

Farmacokinetische interactie tussen sint-janskruid en docetaxel

Andrew K.L. Goey^{a*}, Irma Meijerman^b, Hilde Rosing^c, Serena Marchetti^d, Marja Mergui-Roelvink^d, Marianne Keessen^d, Jacobus A. Burgers^e, Jos H. Beijnen^{ac} en Jan H.M. Schellens^{ad}

^a Departement Farmaceutische Wetenschappen, Divisie Farmaco-epidemiologie & Klinische Farmacologie, Universiteit Utrecht.

^b Departement Farmaceutische Wetenschappen, Divisie Farmacologie, Universiteit Utrecht.

^c Afdeling Farmacie & Farmacologie, Slotervaartziekenhuis/Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam.

^d Afdeling Klinische Farmacologie, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam.

^e Afdeling Thoraxoncologie, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam.

* Thans: Clinical Pharmacology Program, National Cancer Institute, Bethesda, MD, Verenigde Staten. Correspondentie: andrew.goey@nih.gov.

Kernpunten

- Deze studie beschrijft voor het eerst de farmacokinetische interactie tussen sint-janskruid en docetaxel bij patiënten met kanker.
- Inname van het sint-janskruidpreparaat Hyperiplant veroorzaakt een significante verlaging van de plasmaconcentratie van docetaxel.
- Om mogelijke onderbehandeling van patiënten met kanker te voorkomen, is gelijktijdig gebruik van sint-janskruid en docetaxel af te raden.

Inleiding

Het plantaardige antidepressivum sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) behoort tot de best verkochte kruidensupplementen in de Verenigde Staten en Europa [1, 2]. Ook onder patiënten met kanker is het gebruik van sint-janskruid populair [3].

Van sint-janskruid zijn al veel farmacokinetische interacties met reguliere geneesmiddelen bekend [4]. Het bestanddeel hyperforine is hiervoor verantwoordelijk. Hyperforine activeert namelijk de nucleaire pregnaan-X-receptor, wat uiteindelijk resulteert in een verhoogde transcriptie van onder andere het cytochroom-P450-iso-enzym 3A4 (CYP3A4) en van de *drug efflux transporter* ABCB1 (P-glycoproteïne) [5]. Inductie van CYP3A4 en ABCB1 kan leiden tot verhoogd metabolisme en versnelde eliminatie van CYP3A4- en ABCB1-substraten, waardoor de systemische blootstelling aan deze middelen en mogelijk ook het therapeutische effect worden verlaagd. Bij oncolytica is dit risico extra groot vanwege de smalle therapeutische marge van deze medicijnen en de grote rol van CYP3A4 bij het metabolisme van veel oncolytica (onder andere docetaxel, paclitaxel, imatinib,

ABSTRACT

The effect of St John's wort on the pharmacokinetics of docetaxel

OBJECTIVE

To investigate the potential pharmacokinetic interaction between St John's wort (SJW) and the sensitive CYP3A4 substrate docetaxel. SJW, a herbal antidepressant, is commonly used by cancer patients, and its component hyperforin is a known inducer of the cytochrome P450 (CYP) isoenzyme 3A4.

DESIGN AND METHODS

In 10 evaluable cancer patients, the pharmacokinetics of docetaxel (135 mg administered intravenously over 60 min) were compared before and after 14 days of supplementation with SJW (300 mg Hyperiplant extract three times daily).

RESULTS

SJW supplementation resulted in a statistically significant decrease in the mean area under the docetaxel plasma concentration–time curve extrapolated to infinity (AUC_{∞}) from 3035 ± 756 to 2682 ± 717 ng·mL⁻¹·h ($P = 0.045$). Furthermore, docetaxel clearance significantly increased from 47.2 to 53.7 L/h ($P = 0.045$) after SJW intake. The maximum plasma concentration and elimination half-life of docetaxel were (non-significantly) decreased after SJW supplementation. In addition, the incidence of docetaxel-related toxicities was lower after SJW supplementation.

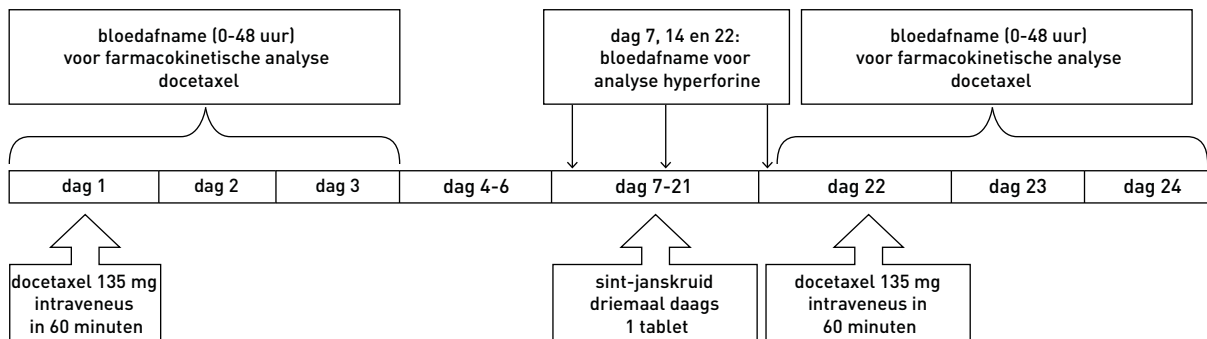
CONCLUSION

Concomitant use of docetaxel and the applied SJW product should be avoided to prevent potential undertreatment of cancer patients.

