Universiteit Leiden
The Netherlands

Clinical pharmacology of the tyrosine kinase inhibitors imatinib and sunitinib

Erp, P.H. van

Citation
Erp, P. H. van. (2009, December 16). *Clinical pharmacology of the tyrosine kinase inhibitors imatinib and sunitinib*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/14515

Version:	Corrected Publisher's Version
License:	Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden
Downloaded from:	https://hdl.handle.net/1887/14515

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Nederlandse Samenvatting

Kanker is een veelvoorkomende aandoening en vormt de op één na meest voorkomende doodsoorzaak in Europa evenals in Nederland. Ongeveer de helft van de patiënten met kanker overlijdt en medicamenteuze behandelingen zijn, uitzonderingen daargelaten, over het algemeen maar beperkt effectief en weinig specifiek. De vraag naar betere therapeutische mogelijkheden die gerichter de tumorcellen bestrijden en minder schadelijke effecten op gezond weefsel laten zien is daarom van groot belang. In de tachtiger jaren werd een groep eiwitten ontdekt, tyrosine kinasen, die mogelijk een cruciale rol vervullen in het ontstaan van kanker. Tyrosine kinasen (TKs) zijn enzymen die middels fosfaatoverdracht op andere eiwitten binnen de cel verschillende cruciale processen activeren en coördineren, waaronder de overleving en deling van cellen. De activiteit van deze TKs is normaliter streng gereguleerd. Echter bij verschillende vormen van kanker is vastgesteld dat de nauwe regulatie van deze TKs niet meer goed functioneert. Hiermee werden ze een geschikt aangrijpingspunt voor nieuw te ontwikkelen antikanker therapie. In 2001 werd de eerste TK remmer, imatinib, op de geneesmiddelenmarkt toegelaten. Het geneesmiddel werd geregistreerd voor twee types kanker die sterk afhankelijk bleken te zijn van een ontregelde TK activiteit. Na de toelating van imatinib zijn nog zeven andere TK remmers toegelaten voor verschillende tumoren.

Deze nieuwe groep TK remmers werden initieel gezien als het universele antwoord op de behandeling van kanker. Echter de beperkingen van deze geneesmiddelen zijn inmiddels ook duidelijk. Resistentie tegen TK remmers vormt een groot probleem en ook bijwerkingen (toxiciteit) blijken een grote belemmering in de behandeling te vormen. Een beter begrip over hoe het menselijke lichaam omgaat met deze TK remmers, de farmacokinetiek van deze geneesmiddelen, kan ons helpen bij het goed doseren van de TK remmers bij patiënten die behandeld worden met deze geneesmiddelen. Hiermee kan een te hoge blootstelling (geneesmiddelspiegel) worden voorkomen, waardoor het risico op toxiciteit afneemt alsmede een te lage blootstelling waardoor het geneesmiddel niet effectief is. Aanvullend kunnen genetische veranderingen (o.a. polymorfismen), die coderen voor de enzymen, de geneesmiddelen pompen (transporters) en de TKs voor een afwijkende reactie van de patient en of tumor op het geneesmiddel zorgen. Een beter inzicht op de invloed van deze polymorfismen kan dus ook resulteren in een betere individuele afstemming van de therapie. Het doel van het in dit proefschrift beschreven onderzoek was meer kennis te vergaren over de farmacokinetiek van imatinib en sunitinib in patiënten met kanker. Ook zijn verschillende mogelijkheden onderzocht om de therapie beter op de individuele patiënt af te stemmen en daarmee over- en onderdoseringen te voorkomen.

TK remmers vormen een relatieve nieuwe en snel groeiende groep geneesmiddelen. Het zijn geneesmiddelen die dagelijks, oraal moeten worden ingenomen in tegenstelling tot de meeste tot dusver gebruikte antikanker therapieën die vooral intraveneus worden gegeven. De kennis over de farmacokinetiek van deze geneesmiddelen is afgeleid van uitgevoerde *in vitro*

(regeerbuis / celonderzoek) experimenten, dierexperimenteel onderzoek, geneesmiddel interactiestudies en blootstellingstudies in gezonde vrijwilligers na de inname van een eenmalige dosis van het beoogde geneesmiddel. Echter de farmacokinetiek van een geneesmiddel kan behoorlijk veranderen als het dagelijks wordt ingenomen (continue blootstelling) en het zijn eigen chemische omzetting (metabolisme) mogelijk remt of stimuleert. In **hoofdstuk 2** wordt een overzicht gegeven wat tot dusver bekend is over de farmacokinetiek; opname, verdeling, metabolisme en uitscheiding alsmede het transport en de geneesmiddelinteracties van de acht tot dusver geregistreerde TK remmers: imatinib, gefitinib, erlotinib, sorafenib, sunitinib, dasatinib, lapatinib en nilotinib. Tevens wordt ingegaan op overeenkomsten en verschillen tussen deze geneesmiddelen die allen tot dezelfde familie behoren.

