

Interactions médicamenteuses entre antirétroviraux et chimiothérapies et thérapies ciblées

Drug interactions between antiretroviral and chemo-/targeted therapy

Emeline Courtillat¹
 Marianne Veyri²
 Jean-Philippe Spano³
 Caroline Solas^{1,4}

¹ APHM, Hôpital La Timone
 Laboratoire de pharmacocinétique
 et toxicologie
 264, rue Saint-Pierre
 F-13005 Marseille
 France
 <emelinecourtillat@yahoo.fr>
 <caroline.solas@ap-hm.fr>

² AP-HP, Hôpitaux Universitaires Pitié-Salpêtrière – Charles Foix
 Oncologie médicale
 47-83, boulevard de l'hôpital
 75013 Paris
 France
 <marianne.veyri@aphp.fr>

³ Sorbonne Université
 INSERM
 Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de
 santé publique, équipe Theravir
 56, boulevard Vincent Auriol
 75646
 Paris
 France
 <jean-philippe.spano@aphp.fr>

⁴ Aix Marseille Univ, INSERM 1207, IRD
 190, EFS IRBA
 Unité des virus émergents
 27, boulevard Jean Moulin
 France

Remerciements et autres mentions :

Financement : aucun.

Liens d'intérêts : JPS : Rôle de consultant ou de conseiller (honoraires) ou invitation à une réunion de Roche, BMS, MSD, Pfizer, Lilly, PFO, Leo Pharma, Myriads, Biogaran, Janssen et Gilead. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Tirés à part : M. Veyri

RÉSUMÉ

Les interactions entre les traitements du VIH et du cancer sont nombreuses et peuvent avoir des conséquences cliniques majeures, nécessitant une attention particulière pour éviter la survenue de toxicités sévères ou un échappement thérapeutique. Elles sont principalement dues à des toxicités additives ou à des interactions liées aux voies métaboliques communes au niveau des transporteurs membranaires et/ou des enzymes hépatiques, en particulier du cytochrome P450. Ce potentiel d'interactions élevé, bien connu avec la chimiothérapie classique, reste également significatif avec les nouvelles thérapies ciblées, la majorité de ces molécules étant également substrats, inhibiteurs et/ou inducteurs des enzymes hépatiques et/ou des transporteurs. Il est donc particulièrement important de les évaluer avant d'initier un traitement anticancéreux chez un patient infecté par le VIH. De ce fait, les réunions de concertation pluridisciplinaire sont fortement conseillées pour optimiser la prise en charge thérapeutique et ainsi préserver à la fois l'efficacité et la survenue d'effets indésirables sévères pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

● **Mots clés** : interactions ; antirétroviraux ; thérapies ciblées ; cancer.

ABSTRACT

Drug-drug interactions (DDI) between treatments for HIV infection and cancer disease are frequent and often clinically relevant, requiring particular attention to avoid severe acute toxicities or therapeutic failure. Interactions are mainly due to additive toxicities or common metabolic pathways via hepatic enzymes, such as cytochrome P450 enzymes and/or drug transporters. The high potential for DDI, which is widely recognised in classic chemotherapy, remains significant with new targeted cancer therapies, as the majority of these drugs are also substrates, inhibitors and/or inducers of drug transporters and hepatic enzymes. Thus, this highlights the urgent need for their evaluation in HIV-infected patients before starting cancer treatment. For this reason, multidisciplinary staff meetings are strongly advised to discuss the most appropriate therapeutic strategy in order to maintain treatment efficacy and prevent the occurrence of severe acute toxicities, which may be life-threatening.

● **Key words**: drug-drug interactions; antiretroviral therapy; targeted therapy; cancer.

Des interactions médicamenteuses peuvent exister entre les antirétroviraux (ARV) et les anticancéreux. Une interaction médicamenteuse correspond à la modification des effets d'un médicament par l'administration d'un autre, ce

qui aboutit généralement à un effet non désiré [1].

