

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
van Schie RM. J Antimicrob Chemother 2011;66:1853-6.	vincristine + itraconazol, voriconazol, fluconazol	retrospectieve analyse van vincristineneurotoxiciteit, al dan niet in combinatie met azolen* bij 20 kinderen met de novo ALL. * itraconazol 5 mg/kg 1dd (n=16), voriconazol 7 mg/kg 2dd (n=3), fluconazol 5 mg/kg 1dd (n=1)  Met profylactisch azol significant meer obstipatie en perifere neurotoxiciteit; in 3 gevallen (15%) was er ernstige toxiciteit en was behandeling nodig; in 6 gevallen (30%) was er vincristine-CNS-toxiciteit (convulsies, toxic encephalopathy en SIADH). Vanwege ernstige toxiciteit is bij meerdere patiënten vincristine verlaagd (50% van normale dosis). Zonder profylactisch azol is geen CNS-toxiciteit gezien. Auteurs: dit toont aan dat vincristinetoxiciteit significant verhoogd is bij combinatie met een azol en zelfs levensbedreigend kan zijn. Advies: combinatie vermijden.	2E
Kobayashi R. Pediatr Int 2010;52:707-10.	vincristine + itraconazol	studie naar profylaxe met itraconazol 0.5 ml/kg/dag bij 22 kinderen met oa ALL, AML, non-hodgkin. 5 kinderen kregen tevens vincristine. 18 van 22 kinderen (81.8%) konden itraconazol-profylaxe afronden. Bij 4 kinderen is itraconazol gestaakt vanwege: non-alcoholic steatohepatitis (n=2), SIADH (n=1) en liver dysfunction (n=1). De 2 kinderen met steatohepatitis, en 1 met SIADH hadden tevens vincristine gekregen; 1 kind met leverdysfunctie irinotecan. Itraconazolspiegels waren goed bij de meeste kinderen. Bij gebruik vincristine waren ze iets hoger (2773 vs 2174 ng/ml op dag 15). → GIC: is niet echt interactiestudie, maar studie naar toepassing itraconazolprofylaxe.	2E
Böhme A. Ann Hematol 1995 ;71:311-2.	vincristine + itraconazol  * prednison, daunorubicine en asparaginase	vroege, ernstige vincristineneurotoxiciteit (paresthesie, spierzwakte armen en benen, paralytische ileus, paralyse) bij 4 van 14 patiënten (29%) met ALL op itraconazol 400 mg/dag en inductiekuur* vincristine 2 mg op dag 1-8-15-22. Symptomen al na 1e of 2e injectie vincristine. Bij 1 patiënt was beademing nodig. Veel ernstiger dan bij eerdere serie van 460 patiënten op zelfde inductiekuur zonder itraconazol. Hierbij had 6% perifere polyneuropathie WHO-graad 2-4 en 4% paralytische (sub)ileus.	2E

<p>Jeng MR. Pediater Hematol Oncol 2001;18:137-42.</p>	<p>vincristine + itraconazol</p> <p>*prednison, 6-MP</p>	<p>lichte pijn lagere extremiteiten, 1 week na start consolidatiekuur* met oa vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup>/maand en itraconazol bij jongen (5) met ALL. Stabiele situatie gedurende 3 maanden.</p> <p>Verergering vincristinetoxiciteit (spierzwakte, afwijkende loop, slijtage pink/duimbal, pijn), 3 weken na vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup>/week. Verdere verergering tot lichte paralyse, hypo-Na (125 mmol/l) en incontinentie.</p> <p>Herstel na staken itraconazol en vincristine. 10 weken later herstart vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup>/maand, geen symptomen.</p> <p>→ Stockley: moeilijk in te schatten wat oorzaak is, want toxiciteit trad op na dosisverhoging vincristine.</p>	<p>1E</p>
<p>Sathiapalan RK. J Pediater Hematol Oncol 2002;24:591.</p>	<p>vincristine + itraconazol</p>	<p>vincristinetoxiciteit (hevige pijn extremiteiten, trillende handen, zweten, abdominale distensie, obstipatie), 5 dagen na gift vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> bij jongen (5) met ALL die al gedurende 2.5 weken itraconazol iv 8 mg/kg/dag kreeg. Twee dagen later hypo-Na en SIADH.</p> <p>Herstel na staken itraconazol. Herstart itraconazol halve dosis en vervolgens opgehoogd, geen probleem.</p>	<p>1E</p>
<p>Gillies J. Clin Lab Haematol 1998;20:123-4.</p>	<p>vincristine + itraconazol</p> <p>*doxorubicine, asparaginase, prednisolon</p>	<p>- vincristinetoxiciteit (obstipatie, buikpijn, geen bowel sounds, hypo-Na (131 mmol/l)), 28 dagen na start inductiekuur* met oa vincristine 2 mg/week en itraconazol 200 mg 2dd bij vrouw (19) met ALL. Herstel na staken itraconazol.</p> <p>- vincristinetoxiciteit (hevige buikpijn, braken, minder bowel sounds, abdominal distension, hypo-Na (129 mmol/l)), 13 dagen na start inductiekuur* met oa vincristine 2 mg/week en itraconazol 200 mg 2dd bij man (55) met ALL. Herstel na staken itraconazol.</p> <p>Auteurs: toxiciteit is ongebruikelijk bij deze cumulatieve doses vincristine (8 mg resp 4 mg).</p>	<p>1E</p> <p>1E</p>
<p>Bermúdez M. J Pediater Hematol Oncol 2005 ;27:389-92.</p>	<p>vincristine + itraconazol</p> <p>kuur: tevens daunorubicine, asparaginase, prednison, en 2x intratheaal MTX, cytarabine en hydrocortison</p>	<p>vincristinetoxiciteit (progressieve buikpijn, paralytische ileus, orthostatische hypotensie, misselijkheid, neurogene blaas, paralyse benen en zwakte armen), 10 dagen na start itraconazol 5 mg/kg en 2 dagen na 3e dosis vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> bij kind (3) met ALL. Tevens licht omlaaghangend ooglid en asymptomatische hypoNa (129 mEq/l).</p> <p>Goed herstel na staken itraconazol en overslaan dosis vincristine. Na 6 weken compleet neurologisch herstel, vincristine weer toegediend zonder complicaties.</p> <p>→ GIC: onduidelijk of itraconazol weer is gestart, waarschijnlijk niet.</p> <p>Auteurs: neurotoxiciteit is dosisbeperkende bijwerking vincristine en lijkt cumulatief. Vooral bij kinderen veel gastroïntestinale effecten als obstipatie, buikpijn en paralytische ileus. Mogelijk doordat vincristine structurele veranderingen in de microtubuli van perifere zenuwen geeft, en interfereert met axoplasmic transport. Mogelijk mechanisme: CYP3A4-remming, en hogere intracellulaire spiegels door remming P-gp. De auteurs geven overzicht van 19 meldingen van onverwachte/overwacht hevige vincristine-toxiciteit bij kinderen die tevens itraconazol kregen. Itraconazol moet worden vermeden, de benefit van profylaxe is niet bewezen.</p>	<p>1E</p>

