

Translationele farmacologie van oraal gegeven taxanen

De biologische beschikbaarheid van oraal paclitaxel en docetaxel wordt beperkt door metabolisme via CYP3A en door transport via P-glycoproteïne. Remming van deze enzymen verhoogt de bloedspiegels na orale toediening. De belangrijkste bijwerking van orale taxanen is diarree.

Auteurs **Jeroen J.M.A. Hendriks, Hilde Rosing, Alfred H. Schinkel, Jan H.M. Schellens en Jos H. Beijnen**

De taxanen paclitaxel en docetaxel worden sinds hun registratie in de jaren negentig veelvuldig toegepast bij de behandeling van diverse vormen van kanker (onder andere niet-kleincellig longcarcinoom, ovarium-, borst-, maag- en prostaatkanker) [1]. In de kliniek worden deze taxanen doorgaans intraveneus toegediend. Onze onderzoeksgroep werkt al lange tijd aan de ontwikkeling van een orale formulering voor taxanen en reeds meermalen is hierover bericht in het *Pharmaceutisch Weekblad* [2-5].

Er zijn helaas meerdere factoren die de biologische beschikbaarheid van de taxanen na orale toediening beperken. Allereerst zijn de taxanen slecht oplosbaar in water, wat de opname in het darmepitheel vanuit de darminhoud belemmert. Bovendien wordt de opname in de darm geremd doordat P-glycoproteïne (P-gp, ook bekend als MDR1 en ABCB1) de taxanen actief terug transporteert naar het darmlumen. De systemische blootstelling wordt nog verder beperkt door *first pass*-metabolisme via cytochroom P450 (CYP) 3A (figuur 1) [6-15].

Hogere spiegels met ritonavir

Om de oplosbaarheid in de darminhoud na orale toediening van paclitaxel en docetaxel te verbeteren wordt in klinische studies een *solid dispersion* gebruikt (een mengsel van de actieve stof met een hydrofiele drager en een oppervlakteactieve stof) [16, 17]. Gelijktijdige toediening van

de taxanen met de CYP3A-remmer ritonavir zorgt voor een verdere verhoging van de biologische beschikbaarheid, waarbij een klinisch relevante systemische blootstelling wordt bereikt [16-19].

In dit artikel wordt een update gegeven van de ontwikkeling van de orale taxanen, waarbij de nadruk ligt op preklinische experimenten die uitgevoerd zijn ter ondersteuning van de klinische studies. Deze translationele experimenten zijn uitgevoerd om meer inzicht te verkrijgen in de mechanismen die ten grondslag liggen aan de verhoging van de biologische beschikbaarheid van orale taxanen wanneer deze middelen worden toegediend in combinatie met ritonavir. Tegelijkertijd is het onderzoek gericht op de veiligheid van deze combinaties.

Belemmering van opname in de darm

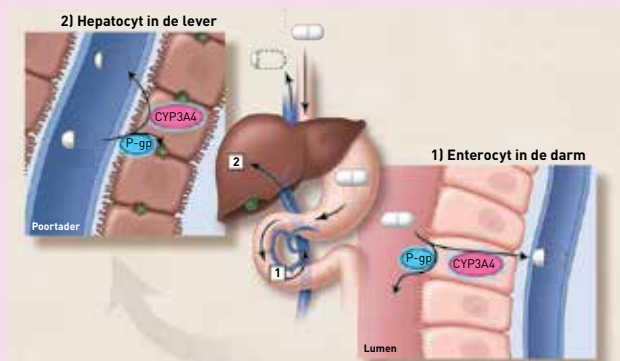
Docetaxel en paclitaxel worden uitgebreid gemetaboliseerd door CYP-enzymen en zijn substraten van diverse geneesmiddeltransporterende eiwitten. Hoewel beide taxanen een vergelijkbare molecuulstructuur hebben, zijn er belangrijke verschillen in het metabolisme en in het transport door geneesmiddeltransporterende eiwitten.

Het belangrijkste verschil zit in het metabolisme. Docetaxel wordt primair via CYP3A4-enzymen gemetaboliseerd; paclitaxel daarentegen voornamelijk via CYP2C8 en slechts gedeeltelijk via CYP3A4 (figuur 2) [1]. Een ander verschil is de affiniteit van de taxanen voor P-gp. Hoewel docetaxel een goed substraat is voor P-gp, transporteert P-gp paclitaxel nóg efficiënter.

