

# Modellering van hypertensie en proteïnurie bij patiënten met kanker die worden behandeld met de experimentele angiogeneseremmer E7080

Ron J. Keizer <sup>abc\*</sup>, Anubha Gupta <sup>d</sup>, Melvin R. Mac Gillavry <sup>e</sup>, Mendel Jansen <sup>d</sup>, Jos H. Beijnen <sup>abf</sup>, Jan H.M. Schellens <sup>bf</sup>, Mats O. Karlsson <sup>c</sup> en Alwin D.R. Huitema <sup>ab</sup>

<sup>a</sup> Afdeling Farmacie en Farmacologie, Slotervaartziekenhuis, Amsterdam.

<sup>b</sup> Divisie Klinische Farmacologie, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis / het Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam.

<sup>c</sup> Pharmacometrics Research Group, Department of Pharmaceutical Biosciences, Uppsala University, Uppsala, Zweden.

<sup>d</sup> Eisai Ltd, Hatfield, Hertfordshire, Verenigd Koninkrijk.

<sup>e</sup> Afdeling Cardiologie, Slotervaartziekenhuis, Amsterdam.

<sup>f</sup> Divisie Geneesmiddeltoxicologie, Sectie Biomedische Analyse, Departement Farmaceutische wetenschappen, Faculteit Bètawetenschappen, Universiteit Utrecht.

\* Correspondentie: ron.keizer@farmbio.uu.se.

## KERNPUNTEN

- Net als andere angiogeneseremmers gericht op de *vascular endothelial growth factor* (VEGF), geeft E7080, een experimentele remmer van het tyrosinekinas domein van de VEGF-receptor, aanleiding tot hypertensie en proteïnurie.
- Een farmacokinetisch-farmacodynamisch model voor bloeddrukverhoging en proteïnurie tijdens behandeling met E7080 maakt het mogelijk de behandeling te optimaliseren en ernstige toxiciteit te voorkomen.
- Een model met indirecte respons beschreef de bloeddrukverhoging goed. De kans op proteïnurie door E7080 werd het best beschreven door een Markov-transitiemodel.

## Inleiding

E7080 is een experimenteel oraal antikankermedicijn, dat de angiogenese remt door te binden aan het tyrosinekinas domein van receptoren voor de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) [1]. Uit onderzoek in cellijnen en muizen is gebleken dat E7080 een veelbelovende angiogeneseremmer is en het bleek potenter dan bevacizumab [1, 2]. E7080 is inmiddels getest in verschillende klinische fase-I-onderzoeken, waarbij de belangrijkste en dosis-limiterende toxiciteit zich uitte in de vorm van hypertensie en proteïnurie. Deze bijwerkingen vormen bij de meeste andere VEGF-receptorremmers ook de belangrijkste toxische effecten [3]. Als deze bijwerkingen optreden, kan in veel gevallen de bloeddruk gereguleerd worden met antihypertensiva. Proteïnurie kan echter vrijwel uitsluitend worden tegengegaan door verlaging van de dosering of staken van behandeling.

In dit artikel beschrijven wij de ontwikkeling van een farmacokinetisch-farmacodynamisch model dat bij patiënten met kanker

## ABSTRACT

*A model of hypertension and proteinuria in cancer patients treated with the anti-angiogenic drug E7080*

### OBJECTIVE

To develop a pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) model that describes the elevation of blood pressure and the occurrence of proteinuria during treatment with the experimental anti-cancer agent E7080. Such a model could be used to optimize treatment and/or avoid serious toxicities. Hypertension and proteinuria are frequently occurring side-effects of angiogenesis inhibitors aimed at the VEGF signal transduction cascade.

### DESIGN AND METHODS

Data were obtained from a phase I study of E7080 (n = 67), an inhibitor of the tyrosine kinase domain of the VEGF receptor. Blood pressure measurements and urine analyses were performed weekly. Modeling was performed in NONMEM.

### RESULTS

It was found that an indirect response model described blood pressure elevation best. The probability of developing proteinuria as a side-effect of treatment with E7080 was described best by a Markov transition model.

### CONCLUSION

The current PK-PD model could serve as a template model for drugs in this class showing similar side-effects.

*Keizer RJ, Gupta A, Mac Gillavry MR, Jansen M, Beijnen JH, Schellens JHM, Karlsson MO, Huitema AD. Modellering van hypertensie en proteïnurie bij patiënten met kanker die worden behandeld met de experimentele angiogeneseremmer E7080. PW Wetenschappelijk Platform. 2012;6:a1202.*

*Dit artikel is een ingekorte vertaling van: Keizer RJ, Gupta A, Mac Gillavry MR, Jansen M, Wanders J, Beijnen JH, Schellens JH, Karlsson MO, Huitema AD. A model of hypertension and proteinuria in cancer patients treated with the anti-angiogenic drug E7080. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2010;37(4):347-63.*

de effecten beschrijft van E7080 op de bloeddruk en op de kans om proteïnurie (in uiteenlopende gradering) te ontwikkelen. Het model kan onder andere dienen om interventies te onderzoeken voor behandeling van de bijwerkingen, en het kan ondersteuning bieden bij de verdere klinische ontwikkeling van E7080.