Sathiapalan RK. Pediatr Hematol Oncol 2001;18:543-6.	- vincristine + itraconazol/ nifedipine  *dexamethason, asparaginase	vincristinetoxiciteit (zwakte in extremiteiten, areflexie benen, omlaaghangende oogleden, convulsies, hartfalen en SIADH), 7 weken na start inductiekuur* vincristine bij meisje (5) met ALL dat tevens itraconazol en nifedipine (tijdens eerste 4 weken) kreeg. Geen afwijkingen CSF of hersenen. Geleidelijk herstel, geen vincr meer gegeven. Veel later herstart vincristine 1 mg/m <sup>2</sup> , geleidelijk opge-hoogd naar 1.5 mg/m <sup>2</sup> , geen itra meer: geen problemen. Auteurs: helaas is de kinetiek niet gevolgd, dus geen spiegels/AUC bepaald. Meisje kreeg nifedipine wegens hypertensie en itraconazol wegens aspergillose. → GIC: lastig: 3-hoeks-verhouding, maar nifedipine slechts in eerste 4 weken gebruikt.	1E
Kamaluddin M. Acta Paediatr 2001;90:1204-7.	vincristine + itraconazol  * vincristine, daunorubicine, asparaginase, prednisolon	vincristinetoxiciteit (oa hevige buikpijn, obstipatie, paralytische ileus, omlaaghangend ooglid, verlies tendon reflex, zwakte in extremiteiten, convulsies, SIADH en hypoNa (109-116 mmol/l), irritability, depressie), 2-4 weken na start itra 5 mg/kg/dag en inductiekuur* met vincristine 1x per week bij 7 kinderen met ALL en 1 met T-cel non-Hodgkin. Bij 1 kind gaf fluconazol deze problemen niet, behalve obstipatie, maar na vervanging door itraconazol wel problemen.	2E
Ariffin H. J Paediatr Child Health 2003 ;39:638-9.	vincristine + itraconazol	- vincristinetoxiciteit (bilaterale ptosis, paralytische ileus, convulsies, SIADH), 4 dagen na 3e dosis vincristine 1.5 mg/m <sup>2</sup> /week bij kind (8) met ALL die profylactisch itraconazol 5 mg/kg/dag kreeg. Geleidelijk herstel na staken itraconazol en reductie vincristinedosis. Cumulatieve dosis vincristine 5 mg ('laag'). - vincristinetoxiciteit (ileus), na 2e wekelijkse dosis vincristine 1.5 mg/m <sup>2</sup> /week bij kind (2) met precursor B-cel ALL die profylactisch itraconazol kreeg. Geleidelijk herstel na ondersteunende maatregelen. Niet kunnen lopen, neurotoxiciteit, geen urine passage, 2 dagen na 3e dosis vincristine. Traag herstel (4 weken) na staken itraconazol, resterende 2 doses vincristine niet meer gegeven. Cumulatieve dosis vincristine 2.7 mg ('laag').	1E
Muenchow 1999 <i>niet in bezit GIC</i>	vincristine + itraconazol	vincristinetoxiciteit bij kinderen met ALL bij gebruik itraconazol	1E

