

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

Impact van CYP3A4*22 op pazopanibfarmacokinetiek bij patiënten met kanker

André Wieringa

Dalconcentraties van pazopanib in plasma zijn gecorreleerd aan de effectiviteit en veiligheid van de behandeling bij patiënten met niercelcarcinoom of wekedelensarcoom. Daarom hebben Bins et al. onderzocht of enkelvoudige nucleotidepolymorfismen in de eliminatieroute van pazopanib invloed hebben op systemische pazopanibconcentraties.

De verminderde functie allelen CYP3A4 15389 C>T (*22), ABCB1 3435 C>T, ABCG2 421 C>A en ABCG2 34G>A werden geanalyseerd in een recent ontwikkeld populatie-farmacokinetisch model. Opname van CYP3A4*22 in het model resulteerde in een 35% lagere klaring voor variante dragers (0,18 versus 0,27 L/uur; verschil in objectieve functiewaarde: 9,7; $P < 0,005$). Gesimuleerde mediane dalconcentraties van patiënten met CYP3A4*22 en een dosis pazopanib van 600 of 800 mg eenmaal daags waren respectievelijk 31 en 35 mg/L. De gesimuleerde dalconcentraties voor de populatie exclusief de CYP3A4*22-dragers na 600 of 800 mg pazopanib eenmaal daags waren respectievelijk 18 en 20 mg/L.

De onderzoekers concluderen dat deze analyse aantoont dat CYP3A4*22-heterozygoten – een variant die bij 5% van de Europese bevolking voorkomt – een aanzienlijk lagere pazopanibklaring hebben en dat dosisaanpassingen op basis van de CYP3A4*22-status dient te worden overwogen. Gezien de andere variabelen bij pazopanib – bijvoorbeeld de pH in de maag en inname met voedsel – die van invloed zijn op de blootstelling, lijkt pazopanib een goede kandidaat voor het routinematig monitoren van de dalconcentratie voor optimalisering van de therapie. ■

- Bins S, Huitema ADR, Laven P, Bouazzaoui SE, Yu H, van Erp N, van Herpen C, Hamberg P, Gelderblom H, Steeghs N, Sleijfer S, van Schaik RHN, Mathijssen RHJ, Koolen SLW. Impact of CYP3A4*22 on pazopanib pharmacokinetics in cancer patients. Clin Pharmacokinet. 2018 Oct 27. doi: 10.1007/s40262-018-0719-5.

Citeer als: Wieringa A. Impact van CYP3A4*22 op pazopanibfarmacokinetiek bij patiënten met kanker. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2019;4:e1676.