Op basis van deze bevindingen werd aangenomen dat de biologische beschikbaarheid van oraal paclitaxel voornamelijk beperkt wordt door P-gp-transport en die van oraal docetaxel voornamelijk door CYP3A-gemedieerd meta-

ZOWEL CYP3A ALS P-GP BEPERKT DE SYSTEMISCHE BLOOTSTELLING VAN PACLITAXEL

Opname van taxanen in de systemische circulatie na orale toediening



Figuur 1. De afbeelding is overgenomen en vertaald met toestemming. The Canadian Medical Association is de eigenaar van het copyright van deze afbeelding, welke origineel is gepubliceerd in het CMAJ [36]. De beperkte toestemming voor vertaling in het Nederlands geldt niet voor een andere organisatie of persoon. The Canadian Medical Association en de auteurs van het originele werk zijn niet verantwoordelijk voor de nauwkeurigheid en de kwaliteit van de vertaling.

Na orale toediening van docetaxel of paclitaxel zal een tablet uiteenvallen in de maag en de darm. Hierdoor kan het taxaan oplossen in het aanwezige vocht en opgenomen worden in de enterocyt. In de enterocyt wordt het taxaan door P-glycoproteïne (P-gp) actief teruggetransporteerd naar het darmlumen of door cytochroom P450 (CYP) 3A gemetaboliseerd. Hierdoor zal slechts een klein deel van de toegediende dosis de poortader bereiken. Via de poortader wordt de resterende dosis naar de lever getransporteerd, waar in de hepatocyt het taxaan actief door P-gp wordt getransporteerd naar de galblaas of door CYP3A (en CYP2C8 in het geval van paclitaxel) wordt gemetaboliseerd.

Het resultaat is dat slechts een kleine hoeveelheid van de oorspronkelijk toegediende dosis de systemische circulatie bereikt. Remming van P-gp en CYP3A blokkeert bovenstaande mechanismen, zodat de dosis die de systemische circulatie bereikt sterk toeneemt.

bolisme. Diverse studies lieten zien dat P-gp inderdaad een beperkende factor is bij de biologische beschikbaarheid van oraal paclitaxel [8, 11, 12], maar dat zowel CYP3A als P-gp de biologische beschikbaarheid van oraal docetaxel begrenst [15]. Recent hebben wij laten zien dat ook voor de biologische beschikbaarheid van oraal paclitaxel zowel CYP3A als P-gp een belangrijke rol speelt [14].

Processen in het darmepitheel

De sterke rol van CYP3A in het beperken van systemische blootstelling aan paclitaxel is waarschijnlijk te verklaren door de relatief hoge expressie van CYP3A in de darm en de lever. In het darmweefsel komt CYP2C8 niet tot expressie, terwijl CYP3A er 80% uitmaakt van alle aanwezige CYP-enzymen [20]. In de lever is het aandeel van CYP3A-enzymen 40% van het totaal, terwijl CYP2C-enzymen een aandeel van 25% leveren. Onze gegevens lieten zien dat toediening van ritonavir zorgt voor remming van het metabolisme van paclitaxel via CYP3A4 in de darm en de lever van muizen met expressie van humaan CYP3A4 [14].

Hoewel de taxanen ook substraten zijn van andere geneesmiddeltransporterende eiwitten die tot expressie komen in de darm, zoals *multidrug resistance protein 2* (MRP2, ABCC2) en *organic anion transporting polypeptides* (OATP's), zijn CYP3A en P-gp veruit de belangrijkste spelers. Uit experimenten met knock-outmuizen waarbij de genen ontbreken die coderen voor Cyp3a (de muis-analogen van CYP3A-enzymen) en P-gp, bleek dat de systemische blootstelling na orale toediening van paclitaxel gelijk was aan de blootstelling na intraperitoneale toediening [14]. Omdat intraperitoneale toediening de opname in de darm omzeilt, kan hieruit geconcludeerd worden dat in het darmepitheel alleen CYP3a- en P-gp-enzymen betrokken

zijn bij het begrenzen van de blootstelling aan paclitaxel. Hoewel dit voor docetaxel niet direct is uitgezocht, is het aannemelijk dat hiervoor hetzelfde geldt. Deze veronderstelling vindt steun in bevindingen dat de rol van MRP2 en OATP's beperkt is na orale toediening van docetaxel, en in de bevinding dat taxanen geen substraat zijn voor *breast cancer resistance protein* (BCRP, ABCG2) [21-23].