Les interactions médicamenteuses répondent habituellement à deux types de mécanismes, également observés entre ARV et anticancéreux :

Pour citer cet article : Courtillat É, Veyri M, Spano JP, Solas C. Interactions médicamenteuses entre antirétroviraux et chimiothérapies et thérapies ciblées. *Innov Ther Oncol* 2019 ; 5 : 318-322. doi : 10.1684/ito.2019.0186

- les interactions pharmacodynamiques (PD) : antagonisme d'action ou synergie/additivité d'effet ;
- les interactions pharmacocinétiques (PK) : modification de la PK d'un médicament au niveau d'une des étapes du processus ADME (absorption, distribution, métabolisme, élimination).

résistances à la classe des inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTI) ou chez la femme enceinte.

Interactions pharmacodynamiques

Les interactions PD sont le plus souvent consécutives à des effets additifs qui vont se traduire par une potentialisation de certaines toxicités. Dans le cas des interactions entre ARV et anticancéreux, elles se manifestent le plus souvent au niveau :

- cardiaque : risque d'allongement de l'intervalle QT corrigé (QTc) par certains inhibiteurs de la protéase (IP) du VIH, comme l'atazanavir, le lopinavir ainsi que la rilpivirine. Il faudra donc faire attention si l'on associe des anticancéreux susceptibles d'allonger le QTc ou ayant une toxicité cardiaque autre (comme la doxorubicine ou certains inhibiteurs de CDK4/6 utilisés chez des patientes atteintes de cancer du sein), sans oublier de vérifier également les co-médications, comme par exemple en cas de prescription de méthadone ou de certains neuroleptiques, etc. ;
- rénal : atteinte fonctionnelle glomérulaire ou organique tubulaire notamment liée à l'utilisation du ténofovir, principalement sous sa forme ténofovir disoproxil fumarate (TDF). Le ténofovir est responsable d'une atteinte rénale tubulaire directe, concentration-dépendante. L'utilisation du nouveau précurseur du ténofovir, le ténofovir alafénamide (TAF), qui permet de diminuer de plus de 90 % les concentrations plasmatiques circulantes de ténofovir et, par conséquent, d'améliorer le profil de tolérance rénale, doit être privilégiée lorsque c'est possible. Mais il faut rester vigilant : le ténofovir reste néphrotoxique, et le maintien de cette molécule, même sous forme de TAF, en association avec des anticancéreux hautement néphrotoxiques comme le cisplatine, l'ifosfamide, le lénalidomide, le pémétréxed ou encore le méthotrexate à haute dose n'est pas recommandé. En cas d'impossibilité (par exemple, lors de co-infection par l'hépatite B [VHB]), la balance bénéfice-risque devra être évaluée en tenant compte de la fonction rénale initiale du patient, de la présence d'autres facteurs de risque néphrotoxique et, dans tous les cas, sous surveillance rénale étroite accompagnée d'un suivi thérapeutique pharmacologique.
- hématologique : atteinte de l'une ou des trois lignées sanguines avec risque d'anémie, neutropénie, et/ou thrombopénie, etc. L'hématotoxicité peut être potentialisée par la zidovudine ou azidothymidine qui, à ce jour, demeure un ARV très peu utilisé dans le traitement de l'infection par le VIH (il n'est plus recommandé en 1^{re} ligne). Cependant, il peut être parfois prescrit dans des cas particuliers de

Interactions pharmacocinétiques

Les interactions PK sont plus fréquentes et sont consécutives, d'une part, à l'existence de voies métaboliques communes entre ARV et anticancéreux et, d'autre part, aux effets inhibiteurs et/ou inducteurs (principalement des ARV) sur les enzymes du métabolisme et/ou sur des transporteurs communs. Ces interactions conduiront donc à une modification de l'exposition de l'anticancéreux le plus souvent, plus rarement de l'ARV, pouvant se traduire, au niveau clinique, soit par une augmentation des toxicités, soit par une diminution ou une perte de l'efficacité du traitement.

