 16 patienten* met Hodgkin's lymphoma op vinblastine (ABVD of Stanford V) en cART, en G-CSF als ondersteuning. Single clinical center. nadir neutrofiel aantal voor alle PCT-cycles: - geen ritonavir 1,350x10⁶/l - ritonavir 100 mg 0,850x10⁶/l - ritonavir 200 mg 0,047x10⁶/l * 16 patienten, waarvan - 5 op PI/r regimens during polychemotherapy (PCT) cycles; - 2 switched from PI/r to non-PI/r regimens during PCT cycles; - 2 unboosted PI regimens (indinavir); - 7 non-PI-based regimens Auteurs: the use of PI was independently associated with WHO grade III-IV neutropenia. Moreover, an inverse correlation between dosage of ritonavir and mean nadir neutrophil count was found. The concomitant administration of vinblastine-containing chemotherapy regimens with PI can lead to higher levels of neutropenia than those of different classes of drugs such as nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors or integrase inhibitors.
Zhou-Pan XR. Cancer Research 1993;53:5121-6.	vinblastine	studie naar biotransformatie; wordt omgezet in 1 hoofd-metaboliet (M) na incubatie met humane levermicrosomen. Groter variatie tussen monsters. CYP3A is erbij betrokken.

Tobe SW. Cancer Chemother Pharmacol 1995;35:188-90.	vinblastine + erytromycine +/- ciclosporine	aan het eind van een fase I studie naar vinblastine + ciclosporine (reversal multidrug resistance), is aan 3 patienten erytromycine gegeven om de ciclosporinespiegel te verhogen. Gevolg: ernstige toxiciteit, consistent met 'te hoge' vinblastinedosis. - man: 4e cyclus vinblastine + ciclo + erytromycine: neutropenie, obstipatie, rugpijn, spierspasmen; dalspiegel ciclo 578 µg/l. Bij cyclus 1-3 zonder erytromycine, was dosis ciclo hoger (17-21 mg/kg/dag) met dalspiegel ciclo 880 µg/l: lichte neutropenie, ook obstipatie, geen myalgie. - man (68): 1e cyclus vinblastine 9 mg/m ² + ciclo 13 mg/kg/dag + erytromycine 1 g/dag: neutropenie, obstipatie, hevige schouderpijn, spier-spasmen; dalspiegel ciclo 330 µg/l. Bij cyclus 2: geen ciclosporine, zelfde dosis vinblastine en erytromycine: zelfde toxiciteit, nadir 0.11x10 ⁹ /l - man (66): 1e cyclus vinblastine 7 mg/m ² + ciclo 10 mg/kg/dag + erytromycine 1 g/dag: neutropenie, obstipatie, hevige pijn armen en schenen; dalspiegel ciclo 546 µg/l. Bij cyclus 2: geen ciclosporine of erytromycine, zelfde dosis vinblastine: lichte neutropenie, lichte pijn in schouders, geen obstipatie. → Werkgroep 2011: telt niet mee, opzet studie maakt conclusie onduidelijk.
Torresin A. Cancer Chemother Pharmacol 1996;39:176-7.	vinca's + claritromycine	geen toxiciteit waargenomen bij 6 aidspatiënten die standaarddoses vinca-alkaloiden plus claritromycine krijgen
Terashi K. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:1697-700.	algemeen	onderzoek naar interactie tussen multidrug resistance protein (MRP) en antibiotica. Alleen erytromycine en ofloxacin verhoogden de sensitiviteit; mogelijk zijn dit MRP-substraten die competitief de MRP-functie als effluxpomp remmen.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 10-4-19: posaconazol toevoegen aan lijst krachtige CYP3A4-remmers.

Werkgroep Interacties oncologische middelen 27-1-2016: standaardlijst CYP3A4-remmers koppelen ipv alleen itraconazol.

SPC Vinblastine: voorzichtig bij combinatie met CYP3A-remmers, deze kunnen eerder optreden en/of toegenomen ernst van bijwerkingen geven.

SPC Stribild, erytromycine, claritromycine: vinblastine niet genoemd.

SPC Nizoral: voorzichtig bij combinatie met vinca-alkaloïden, zo nodig dosis hiervan verlagen.

SPC Vfend: hoewel niet onderzocht kan voriconazol de spiegel van vinca-alkaloïden verhogen en neurotoxiciteit veroorzaken.

SPC Norvir: vinblastine serumconcentraties kunnen verhoogd zijn bij combinatie met ritonavir, wat resulteert in de mogelijkheid van een toegenomen incidentie van bijwerkingen.

SPC Trisporal: voorzichtigheid bij combinatie met vinca-alkaloïden, zo nodig dosis hiervan verlagen.

Stockley: info lijkt beperkt tot de 3 cases met erytromycine (Tobe); mogelijk is claritromycine veilig (Torresin).

Stockley: mechanisme staat niet vast. Lopinavir/rvt is zeer sterke CYP3A4-en P-gp-remmer. Er is iets bewijs dat zowel CYP3A4 als P-gp betrokken zijn bij metabolisme vinblastine.

PubMed 8-1-2016: niets nieuws.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Ja	10 april 2019