Interacties en bijwerkingen

Het remmen van CYP3A door ritonavir is een aantrekkelijke manier om de blootstelling aan orale taxanen te verhogen en op deze manier een orale therapie mogelijk te maken. Bovendien is er al uitgebreide ervaring opgedaan met ritonavir als *booster* van proteaseremmers bij de behandeling van hiv-infecties. Klassieke cytostatica zoals de taxanen kennen echter een smal therapeutisch venster en ernstige bijwerkingen. Gezien de belangrijke rol van zowel CYP3A als P-gp in de farmacokinetiek van de taxanen, vergroot klinische toepassing van orale taxanen samen met een remmer van CYP3A de mogelijkheid dat zich een relevante interactie voordoet met P-gp-remmers zoals omeprazol, pantoprazol, paroxetine en verapamil [24].

Behalve tot interacties kan orale toediening van taxanen ook leiden tot veranderingen in de bijwerkingen. Tijdens fase-I-studies met oraal toegediend docetaxel in combinatie met ritonavir bleek dat ernstige diarree een belangrijke, dosislimiterende bijwerking is van oraal docetaxel, terwijl voor intraveneus toegediend docetaxel beenmergtoxiciteit vaak dosislimiterend is [25, 26]. Het is aannemelijk dat orale toediening van een klassiek cytostaticum een direct schadelijk effect heeft op het darmepitheel en hierdoor diarree veroorzaakt. Echter, de incidentie van ernstige diarree na orale en intraveneuze toediening van docetaxel

in een wekelijks schema is vergelijkbaar (respectievelijk 6% en 5-14%) [26-34]. Nadere analyse van de gegevens uit de fase-I-studies met oraal docetaxel laat zien dat patiënten met diarree een significant hogere blootstelling hebben dan patiënten zonder tekenen van diarree [34]. Op basis van bovenstaande bevindingen kan geconcludeerd worden dat systemische blootstelling aan docetaxel ook invloed heeft op het ontstaan van diarree.

Muis als translationeel model

In muismodellen is verder aangetoond dat een hoge systemische blootstelling ernstige schade geeft aan het darmepitheel, ongeacht de toedieningsroute. Hierbij werd ook waargenomen dat een hogere absolute hoeveelheid docetaxel in het darmlumen niet leidt tot meer beschadiging van het darmepitheel als de systemische blootstelling niet verhoogd is [34]. We kunnen dan ook concluderen dat het ontstaan van ernstige diarree niet gerelateerd is aan de toedieningsroute, maar na orale toediening meer op de voorgrond treedt doordat ernstige beenmergtoxiciteit ontbreekt.

De besproken preklinische studies laten zien dat CYP3A en P-gp de belangrijkste enzymen zijn die verhinderen dat orale toediening van paclitaxel en docetaxel leidt

tot voldoende systemische blootstelling. Door remming van CYP3A met ritonavir kunnen klinisch relevante plasmaconcentraties van de taxanen bereikt worden, waarbij de translationele experimenten laten zien dat deze combinatie veilig is. ■

De auteurs zijn verbonden aan de Apotheek Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam (JH, HR, JB), aan de afdelingen Moleculaire Oncologie (JH, AS) en Klinische Farmacologie (JS, JB), Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam, en aan het Departement Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht (JS, JB).