CTCAE	1 = B	2 = C	3 = D	4 = E	5 = F
leukocyten	3x10 <sup>9</sup> /l	3-2x10 <sup>9</sup> /l	2-1x10 <sup>9</sup> /l	< 1x10 <sup>9</sup> / l	dood
neutrofielen/ granulocyten	> 1.5x10 <sup>9</sup> /l	1.5-1x10 <sup>9</sup> /l	1-0.5x10 <sup>9</sup> /l	< 0.5x10 <sup>9</sup> / l	dood
hyponatriëmie	<LLN-130 mmol/l	-	130-120 mmol/l	< 120 mmol/l	dood

Overig	Stof	Effect
<p>Takahashi N. Intern Med 2008;47:651-3</p> <p>CHOP: vincristine, doxorubicine, cyclofosfamide, prednisolon, al dan niet met rituximab.</p>	vincristine + itraconazol drank	<p>vincristineneurotoxiciteit bij 5 van 7 patiënten met malignant lymphome die naast CHOP-kuur tevens itraconazol drank krijgen; toxiciteit uitte zich als polymyalgische reuma-achtige symptomen (die niet reageert op prednisolon, duidend op neuropathie), ileus, hyponatriëmie.</p> <p>Snel herstel na staken itraconazol drank.</p> <p>Bij CHOP-kuur zonder itraconazol trad dit niet op.</p> <p>Bij CHOP-kuur met itraconazolcapsule trad dit niet op.</p> <p>Regime: CHOP-kuur elke 3 weken + itraconazol 200 mg → Werkgroep Oncoyctica Interacties 20-7-2011: twijfelgeval, na discussie 'telt 'ie niet mee', het herstel trad op na staken zowel itraconazol als vincristine, dus je kunt symptomen niet ophangen aan interactie. Medisch-oncoloog: reuma-achtige symptomen zie je ook op alleen vincristine. Studie was opgezet naar compliance van de drank tov capsules, totaal 55 patiënten. Kennelijk geeft de drank betere absorptie dan de capsules.</p>
<p>Diezi M. J Pediatr Hematol Oncol 2010;32:e126-30.</p>	vincristine zonder itraconazol	<p>5 casus van kinderen met intestinale pseudo-obstructie, gerelateerd aan gebruik vincristine. Deze kinderen gebruikten geen itraconazol, andere azolen of macroliden</p> <p>Een literatuursarch leverde 21 cases op van vincristine-gerelateerde pseudo-obstructie, waarbij in een aantal gevallen tevens itraconazol werd gebruikt (ref: Ariffin, Bermudez). Andere mogelijke oorzaken waren accidentele vincristine overdosis of leverfalen.</p>
<p>Potter M. Oncology (Williston Park) 2001;15(11 Suppl 9):27-32</p>	itraconazol	<p>studie naar effectiviteit itraconazol oraal/iv tov amfotericine B ter preventie van aspergillose bij neutropene patiënten.</p> <p>→ GIC: gaat niet over interactie. <i>niet in bezit GIC</i></p>
<p>Morgenstern GR. Br J Haematol 1999;105:901-11</p> <p>+ reactie Huijgens PC. Br J Haematol 2000;108:196.</p>	vincristine + itraconazol, fluconazol	<p>studie naar profylaxe met itraconazol 5 mg/kg/dag vs fluconazol 100 mg/dag bij patiënten na beenmerg-transplantatie. Beide azolen gaven effectieve profylaxe tegen Candida maar itra gaf betere bescherming tegen fatale aspergillosis. De 17 patiënten die itraconazol en vincristine kregen zijn apart geanalyseerd ivm mogelijk heviger vincristine-toxiciteit: geen paresthesie, neurasthenie of paralytische ileus gemeld, wel 1x myalgie.</p> <p>Voor fluconazol plus vincristine is 1x paresthesie.</p>
<p>Murphy JA. Lancet 1995;346:443.</p>	vincristine + itraconazol en nifedipine	<p>ernstige vincristinetoxiciteit (obstipatie, buikpijn, ileus, hypotensie, hypertensie) bij 5 kinderen met ALL tijdens inductiekuur (vincristine, asparaginase en steroïden) icm itraconazol 2.5 mg/kg/dag gedurende de 1e week en nifedipine.</p> <p>→ GIC: niet opgezet als interactiestudie, geen vergelijking met gegevens zonder itraconazol; geen gegevens over dosering nifedipine.</p>
<p>Chan JD. Pharmacotherapy 1998;18:1304-7.</p>	vincristine + remmers	<p>review van kinetische interacties + summary of case reports (itraconazol, nifedipine, verapamil, ciclosporine, isoniazide). The proposed mechanism is most likely attributed to either inhibition of 3A4 enzymes or blockade of P-glycoprotein pumps. These interactions are clinically significant and can lead to severe vincristine toxicity if not detected.</p>

### Opmerkingen

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 10-4-19: posaconazol toevoegen aan lijst krachtige CYP3A4-remmers (posaconazol zat al aan de interactie obv bewijs, maar is nu in standaardlijst opgenomen).