**Methoden**

**Patiënten en bloedspiegels**

Gegevens werden verkregen uit een fase-I-studie in twee klinische centra bij patiënten met gevorderde maligniteiten, die werden behandeld met E7080 als monotherapie [4-6]. De dosering werd opgehoogd van 0,2 mg/dag tot 32 mg/dag in cohorten van 3-6 patiënten. Geëxcludeerd werden patiënten die gebruikmaakten van anticoagulantia, patiënten die binnen een maand voor start van de studie werden behandeld met andere experimentele oncologytica, patiënten met een proteïnurie graad 2 of hoger [Common Toxicity Criteria (CTC) versie 3.0], en patiënten met slecht gecontroleerde hypertensie. Tijdens de studie werden volgens lokale richtlijnen antihypertensiva voorgeschreven aan patiënten die tijdens behandeling met E7080 een bloeddruk ontwikkelden boven 160/100 mmHg, met het doel de bloeddruk te verlagen tot onder 140/90 mmHg. Dosisreducties wegens toxiciteit van E7080 werden uitgevoerd volgens protocol, eerst naar 75% en vervolgens naar 50% van de initiële dosering, of leidden tot stopzetten van de behandeling, afhankelijk van de ernst van de toxiciteit en eventuele eerder vastgestelde toxiciteit bij de betrokken patiënt. Plasmamonsters voor farmacokinetische analyse werden verzameld op dag 1 van cyclus 1 en cyclus 2; dalspiegels werden verkregen op dag 8, 15 en 22 van cyclus 1 en op de eerste dag van iedere volgende cyclus. Bloeddrukmetingen werden wekelijks uitgevoerd. Van alle patiënten werd de medicatiehistorie bijgehouden gedurende de studie, en specifiek het gebruik van antihypertensiva of geneesmiddelen met een bloeddrukverhogende werking. Analyse van urine werd wekelijks uitgevoerd en bestond uit bepaling van pH, glucosespiegel, eiwitgehalte (bepaald met een dipstick) en diverse andere parameters. Eiwit in urine (proteïnurie, PU) werd gerapporteerd als negatief, spoor, ±, +, 2+, 3+ of 4+, maar deze scores werden behandeld als categorische gegevens op een schaal met vier categoriën, overeenkomstig de CTC: PU<sub>0</sub> = <1+, PU<sub>1</sub> = 1+, PU<sub>2</sub> = 2+, PU<sub>3</sub> = 3+ of 4+.

**Farmacokinetische-farmacodynamische analyse**

De modelleringsanalyse werd uitgevoerd met behulp van *non-linear mixed effects modeling* in NONMEM VI, gebruikmakend van de PsN toolkit [7] en Piraña [8] als modelleringsomgeving. Modellen werden met name geëvalueerd met behulp van visuele predictiecontroles (VPC) [9]. Dit werd gedaan voor de gegevens over zowel bloeddruk als (categorische) proteïnurie.

**Farmacokinetiek**

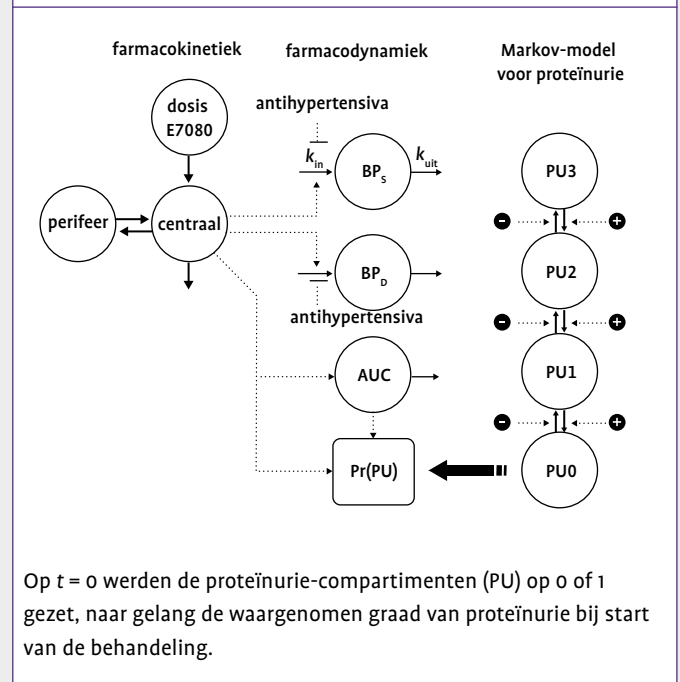
Het farmacokinetisch model bestond uit een centraal en een perifeer compartiment, met een sequentieel nulde-orde en eerste-orde absorptieproces, en eerste-orde eliminatie. E7080 werd relatief snel geabsorbeerd ( $K_a = 0,348 \text{ h}^{-1}$ ) met  $C_{max}$  veelal tussen 1 en 3 uur na toediening, en de klaring was lineair voor de bestudeerde doseringen ( $CL_{populatie} = 6,07 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$ ,  $V_{centr} = 11,3 \text{ L}$ ,  $V_{per} = 45,3 \text{ L}$ ,  $Q = 3,95 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$ ).

**Bloeddruk**

Verskillende structurele modellen werden geëvalueerd als basis voor het bloeddrukmodel, en modellen met zowel directe als indirecte respons werden geïmplementeerd. De modellen met indi-

FIGUUR 1

Farmacokinetisch-farmacodynamisch model voor E7080



Op  $t = 0$  werden de proteïnurie-compartimenten (PU) op 0 of 1 gezet, naar gelang de waargenomen graad van proteïnurie bij start van de behandeling.

recte effecten werden uitgedrukt in differentiaalvergelijkingen: een 'effect-compartimentmodel' [10], een 'turnover-model' [11] en een gecombineerd 'effect-compartiment/turnover-model'. Aangezien residuale fouten voor systolische ( $BP_s$ ) en diastolische bloeddruk ( $BP_d$ ) naar verwachting correlatie zullen vertonen, werd gebruikgemaakt van de L2-functie in NONMEM om gegevens te correleren die op hetzelfde tijdstip waren gemeten. Ook werden verschillende methoden voor de implementatie van de aanvangsbloeddruk geëvalueerd [12].