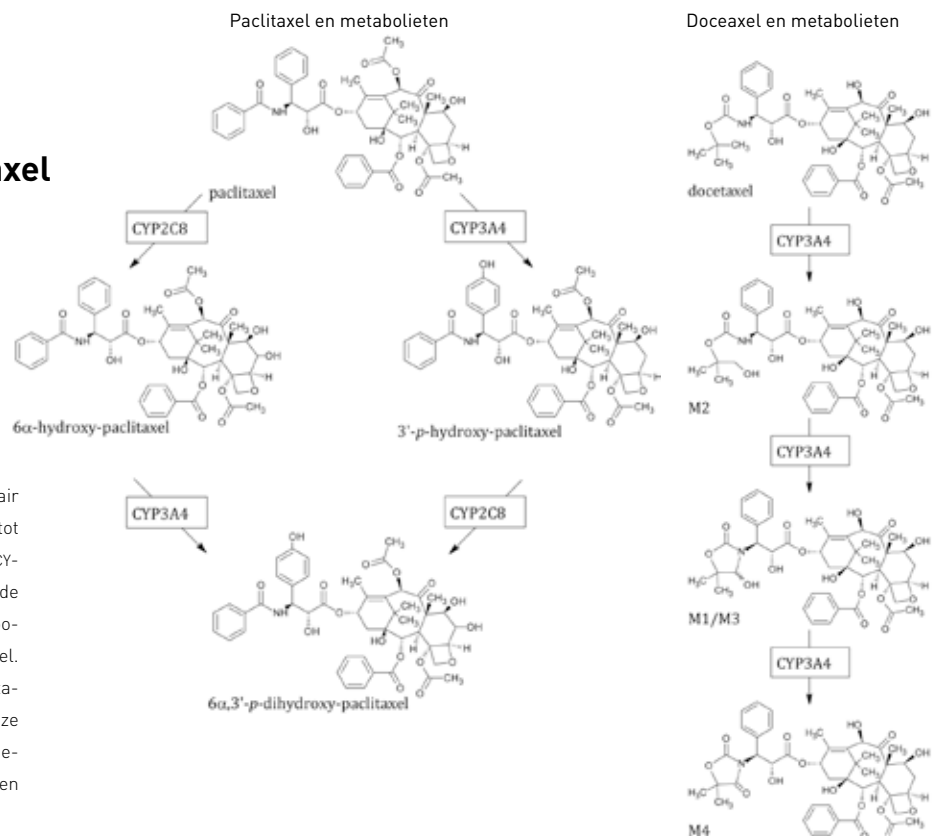
Correspondentie: Jeroen J.M.A. Hendrixx, aios ziekenhuisfarmacie, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam; J.Hendrixx@nki.nl.

Het besproken onderzoek is een deelonderzoek in de ontwikkeling van een orale toedieningsvorm voor de taxanen docetaxel en paclitaxel. Het maakt deel uit van het proefschrift *Translational pharmacology and bioanalysis of oral taxanes* van Jeroen Hendrixx, die daarop aan de Universiteit Utrecht promoveerde op 16 april 2014.

De onderzoeksgroep van Alfred Schinkel ontvangt opbrengsten uit de commerciële distributie van sommige muizenstammen die gebruikt zijn in de onderzoeken. Jan Schellens en Jos Beijnen hebben een patent op orale taxaanformuleringen.

Zie voor de literatuurreferenties pw.nl.

Metabolisme van de taxanen paclitaxel en docetaxel



Figuur 2. Paclitaxel wordt primair gemetaboliseerd door CYP2C8 tot 6α-hydroxy-paclitaxel en deels door CYP3A4 tot 3'-p-hydroxy-paclitaxel. Beide metabolieten worden verder gemetaboliseerd tot 6α,3'-p-dihydroxy-paclitaxel. Docetaxel wordt via CYP3A4 gemetaboliseerd tot metaboliet M2. Deze metaboliet wordt via CYP3A4 verder gemetaboliseerd tot de stereo-isomeren M1 en M3 en vervolgens tot M4.