Klinische farmacologie van imatinib

Imatinib wordt vooral gemetaboliseerd door een enzym genaamd cytochroom P450 3A4 (CYP3A4). Dit enzym is betrokken bij het metabolisme van veel geneesmiddelen en wordt tevens door veel geneesmiddelen geremd of gestimuleerd (geinduceerd). Imatinib is daarom gevoelig voor geneesmiddelinteracties. De bijsluiter van imatinib waarschuwt dan ook voor het gebruik van remmers of inductoren (stimulatoren) van dit enzym aangezien dat de imatinib blootstelling kan beïnvloeden. In **hoofdstuk 3** hebben we onderzocht of bij continue blootstelling aan imatinib remming van CYP3A4 invloed heeft op deze blootstelling. Hiertoe is ritonavir, een krachtige CYP3A4 remmer, toegevoegd aan de behandeling met imatinib, nadat imatinib al geruime tijd gebruikt werd. Imatinib bleek in dit onderzoek ongevoelig voor de gelijktijdige toediening van een krachtige remmer van CYP3A4. Imatinib blijkt zelf ook in staat CYP3A4 te remmen. Het is daarom mogelijk dat imatinib na langere blootstelling zijn eigen metabolisme via CYP3A4 remt en omgezet wordt door enzymen die aanvankelijk minder belangrijk leken in *in vitro* experimenten. Enzymen die in staat zijn imatinib te metaboliseren zijn: CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 en CYP2D6. In een volgend onderzoek, beschreven in **hoofdstuk 4**, is gekeken naar de invloed van CYP1A2 stimulatie op de imatinib blootstelling. Het is bekend dat het roken van sigaretten het enzym CYP1A2 stimuleert. Als CYP1A2 een belangrijk enzym vormt in de omzetting van imatinib zou roken resulteren in een lagere imatinib blootstelling vergeleken met niet-rokers. Dit effect hebben we echter niet kunnen waarnemen. Rokers kregen wel vaker anemie (bloedarmoede) en waren vaker vermoeid dan niet rokers. Tevens lieten rokers een kortere overleving en een kortere tijd tot tumorgroei op imatinib therapie zien. Deze laatste bevindingen moeten beschouwd worden als hypothese genererend en dienen bevestigd en verklaard te worden in aanvullend onderzoek.
Ongeveer een jaar na deelname aan het imatinib farmacokinetiek onderzoek, beschreven in hoofdstuk 3, werd een patiente opgenomen met darmobstructie veroorzaakt door

tumorgroei. Deze patiënte kon niets oraal innemen, waardoor besloten werd imatinib tabletten rectaal te geven. Resultaten van dit n = 1 onderzoek zijn beschreven in **hoofdstuk 5**. De opname van imatinib uit het rectum resulteert in ongeveer 40% blootstelling van de blootstelling waargenomen na orale inname. Rectale toediening kan daarom overwogen worden in noodsituaties waarbij uiteraard gecorrigeerd moet worden voor de gereduceerde opname.