Goey AKL, Meijerman I, Rosing H, Marchetti S, Mergui-Roelvink M, Keessen M, Burgers JA, Beijnen JH, Schellens JHM. Farmacokinetische interactie tussen sint-janskruid en docetaxel. PW Wetenschappelijk Platform. 2014;8:a1431.

Dit artikel is een verkorte vertaling van: Goey AK, Meijerman I, Rosing H, Marchetti S, Mergui-Roelvink M, Keessen M, Burgers JA, Beijnen JH, Schellens JH. The effect of St John's wort on the pharmacokinetics of docetaxel. Clin Pharmacokinet. 2014 jan;53(1):103-10.

irinotecan). Zo zijn er reeds klinisch significante interacties aangetoond tussen sint-janskruid en de oncolytische CYP3A4-substraten imatinib [6, 7] en irinotecan [8]. Bij het metabolisme en de eliminatie van imatinib en irinotecan zijn naast CYP3A4 ook andere enzymen en *drug transporters* betrokken [9, 10]. Docetaxel, daarentegen, wordt vooral door CYP3A4 gemetaboliseerd [11] en is daarom een

Figuur 1 Studieopzet

Op dag 1 werd gestart met de eerste docetaxelkuur. Vanaf dag 7 tot en met de ochtend van dag 22 namen de patiënten sint-janskruid in. Op dag 22 werd de tweede docetaxelkuur toegediend. Tijdens beide docetaxelkuren werden tot 48 uur na start van de docetaxelinfusie bloedmonsters afgenomen voor farmacokinetische analyse van docetaxel. Op de dagen 7, 14 en 22 werd bloed afgenomen om de plasmaconcentratie van hyperforine te meten.

geschikter substraat om CYP3A4-gemedieerde interacties te bestuderen.

In-vitro-resultaten hebben reeds aangetoond dat hyperforine het metabolisme van docetaxel versnelt [12], maar tot op heden is de klinische relevantie van deze farmacokinetische interactie niet onderzocht. Daarom was het primaire doel van deze klinische studie om de farmacokinetische interactie tussen sint-janskruid en docetaxel te bestuderen. Tevens werd het effect van sint-janskruid op de incidentie van docetaxel-gerelateerde toxiciteit onderzocht.

Methoden

Patiënten

Voor deze studie werden patiënten met kanker geïncludeerd die baat kunnen hebben van behandeling met docetaxel, zoals patiënten met gevorderde borst-, maag-, slokdarm-, blaas-, ovarium- en prostaatkanker, niet-kleincellig longcarcinoom en hoofd- en halskanker. De voornaamste inclusiecriteria waren: leeftijd ≥ 18 jaar, *performance status* ≤ 2 volgens de schaal van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO), levensverwachting > 3 maanden, absoluut aantal neutrofielen $\geq 1,5 \cdot 10^9/L$, aantal trombocyten $\geq 100 \cdot 10^9/L$, hemoglobinegehalte $\geq 6,0$ mmol/L, en een adequate nier- en leverfunctie. Patiënten werden uitgesloten van deelname bij behandeling met docetaxel en/of sint-janskruid binnen dertig dagen vóór aanvang van de studie of bij gebruik van kruidensupplementen binnen zes weken voor aanvang van de studie. Andere exclusiecriteria waren: alcoholisme, drugsverslaving, psychische stoornissen en gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die multidrugresistentie (MDR) en CYP3A4 moduleren. De volledige lijst met in- en exclusiecriteria staat vermeld in de oorspronkelijke publicatie [13].

Alle patiënten hebben schriftelijk toestemming gegeven

vóór deelname aan het onderzoek, dat plaatsvond tussen mei 2010 en oktober 2011. Het studieprotocol (EudraCT nummer 2008-000886-41) was goedgekeurd door de Medisch Ethische Commissie van het Nederlands Kanker Instituut (NKI, Amsterdam) en werd uitgevoerd in overeenstemming met de geldende standaarden van Good Clinical Practice, de Verklaring van Helsinki van de WHO en de Wet Medisch-Wetenschappelijk Onderzoek met mensen.

Studieopzet en behandeling

Deze open, niet-gerandomiseerde *crossover*-studie werd uitgevoerd in het NKI. Op dag 1 werd docetaxel (Taxotere; Aventis Pharma, Antony, Frankrijk) gedurende 60 minuten intraveneus toegediend in een vaste dosis van 135 mg. Van dag 7 tot aan de morgen van dag 22 namen de patiënten sint-janskruidtabletten in volgens de geadviseerde dosering van driemaal daags één tablet (Hyperiplant 300 mg droog sint-janskruidextract gestandaardiseerd op 0,36-0,84 mg hypericine en 9-19 mg hyperforine; VSM Geneesmiddelen, Alkmaar). In de morgen van dag 22 werd de tweede kuur docetaxel toegediend volgens hetzelfde schema als op dag 1 (figuur 1). Premedicatie bij elke docetaxelkuur bestond uit tweemaal daags 8 mg oraal dexamethason gedurende drie opeenvolgende dagen: de dag vóór, de dag van en de dag na docetaxeltoediening.