Literatuur

- 1 Vaishampayan U, Parchment RE, Jasti BR, Hussain M. Taxanes: an overview of the pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Urology*. 1999 dec;54(6A Suppl):22-9.
- 2 Malingré M. Gebruiksgemak kost nog veel spuurwerk. Orale toediening van taxanen. *Pharm Weekbl*. 2003 jul 11;138(28):979-85.
- 3 de Graaf L. Pil verdringt infuus. Orale oncolytics hebben vele voordelen. *Pharm Weekbl*. 2009 feb 13;144(7):22-3.
- 4 van Waterschoot RAB, Beijnen JH. Meer grip op werking van orale middelen. Dankzij remming van CYP3A-enzym en transporter Pgp. *Pharm Weekbl*. 2010 jan 29;145(4):28-9.
- 5 de Graaf L. Op naar orale cytostatica. Optimaal doseren met minder bijwerkingen. *Pharm Weekbl*. 2013 nov 22;148(40/41):22-3.
- 6 Koolen SL, Beijnen JH, Schellens JH. Intravenous-to-oral switch in anticancer chemotherapy: a focus on docetaxel and paclitaxel. *Clin Pharmacol Ther*. 2010 jan;87(1):126-9.
- 7 Schellens JH, Malingré MM, Kruijtzter CM, et al. Modulation of oral bioavailability of anticancer drugs: from mouse to man. *Eur J Pharm Sci*. 2000 dec;12(2):103-10.
- 8 Bardelmeijer HA, Ouwehand M, Beijnen JH, Schellens JH, van Tellingen O. Efficacy of novel P-glycoprotein inhibitors to increase the oral uptake of paclitaxel in mice. *Invest New Drugs*. 2004 aug;22(3):219-29.
- 9 Lagas JS, Vlaming ML, van Tellingen O, et al. Multidrug resistance protein 2 is an important determinant of paclitaxel pharmacokinetics. *Clin Cancer Res*. 2006 okt 15;12(20 Pt 1):6125-32.
- 10 Meerum Terwogt JM, Beijnen JH, ten Bokkel Huinink WW, Rosing H, Schellens JH. Co-administration of cyclosporin enables oral therapy with paclitaxel. *Lancet*. 1998 jul 25;352(9124):285.
- 11 Sparreboom A, van Asperen J, Mayer U, et al. Limited oral bioavailability and active epithelial excretion of paclitaxel (Taxol) caused by P-glycoprotein in the intestine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 mrt 4;94(5):2031-5.
- 12 van Asperen J, van Tellingen O, Sparreboom A, et al. Enhanced oral bioavailability of paclitaxel in mice treated with the P-glycoprotein blocker SDZ PSC 833. *Br J Cancer*. 1997;76(9):1181-3.
- 13 van Asperen J, van Tellingen O, van der Valk MA, Rozenhart M, Beijnen JH. Enhanced oral absorption and decreased elimination of paclitaxel in mice cotreated with cyclosporin A. *Clin Cancer Res*. 1998 okt;4(10):2293-7.
- 14 Hendriks JJ, Lagas JS, Rosing H, Schellens JH, Beijnen JH, Schinkel AH. P-glycoprotein and cytochrome P450 3A act together in restricting the oral bioavailability of paclitaxel. *Int J Cancer*. 2013 mei 15;132(10):2439-47.
- 15 van Waterschoot RA, Lagas JS, Wagenaar E, et al. Absence of both cytochrome P450 3A and P-glycoprotein dramatically increases docetaxel oral bioavailability and risk of intestinal toxicity. *Cancer Res*. 2009 dec 1;69(23):8996-9002.
- 16 Moes J, Koolen S, Huitema A, Schellens J, Beijnen J, Nuijen B. Development of an oral solid dispersion formulation for use in low-dose metronomic chemotherapy of paclitaxel. *Eur J Pharm Biopharm*. 2013 jan;83(1):87-94.
- 17 Moes JJ, Koolen SL, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen JH, Nuijen B. Pharmaceutical development and preliminary clinical testing of an oral solid dispersion formulation of docetaxel (ModraDoc001). *Int J Pharm*. 2011 nov 28;420(2):244-50.
- 18 Koolen SL, Oostendorp RL, Beijnen JH, Schellens JH, Huitema AD. Population pharmacokinetics of intravenously and orally administered docetaxel with or without co-administration of ritonavir in patients with advanced cancer. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 mei;69(5):465-74.
- 19 Oostendorp RL, Huitema A, Rosing H, et al. Co-administration of ritonavir strongly enhances the apparent oral bioavailability of docetaxel in patients with solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2009 jun 15;15(12):4228-33.
- 20 Paine MF, Hart HL, Ludington SS, Haining RL, Rettie AE, Zeldin DC. The human intestinal cytochrome P450 "pie". *Drug Metab Dispos*. 2006 mei;34(5):880-6.
- 21 Iusuf D, Hendriks JJ, van Esch A, et al. Human OATP1B1, OATP1B3 and OATP1A2 can mediate the in vivo uptake and clearance of docetaxel. *Int J Cancer*. 2015 jan 1;136(1):225-33.
- 22 van Waterschoot RA, Lagas JS, Wagenaar E, Rosing H, Beijnen JH, Schinkel AH. Individual and combined roles of CYP3A, P-glycoprotein (MDR1/ABCB1) and MRP2 (ABCC2) in the pharmacokinetics of docetaxel. *Int J Cancer*. 2010 dec 15;127(12):2959-64.
- 23 Zamek-Gliszczynski MJ, Bedwell DW, Bao JQ, Higgins JW. Characterization of SAGE Mdr1a (P-gp), Bcrp, and Mrp2 knockout rats using loperamide, paclitaxel, sulfasalazine, and carboxydichlorofluorescein pharmacokinetics. *Drug Metab Dispos*. 2012 sep;40(9):1825-33.
- 24 Balayssac D, Authier N, Cayre A, Coudore F. Does inhibition of P-glycoprotein lead to drug-drug interactions? *Toxicol Lett*. 2005 apr 28;156(3):319-29.
- 25 Summary of Product Characteristics Taxotere. Antony: Aventis Pharma; 2005 nov 27. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000073/WC500035264.pdf. Geraadpleegd 2014 okt 6.
- 26 Marchetti S, Stuurman F, Koolen S, et al. Phase I study of weekly oral docetaxel (ModraDoc001) plus ritonavir in patients with advanced solid tumors [abstract]. *J Clin Oncol* 2012;30(suppl):abstract 2550. <http://meetinglibrary.asco.org/print/565303>. Geraadpleegd 2014 okt 6.
- 27 Gridelli C, Gallo C, Di Maio M, et al. A randomised clinical trial of two docetaxel regimens (weekly vs 3 week) in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer. The DISTAL 01 study. *Br J Cancer*. 2004 dec 13;91(12):1996-2004.
- 28 Koolen SLW. Intravenous-to-oral switch in anticancer chemotherapy: focus on taxanes and gemcitabine [dissertatie]. Utrecht: Universiteit Utrecht; 2011 feb 16.
- 29 Lilenbaum RC, Schwartz MA, Seigel L, et al. Phase II trial of weekly docetaxel in second-line therapy for nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer*. 2001 okt 15;92(8):2158-63.
- 30 Mey U, Gorschlüter M, Ziske C, Kleinschmidt R, Glasmacher A, Schmidt-Wolf IG. Weekly docetaxel in patients with pretreated metastatic breast cancer: a phase II trial. *Anticancer Drugs*. 2003 mrt;14(3):233-8.
- 31 Rugo HS, Stopeck AT, Joy AA, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind, phase II study of axitinib plus docetaxel versus docetaxel plus placebo in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011 jun 20;29(18):2459-65.
- 32 Serke M, Schoenfeld N, Loddenkemper R. Weekly docetaxel as second-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: phase II trial. *Anticancer Res*. 2004 mrt-apr;24(2C):1211-6.
- 33 Stemmler HJ, Harbeck N, Gröll de Rivera I, et al. Prospective multicenter randomized