De effecten van het geneesmiddel en van de antihypertensiva werden in het model opgenomen als coëfficiënten voor de snelheidsconstanten in het indirecteresponsmodel voor bloeddruk:

$$dBP_s/dt = k_{in} \times (1 + E_{E7080}) / (1 + E_{AH}) - k_{uit} \times BP_s \quad (\text{vgl. 1})$$

In deze vergelijking is  $k_{in}$  de 'instroom' in het indirecteresponsmodel en  $k_{uit}$  de 'uitstroom'. Wanneer geen geneesmiddel wordt gegeven is het systeem in *steady state*, omdat  $k_{in}$  gelijk is aan  $k_{uit} \times BP_s$ .  $E_{E7080}$  is het effect van E7080 op de bloeddruk en  $E_{AH}$  het effect van antihypertensiva. Zowel  $BP_s$  bij aanvang als  $k_{in}$  werd geschat, terwijl  $k_{uit}$  werd berekend als  $k_{in} / BP_s$ , zonder mogelijkheid te bieden tot spontane verhoging of verlaging van de aanvangsbloeddruk.  $E_{E7080}$  was gedefinieerd als  $E_{E7080} = \theta_x \times C_{pl,E7080}$ , waarbij  $C_{pl}$  de plasmaconcentratie is en  $\theta_x$  de coëfficiënt.

In plaats van lineaire vergelijkingen (coëfficiënten) werden ook  $E_{max}$ -vergelijkingen geëvalueerd. Hierbij wordt een grens gesteld aan het maximale effect van het geneesmiddel. Een cumulatieve maat werd geïntroduceerd om te corrigeren voor het gebruik van antihypertensiva:

$$DDDE_{AH} = \sum_{j=1}^n (DD_j / DDD_j) \quad (\text{vgl. 2})$$

**TABEL 1**  
**Patiënt- en studiekenmerken**

	Aantal / gemiddelde	Spreading
Mannen	38	
• gewicht (kg)	79,3	48,3-121
Vrouwen	29	
• gewicht (kg)	73,9	51,4-114
Leeftijd (jaren)	55	25-84
Ras		
• kaukasisch	66	
• negroïde	1	
Systolische bloeddruk bij aanvang (mmHg)	130,7	99-170
Diastolische bloeddruk bij aanvang (mmHg)	76,5	51-105
Duur deelname onderzoek (weken)	24	1-77
Patiënten met antihypertensiva bij aanvang	3	
Patiënten met antihypertensiva tijdens onderzoek	8	
Proteïnurie-toxiciteit (aantal waarnemingen)		
- graad 0 / geen toxiciteit	1042	
- graad 1	202	
- graad 2	75	
- graad 3	9	
- graad 4	0	

Deze vergelijking schaaft de dagelijkse dosering (DD) voor het anti-hypertensivum naar de door de WHO gedefinieerde dagelijkse dosering (DDD), cumulatief over de *n* antihypertensiva die de patiënt gebruikte op een bepaald moment. De differentiaalvergelijking die derhalve gebruikt werd voor de beschrijving van systolische en diastolische bloeddruk was:

$$dBP_s/dt = k_{in} \times (1 + \theta_1 \times C_{pl,E7080}) / (1 + \theta_2 \times DDDE_{AH}) - k_{uit} \times BP_s \quad (\text{vgl. 3})$$

waarbij  $\theta_1$  en  $\theta_2$  de geschatte coëfficiënten zijn voor de effecten van respectievelijk het geneesmiddel en de antihypertensiva. Ook werd onderzocht of het effect van antihypertensiva beter als direct effect geïmplementeerd kon worden.

*Proteïnurie*

Voor de beschrijving van de proteïnurie (categorische gegevens) werd een Markov-model geïmplementeerd, met de Markov-elementen als differentiaalvergelijkingen (figuur 1). De effecten van blootstelling aan E7080 en andere covariaten werden in het Markov-model geïmplementeerd als coëfficiënten op de transitieparameters:

$$k_{0 \rightarrow 1} = \theta_x \times E_{drug} \times E_{AH} \times E_{BP} \quad (\text{vgl. 4})$$

Het effect van blootstelling aan E7080 werd geïmplementeerd door middel van *slope*- of  $E_{max}$ -vergelijkingen. Ook werd de toename van bloeddruk vanaf aanvang geëvalueerd als voorspellende factor. Onderzocht werd of comediatie (antihypertensiva, aldosteronblokkerende geneesmiddelen, diuretica, NSAID's en bisfosfonaten [13]) effect had op de ontwikkeling van proteïnurie.

**Resultaten**

**Patiënten en bloedspiegels**

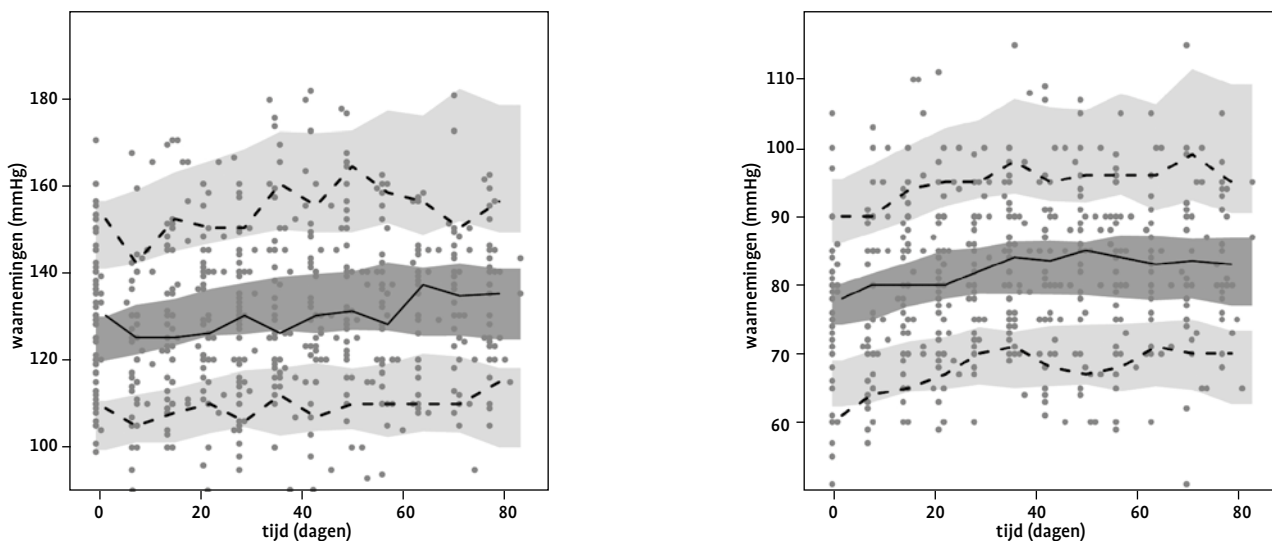
De patiëntkenmerken voor de fase-I-studie zijn weergegeven in tabel 1. Bloeddruk en gegevens uit urineanalyse werden verzameld over een periode van gemiddeld 24 weken (spreading 1-77 weken). Geen van de patiënten ondervond een hypertensie van graad 4 (CTC) of een proteïnurie van graad 4. De maximaal verdraagbare dosering werd vastgesteld op 25 mg/dag bij eenmaal-dagse orale dosering.