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

Werkgroep 2008: spiegels vincristine worden niet gemonitord. Belangrijkste is de combinatie te vermijden. Dosisverlaging zou optie kunnen zijn, maar er zijn geen concrete getallen hiervoor; er wordt wel een week overgeslagen.

SPC Vincristinesulfaat PCH: CYP3A4-remmers (oa itraconazol, ketoconazol, erytromycine, ritonavir, nelfinavir) kunnen spiegel verhogen. Combinatie met itraconazol is geassocieerd met vroegtijdige en/of toegenomen ernst van neuromusculaire bijwerkingen.

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

PubMed: vincristine + itra/keto: verder geen extra info.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	<b>Interactie</b>	<b>Actie</b>	<b>Datum</b>
Beslissing WG OncolA	Ja	Ja	30 september 2020

# Vincristine + CYP3A4-remmers (voriconazol)

B

ALL = acute lymphoblastic leukemia

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
van Schie RM. J Antimicrob Chemother 2011;66:1853-6.	vincristine + voriconazol itraconazol, fluconazol	retrospectieve analyse van vincristineneurotoxiciteit, al dan niet in combinatie met azolen* bij 20 kinderen met de novo ALL. * voriconazol 7 mg/kg 2dd (n=3), itraconazol 5 mg/kg 1dd (n=16), fluconazol 5 mg/kg 1dd (n=1).  Met profylactisch azol significant meer obstipatie en perifere neurotoxiciteit; in 3 gevallen (15%) was er ernstige toxiciteit en was behandeling nodig; in 6 gevallen (30%) was er vincristine-CNS-toxiciteit (convulsies, toxic encephalopathy en SIADH). Vanwege ernstige toxiciteit is bij meerdere patiënten vincristine verlaagd (50% van normale dosis). Zonder profylactisch azol is geen CNS-toxiciteit gezien. Auteurs: dit toont aan dat vincristinetoxiciteit significant verhoogd is bij combinatie met een azol en zelfs levensbedreigend kan zijn. Advies: combinatie vermijden.	2E
Harnicar S. J Oncol Pharm Pract 2009;15:175-82.	vincristine + voriconazol (16), fluconazol (10), posaconazol (3)	retrospectieve analyse van 50 patiënten met ALL die chemotherapie met oa vincristine krijgen, en wel (n=29) of geen (n=21) azol krijgen.  met vs zonder azol: •dosisverlaging vincristine* 3 vs 1 •uitstel/onderbreking 11 vs 4 •zowel dosisverlaging als uitstel/onderbreking 3 vs 0 •overall aanpassing nodig (%) 58.6 vs 23.8 •symptomen verminderde peristaltiek (%)** 65.5 vs 28.6 •incomplete kuur vincristine (%) 48.3 vs 9.5 •tevens sterke CYP3A4-inductor (dexamethason) 9 vs 3 •tevens sterke CYP3A4-remmer 0 vs 0  * dosisverlaging bij combinatie met azol gem. 46.5%. ** verminderde peristaltiek bij 50% van fluconazolgebruikers, 75% voriconazolgebruikers en 66.6% posaconazolgebruikers.	2E

Overig	Stof	Effect
Porter CC. Pediatr Blood Cancer 2009;52:298-300  CMT: Charcot-Marie-Tooth disease, overerfelijke ziekte van czs, een genetisch heterogene perifere neuropathie.	vincristine + voriconazol	vincristineneurotoxiciteit (perifere neuropathie, ernstige 'foot drop') na 2e dosis vincristine bij meisje (5) met ALL op voriconazol. Leverfunctie normaal. Meisje bleek genmutatie te hebben, dat zorgt voor CMT(1X). Geen vincristine gegeven gedurende 22 weken (10 doses), herstel van gait en patellar deep tendon reflexes. Na staken voriconazol is vincristine zonder problemen herstart, eerst met 50%-75%-100%. Totaal 31 doses vincristine op 100% vd aanbevolen dosis. Regime: CCG protocol 1991, met oa wekelijks vincristine. Na 4e gift vincristine febrile neutropenie, behandeld met amfotericine en antibiotica. Ontslag met oraal voriconazol (dosis niet opgegeven) en levofloxacin. Auteurs: vincristine gaf geen problemen bij gebruik zonder voriconazol. Er is nog teveel onbekend over patiënten met CMT1X en vincristinegebruik. → Werkgroep Oncolytica Interacties: telt niet mee als onderbouwend. Je weet niet hoe de genmutatie meespeelt. Ook vreemd dat je geen neurotoxiciteit meer ziet na staken voriconazol, want normaal is neurotoxiciteit cumulatief en zou je het moeten zien.
Whittle AM. Int J Lab Hematol 2008;30:173-4.	vincristine + voriconazol	geen neurotoxiciteit bij 8 patiënten met ALL bij combinatie met voriconazol 200 mg 2dd. Chemokuur: vincristine, daunorubicine, l-asparaginase, prednisolon.

### Opmerkingen

SPC's vincristine: voriconazol niet genoemd.

SPC Vfend: hoewel het niet is onderzocht, kan voriconazol de plasmaspiegels van de vinca-alkaloïden (bv. vincristine en vinblastine) doen stijgen en neurotoxiciteit veroorzaken.