Ces interactions PK sont très fréquemment rencontrées lors de l'utilisation des IP du VIH (atazanavir, darunavir, lopinavir), notamment du fait de la présence du ritonavir, qui en tant que « booster PK », va également « booster » la PK de l'anticancéreux et aboutir à une augmentation significative de son exposition plasmatique. Ce risque, bien connu, est lié au puissant effet inhibiteur du ritonavir sur le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et a été rapporté dans quelques études et cas cliniques [2-5]. Cependant, attention, le ritonavir peut également inhiber d'autres cytochromes comme le CYP2D6, ou des transporteurs comme la glycoprotéine P (P-gp), la protéine de résistance MRP-1 ou la *breast cancer resistance protein* (BCRP). Enfin, le ritonavir présente également des effets inducteurs vis-à-vis notamment du CYP1A2 qui métabolise, entre autres, la bendamustine, du CYP2C8 qui métabolise le paclitaxel, ou encore du CYP2C19 qui intervient dans le métabolisme du cyclophosphamide. Le ritonavir présente donc un potentiel élevé d'interactions médicamenteuses et les IP « boostés » (IP/r) ne sont pas recommandés avec de nombreux anticancéreux. Par ailleurs, l'atazanavir et le lopinavir sont également des inhibiteurs de l'UGT1A1, enzyme intervenant dans le métabolisme de l'irinotécan, et peuvent conduire à une augmentation significative de son métabolite toxique, comme cela a été rapporté dans une étude chez sept patients infectés par le VIH traités concomitamment par lopinavir/r et irinotécan, montrant une augmentation de 204 % de l'aire sous la courbe du métabolite [6]. On observe également des risques similaires avec l'utilisation du cobicistat, utilisé comme « booster PK » de l'élvitégravir, inhibiteur de l'intégrase (INI) du VIH qui, comme le ritonavir, présente un effet inhibiteur puissant du CYP3A4 mais plus sélectif : il a peu d'effet sur les autres cytochromes et ne présente pas d'effet inducteur.

Avec la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), notamment l'éfavirenz, la névirapine ou l'étravirine, le risque est lié à leur propriété inductrice vis-à-vis principalement du CYP3A4, pouvant ainsi diminuer l'exposition des anticancéreux métabolisés

par cette enzyme et mettre en péril le succès de la chimiothérapie anticancéreuse.

Les ARV de la classe des INTI, les INNTI récents (rilpivirine, doravirine), les INTI non « boostés » (bictégravir, dolutégravir, raltégravir), les inhibiteurs d'entrée (maraviroc, enfuvirtide) ou l'anti-CD4 ibalizumab, actuellement en autorisation temporaire d'utilisation nominative seulement, présentent un meilleur profil d'interaction PK, avec peu ou pas d'interactions significatives [7-9].

Dans tous les cas, les interactions mettent en jeu des phénomènes complexes, pouvant être *a priori* anticipés lorsqu'un seul mécanisme est en jeu (deux médicaments), mais plus difficile lors d'associations multiples, comme dans le cas des chimiothérapies anticancéreuses et anti-rétrovirales où des phénomènes de compétition et/ou de compensation peuvent survenir dont la traduction clinique sera difficile à appréhender. Il est donc important pour cela de bien connaître la PK et les voies de métabolisation des molécules et, si possible, de disposer d'étude d'interactions. Or, les données sur la PK ou les relations PK/PD des molécules développées avant la fin des années 1990 sont souvent assez éparpillées voire inexistantes. Des données issues d'études réalisées *a posteriori in vitro* et/ou *in vivo* permettent de connaître parfois les voies métaboliques, notamment si ces médicaments subissent un passage hépatique *via* un cytochrome 450, mais on ne connaît pas toujours nécessairement les enzymes impliquées ni les transporteurs. Ainsi, la prédiction des interactions médicamenteuses reste parfois complexe.

La connaissance des voies de métabolisation et des transporteurs impliqués dans l'élimination des médicaments est aujourd'hui un prérequis dans leur développement, permettant de mieux appréhender le risque.

ARV et thérapies ciblées

Depuis 15 ans, l'avènement des thérapies ciblées, avec notamment les inhibiteurs de protéine kinases (IPK) et l'immunothérapie (grâce aux anticorps monoclonaux), a considérablement amélioré la prise en charge des patients atteints de cancer. Ces nouveaux traitements ont pour objectifs, au-delà de l'efficacité recherchée, de réduire de manière importante l'ampleur des effets indésirables, en comparaison avec les chimiothérapies classiques très agressives, mais également d'améliorer la qualité de vie grâce à une administration, possible pour la plupart des IPK, par voie orale en un seul comprimé par jour. Cependant, le risque d'interactions médicamenteuses, d'origine PK ou PD, n'est pas pour autant diminué.