**Bloeddruk**

Figuur 1 toont de structuur van het ontwikkelde farmacokinetische-farmacodynamische model. Twee separate indirecteresponsmodellen voor  $BP_s$  en  $BP_d$  beschreven de gegevens het best, waarbij aanvangswaarden van  $BP_s$  en  $BP_d$  zijn geschat op respectievelijk 126 en 77,2 mmHg [relatieve standard error (RSE) < 5%] (figuur 2). De koppeling tussen farmacokinetiek en farmacodynamiek werd gelegd door de voorspelde plasmaconcentratie van E7080 ( $C_{pl,E7080}$ ) op te nemen als coëfficiënt in de vergelijking voor het indirecteresponsmodel. Toepassing van een  $E_{max}$ -functie voor de concentratie-effectrelatie werd niet ondersteund door de gegevens. De interpatiëntvariatie in het effect van E7080 werd voor het effect op  $BP_s$  ongeveer driemaal zo groot (72%, RSE 40%) geschat als voor het effect op  $BP_d$  (26%, RSE 50%), met een positieve correlatie van 42% (RSE 62%) in deze variatie. De effecten van antihypertensiva werden aan de invoerwaarden van het indirecteresponsmodel voor bloeddruk gekoppeld door middel van een coëfficiënt die niet afzonderlijk kon worden geschat voor  $BP_s$  en  $BP_d$ .

FIGUUR 2

Visual predictive check van systolische (links) en diastolische (rechts) bloeddruk, voor patiënten behandeld op de maximaal verdraagbare dosering van 25 mg E7080 eenmaal daags



De zwarte lijn en het donkergrijze vlak tonen de mediaan van de observaties en het door het model voorspelde 95%-betrouwbaarheidsinterval van de mediaan. De gebroken lijnen en de lichtgrijze vlakken tonen de 10%- en 90%-percentielen van de waargenomen waarden en het 95%-betrouwbaarheidsinterval van de voorspelde percentielen.

Een exponentieel residuaal foutenmodel beschreef de gegevens het best, met 53% (RSE 3%) correlatie tussen de fouten bij gelijktijdige metingen van  $BP_s$  en  $BP_d$ . Het uiteindelijke model liet geen significante bias zien bij inspectie van plots van (conditionele) residuale fouten versus tijd of versus voorspelde bloeddruk.

### Proteïnurie

Door het kleine aantal waargenomen toxische gevallen van proteïnurie van graad 3 ( $n = 9$ ) konden transitieconstanten van en naar graad-3-toxiciteit niet onafhankelijk van de andere transitieconstanten worden geschat, en  $k_{2 \rightarrow 3}$  werd daarom op 0,2 week<sup>-1</sup> gesteld. Hierdoor bleek het mogelijk alle andere transitieparameters te schatten. Interpatiëntvariatie in de geneesmiddeffecten op bloeddruk of proteïnurie kon niet worden geschat.

In het Markov-model werden de waargenomen gegevens het best beschreven door een indirecteresponsmodel. Bloeddruk ( $BP_s$  of  $BP_d$ ) bleek geen noemenswaardige voorspellende waarde te hebben op de ontwikkeling van proteïnurie. Het gebruik van antihypertensiva of andere comedicatie bleek ook geen significante covariaat in het Markov-model. Een VPC van het Markov-model (figuur 3) liet zien dat het model op populatieniveau de waargenomen percentages proteïnurie goed bleek te voorspellen. Ook het longitudinale verloop van proteïnurie bij patiënten werd door het model adequaat voorspeld (figuur 4).

De parameterschattingen voor het uiteindelijke model zijn opgenomen in tabel 2. De foutenmarges op zowel de structurele als de stochastische parameters waren laag tot gemiddeld, wat betekent dat de modelparameters met adequate precisie geschat konden