PubMed: verder niets dan wat in tabel staat.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		

# Vincristine + CYP3A4-remmers (posaconazol)

C

ALL = acute lymphoblastic leukemia

Onderbouwend	Stof	Effect	Code																		
Jain S. Pediatr Blood Cancer 2010;54:783.	vincristine + posaconazol	vincristineneurotoxiciteit (convulsies, SIADH), op dag 20 van herintroductie chemokuur bij kind (4) met ALL op posaconazol als secundaire profylaxe van mycormycose. 10 dagen daarvoor waren serum-electrolyten en MRI-hersenen normaal. Posaconazol gestaakt, symptomatische behandeling met fenytoïne, Na/K-suppletie, leidend tot herstel. Vincristine weer toegediend zonder problemen. Regime: inductie BFM-95 protocol tot dag 19, toen gestopt wegens mycormycose; dit is behandeld en inductie afgemaakt met vincristine, prednisolon, asparaginase, complete remissie. Start posaconazol 7 mg/kg/dag tijdens herinductie. → Werkgroep Oncolytica Interacties: ingewikkeld regime, veel comorbiditeit, na twijfel toch maar meegeteld.	1E																		
Harnicar S. J Oncol Pharm Pract 2009;15:175-82.	vincristine + posaconazol (3), fluconazol (10), voriconazol (16)	retrospectieve analyse van 50 patiënten met ALL die chemotherapie met oa vincristine krijgen, en wel (n=29) of geen (n=21) azol krijgen.  <table style="margin-left: 20px;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: right;">met vs zonder azol:</td> </tr> <tr> <td>•dosisverlaging vincristine*</td> <td style="text-align: right;">3 vs 1</td> </tr> <tr> <td>•uitstel/onderbreking</td> <td style="text-align: right;">11 vs 4</td> </tr> <tr> <td>•zowel dosisverlaging als uitstel/onderbreking</td> <td style="text-align: right;">3 vs 0</td> </tr> <tr> <td>•overall aanpassing nodig (%)</td> <td style="text-align: right;">58.6 vs 23.8</td> </tr> <tr> <td>•symptomen verminderde peristaltiek (%)**</td> <td style="text-align: right;">65.5 vs 28.6</td> </tr> <tr> <td>•incomplete kuur vincristine (%)</td> <td style="text-align: right;">48.3 vs 9.5</td> </tr> <tr> <td>•tevens sterke CYP3A4-inductor (dexamethason)</td> <td style="text-align: right;">9 vs 3</td> </tr> <tr> <td>•tevens sterke CYP3A4-remmer</td> <td style="text-align: right;">0 vs 0</td> </tr> </table> * dosisverlaging bij combinatie met azol gem. 46.5%. ** verminderde peristaltiek bij 50% van fluconazol-gebruikers, 75% voriconazolgebruikers en 66.6% posaconazolgebruikers.		met vs zonder azol:	•dosisverlaging vincristine*	3 vs 1	•uitstel/onderbreking	11 vs 4	•zowel dosisverlaging als uitstel/onderbreking	3 vs 0	•overall aanpassing nodig (%)	58.6 vs 23.8	•symptomen verminderde peristaltiek (%)**	65.5 vs 28.6	•incomplete kuur vincristine (%)	48.3 vs 9.5	•tevens sterke CYP3A4-inductor (dexamethason)	9 vs 3	•tevens sterke CYP3A4-remmer	0 vs 0	2E
	met vs zonder azol:																				
•dosisverlaging vincristine*	3 vs 1																				
•uitstel/onderbreking	11 vs 4																				
•zowel dosisverlaging als uitstel/onderbreking	3 vs 0																				
•overall aanpassing nodig (%)	58.6 vs 23.8																				
•symptomen verminderde peristaltiek (%)**	65.5 vs 28.6																				
•incomplete kuur vincristine (%)	48.3 vs 9.5																				
•tevens sterke CYP3A4-inductor (dexamethason)	9 vs 3																				
•tevens sterke CYP3A4-remmer	0 vs 0																				

Overig	Stof	Effect
SPC Noxafil  niet genoemd in Scientific Discussion	vinca-alkaloïden + posaconazol	posaconazol kan spiegel van vinca-alkaloïden (bv. vincristine en vinblastine) doen stijgen, wat neurotoxiciteit kan veroorzaken. Combinatie dient te worden vermeden tenzij het voordeel voor de patiënt opweegt tegen het risico. Bij combinatie wordt aanbevolen een aanpassing van vinca-alkaloïdendosering te overwegen.