Farmacokinetische analyses

Gedurende twee docetaxelkuren werden bloedmonsters afgenomen voor farmacokinetische analyse van docetaxel in plasma. Bloedmonsters werden verzameld vóór aanvang van docetaxeltoediening en 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 4, 7, 10, 24 en 48 uur erna. Binnen een uur werden de afgenomen bloedmonsters gecentrifugeerd, waarna plasma werd geïsoleerd, dat werd bewaard bij $-20^\circ C$ tot aan het moment van

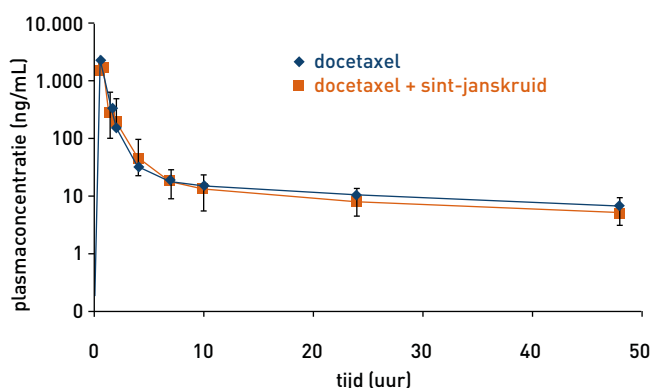
Tabel 1 Patiëntgegevens bij de uitgangssituatie

Totaal geïncludeerd	11
Vrouw/man	7/4
Leeftijd (jaren); mediaan (spreiding)	62 (40-67)
Ras: blank	11
Primaire tumor	
• blaas	6
• niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC)	3
• ovarium	1
• ureter	1
Voorgaande behandeling	
• chemotherapie	11
• radiotherapie	4
• hormoontherapie	1

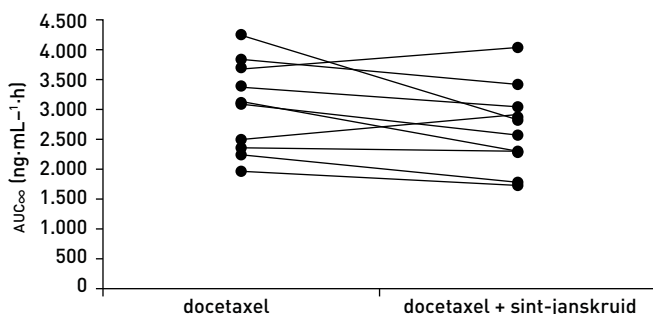
Tabel 2 Farmacokinetische parameters van docetaxel

Parameter	Dag 1	Dag 22	P
AUC_{∞} (ng·mL ⁻¹ ·h)	3035 ± 756	2682 ± 717	0,045
CL (L/h)	47,2 ± 12,2	53,7 ± 14,7	0,045
C_{max} (ng/mL)	2000 ± 685	1873 ± 710	0,468
$t_{1/2}$ (h)	41 ± 35	31 ± 10	0,185

AUC_{∞} : oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijd-curve geëxtrapoleerd tot oneindig; C_{max} : maximale plasmaconcentratie; CL: totale systemische klaring; $t_{1/2}$: eliminatiehalfwaardetijd. Farmacokinetische gegevens zijn weergegeven als gemiddelden ± standaarddeviatie en zijn verkregen op dag 1 (docetaxel) en dag 22 (na veertiendaagse inname van sint-janskruid). P-waarden zijn berekend met behulp van een gepaarde Student-t-toets.

Figuur 2 Plasmaconcentratie-tijd-curves van docetaxel voor en na inname van sint-janskruid

Gemiddelde ± standaarddeviatie; n = 10.

Figuur 3 Individuele docetaxel- AUC_{∞} -waarden voor en na veertiendaagse inname van sint-janskruid (n = 10)

AUC_{∞} : oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijd-curve geëxtrapoleerd tot oneindig

analyse. Plasmaconcentraties van docetaxel werden gemeten met een gevalideerde methode die gebruikmaakt van vloeistofchromatografie gekoppeld aan tweevoudige massaspectrometrie (LC-MS/MS) [14].

Therapietrouw van de inname van sint-janskruid werd gecontroleerd aan de hand van patiëntendagboekjes en door het meten van plasmaconcentraties hyperforine in bloedmonsters. Bloedmonsters werden afgenomen op drie tijdstippen: in de ochtend van dag 7 vóór inname van de eerste sint-janskruidtablet, op dag 14 en tot slot vóór inname van de laatste sint-janskruidtablet op dag 22. Hyperforineconcentraties in het plasma werden gemeten met een LC-MS/MS-methode (zie voor details de oorspronkelijke publicatie [13]).

