

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Shinoda Y. Biomed Rep 2016;5:141-5. Epub 2016 May 20.	paclitaxel + clopidogrel	- afname aantal neutrofielen bij combinatie: op dag 8 paclitaxel aantal neutrofielen gem. 1240/mm ³ zonder clopi vs 370/mm ³ met clopi; op dag 1 paclitaxel is dit verschil niet significant - hogere snelheid neutrofielenreductie bij combinatie: 54.1% zonder vs 82.6% met clopidogrel Bij combinatie: graad 3 neutropenie bij alle cases, graad 4 in 7 van 8 cases (88%), febriele neutropenie bij 4 van 8 cases (50%). Staken behandeling nodig bij 4 van 8 cases. Regime: retrospectief; 8 cases (5 patiënten) op combinatie worden vergeleken met data uit klinische studies met paclitaxel Auteurs: limitaties slechts 8 cases, niet bij elke case goede match vanwege verschillende regimes, slechts bij 1 patiënt waren data beschikbaar met en zonder clopidogrel. Advies: vermijden of monitoren.	1D
Matsuo M. J Anesth 2017;31:631-5. PIPN: paclitaxel-induced peripheral neuropathy	paclitaxel + clopidogrel	retrospectieve cohort studie - ernstige PIPN bij: 2 van 9 (22.2%) patiënten op paclitaxel+clopidogrel 3 van 135 (2.2%) patiënten op alleen paclitaxel 0 van 17 patiënten op paclitaxel+asz OR P+C vs alleen C: 12.0 (p=0.031) Methode: retrospectieve cohort studie met 161 patienten op paclitaxel, waarvan 9 ook clopidogrel, 17 ook asz low dose en 135 controles. The clopidogrel group had a greater proportion of males and a higher rate of comorbidities, such as diabetes mellitus and dyslipidemia, than the control group. However, patient characteristics were similar between the clopidogrel and aspirin groups. Auteurs: these pilot data suggest that concomitant treatment with clopidogrel leads to a greater risk of PIPN. The avoidance of concomitant clopidogrel use may be effective in reducing clopidogrel-associated PIPN. → Werkgroep Interacties oncologische middelen 15-3-2023: discussie over wel of niet onderbouwend, uiteindelijk 'wel'; heeft in PubMed niet trefwoord Drug Interaction.	2A
Bergmann TK. Br J Clin Pharmacol 2016;81:313-5.	paclitaxel + clopidogrel	- casus: paclitaxeltoxiciteit (graad 3 neuropathie, misselijkheid en braken) bij vrouw (60) op paclitaxel en clopidogrel (dosis onbekend), na 4 cycli therapie gestaakt vanwege neuropathie; relatief lage geschatte klaring paclitaxel 238 l/h (cohort: 385 l/h); nadir neutrofielen 0.6x10 ⁹ /l (cohort 0.72x10 ⁹ /l); 3 bloedmonstersbevatten clopidogrel, dit was aanleiding om in vitro te kijken. - in vitro studie met humane leverchromosomen: pre- incubatie met clopidogrel acyl-β-D-glucuronide (sterke CYP2C8-remmer) ged. 30 min remt de afbraaksnelheid van paclitaxel met 51% en de vormingssnelheid van 6-OH-paclitaxel met 77%. Methode: de patiënt zat in een cohort van 93 patienten(ovarian carcinoma) die paclitaxel kregen, deze kreeg als enige clopidogrel. Auteurs: caution should be exercised whenever the simultaneous use cannot be avoided.	1D

Overig	Stof	Effect
SPC Abraxane albumine-paclitaxel nanodeeltjes	paclitaxel	clopidogrel niet genoemd. Het metabolisme van paclitaxel wordt gedeeltelijk gekatalyseerd door CYP2C8 en CYP3A4. Bij gebrek aan onderzoek naar interacties is voorzichtigheid geboden bij combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij of CYP2C8 of CYP3A4 remmen.
SPC Plavix	clopidogrel	de glucuronide metaboliet van clopidogrel remt CYP2C8; voorzichtig bij combinatie met geneesmiddelen die via omzetting door CYP2C8 worden geklaard (bijv. paclitaxel).
Agergaard K. Clin Pharmacol Ther 2017;102:547-553. doi: 10.1002/cpt.674.	paclitaxel + clopidogrel	retrospectieve analyse van neuropathie graad 2 bij patiënten op paclitaxel+clopidogrel en controles (pat. op paclitaxel+asz low dose): neuropathie graad 2 bij 42% van patienten op combi en bij 31% van controles; overall hazard ratio 1.7; bij uitsplitsen naar dosis paclitaxel stijgt de overall hazard ratio naar 2.3 voor high-dose paclitaxel. Methode: 48 patients treated with clopidogrel and paclitaxel using databases and a prescription register; peripheral sensory neuropathy was retrospectively evaluated from medical charts and compared to that of 88 age- and sex-matched controls treated with paclitaxel and low-dose aspirin. Werkgroep Interacties oncologische middelen: niet onderbouwend. Retrospectief, en neutropenie graad 2 is al matig.
Al Fartousi M. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek 2022;7:a1762.	paclitaxel + clopidogrel	Interacties van parenterale cytostatica: een vergelijking van verschillende databases. Auteur pleit voor actie Ja, oa met verwijzing naar Shinoda 2016, Matsuo 2017 en Agergaard 2017. Deze zijn beoordeeld door de Werkgroep Interacties oncologische middelen, het blijft actie Nee.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties oncologische middelen 15-3-2023: blijft actie Nee want je monitort toch al op neutropenie (dus geen signaal nodig).

Aanleiding om opnieuw te beoordelen is een verzoek vanuit de praktijk: of het toch niet actie Ja moet zijn, omdat in de meeste gevallen een alternatief voor clopidogrel kan worden overwogen (verwijst naar Agergaard 2017, deze is echter al beoordeeld als niet onderbouwend). Al Fartousi 2022 (Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek 2022;7:a1762, zie Tabel Overig) pleit ook voor actie Ja.

Idem 18-1-2017: actie Nee, periode van neutropenie is heel kort en bij paclitaxel monitor je toch al op neutrofielen dus een signaal voegt niets toe.

Andere CYP2C8-remmers niet koppelen, geen onderbouwing.

Stockley: although there do not appear to be any clinical pharmacokinetic data on the use of paclitaxel with CYP2C8 inhibitors, the manufacturers advise caution, they specifically name gemfibrozil.

PubMed: niets op CYP2C8-remmers gemfibrozil, trimethoprim/cotrimoxazol, teriflunomide, deferasirox.

Mukai Y. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2015;116:493-8. doi: 10.1111/bcpt.12355: studie naar effect losartan op paclitaxel metabolisme in humane levermicrosomen (HL): losartan remt het paclitaxelmetabolisme met 57% bij CYP2C8*3 heterozygote levermicrosomen en met 29% bij CYP2C8*1 homozygote levermicrosomen. Bij CYP2C8*3 is men mogelijk meer gevoelig voor interacties van paclitaxel met losartan and CYP3A4 remmers.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Nee	15 maart 2023