<p>Eiden C. J Pediatr Hematol Oncol 2009;31:292-5.</p>	<p>vincristine + posaconazol</p>	<p>vincristineneurotoxiciteit (ernstige perifere neuro-pathie, buikkramp en obstipatie), 6 dagen na toediening 2e dosis vincristine bij kind (9) met relaps ALL. Vervolgens fluctuaties in bewustzijns-niveau en convulsies. Herstel binnen 7 dagen na staken posaconazol. Regime: start posaconazol 50 mg 3dd op dag 5 vóór COPRALL 04 (inductie: dexamethason, aspara-ginase, vincristine, mtx; + intrathecaal mtx, cytarabine, prednison). Auteurs: geen TDM gedaan, geen spiegels bekend. Andere mogelijke oorzaken passeren de revue, zoals - ernstige hypoNa tgv vincristine zou oorzaak centrale neurotoxiciteit kunnen zijn - encefalopathie, convulsies kunnen door cytarabine komen, maar hier niet waarschijnlijk want pas symptomen &gt; 20 dagen na cytarabine - centrale neurotoxiciteit door mtx, maar 1e symptomen pas 17 dagen na start high-dose mtx en de mtx -spiegels waren niet abnormaal hoog (0.22 umol/l); normale nierfunctie Posaconazol remt CYP3A4; maar zou ook Pgp-gemedieerde vincristine efflux kunnen remmen, net zoals itraconazol. → Werkgroep Oncolytica Interacties: telt niet mee als onderbouwend. Je weet niet of het zonder posaconazol ook zou optreden.</p>
<p>Lüer S. Pediatr Blood Cancer 2009;52:872-4.</p>	<p>vincristine + posaconazol</p>	<p>succesvolle behandeling van mucormycosis met posaconazol 12 mg/kg 2dd tijdens chemotherapie bij een kind (4) met ALL. Posaconazol werd niet gegeven 48 uur vóór-24 uur na vincristine, dit ivm mogelijke interactie. De posaconazolspiegel werd gemonitord; bij steady-state 1.77-2.16 mg/l, de MIC is 0.016 mg/l.</p>
<p>Mantadakis E. J Pediatr Hematol Oncol 2007;29:130.</p>	<p>vincristine + posaconazol</p>	<p>vroege, ernstige vincristineneurotoxiciteit (paresthesie voeten, spierzwakte, demyelinisatie, neuropathie), vlak na 3e wekelijkse dosis vincristine bij man (21) met ALL; cumulatieve dosis vincristine 10 mg. Geen goed herstel, 5 maanden na staken medicatie. Regime: posaconazol 400 mg b.i.d. , prednison 60 mg/dag, vincristine 2 mg/week 4x. Auteurs: zo'n ernstige vincristine-geïnduceerde perifere neuropathie nog niet eerder gezien bij jong-volwassenen. Wegens dosisbeperkende perifere neuropathie wordt vincristine gestopt bij cumulatieve dosis 20-30 mg; bij deze patiënt was dit cumulatief 10 mg. → Werkgroep Oncolytica Interacties: telt niet mee als onderbouwend. Je weet niet of het zonder posaconazol ook zou optreden.</p>

### Opmerkingen

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

SPC's vincristine: posaconazol niet genoemd.

PubMed 28-2-20: verder niets dan wat in tabel staat. Ook gezocht op vinblastine, geen resultaat.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		

# Vincristine + CYP3A4-remmers (fluconazol)

D

ALL = acute lymphoblastic leukemia

Onderbouwend	Stof	Effect	Code																		
van Schie RM. J Antimicrob Chemother 2011;66:1853-6.	vincristine + fluconazol, voriconazol itraconazol,	retrospectieve analyse van vincristineneurotoxiciteit, al dan niet in combinatie met azolen* bij 20 kinderen met de novo ALL. * fluconazol 5 mg/kg 1dd (n=1), voriconazol 7 mg/kg 2dd (n=3), itraconazol 5 mg/kg 1dd (n=16) Met profylactisch azol significant meer obstipatie en perifere neurotoxiciteit; in 3 gevallen (15%) was er ernstige toxiciteit en was behandeling nodig; in 6 gevallen (30%) was er vincristine-CNS-toxiciteit (convulsies, toxic encephalopathy en SIADH). Vanwege ernstige toxiciteit is bij meerdere patiënten vincristine verlaagd (50% van normale dosis). Zonder profylactisch azol is geen CNS-toxiciteit gezien. Auteurs: dit toont aan dat vincristinetoxiciteit significant verhoogd is bij combinatie met een azol en zelfs levensbedreigend kan zijn. Advies: vermijden.	2E																		
Harnicar S. J Oncol Pharm Pract 2009;15:175-82.	vincristine + fluconazol (10), posaconazol (3), voriconazol (16)	retrospectieve analyse van 50 patiënten met ALL die chemotherapie met oa vincristine krijgen, en wel (n=29) of geen (n=21) azol krijgen.  <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: right;">met vs zonder azol:</td> </tr> <tr> <td>•dosisverlaging vincristine*</td> <td style="text-align: right;">3 vs 1</td> </tr> <tr> <td>•uitstel/onderbreking</td> <td style="text-align: right;">11 vs 4</td> </tr> <tr> <td>•zowel dosisverlaging als uitstel/onderbreking</td> <td style="text-align: right;">3 vs 0</td> </tr> <tr> <td>•overall aanpassing nodig (%)</td> <td style="text-align: right;">58.6 vs 23.8</td> </tr> <tr> <td>•symptomen verminderde peristaltiek (%)**</td> <td style="text-align: right;">65.5 vs 28.6</td> </tr> <tr> <td>•incomplete kuur vincristine (%)</td> <td style="text-align: right;">48.3 vs 9.5</td> </tr> <tr> <td>•tevens sterke CYP3A4-inductor (dexamethason)</td> <td style="text-align: right;">9 vs 3</td> </tr> <tr> <td>•tevens sterke CYP3A4-remmer</td> <td style="text-align: right;">0 vs 0</td> </tr> </table> * dosisverlaging bij combinatie met azol gem. 46.5%. ** verminderde peristaltiek bij 50% van fluconazolgebruikers, 75% voriconazolgebruikers en 66.6% posaconazolgebruikers.		met vs zonder azol:	•dosisverlaging vincristine*	3 vs 1	•uitstel/onderbreking	11 vs 4	•zowel dosisverlaging als uitstel/onderbreking	3 vs 0	•overall aanpassing nodig (%)	58.6 vs 23.8	•symptomen verminderde peristaltiek (%)**	65.5 vs 28.6	•incomplete kuur vincristine (%)	48.3 vs 9.5	•tevens sterke CYP3A4-inductor (dexamethason)	9 vs 3	•tevens sterke CYP3A4-remmer	0 vs 0	2E
	met vs zonder azol:																				
•dosisverlaging vincristine*	3 vs 1																				
•uitstel/onderbreking	11 vs 4																				
•zowel dosisverlaging als uitstel/onderbreking	3 vs 0																				
•overall aanpassing nodig (%)	58.6 vs 23.8																				
•symptomen verminderde peristaltiek (%)**	65.5 vs 28.6																				
•incomplete kuur vincristine (%)	48.3 vs 9.5																				
•tevens sterke CYP3A4-inductor (dexamethason)	9 vs 3																				
•tevens sterke CYP3A4-remmer	0 vs 0																				