Klinische farmacologie van sunitinib

Sunitinib is een TK remmer die meerdere TKs remt. Sunitinib vertoont een uitgesproken toxiciteitprofiel. Bijwerkingen die veelvuldig gerapporteerd worden zijn o.a.: vermoeidheid, slijmvliesontstekingen, cardiale afwijkingen en beenmergonderdrukking. Ongeveer 30% van de mensen die behandeld worden met sunitinib heeft een dosisreductie of –onderbreking nodig ten gevolge van bijwerkingen op het geneesmiddel. In dit proefschrift zijn meerdere benaderingen bekeken met tot doel de sunitinib bijwerkingen te verminderen. Tevens is gekeken naar de farmacokinetiek van sunitinib na chronische blootstelling in patiënten met kanker.
In **hoofdstuk 6** is een onderzoek beschreven dat de relatie bestudeert tussen CYP3A4 activiteit en sunitinib blootstelling. Tevens is gekeken naar de relatie tussen de sunitinib dalspiegels en de totale blootstelling aan sunitinib. Aanvullend is de invloed van sunitinib op de CYP3A4 activiteit bestudeerd. Sunitinib wordt voor zover bekend alleen via CYP3A4 omgezet. De variatie in sunitinib blootstelling tussen patiënten is groot ~40%. Het is goed voorstelbaar dat de activiteit van CYP3A4 sterk bepalend is voor de sunitinib blootstelling en een groot deel van de variatie tussen de patiënten verklaart. Het geneesmiddel midazolam wordt vaak gebruikt om de activiteit van CYP3A4 te bepalen omdat midazolam alleen via CYP3A4 gemetaboliseerd wordt en zelf geen invloed heeft op de activiteit van dit enzym. Uit ons onderzoek blijkt dat de midazolam blootstelling goed is gerelateerd aan de sunitinib blootstelling en aan de sunitinib dalspiegels. Midazolam blootstelling lijkt hiermee een groot gedeelte van de variatie tussen de patiënten te kunnen verklaren. Sunitinib dalspiegel en sunitinib blootstelling zijn sterk gecorreleerd waardoor in vervolgonderzoek de sunitinib dalspiegel in plaats van de vele male intensievere volledige sutent blootstellingbepaling kan worden gebruikt om de relatie tussen sunitinib blootstelling met effectiviteit en toxiciteit vast te stellen en eventueel dosisaanpassingen te doen. Sunitinib lijkt een stimulerend effect te hebben op de CYP3A4 activiteit deze bevinding moet echter bevestigd worden in een grotere groep patiënten.
De relatie tussen sunitinib toxiciteit en genetische veranderingen (polymorfismen) die coderen voor zowel enzymen, geneesmiddel pompen als de aangrijpingspunten voor

sunitinib is beschreven in **hoofdstuk 7**. Trombocytopenie (bloedplaatjes tekort), leukopenie (witte bloedcellen tekort), slijmvliesontsteking, hand-voet syndroom (rode en pijnlijke handen en voeten) en matig ernstige bijwerkingen in het algemeen (toxiciteit > graad 2) zijn als eindpunten genomen. Deze bijwerkingen zijn geselecteerd op basis van een studie waarin de toxiciteit in een placebo groep vergeleken werd met de toxiciteit in een sunitinib behandelde groep. Als de bijwerking veel voorkwam in de sunitinib behandelde groep en niet in de placebo groep dan werd een causaal verband verondersteld tussen het sunitinib gebruik en het optreden van de bijwerking. Aanvullend hebben we een selectie gemaakt op basis van objectiviteit en klinische relevantie. Trombocytopenie bleek niet gerelateerd aan een polymorfisme. Leukopenie kon geassocieerd worden met een polymorfisme in *FLT3*, *NR1I3* en *CYP1A1*. Hetzelfde polymorfisme in *CYP1A1* was gerelateerd aan het optreden van slijmvliesontstekingen. Hand-voet syndroom bleek gerelateerd aan *ABCB1* polymorfismen en toxiciteit > graad 2 bleek geassocieerd met een polymorfisme in *ABCG2*. De functionaliteit van enkele polymorfismen die gevonden zijn zouden de bijwerkingen goed kunnen verklaren. Van enkele andere polymorfismen is de functionaliteit nog niet opgehelderd. Deze studie moet gezien worden als een exploratief onderzoek waarin gezocht is naar genetische veranderingen die mogelijk gerelateerd zijn aan bijwerkingen. De relatie tussen de genen die wij gevonden hebben en de bijwerkingen die optreden moet in een onafhankelijk onderzoek bevestigd worden.
CYP3A4 speelt bij de omzetting van sunitinib een cruciale rol. Ook in de bijsluiter van sunitinib wordt gewaarschuwd voor de combinatie van sunitinib met sterke remmers en inductoren van CYP3A4. De geneesmiddelen waarvoor gewaarschuwd worden zijn niet allemaal in combinatie met sunitinib onderzocht. Er zijn parallellen getrokken tussen het onderzoek wat is uitgevoerd met een model remmer (ketoconazol) en inductor (rifampicine) van CYP3A4 en andere geneesmiddelen waarbij een vergelijkbaar effect bekend is. Zo is ook grapefruitsap opgenomen in de lijst met middelen die niet gecombineerd mogen worden met sunitinib. Grapefruitsap is een krachtige remmer van de CYP3A4 enzymen die in de darm aanwezig zijn. Het heeft echter geen invloed op de CYP3A4 enzymen in de lever. Voor sunitinib is het niet bekend hoeveel procent van de dosis van het geneesmiddel in de bloedcirculatie wordt opgenomen (wat de biologische beschikbaarheid is). De invloed van de CYP3A4 activiteit in de darm op de sunitinib blootstelling is hierom lastig te voorspellen.
In **hoofdstuk 8** is een onderzoek beschreven waarin de invloed van grapefruitsap op de sunitinib blootstelling wordt onderzocht. Gelijktijdige consumptie van grapefruitsap met sunitinib inname resulteert in een 10% hogere sunitinib blootstelling wat niet als klinisch relevant wordt beschouwd aangezien de variatie tussen patiënten in sunitinib blootstelling al ~40% is.
Het viel op dat twee patiënten die behandeld werden met sunitinib een erg afwijkende blootstelling van zowel sunitinib als midazolam en zijn metaboliet lieten zien.