Op basis van een statistische bewijskracht van 80%, een α van 5%, een geschatte intra-individuele standaardafwijking in docetaxelklaring van 25% en een aantoonbare effectgrootte van 25%, waren tien evalueerbare patiënten nodig in deze studie (R, versie 2.14.0, R Development Core Team, Wenen, Oostenrijk).

De volgende farmacokinetische parameters van docetaxel werden berekend met een niet-compartmentele analyse met R: oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijd-curve geëxtrapoleerd tot oneindig (AUC_{∞}), totale systemische klaring (CL), eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) en maximale plasmaconcentratie (C_{max}). Na logaritmische transformatie van deze parameters werd met behulp van R een gepaarde Student-t-toets ($\alpha = 0,05$) uitgevoerd om statistisch significante verschillen tussen de twee kuren te bepalen.

Docetaxel-gerelateerde adverse events

Gedurende de twee docetaxelkuren werden docetaxel-gerelateerde adverse events geregistreerd volgens de National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events versie 3.0. Adverse events werden beschouwd als docetaxel-gerelateerd indien deze als 'moge-

Tabel 3 Plasmaconcentraties hyperforine voor aanvang van sint-janskruid (dag 7) en zeven dagen (dag 14) en veertien dagen (dag 22) na start inname sint-janskruid

Gemiddelde plasmaconcentratie hyperforine (ng/mL)	Dag 7 (predose)	Dag 14	Dag 22
	aantal patiënten	aantal patiënten	aantal patiënten
< 37,5	9*	2	6
37,5-75	0	5	4
> 75	1	3	0

* Niet detecteerbaar.

lijk', 'waarschijnlijk' of 'zeker gerelateerd' werden beoordeeld door de onderzoeker.

Resultaten

In deze studie werden 11 patiënten geïncludeerd. De gegevens van de patiënten bij de uitgangssituatie staan vermeld in tabel 1. Na exclusie van 1 niet-evalueerbare patiënt bleven 10 patiënten over voor de uiteindelijke analyse.

Farmacokinetiek docetaxel

De farmacokinetische parameters van docetaxel vóór en na inname van sint-janskruid staan weergegeven in tabel 2. De gemiddelde AUC_{∞} van docetaxel nam significant af van $3035 \pm 756 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h}$ bij kuur 1 tot $2682 \pm 717 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h}$ bij kuur 2 ($P = 0,045$). Figuur 2 toont de gemiddelde plasmaconcentratie-tijd-curves van docetaxel vóór en na inname van sint-janskruid. Individuele veranderingen in de AUC_{∞} staan weergegeven in figuur 3. Bij 8 van de 10 patiënten daalde de AUC_{∞} .

Na inname van sint-janskruid nam de docetaxelklaring significant toe van $47,2 \pm 12,2$ tot $53,7 \pm 14,7 \text{ L/h}$ ($P = 0,045$). Verder namen de gemiddelde $t_{1/2}$ en $C_{\max}$ (niet-significant) af van respectievelijk 41 ± 35 tot $31 \pm 10 \text{ h}$ ($P = 0,185$) en van 2000 ± 685 tot $1873 \pm 710 \text{ ng/mL}$ ($P = 0,468$).

Hyperforine in plasma

Zoals verwacht werd vóór inname van sint-janskruid geen hyperforine gedetecteerd in de plasmamonsters van de meeste patiënten (tabel 3). Bij één patiënt werd echter een relatief hoge hyperforineconcentratie ($> 75 \text{ ng/mL}$) gemeten, welke was te verklaren doordat deze patiënt per abuis een tablet sint-janskruid had ingenomen vóór afname van dit bloedmonster. Omdat deze patiënt alle overige sint-janskruidtabletten wél volgens protocol had ingenomen, werd deze patiënt wel evalueerbaar verklaard voor farmacokinetische analyse.

Na inname van sint-janskruid gedurende zeven en veertien dagen, werd hyperforine gedetecteerd in alle patiëntenmonsters (tabel 3). Ook inspectie van de patiëntendagboekjes gaf aan dat sint-janskruid door alle patiënten werd ingenomen volgens protocol.

Docetaxel-gerelateerde adverse events

De incidentie van docetaxel-gerelateerde *adverse events* is weergegeven in tabel 4. Deze *adverse events* kwamen voor bij 9 van de 10 patiënten. De meest voorkomende *adverse events* waren vermoeidheid, spierpijn, alopecia, misselijkheid en koorts. Het aantal docetaxel-gerelateerde *adverse events* daalde van 39 tot 25 na de veertiendaagse inname van sint-janskruid. Bij de helft van de patiënten ging de afname van de AUC_{∞} gepaard met een afname van docetaxel-gerelateerde *adverse events* en het gebruik van comedicaatie (gegevens niet weergegeven). Objectieve toxiciteit, zoals anemie en verhoogde serumconcentraties van aspartaat-amino-transferase en alanine-aminotransferase, kwam vaker voor tijdens kuur 1 (3 *events*) dan tijdens kuur 2 (1 *event*). Vanwege de lage incidentie van deze *adverse events* kunnen echter geen conclusies worden getrokken uit deze bevindingen.