Overig	Stof	Effect
Nikanjam M. J Pediatr Hematol Oncol 2018;40:e273-e277. doi: 10.1097/MPH.0000000000001220.	vincristine + fluconazol, voriconazol	retrospectieve studie bij 41 patiënten < 22 jaar met ALL en Hodgkin lymfoom, waarvan 32 fluconazol, 4 voriconazol, en 5 fluconazol/voriconazol kregen: neuropathie graad $\geq 2$ bij 51%, graad 3 bij 8% vd pat. No difference in the incidence of grade 2 or greater neuropathy was observed with the concurrent use of antifungal therapy, sex, type of cancer, ethnicity, or age, but was higher with increasing amount of vincristine doses.

<p>Smitherman AB.  Pediatr Blood Cancer  2017;64. doi:  10.1002/psc.26525.</p>	<p>vincristine +  fluconazol</p>	<p>retrospectieve studie van 197 patiënten ≤ 18 jaar met ALL tijdens inductietherapie, waarvan 160 wel fluconazol profylaxe (gem. 4 mg/kg/dag) en 37 geen fluconazol profylaxe krijgen:  vincristine toxiciteit bij 22% (36 van 160) pat. met fluconazol vs 19% (7 van 37) bij pat. zonder fluconazol.  Auteurs: Adjusting for patient age and race, no statistically significant increased risk for vincristine-associated toxicity with fluconazole exposure was observed (RD5%, 95% CI-8 to 17%). An increased risk for vincristine-associated toxicity was independently associated with age 10 years or older (RD19%, 95% CI 4-34%).  Conclusion: Co-administration of fluconazole during induction therapy for pediatric ALL does not significantly increase the risk for vincristine-associated toxicities; however, patients 10 years or older are at an increased risk for toxicity independent of fluconazole exposure. Prophylaxis with fluconazole during induction therapy for pediatric ALL, if warranted, appears to be a safe clinical practice.</p>
<p>Teusink AC.  Pediatr Hematol Oncol  2012;29:62-7. doi:  10.3109/08880018.2011.624163.</p>	<p>vincristine +  fluconazol</p>	<p>retrospectieve studie van 31 kinderen met ALL tijdens inductietherapie, waarvan 16 wel fluconazol profylaxe (gem. 4 mg/kg/dag) en 15 geen fluconazol profylaxe kregen: neuropathie bij 69% (11 van 16) pat. met fluconazol vs 27% (4 van 15) bij pat. zonder fluconazol; geen verschil in gastrotoxiciteit.  Werkgroep Interacties Oncologische middelen 30-9-20: niet onderbouwend, dosis fluconazol relatief hoog, en klinisch minder relevant voor volwassenen; controlegroep had lagere leeftijd dan behandelgroep en leeftijd is risicofactor voor neurotoxiciteit.</p>
<p>Venkatakrishnan K.  Clin Pharmacokinet  2000;38:111-80.</p>	<p>azolen,  waaronder  fluconazol</p>	<p>review van interacties van fluconazol en ander azolen. Vincalcaloïden worden genoemd met itraconazol, maar niet met fluconazol.</p>

### Opmerkingen

SPC Diflucan: --

SPC's vincristine: fluconazol niet genoemd.