De overeenkomst tussen de patiënten bleek het gebruik aan mitotaan te zijn. Mitotaan is een geneesmiddel wat als sinds 1959 gebruikt wordt bij de behandeling van bijnierschorscarcinoom. Er is echter vrijwel niets bekend over de omzetting van mitotaan en over het effect wat mitotaan heeft op de activiteit van verschillende enzymen en daarmee op de blootstelling van andere geneesmiddelen. Mitotaan blijkt zich te gedragen als een krachtige CYP3A4 inductor wat veel consequenties heeft voor geneesmiddelen die naast mitotaan worden gebruikt (**hoofdstuk 9**).

In **hoofdstuk 10** wordt de absorptie van bergamottin (BG) en 6',7'-dihydroxybergamottin (DHB) bestudeerd in gezonde vrijwilligers. BG en DHB worden gezien als de verbindingen in grapefruitsap die verantwoordelijk zijn voor het remmen van het CYP3A4 enzym in de darm. Ook is onderzocht of in verschillende merken en in de verschillende charges van hetzelfde merk grapefruitsap de concentraties BG en DHB veel uiteen lopen. Beide verbindingen konden na ruime consumptie van het sap niet worden teruggevonden in het bloed van de vrijwilligers. Een beperkte absorptie van BG en DHB door de darm is daarom mogelijk de verklaring voor het krachtige effect van grapefruitsap op de darmenzymen maar niet op de enzymen in de lever. Bovendien blijkt de concentratie BG en DHB erg te variëren tussen de verschillende merken en charges grapefruitsap. Dit maakt het noodzakelijk om de hoeveelheid BG en DHB voor interactieonderzoeken te standaardiseren zodat vergelijking tussen en interpretatie van de resultaten van de studies met grapefruitsap mogelijk wordt.

In het laatste hoofdstuk worden de resultaten van het uitgevoerde farmacologische onderzoek naar imatinib en sunitinib in perspectief geplaatst. Ook worden toekomstige ideeën belicht die voorvloeien uit het bescheven onderzoek.
Waarschijnlijk zullen tumoren door een beter inzicht in de mechanismen die ten grondslag liggen aan het ontstaan ervan anders behandeld gaan worden. Het uitgangspunt van de behandeling zal dan niet zozeer gestuurd worden door het orgaan waarin de tumor zich ontwikkeld maar meer door het eiwit / de eiwitten die voor de ontregelde groei van cellen zorgen. Hierdoor wordt de keuze voor behandeling meer per individu dan per patiënten groep bepaald waarbij de therapie wordt afgestemd op het type ontregeling, de gevoeligheid en het genetisch profiel van de tumor. Daarnaast zal ook gestreefd worden naar de meest ideale blootstelling aan het geneesmiddel waarbij effectiviteit zonder onnodige toxiciteit wordt bereikt. Met de introductie van deze nieuwe groep geneesmiddelen die door continue blootstelling de groei van de tumor onderdrukken zal in de komende jaren veel tijd besteed gaan worden aan het vaststellen van de relatie tussen geneesmiddelblootstelling - tumoreffect en –bijwerkingen. De rol van 'therapeutic drug monitoring' zal hiermee een belangrijke positie gaan innemen bij de behandeling van tumoren zoals dat nu al het geval is voor menig ander ziektebeeld.