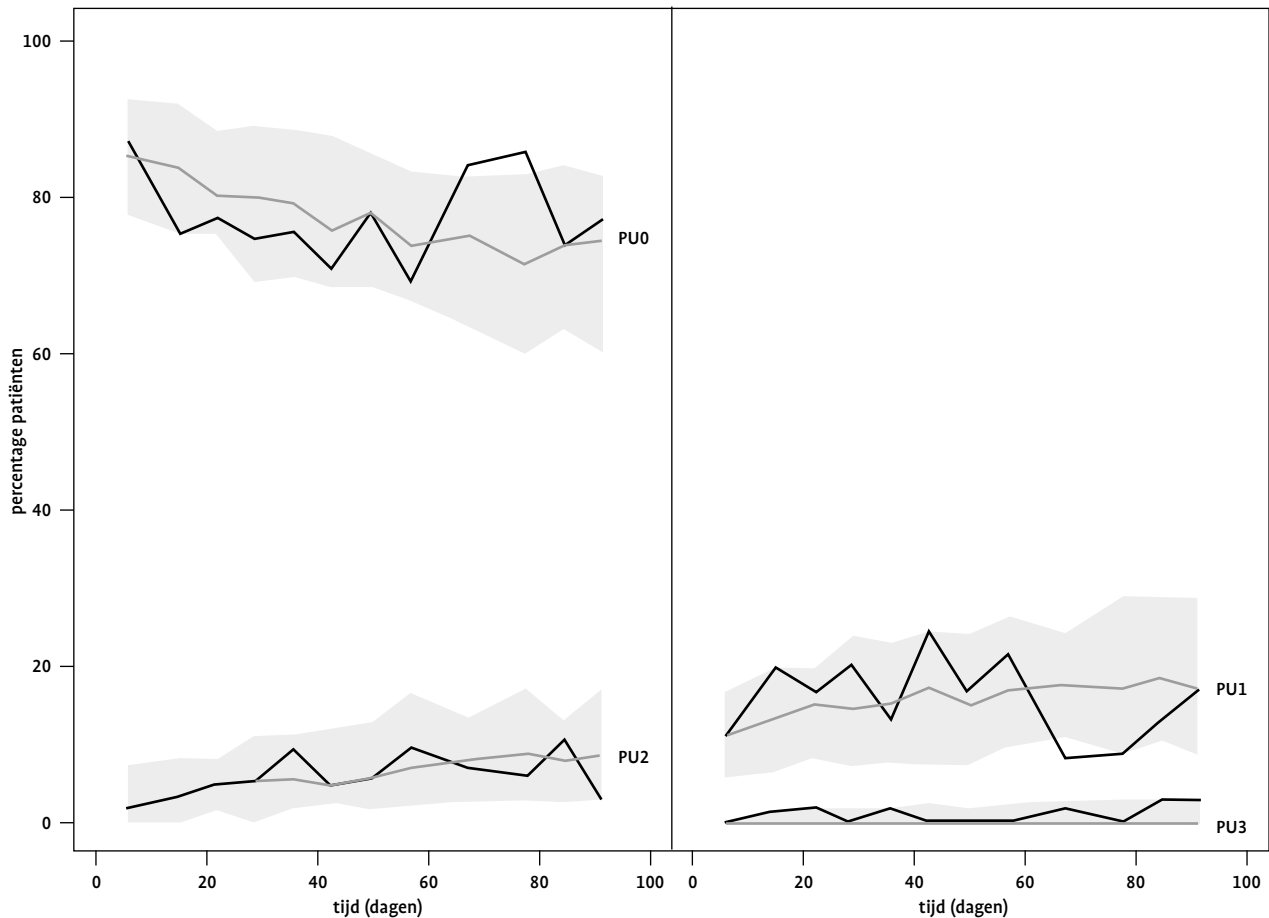
worden. Het model bleek stabiel: het stochastische deel ervan toonde succesvolle convergentie van de fit, succesvolle implementatie van de covariantiestap, lage conditienummers (tekenend voor modelstabiliteit) en lage *shrinkage* (indicatief voor adequaatheid van het model voor interindividuele variatie, gegeven de waargenomen gegevens).

### Beschouwing

Hypertensie en proteïnurie zijn regelmatig voorkomende bijwerkingen van tyrosinekinaseremmers en van monoklonale antilichamen gericht tegen VEGF of de VEGF-receptor [14-16]. Het mechanisme dat ten grondslag ligt aan het bloeddrukverhogende effect is nog niet geheel opgehelderd. Het is bekend dat VEGF de aanmaak en de afgifte van het vasodilatoire stikstofoxide (NO) in endotheelcellen bevordert door stimulatie van het endotheliale stikstofoxidesynthase (eNOS). Remming van de VEGF-transductie zal daarom leiden tot verminderde afgifte van NO en dus tot hogere vasculaire weerstand. Microvasculaire rarefactie, d.w.z. een verminderde dichtheid van arteriolen in weefsels en organen, is waarschijnlijk ook betrokken bij de ontwikkeling van hypertensie ten gevolge van angiogeneseremmers [17]. Voor sorafenib is gepostuleerd dat een toename van vasculaire stijfheid de primaire reden is van verhoogde bloeddruk [18].

Bij de behandeling met tyrosinekinaseremmers wordt doorgaans getracht een zo hoog mogelijke blootstelling te verkrijgen, d.w.z. dat gedoseerd wordt op de maximaal verdraagbare dosering. Het onderzoek naar strategieën om toxiciteit te verminderen en/of te behandelen, zou kunnen helpen om de blootstelling

**FIGUUR 3**  
Visual predictive check van het Markov-model voor proteïnurie



De grijze vlakken tonen de 90%-predictie-intervallen voor de voorspelde graden proteïnurie in de populatie, en de grijze lijn toont de mediaan van de modelvoorspelling. De zwarte lijn toont het waargenomen percentage proteïnurie. De figuur is in twee delen gesplitst om overlap tussen de predictie-intervallen te voorkomen.

aan deze middelen te maximaliseren, en zo het behandelings-effect te vergroten. Daarom werd een farmacokinetisch-farmacodynamisch model ontwikkeld dat het optreden van hypertensie en proteïnurie beschrijft ten gevolge van behandeling met geneesmiddelen uit deze klasse.

#### Bloeddruk

Het in dit artikel gepresenteerde model werd geconstrueerd op basis van klinische gegevens verkregen uit fase-I-onderzoek met E7080 en was in staat de verhoging van de bloeddruk te beschrijven, alsmede de kans om proteïnurie in verschillende graderingen te ontwikkelen. Onze verwachting is dat dit model tevens toepasbaar is voor andere antiangiogene middelen.