PubMed: verder niets dan wat in tabel staat. Ook gezocht op vinblastine, geen resultaat.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		

# Vincristine + CYP3A4-remmers (ketoconazol, claritromycine)

E

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			

Overig	Stof	Effect
<p>Gomber S. Indian J Pediatr 2010;77:97–100.</p> <p>= ref. 13 uit review van Moriyama B. Mycoses 2012;55:290-7. "Although vincristine neurotoxicity reported by Gomber in 8 patients was attributed to malnutrition, the more plausible explanation was inhibition of vincristine metabolism by ketoconazole."</p>	vincristine + ketoconazol	<p>10* out of 20 children, treated with usual doses of vincristine developed neurotoxicity during treatment. Peripheral neurotoxicity was seen in the form of weakness of lower limbs, areflexia, neuropathic pain, or sensory loss. Autonomic neuropathy presented as constipation and urinary retention in 2 children, while 2 children developed encephalopathy. In children with severe neuropathy, vincristine administration was withheld/dose reduced till clinical improvement started, which took about 2-3 weeks time. Nerve conduction velocity showed motor-sensory axonal polyneuropathy. Electrophysiological abnormalities were found to persist even 6 months after clinical recovery in children with neurotoxicity. We found a relatively higher incidence of vincristine induced neuropathy in Indian children, which was probably due to coexistence of severe malnutrition in them.</p> <p>* children with ALL (n=5), and lymphoblastic nonhodgkin's lymphoma (n=3) were put on MCP-841 protocol; they received prophylaxis with ketoconazole (5-8 mg/kg/d) and cotrimoxazole during induction and consolidation phases of treatment. → Werkgroep 2016: niet onderbouwend.</p>
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

## Opmerkingen

SPC Erytromycine, claritromycine: kan spiegels verhogen van middelen die via CYP3A4 worden gemetaboliseerd. Vinca's niet genoemd.

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

PubMed 11-1-2016: claritromycine, erythro, ketoconazol: niets, behalve Ohe 2011.

Ohe M. Korean J Hematol 2011;46:203-6: case of follicular B-cell lymphoma treated successfully using clarithromycin and R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, and prednisolone).

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		

# Vincristine + CYP3A4-remmers (cobicistat/ritonavir)

F

cART: combinatie antiretrovirale therapie

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
<p>Vaccher E. Cancer 2001,91:155-163.</p> <p>CHOP: cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine, prednison</p> <p>cART: two reverse transcriptase inhibitors and one protease inhibitor</p>	<p>vincristine + cART, oa ritonavir</p>	<p>retrospectieve analyse: van 24 patiënten met HIV-related, systemic, non-Hodgkin lymphoma (HIV-NHL), behandeld met cART en CHOP-kuur, vergeleken met 80 patiënten met CHOP kuur zonder cART.</p> <p>CHOP-cART vs CHOP alleen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 33% vs 7% anemie graad 3-4</li> <li>- 92% vs 66% colony stimulating factor support; leukopenia was vergelijkbaar</li> <li>- 17% vs 0% severe autonomic neurotoxicity,</li> <li>- 18% vs. 52% opportunistische infectie</li> <li>- 38% vs 85% mortaliteit</li> </ul> <p>The median survival for CHOP-HAART patients was not reached, whereas the median survival of CHOP patients was 7 months.</p> <p>zidovudine+lamivudine+ritonavir of saquinavir of indinavir (n=14, 58%); stavudine+lamivudine+SQV of IDV (n=7, 29%); stavudine+didanosine+SQV of IDV (n=2, 8%); didanosine+nevirapine+ritonavir (n=1, (4%).</p>	2E

Overig	Stof	Effect	
SPC Norvir	vincristine + ritonavir	vincristine serumconcentraties kunnen verhoogd zijn bij combinatie met ritonavir, wat resulteert in de mogelijkheid van een toegenomen incidentie van bijwerkingen.	
SPC Vincristine	vincristine + ritonavir	voorzichtig bij combinatie met CYP3A-en P-gp-remmers, waaronder ritonavir.	
<p>Levêque D. Pharm World Sci 2009;31:619-21. doi: 10.1007/s11096-009-9323-y.</p> <p>* lopinavir/rtv, abacavir/lamivudine ** cyclofosfamide; doxorubicine; methotrexaat; vincristine dag 1 en 8.</p>	vincristine + lopinavir/rtv	<p>man (39) met HIV-infectie sinds 9 dagen op cART* met oa lopinavir/rtv ontwikkelt Burkitt lymphoma. Start CODOX-M-kuur** met oa vincristine op dag 1+8</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- buikpijn, obstipatie, paralytische ileus op dag 12 van 1<sup>e</sup> kuur (4 dagen na 2<sup>e</sup> vincristine injectie); deze hield 10 dagen aan;</li> <li>- volgende kuren vincristine vervangen door etoposide, geen problemen.</li> </ul> <p>Auteurs: mogelijk interactie. Paralytic ileus is an infrequent severe gastrointestinal toxicity of vincristine. → Werkgroep: kan ook bijwerking vincristine zijn, niet onderbouwend.</p>	1E?

## Opmerkingen

SPC Stribild: vincristine niet genoemd.

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

PubMed 28-2-2020: niets op cobicistat.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		