Beschouwing

Deze studie werd uitgevoerd om te bepalen of inname van sint-janskruid de farmacokinetiek van docetaxel beïnvloedt. In-vitro-studies [5, 15, 16] en klinische studies [17-22] hadden reeds aangetoond dat sint-janskruid een potente CYP3A4-inductor is. Daarom werd in deze studie een toename van de hepatische klaring en een verminderde systemische blootstelling aan docetaxel verwacht. Deze hypothese werd bevestigd: inname van Hyperplant gedurende twee weken resulteerde in een afname van de plasmaconcentraties van docetaxel. De afname van de AUC_{∞} van docetaxel van 12% was statistisch significant ($P < 0,05$). Deze afname wordt hoogstwaarschijnlijk veroorzaakt door een toegenomen eliminatie van docetaxel, wat wordt onderbouwd door 14% toename van de docetaxelklaring na inname van sint-janskruid ($P < 0,05$). Verder namen $t_{1/2}$ en $C_{\max}$ af met respectievelijk 24 en 6% ($P > 0,05$), te verklaren door een toegenomen eliminatie van docetaxel.

Deze farmacokinetische veranderingen zijn zeer waarschijnlijk te verklaren door inductie van CYP3A4 en van het metabolisme van docetaxel. Hyperforineconcentraties die in vitro het metabolisme van docetaxel induceerden (rond 50 ng/mL) [12], werden namelijk ook bereikt in de meeste patiënten in deze studie (tabel 3). Opvallend was dat bij de twee patiënten met de laagste hyperforineconcentraties op

Tabel 4 Incidentie van docetaxel-gerelateerde adverse events

Adverse events*	Kuur 1 (zonder sint-janskruid, n = 10)		Kuur 2 (met sint-janskruid, n = 10)	
	graad 1-2	graad 3-4	graad 1-2	graad 3-4
Vermoeidheid	7	–	4	–
Spierpijn	4	–	3	–
Alopecia	5	–	6	–
Misselijkheid	3	–	3	–
Koorts	3	–	3	–
Overgevoeligheidsreactie	1	–	2	–
Obstipatie	3	–	–	–
Botpijn	1	–	1	–
Verhoogd aspartaat-aminotransferase	2	–	–	–
Verhoogd alanine-aminotransferase	–	1	–	–
Anemie	–	–	1	–
Geïrriteerd oog	–	–	1	–
Oorpijn	1	–	–	–
Droge mond	1	–	–	–
Keelpijn	1	–	–	–
Neuropathie (vingers)	1	–	–	–
Tranend oog	1	–	1	–
Tinnitus	1	–	–	–
Stomatitis	1	–	–	–
Huiduitslag/jeuk	1	–	–	–
Diarree	1	–	–	–
Totaal aantal <i>adverse events</i>	38	1	25	0
Totaal aantal patiënten met <i>adverse events</i>	8	1	8	0

* Gradering volgens National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events versie 3.0.

dag 1 van de tweede kuur de AUC_{∞} van docetaxel was toegenomen. Patiënten met de hoogste hyperforineconcentraties toonden juist de grootste afname van de AUC_{∞} . Deze resultaten waren in overeenstemming met de bevinding dat de mate van CYP3A4-inductie afhankelijk is van het hyperforinegehalte in sint-janskruidproducten [23].

De afname van de AUC_{∞} van docetaxel na inname van sint-janskruid zou het therapeutische effect van docetaxel kunnen verminderen, aangezien de systemische blootstelling aan docetaxel direct gerelateerd is aan de effectiviteit en toxiciteit van dit middel [24, 25]. Patiënten met kanker die tegelijkertijd docetaxel en sint-janskruid gebruiken, lopen dus risico op onderbehandeling. De klinische relevantie van de beschreven, statistisch significante interactie dient verder te worden onderzocht in een grotere patiëntengroep waarbij bio-equivalentie wordt meegenomen als acceptatiecriterium [26].

Enzyminductie

In navolging van de klinische studies naar interacties van sint-janskruid met imatinib [6, 7] en irinotecan [8], is de beschreven studie de vierde klinische studie met sint-janskruid en een oncolyticum. Vergeleken met de klinisch signi-

ficante interacties met imatinib en irinotecan, had sint-janskruid in deze studie een kleiner effect op de farmacokinetiek van docetaxel. Ter illustratie: de AUC van SN-38, de actieve metaboliet van irinotecan, nam significant af met 42% na inname van sint-janskruid [8], en de AUC_{∞} van imatinib daalde met 30-32% [6, 7].

Ten opzichte van de studies met imatinib kan de minder opvallende daling in de AUC_{∞} van docetaxel in onze studie (12%) worden verklaard aan de hand van de verschillende manieren van toediening. Imatinib wordt oraal toegediend, waardoor additionele inductie van intestinaal CYP3A4 en ABCB1 het effect van de interactie mogelijk heeft versterkt. Het is reeds aangetoond dat hyperforine in de darmwand een krachtiger inducerend effect heeft op CYP3A4 dan in de lever [17, 18, 21, 27]. Wat de interactie met irinotecan betreft, heeft sint-janskruid mogelijk ook invloed gehad op carboxylesterases [28] en uridinedifosfaatglucuronosyltransferase 1A (UGT1A) [29]. Deze enzymen zijn, in tegenstelling tot CYP3A4, direct betrokken bij vorming en metabolisme van SN-38. Dus behalve inductie van CYP3A4 kan sint-janskruid de farmacokinetiek van irinotecan beïnvloeden via meer aangrijpingspunten dan docetaxel, dat voornamelijk door CYP3A4 wordt gemetaboliseerd.