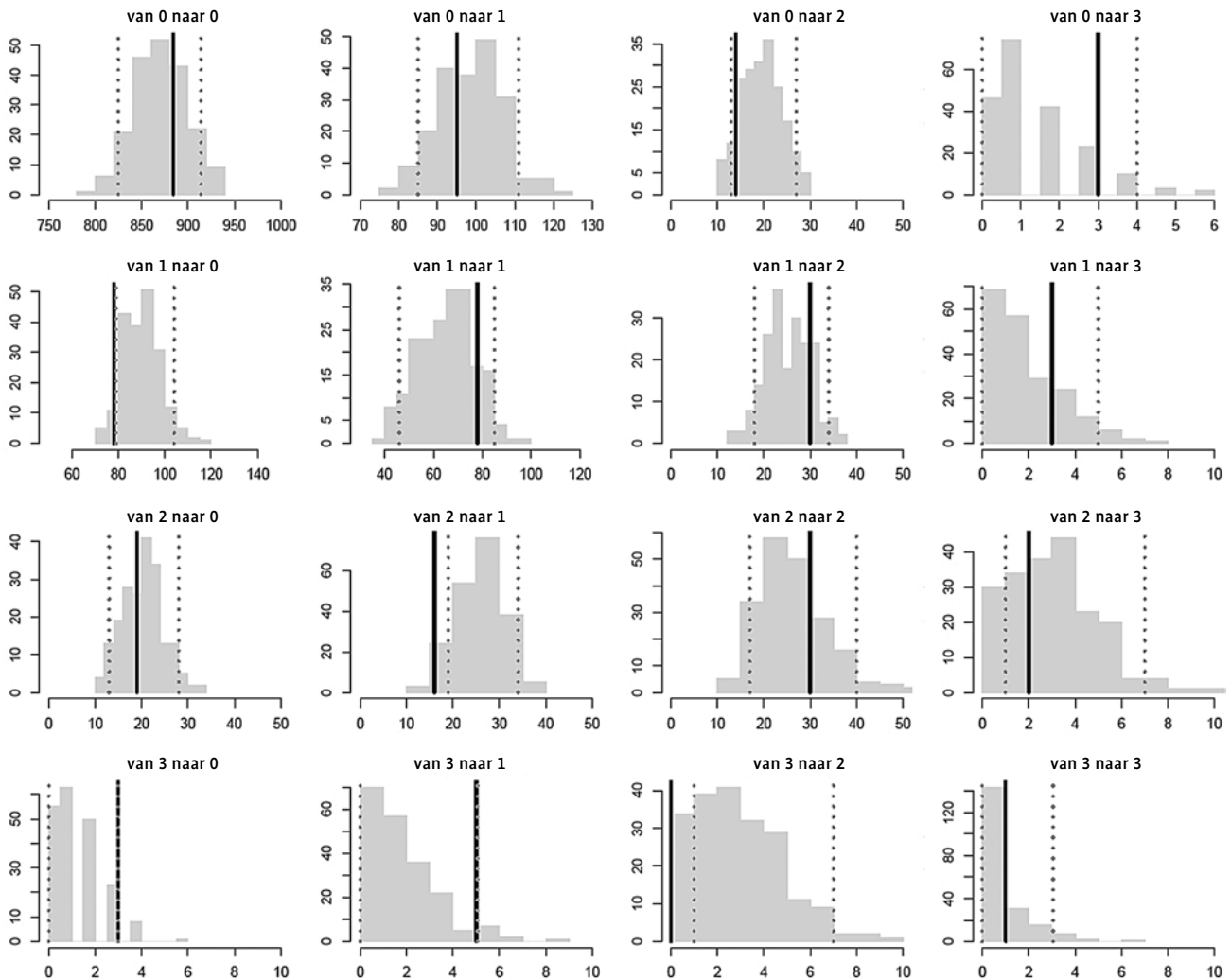
Het aantal patiënten dat antihypertensiva kreeg voorgeschreven tijdens de studie was klein ( $n = 8$ ). Een reden hiervoor was wellicht dat de gegevens werden verkregen uit een dosisescalatiestudie, waarbij een aanzienlijk deel van de patiënten werd behandeld op een doseringsniveau waarop geen bijwerkingen werden gezien.

Ten gevolge van dit lage aantal patiënten, en de diversiteit aan antihypertensiva (vier verschillende groepen antihypertensiva, dosering tussen 0,25 en 4 DDDE), was het niet mogelijk het effect van antihypertensiva gedegen te analyseren. Wanneer dit model gebruikt wordt in simulatieanalyses, zullen de resultaten met enige voorzichtigheid geïnterpreteerd moeten worden. Omdat bekend is dat bloeddruk een duidelijk bioritme vertoont, is het tijdstip van bloeddrukmeting mogelijk van belang, niet alleen voor de diagnose van hypertensie, maar ook voor de modelontwikkeling. Toevoeging van een circadiaan ritme aan het huidige model zou dit kunnen ondervangen. Eigen klinisch onderzoek heeft echter uitgewezen dat wanneer bloeddrukmeting gedaan wordt tussen 9 en 5 uur, het tijdstip van afname niet relevant is [19].