Les IPK sont répartis en plusieurs familles en fonction de leur cible thérapeutique : on a ainsi les inhibiteurs des tyrosine kinases, des sérine/thréonine kinases BRAF, MEK (MAPK-ERK-kinase), ou CDK4/6 (*cyclin-dependent kinase*). Ce sont des molécules fortement métabolisées par le foie, qui sont donc souvent substrats du cytochrome CYP3A4 ou d'autres cytochromes, ainsi que des uridine glucuronosyl transférases (UGT). Ils sont également

éliminés par le biais de transporteurs, notamment rénaux, pouvant entraîner des phénomènes de compétition. Ainsi, le risque d'interactions médicamenteuses entre ces nouveaux traitements et les ARV demeure toujours présent. Ils peuvent donc être, comme nous l'avons vu précédemment, la cible d'interactions lorsqu'ils sont associés à des ARV qui sont inhibiteurs (comme les IP/r) et/ou inducteurs (comme les INNTI à l'exception de la rilpivirine et la doravirine, ou le tipranavir/r) des enzymes et transporteurs dont ils sont substrats [10]. Ces interactions pourront donc conduire soit à une augmentation de leur exposition majorant alors leurs effets toxiques, soit à une diminution de leur concentration plasmatique exposant le patient à un risque d'échec thérapeutique ou à une moins bonne réponse [11].

De plus, certains IPK peuvent présenter un métabolite actif (comme l'osimertinib) ou toxique. L'interaction avec des inhibiteurs ou des inducteurs conduira alors à l'effet inverse de celui habituellement observé. Par exemple, un inhibiteur diminuera la concentration du métabolite actif alors qu'un inducteur enzymatique l'augmentera.

Ces nouvelles thérapies ciblées sont aussi la cause d'interactions en modifiant le transport et le métabolisme des ARV associés. En effet, nombre d'entre eux possèdent des effets inhibiteurs du CYP3A4 et plus rarement d'autres cytochromes, les UGT ou certains transporteurs, pouvant ainsi modifier la biodisponibilité ou l'élimination. Certains peuvent également induire le CYP3A4.

Le [tableau 1](#) liste les substrats, inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4 des différents IPK. Ce tableau montre bien que le potentiel d'interaction peut donc être double avec des effets à la fois sur l'anticancéreux lui-même selon l'ARV utilisé et sur l'ARV, notamment avec les inhibiteurs et/ou inducteurs puissants. Ce tableau recense également les molécules susceptibles d'allonger l'intervalle QT et donc de générer des interactions PD avec certains ARV ou co-médications. Compte tenu du fait qu'il s'agit de traitements à fenêtre thérapeutique étroite pour la plupart, les conséquences de ces interactions ne peuvent pas être négligées.

ARV et immunothérapie

Concernant l'immunothérapie, les anticorps monoclonaux subissent une dégradation protéolytique, ils ne sont donc pas métabolisés par le foie par les cytochromes ni éliminés par les mêmes transporteurs, et par conséquent ils ne sont pas sujets aux interactions PK.

Il existe cependant une exception avec les anticorps monoclonaux couplés à une toxine, cette dernière pouvant subir un métabolisme hépatique par les CYP450 ou un transport par la P-gp, pouvant ainsi être à l'origine d'interaction. C'est le cas avec le brentuximab-védotine et le trastuzumab-émansine dont les toxines, la monométhyl auristatine E ou védotine pour le premier, et la mertensine ou emtansine pour le second, sont toutes deux substrats du CYP3A4/3A5 et de la P-gp. La védotine

Tableau 1. Inhibiteurs de protéine kinases et autres thérapies ciblées utilisées en oncologie : substrats, inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4.**Table 1.** Protein kinase inhibitors and other targeted cancer drugs: substrates, inhibitors and inducers of CYP3A4.