In theorie zou premedicatie met de CYP3A4-inductor dexamethason het inducerende effect van sint-janskruid kunnen hebben gemaskeerd [30]. Dit is in onze studie echter niet waarschijnlijk, omdat reeds is aangetoond dat inname van dexamethason gedurende drie dagen geen significant effect heeft op de farmacokinetiek van docetaxel [31].

Hoewel inductie van CYP3A4 de verwachte farmacokinetische verklaring was voor de beschreven interactie tussen sint-janskruid en docetaxel, zijn effecten van sint-janskruid op andere enzymen en *drug transporters* niet geheel uit te sluiten. Sint-janskruid induceert namelijk ook de *drug efflux transporter* ABCB1 [32-35], die mede betrokken is bij de hepato-biliaire excretie van docetaxel [36]. In onze studie was het niet mogelijk de inducerende effecten op CYP3A4 of ABCB1 te onderscheiden, omdat geen docetaxelmetabolieten of docetaxelconcentraties in feces werden gemeten. Het is echter niet aannemelijk dat inductie van ABCB1 de plasmaconcentraties van docetaxel significant zou hebben beïnvloed, omdat er ook geen significante farmacokinetische interacties werden gevonden tussen docetaxel en potente ABCB1-remmers zoals laniquidar [36, 37] en zosuquidar [38]. Verder is geen significante correlatie aangetoond tussen ABCB1-polymorfismen en de klaring van docetaxel [39].

Ook zou sint-janskruid een effect kunnen hebben op CYP3A5, gelet op de significante klinische interacties tussen sint-janskruid en midazolam, dat substraat is voor zowel CYP3A4 als CYP3A5 [17-22, 27]. De expressie van zowel CYP3A4 als CYP3A5 wordt gereguleerd door de nucleaire pregnaan-X-receptor en beide enzymen zijn betrokken bij het metabolisme van docetaxel [40]. De affiniteit van docetaxel voor CYP3A4 is echter ongeveer tienmaal zo hoog als voor CYP3A5 [41], wat suggereert dat het effect van CYP3A5-inductie op de farmacokinetiek van docetaxel waarschijnlijk beperkt is geweest. Bovendien was er geen significante correlatie aangetoond tussen het inactieve CYP3A5*3-genotype en de klaring van docetaxel [31, 39].

Sterkten en zwakten

In onze studie waren patiënten niet gerandomiseerd voor de volgorde van behandeling, omdat het in het belang van de patiënten was dat zij zo spoedig mogelijk met docetaxeltherapie zouden starten. De afwezigheid van randomisatie zou als een tekortkoming van de studie kunnen worden gezien. De kans is echter gering dat dit substantiële bias heeft veroorzaakt. Voor aanvang van de tweede docetaxelkuur ondergingen de patiënten namelijk lichamelijk onderzoek en werden hun laboratoriumwaarden gecontroleerd om te verzekeren dat zij nog steeds voldeden aan de in- en exclusiecriteria. De basale medische conditie van de patiënten kan daarom in beide kuren als vergelijkbaar worden beschouwd. Wat de leverfunctie betreft, werden behalve serum bilirubine, aspartaat-aminotransferase en alanine-aminotransferase, ook serumconcentraties van lactaatdehydrogenase, alkalische fosfatase en albumine gemeten. Bij de

meeste patiënten werden geen substantiële afwijkingen gevonden, wat een aanwijzing was voor een adequate leverfunctie. Bovendien was de bioanalytische bepaling van docetaxel gevalideerd en per patiënt werden alle monsters in dezelfde analytische run gemeten. De volgorde van behandeling was daarom waarschijnlijk niet van invloed op de analytische resultaten.

Tot slot dient te worden vermeld dat de resultaten van deze studie alleen van toepassing zijn op het preparaat Hyperiplant. Andere sint-janskruidproducten kunnen mogelijk verschillen in hun potentie om de farmacokinetiek van docetaxel te beïnvloeden. Hyperiplant is door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen goedgekeurd als regulier geneesmiddel. De gehalten hyperforine en hypericine dienen daarom te voldoen aan gestandaardiseerde waarden van respectievelijk 9-18 mg en 0,36-0,84 mg. De samenstelling van overige vrij verkrijgbare sint-janskruidpreparaten is echter vaak niet gespecificeerd. Het is reeds aangetoond dat sint-janskruidproducten van verschillende fabrikanten verschillen in gehalten hyperforine en hypericine [42-44]. Aangezien de mate van CYP3A4-inductie afhankelijk is van het hyperforinegehalte [23], is de ernst van farmacokinetische interacties tussen docetaxel en andere sint-janskruidpreparaten onvoorspelbaar en kan die per merk drastisch verschillen.