#### Proteïnurie

Hypertensie is sterk gecorreleerd met het optreden van proteïnurie [20]. Aangezien VEGF een belangrijke rol heeft in de homeostase van glomerulaire endotheelcellen, kunnen VEGF-remmers echter

**FIGUUR 4**  
**Predictiecontroles van transitie in het Markov-model**



Histogrammen laten de vanuit het model gesimuleerde transitie ( $n = 200$ ) zien. Horizontaal: aantal transitie; verticaal: frequenties. De stippellijnen tonen het 5e en het 95e percentiel van het gesimuleerde aantal transitie.

ook direct effect hebben op de ontwikkeling van proteïnurie, naast het door een verhoogde bloeddruk veroorzaakte effect. In een meta-review van klinische studies van bevacizumab is het optreden van hypertensie en proteïnurie onderzocht [14]. Hoewel een associatie werd gevonden tussen hypertensie en proteïnurie, konden de auteurs niet bepalen of de proteïnurie werd veroorzaakt door de verhoogde bloeddruk, door een direct effect van bevacizumab op VEGF-blokkade of door een combinatie van beide. In onze analyse werd een kans van 15% gevonden op het optreden van een proteïnurie van CTC-graad 1 of meer, wat aan de hoge kant is. Het is echter bekend dat de incidentie van proteïnurie significant hoger is bij patiënten met maligniteiten dan in een gezonde controlegroep [21]. In onze analyse van proteïnuriegegevens met behulp van het Markov-model kon niet gedifferentieerd worden tussen een direct

effect door blootstelling aan E7080, en een separaat effect gemedieerd door een verhoging van de bloeddruk ( $BP_p$ ). Wellicht kan analyse van gegevens uit toekomstige studies informatie opleveren over het mechanisme achter het optreden van proteïnurie bij behandeling met E7080. Het is bekend dat antihypertensiva, met name ACE-remmers en angiotensine-II-receptorantagonisten, proteïnurie kunnen reduceren bij zowel hypertensieve [22] als normotensieve patiënten [23]. Door de beperkte grootte van de studiepopulatie en het geringe aandeel patiënten die antihypertensiva kregen voorgeschreven, waren we niet in staat een significant effect aan te tonen van antihypertensiva wat betreft bescherming tegen proteïnurie of de behandeling daarvan, laat staan een verschil tussen verschillende klassen antihypertensiva. De predictiecontroles die werden gedaan in de modelontwikkeling (figuur 2-4), toonden aan dat het model de klinische gegevens met



**TABEL 2**  
**Parameterschattingen**

Parameter	Beschrijving	Schatting	RSE (%)	Shrinkage (%)
<b>Bloeddruk</b>				
$BP_{S,base}$	systolische bloeddruk bij aanvang	126 mmHg	1	
$BP_{D,base}$	diastolische bloeddruk bij aanvang	76,8 mmHg	1	
$k_{in}$	'instroom' van indirecteresponsmodel	0,304 mmHg·h <sup>-1</sup>	18	
$E_{E7080,S}$	effect van E7080 op invoerwaarde $BP_S$	0,543 ng <sup>-1</sup> ·ml	19	
$E_{E7080,D}$	effect van E7080 op invoerwaarde $BP_D$	0,904 ng <sup>-1</sup> ·ml	13	
$E_{AH}$	effect van antihypertensiva	36 DDDE <sup>-1</sup>		
<b>Proteïnurie (Markov-model)</b>				
$E_{indir}$	indirect effect	1,09·10 <sup>-3</sup> ng <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> ·mL	51	
$E_{dir}$	direct effect	2,2 ng <sup>-1</sup> ·mL		
$t_{1/2,indir}$	halfwaardetijd van recovery naar aanvangswaarde	98 dagen	47	
$k_{0 \rightarrow 1}$	transitiesnelheid van graad 0 naar 1	0,141 week <sup>-1</sup>	22	
$k_{1 \rightarrow 0}$	transitiesnelheid van graad 1 naar 0	1,19 week <sup>-1</sup>	19	
$k_{1 \rightarrow 2}$	transitiesnelheid van graad 1 naar 2	0,361 week <sup>-1</sup>	40	
$k_{2 \rightarrow 1}$	transitiesnelheid van graad 2 naar 1	1,90 week <sup>-1</sup>	41	
$k_{2 \rightarrow 3}$	transitiesnelheid van graad 2 naar 3	0,20 week <sup>-1</sup>	vast	
IPV: $BP_D$	interpatiëntvariatie in $BP_D$	9%	13	6,2
IPV: $E_{E7080,D}$	interpatiëntvariatie in $E_{E7080,D}$	39%	47	51
IPV: $RE$	interpatiëntvariatie in residuale fout	12,4%	22,8	32
<b>Residuale fout</b>				
RE	Exponentiële residuale fout	12,8%	3	28
Corr $RE_S \sim RE_D$	correlatie tussen residuale fouten in $BP_S$ en $BP_D$	53,5%	3	

<sup>a)</sup> Uit een eerder ontwikkeld farmacokinetisch model [6].

voldoende precisie beschreef, wat essentieel is wanneer het model vervolgens gebruikt wordt voor simulatiestudies, zoals het evalueren van doseringsregimes. Dergelijke simulaties zijn inmiddels uitgevoerd en waren gericht op het onderzoeken van het effect van verschillende interventiestrategieën voor de behandeling van hypertensie en proteïnurie, alsmede het onderzoeken van de mogelijkheid van intrapatiënt-dosisescalatie met bloeddruk als biomarker [19]. Hiervoor werden gegevens uit een andere fase-I-studie van E7080 bij de huidige gegevensset ingevoegd en werden modelparameters opnieuw geschat. Uit ons simulatieonderzoek bleek dat een interventieprotocol gebaseerd op behandeling met antihypertensiva en intrapatiënt-dosisdeëscalaties in staat bleek 82% van de patiënten gedurende drie maanden in behandeling te houden. Ook bleek dat intrapatiënt-dosisescalatie kon leiden tot een verhoging van de gemiddelde dosering met 4,6 mg/dag, zonder noemenswaardige toename van toxiciteit.