Substrats du CYP3A4	Inhibiteurs du CYP3A4	Inducteurs du CYP3A4
Axitinib	Midostaurine	Céritinib♥*
Bosutinib♥	Nilotinib♥	Crizotinib♥
Cabozantinib	Olaparib	Dabrafénib
Céritinib♥	Osimertinib	Dasatinib
Cobimétinib	Panobinostat♥	Erlotinib
Crizotinib♥	Pazopanib	Évérolimus
Dabrafénib	Pomalidomide	Ibrutinib
Dasatinib	Ponatinib	Idélalisib (métabolite)*
Erlotinib	Régorafénib	Imatinib
Évérolimus	Ruxolitinib	Lapatinib
Géfitinib	Sorafénib	Nilotinib♥
Ibrutinib	Sunitinib	Olaparib
Idélalisib	Tramétinib	Osimertinib
Imatinib	Vandétanib♥	Palbociclib
Lapatinib	Vémurafénib	Pazopanib
Lenvatinib	Vénétoclax	Temsirolimus

*Inhibiteur puissant ; ♥ Allongement de l'intervalle QT.

est également substrat du CYP2D6. Par conséquent, associer ces molécules à des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou de la P-gp, comme les IP ou les INI « boostés » par le ritonavir ou le cobicistat, peut exposer le patient à un risque toxique dont les conséquences cliniques ne sont pas connues.

Enfin, une interaction médicamenteuse par toxicité additive avec l'immunothérapie ne peut également être exclue. C'est notamment le cas de l'inotuzumab-ozogamicine qui allonge l'espace QT, ce qui peut entraîner des troubles du rythme cardiaque et notamment des torsades de pointe s'il est associé à d'autres médicaments allongeant l'espace QT, à des médicaments hypokaliémisants ou bien bradycardisants.

Gestion pratique des interactions

Il est donc particulièrement important, avant de démarrer le traitement contre le cancer, quel que soit le traitement prescrit – chimiothérapie classique, thérapie ciblée ou immunothérapie –, de faire la synthèse de l'ensemble des traitements pris par le patient, ARV et autres comédications, pour évaluer les risques d'interactions médicamenteuses. Il est également important d'interroger le patient sur la prise éventuelle de compléments alimentaires, de plantes, de lister toutes les autres comédications et/ou automédications dont l'impact sur la prise en charge peut être capital.

Cette évaluation pourra donc conduire à plusieurs propositions : aucune modification de l'ensemble des traitements ou au contraire une modification du traitement antirétroviral et/ou de certains traitements associés, ou un arrêt temporaire de certains traitements

durant la chimiothérapie et/ou la radiothérapie. Enfin, même si le traitement du cancer reste la priorité, il peut, dans certains cas complexes, notamment liés à des problèmes de résistance vis-à-vis du traitement ARV limitant la possibilité de modifier ce dernier, être rediscuté pour proposer des protocoles alternatifs d'efficacité comparable sans interactions significatives.

En conclusion, la gestion des interactions médicamenteuses entre le traitement du cancer et celui du VIH demeure un point important de la prise en charge du patient VIH atteint de cancer et qui peut s'avérer parfois complexe dans quelques cas. Des outils pratiques sont à disposition pour aider à cette gestion, notamment le site d'interaction de l'université de Liverpool¹ qui fournit un avis détaillé sur le risque d'interaction avec un niveau de preuve et des conseils d'adaptation et/ou de surveillance.

La mise en place de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP), aujourd'hui fortement encouragée voire recommandée [12], incluant cliniciens oncologues, infectiologues, virologues, pharmacologues, etc., reste primordiale pour discuter des dossiers en amont de l'instauration du traitement. En effet, cette évaluation en RCP permettra une prise en charge optimale sur tous les aspects, non seulement pour les interactions mais également pour la prévention des infections opportunistes, la tolérance et l'efficacité.

L'utilisation du suivi thérapeutique pharmacologique (STP) des ARV, et parfois de l'anticancéreux (si la

¹ hiv-druginteraction.org ; cancer-druginteraction.org

technique est disponible), pourra être une aide supplémentaire à la prise en charge et à la surveillance du traitement, pour valider une adaptation, surveiller la tolérance, en particulier dans les chimiothérapies très agressives pour le tractus digestif et pouvant entraîner une sous-exposition du traitement ARV en raison d'une malabsorption [13, 14].