Conclusie

De resultaten van deze klinische studie wezen uit dat het sint-janskruidproduct Hyperiplant, ingenomen volgens de standaarddosering van driemaal daags één tablet, de plasmaconcentratie van docetaxel significant verlaagde. Om mogelijke onderbehandeling van patiënten met kanker die docetaxel gebruiken te voorkomen, is gelijktijdig gebruik van dit sint-janskruidproduct en docetaxel af te raden. Vanwege de inter- en intraproductvariabiliteit van het hyperforinegehalte, raden wij in het algemeen af om sint-janskruid en docetaxel te gebruiken.

Dit onderzoek is gesubsidieerd door KWF Kankerbestrijding [UU 2007-3795]. Geen belangenverstrengeling gemeld.

Literatuur

- 1 Sparreboom A, Cox MC, Acharya MR, Figg WD. Herbal remedies in the United States: potential adverse interactions with anticancer agents. *J Clin Oncol*. 2004 jun 15;22(12):2489-503.
- 2 Lecrubier Y, Clerc G, Didi R, Kieser M. Efficacy of St. John's wort extract WS 5570 in major depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2002 aug;159(8):1361-6.
- 3 Werneke U, Earl J, Seydel C, Horn O, Crichton P, Fannon D. Potential health risks of complementary alternative medicines in cancer patients. *Br J Cancer*. 2004 jan 26;90(2):408-13.
- 4 Russo E, Scicchitano F, Whalley BJ, et al. Hypericum perforatum: pharmacokinetic, mechanism of action, tolerability, and clinical drug-drug interactions. *Phytother Res*. 2014 mei;28(5):643-55.
- 5 Moore LB, Goodwin B, Jones SA, et al. St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 jun 20;97(13):7500-2.