phase III study of weekly versus standard docetaxel (D2) for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Oncology*. 2010;79(3-4):197-203.

- 34a Stuurman FE, Hendriks JJMA, Song JY, et al. Relationship between systemic exposure to docetaxel and severe intestinal toxicity after oral docetaxel administration in mice and patients. In: Stuurman FE. *Clinical pharmacology of novel anticancer drug formulations [dissertatie]*. Utrecht: Universiteit Utrecht; 2013 sep 18. p. 107-29.
- 34b Hendriks JJMA, Stuurman FE, Song JY, et al. Relationship between systemic exposure to docetaxel and severe intestinal toxicity after oral docetaxel administration in mice and patients. In: Hendriks JJMA. *Translational pharmacology and bioanalysis of oral taxanes [dissertatie]*. Utrecht: Universiteit Utrecht; 2014 apr 16. p. 201-21.
- 35 Hendriks JJ, Lagas JS, Wagenaar E, et al. Oral co-administration of elacridar and ritonavir enhances plasma levels of oral paclitaxel and docetaxel without affecting relative brain accumulation. *Br J Cancer*. 2014 mei 27;110(11):2669-76.
- 36 Bailey DG, Dresser GK. Natural products and adverse drug interactions. *CMAJ*. 2004 mei 11;170(10):1531-2.