**Conclusie**

In dit artikel werd een model gepresenteerd dat in staat was farmacodynamische effecten te beschrijven van een experimenteel antikankermiddel, de angiogeneseremmer E7080. Het model is reeds gebruikt in simulaties ten behoeve van de optimalisatie van de behandeling met E7080. Dit farmacokinetische-farmacodynamische model werd ontwikkeld op basis van gegevens van één

geneesmiddel, maar kan mogelijk dienen als voorbeeldmodel voor andere geneesmiddelen die aangrijpen op de VEGF-sig-naalcascade.

Ron Keizer ontving een reisbeurs van de René Vogels Stichting / Nederlandse Vereniging voor Oncologie voor uitvoering van (delen van) dit project aan de Universiteit van Uppsala, Zweden. Het promotiewerk, waar dit hoofdstuk een onderdeel van is, werd ondersteund door een beurs van het farmaceutische bedrijf Eisai.

**LITERATUUR**

- 1 Matsui J, Yamamoto Y, Funahashi Y, et al. E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition. *Int J Cancer*. 2008;122(3):664-71.
- 2 Matsui J, Funahashi Y, Uenaka T, et al. Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase. *Clin Cancer Res*. 2008;14(17):5459-65.
- 3 Eskens FALM, Verweij J. The clinical toxicity profile of vascular endothelial growth factor (VEGF) and vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) targeting angiogenesis inhibitors; a review. *Eur J Cancer*. 2006;42(18):3127-39.
- 4 Yamada K, Yamamoto N, Yamada Y, et al. Phase I dose-escalation study and biomarker analysis of E7080 in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2011;17(8):2528-37.
- 5 Nemunaitis JJ, Senzer NN, Kurzrock R, et al. Phase I dose-escalation study

- of E7080, a multikinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors [abstract]. *J Clin Oncol.* 2008;26(15 Suppl):14583.
- 6 Glen H, Boss D, Evans TR, et al. A phase I dose finding study of E7080 in patients (pts) with advanced malignancies [abstract]. *J Clin Oncol.* 2007;25(18 Suppl):14073.
- 7 Lindbom L, Pihlgren P, Jonsson EN. PsN-Toolkit – a collection of computer intensive statistical methods for non-linear mixed effect modeling using NONMEM. *Comput Methods Programs Biomed.* 2005;79(3):241-57.
- 8 Keizer RJ, van Benten M, Beijnen JH, et al. Piraña and PCluster: a modeling environment and cluster infrastructure for NONMEM. *Comput Methods Programs Biomed.* 2011;101(1):72-9.
- 9 Holford N. The visual predictive check – superiority to standard diagnostic (Rorschach) plots. In: PAGE. Abstracts of the Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe; 2005 juni 16-17; Pamplona, Spanje. Population Approach Group in Europe; 2005. [www.page-meeting.org/?abstract=738](http://www.page-meeting.org/?abstract=738).
- 10 Sheiner LB, Stanski DR, Vozeh S, et al. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to d-tubocurarine. *Clin Pharmacol Ther.* 1979;25(3):358-71.
- 11 Dayneka NL, Garg V, Jusko WJ. Comparison of four basic models of indirect pharmacodynamic responses. *J Pharmacokinetic Biopharm.* 1993;21(4):457-78.
- 12 Dansirikul C, Silber HE, Karlsson MO. Approaches to handling pharmacodynamic baseline responses. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn.* 2008;35(3):269-83.
- 13 Miller KD, Chap LI, Holmes FA, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(4):792-9.
- 14 Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(2):186-93.
- 15 Wu S, Chen JJ, Kudelka A, et al. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2008;9(2):117-23.
- 16 Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol.* 2009;48(1):9-17.
- 17 Steeghs N, Gelderblom H, Roodt JO, et al. Hypertension and rarefaction during treatment with telatinib, a small molecule angiogenesis inhibitor. *Clin Cancer Res.* 2008;14(11):3470-6.
- 18 Veronese ML, Mosenkis A, Flaherty KT, et al. Mechanisms of hypertension associated with BAY 43-9006. *J Clin Oncol.* 2006;24(9):1363-9.
- 19 Keizer R. Pharmacometrics in early clinical drug development [dissertatie]. Utrecht: Universiteit Utrecht; 2010.
- 20 Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(5 Suppl 1):S1-290.
- 21 Sawyer N, Wadsworth J, Wijnen M, Gábriel R. Prevalence, concentration, and prognostic importance of proteinuria in patients with malignancies. *BMJ.* 1988;296(6632):1295-8.
- 22 Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, et al. Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10(11):1963-74.
- 23 ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med.* 2001;134(5):370-9.

## Dankbetuiging

Bij de beoordeling van artikelen voor het *PW Wetenschappelijk Platform* kon de Redactieraad zich ook in 2011 weer laten adviseren door vele deskundigen uit het veld. De Redactieraad wil deze adviseurs danken voor hun bijdrage aan de kwaliteit van het *PW Wetenschappelijk Platform*. In het afgelopen jaar hebben de volgende personen zich hiervoor ingezet:

dr. A.F.Y. Al Hadithy  
dr. A.T.G. Blom  
dr. H.B.B. Colen  
dr. L.G.M. Daenen  
dr. P.H. van Erp  
dr. R.J.E. Grouls  
dr. A.M. Hövels  
dr. A.D.R. Huitema  
dr. R.G. IJzerman  
drs. L. de Jonge

drs. P.N.J. Langendijk  
dr. W. Meijer  
prof. dr. J.G.R. de Monchy  
drs. R. Oosting  
drs. A.M.A. Prins  
drs. C.C.M. Stuijt  
dr. E.L. Swart  
dr. K. Taxis  
dr. D.J. Touw  
dr. T.F.J. Tromp

prof. dr. D.R.A. Uges  
drs. E.C. Vasbinder  
prof. dr. H.M.W. Verheul  
drs. I. de Vries  
drs. A.G.W. te Winkel  
dr. R.A. Winkens

*Dankbetuiging. PW Wetenschappelijk Platform. 2012;6:e1203.*