- 6 Frye RF, Fitzgerald SM, Lagattuta TF, Hruska MW, Egorin MJ. Effect of St John's wort on imatinib mesylate pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 2004 okt;76(4):323-9.
- 7 Smith P, Bullock JM, Booker BM, Haas CE, Berenson CS, Jusko WJ. The influence of St. John's wort on the pharmacokinetics and protein binding of imatinib mesylate. *Pharmacotherapy.* 2004 nov;24(11):1508-14.
- 8 Mathijssen RH, Verweij J, de Bruijn P, Loos WJ, Sparreboom A. Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. *J Natl Cancer Inst.* 2002 aug 21;94(16):1247-9.
- 9 van der Bol JM, Loos WJ, de Jong FA, et al. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics and toxicities of irinotecan in cancer patients: a prospective cross-over drug-drug interaction study. *Eur J Cancer.* 2011 apr;47(6):831-8.
- 10 Eechoute K, Sparreboom A, Burger H, et al. Drug transporters and imatinib treatment: implications for clinical practice. *Clin Cancer Res.* 2011 feb 1;17(3):406-15.
- 11 Marre F, Sanderink GJ, de Sousa G, Gaillard C, Martinet M, Rahmani R. Hepatic biotransformation of docetaxel (Taxotere) in vitro: involvement of the CYP3A subfamily in humans. *Cancer Res.* 1996 mrt 15;56(6):1296-302.
- 12 Komoroski BJ, Parise RA, Egorin MJ, Strom SC, Venkataramanan R. Effect of the St. John's wort constituent hyperforin on docetaxel metabolism by human hepatocyte cultures. *Clin Cancer Res.* 2005 okt 1;11(19 Pt 1):6972-9.
- 13 Goey AK, Meijerman I, Rosing H, et al. The effect of St John's wort on the pharmacokinetics of docetaxel. *Clin Pharmacokinet.* 2014 jan;53(1):103-10.
- 14 Kuppens IE, van Maanen MJ, Rosing H, Schellens JH, Beijnen JH. Quantitative analysis of docetaxel in human plasma using liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *Biomed Chromatogr.* 2005 jun;19(5):355-61.
- 15 Komoroski BJ, Zhang S, Cai H, et al. Induction and inhibition of cytochromes P450 by the St. John's wort constituent hyperforin in human hepatocyte cultures. *Drug Metab Dispos.* 2004 mei;32(5):512-8.
- 16 Gutmann H, Poller B, Bütter KB, Pfrunder A, Schaffner W, Drewe J. Hypericum perforatum: which constituents may induce intestinal MDR1 and CYP3A4 mRNA expression? *Planta Med.* 2006 jun;72(8):685-90.
- 17 Wang Z, Gorski JC, Hamman MA, Huang SM, Lesko LJ, Hall SD. The effects of St John's wort (Hypericum perforatum) on human cytochrome P450 activity. *Clin Pharmacol Ther.* 2001 okt;70(4):317-26.
- 18 Dresser GK, Schwarz UI, Wilkinson GR, Kim RB. Coordinate induction of both cytochrome P4503A and MDR1 by St John's wort in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2003 jan;73(1):41-50.
- 19 Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, et al. Clinical assessment of effects of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly: St John's wort, garlic oil, Panax ginseng and Ginkgo biloba. *Drugs Aging.* 2005;22(6):525-39.
- 20 Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, et al. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 2002 sep;72(3):276-87.
- 21 Xie R, Tan LH, Polasek EC, et al. CYP3A and P-glycoprotein activity induction with St. John's Wort in healthy volunteers from 6 ethnic populations. *J Clin Pharmacol.* 2005 mrt;45(3):352-6.
- 22 Imai H, Kotegawa T, Tsutsumi K, et al. The recovery time-course of CYP3A after induction by St John's wort administration. *Br J Clin Pharmacol.* 2008 mei;65(5):701-7.
- 23 Mueller SC, Majcher-Peszynska J, Uehleke B, et al. The extent of induction of CYP3A by St. John's wort varies among products and is linked to hyperforin dose. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006 jan;62(1):29-36.
- 24 Bruno R, Hille D, Riva A, et al. Population pharmacokinetics/pharmacodynamics of docetaxel in phase II studies in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 1998 jan;16(1):187-96.
- 25 Baker SD, Sparreboom A, Verweij J. Clinical pharmacokinetics of docetaxel: recent developments. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45(3):235-52.
- 26 Guidance for industry: drug interaction studies – study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations – draft guidance. Silver Spring: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 2012 feb. www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm292362.pdf. Geraadpleegd 2014 jun 30.
- 27 Hall SD, Wang Z, Huang SM, et al. The interaction between St John's wort and an oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther.* 2003 dec;74(6):525-35.
- 28 Hu ZP, Yang XX, Chen X, et al. A mechanistic study on altered pharmacokinetics of irinotecan by St. John's wort. *Curr Drug Metab.* 2007 feb;8(2):157-71.
- 29 Hu Z, Yang X, Ho PC, et al. St. John's Wort modulates the toxicities and pharmacokinetics of CPT-11 (irinotecan) in rats. *Pharm Res.* 2005 jun;22(6):902-14.
- 30 McCune JS, Hawke RL, LeCluyse EL, et al. In vivo and in vitro induction of human cytochrome P4503A4 by dexamethasone. *Clin Pharmacol Ther.* 2000 okt;68(4):356-66.
- 31 Goh BC, Lee SC, Wang LZ, et al. Explaining interindividual variability of docetaxel pharmacokinetics and pharmacodynamics in Asians through phenotyping and genotyping strategies. *J Clin Oncol.* 2002 sep 1;20(17):3683-90.
- 32 Hennessy M, Kelleher D, Spiers JP, et al. St John's wort increases expression of P-glycoprotein: implications for drug interactions. *Br J Clin Pharmacol.* 2002 jan;53(1):75-82.
- 33 Mueller SC, Uehleke B, Woehling H, et al. Effect of St John's wort dose and preparations on the pharmacokinetics of digoxin. *Clin Pharmacol Ther.* 2004 jun;75(6):546-57.
- 34 Perloff MD, von Moltke LL, Störmer E, Shader RI, Greenblatt DJ. Saint John's wort: an in vitro analysis of P-glycoprotein induction due to extended exposure. *Br J Pharmacol.* 2001 dec;134(8):1601-8.
- 35 John A, Brockmüller J, Bauer S, Maurer A, Langheinrich M, Roots I. Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John's wort (Hypericum perforatum). *Clin Pharmacol Ther.* 1999 okt;66(4):338-45.
- 36 van Zuylen L, Sparreboom A, van der Gaast A, et al. Disposition of docetaxel in the presence of P-glycoprotein inhibition by intravenous administration of R101933. *Eur J Cancer.* 2002 mei;38(8):1090-9.
- 37 van Zuylen L, Sparreboom A, van der Gaast A, et al. The orally administered P-glycoprotein inhibitor R101933 does not alter the plasma pharmacokinetics of docetaxel. *Clin Cancer Res.* 2000 apr;6(4):1365-71.
- 38 Fracasso PM, Goldstein LJ, de Alwis DP, et al. Phase I study of docetaxel in combination with the P-glycoprotein inhibitor, zosuquidar, in resistant malignancies. *Clin Cancer Res.* 2004 nov 1;10(21):7220-8.
- 39 Puisset F, Chatelut E, Dalenc F, et al. Dexamethasone as a probe for docetaxel clearance. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2004 sep;54(3):265-72.
- 40 van Schaik RH. CYP450 pharmacogenetics for personalizing cancer therapy. *Drug Resist Updat.* 2008 jun;11(3):77-98.
- 41 Shou M, Martinet M, Korzekwa KR, Krausz KW, Gonzalez FJ, Gelboin HV. Role of human cytochrome P450 3A4 and 3A5 in the metabolism of taxotere and its derivatives: enzyme specificity, interindividual distribution and metabolic contribution in human liver. *Pharmacogenetics.* 1998 okt;8(5):391-401.
- 42 de los Reyes GC, Koda RT. Determining hyperforin and hypericin content in eight brands of St. John's wort. *Am J Health Syst Pharm.* 2002 mrt 15;59(6):545-7.
- 43 Draves AH, Walker SE. Analysis of the hypericin and pseudohypericin content of commercially available St John's Wort preparations. *Can J Clin Pharmacol.* 2003 herfst;10(3):114-8.
- 44 Wurglics M, Westerhoff K, Kaunzinger A, et al. Comparison of German St. John's wort products according to hyperforin and total hypericin content. *J Am Pharm Assoc (Wash).* 2001 jul-aug;41(4):560-6.