Enfin, les nouveaux traitements disponibles pour le cancer permettent probablement une meilleure qualité de vie, mais ne sont pas dénués d'interactions. Ils ne doivent donc pas être sous-estimés, d'autant qu'ils ne sont pas toujours référencés dans les sites d'interactions et que la complexité, à la fois des traitements anticancéreux et ARV et des voies de métabolisation, nécessite l'avis d'experts.

Take home messages

- Les interactions entre les traitements antirétroviraux et anticancéreux sont nombreuses et peuvent conduire à des toxicités sévères ou à une inefficacité des traitements.
- Ces interactions sont d'ordre pharmacodynamique ou pharmacocinétique et dues aux voies métaboliques communes.
- Les nouvelles thérapies ciblées, y compris certains anticorps immunoconjugués, peuvent interagir avec les antirétroviraux et conduire à des toxicités sévères ou à une inefficacité du traitement anticancéreux ou antirétroviral.
- Les réunions de concertation pluridisciplinaire sont recommandées pour évaluer les interactions et optimiser les stratégies antirétrovirales et anticancéreuses.

RÉFÉRENCES

1. Mounier N, Katlama C, Costagliola D, Chichmanian RM, Spano JP. Drug interactions between antineoplastic and antiretroviral therapies: implications and management for clinical practice. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009 ; 72 : 10-20.
2. Bower M, McCall-Peat N, Ryan N, et al. Protease inhibitors potentiate chemotherapy-induced neutropenia. *Blood* 2004 ; 104 : 2943-6.
3. Bower M, Powles T, Stebbing J, Thirlwell C. Potential antiretroviral drug interactions with cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 1328-9.
4. Bundow D, Aboulafia DM. Potential drug interaction with paclitaxel and highly active antiretroviral therapy in two patients with AIDS-associated Kaposi sarcoma. *Am J Clin Oncol* 2004 ; 27 : 81-4.
5. Vaccher E, Spina M, di Gennaro G, et al. Concomitant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy plus highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus-related, non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2001 ; 91 : 155-63.
6. Corona G, Vaccher E, Sandron S, et al. Lopinavir-ritonavir dramatically affects the pharmacokinetics of irinotecan in HIV patients with Kaposi's sarcoma. *Clin Pharmacol Ther* 2008 ; 83 : 601-6.
7. Casado JL, Machuca I, Bañón S, Moreno A, Moltó J, Rodríguez MA. Raltegravir plus two nucleoside analogues as combination antiretroviral therapy in HIV-infected patients who require cancer chemotherapy. *Antivir Ther* 2015 ; 20 : 773-7.
8. Loulergue P, Merad M, Coriat R, et al. Safety of raltegravir-based antiretroviral therapy in HIV-infected patients receiving multi-kinase inhibitors. *Invest New Drugs* 2017 ; 35 : 247-9.
9. Bañón S, Machuca I, Araujo S, et al. Antineoplastic chemotherapy. *J Int AIDS Soc* 2014 ; 17 (4 Suppl 3) : 19590.
10. Deeken JF, Pantanowitz L, Dezube BJ. Targeted therapies to treat non-AIDS-defining cancers in patients with HIV on HAART therapy: treatment considerations and research outlook. *Curr Opin Oncol* 2009 ; 21 : 445-54.
11. Rudek MA, Moore PC, Mitsuyasu RT, et al. A phase 1/pharmacokinetic study of sunitinib in combination with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-positive patients with cancer: AIDS Malignancy Consortium trial AMC 061. *Cancer* 2014 ; 120 : 1194-202.
12. Rapport Morlat. *Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH : recommandations du groupe d'experts*. Rapport 2018. https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2018/03/experts-vih_pharmacologie.pdf
13. Dalla Pria A, Bendle M, Ramaswami R, Boffito M, Bower M. The pharmacokinetics of high-dose methotrexate in people living with HIV on antiretroviral therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016 ; 77 : 653-7.
14. Cruciani M, Gatti G, Vaccher E, et al. Pharmacokinetic interaction between chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma and protease inhibitors in HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2005 ; 55 : 546-9.