

Prof. dr. Ron Mathijssen: kennis kinetiek groeit

# 'Individuele kankerther

“De juiste dosering irinotecan kan per patiënt enorm variëren: van 400 tot 1100 mg”

# apie rijp voor praktijk'

Steeds beter inzicht krijgen in de individuele farmacotherapie bij kanker, dat is waar de jonge hoogleraar Ron Mathijssen voor gaat. In de afgelopen jaren ontdekte hij een aantal persoonlijke kenmerken die de kinetiek van chemotherapeutica beïnvloeden. De kennis hierover dijt steeds verder uit. De kunst is om die in de praktijk toe te passen.

Tekst | Marc de Leeuw

“Uit ons onderzoek bleek dat de juiste dosering irinotecan die een individuele patiënt nodig heeft enorm kan variëren: van 400 tot 1100 mg.” Aan het woord is prof. dr. Ron Mathijssen; internist en oncoloog in het Erasmus MC te Rotterdam. Hij is sinds februari 2013 hoogleraar Geïndividualiseerde Oncologische Farmacotherapie (GOF) aan de Erasmus Universiteit.

Het voorbeeld illustreert hoe belangrijk individueel afgestemde farmacotherapie is. Er zijn veel factoren die de concentratie van een chemotherapeutikum in het bloed bepalen.

Zo spelen omgevingsfactoren als rookgedrag, comedatie en gebruik van alternatieve geneesmiddelen een rol. Dat geldt ook voor intrinsieke factoren zoals leeftijd, orgaanfunctie en obesitas. Verder kunnen genetische eigenschappen de spiegel beïnvloeden, zoals polymorfismen in genen die

coderen voor enzymen en transporteiwitten. Al deze kenmerken samen bepalen dus de effectiviteit én toxiciteit van een middel.

Als hoogleraar GOF is Mathijssen verantwoordelijk voor het onderzoek dat binnen het Erasmus MC plaatsvindt om deze factoren stelselmatig in kaart te brengen. De kennis hierover neemt gestaag toe, maar er is vooral nog veel uit te zoeken.

## Flat fixed doseren

Uit onderzoek dat Mathijssen leidde, bleek dat de juiste dosis van een chemotherapeutikum – irinotecan – per patiënt enorm kan variëren. De tot voor kort gangbare methode om de dosis te berekenen aan de hand van het lichaamsoppervlak, schiet hierbij tekort. “We gingen altijd uit van dosering op grond van de *body surface area* (BSA). Dit was feitelijk de enige wijze van ‘geïndividualiseerde’ farmacotherapie voor de meeste chemothe-

rapeutica. Deze manier van doseren was echter nog nooit gevalideerd. Later bleek helaas dat deze methode niet tot een verkleining van de interindividuele variatie in kinetiek (IIV) leidde. Doseren op geleide van lichaamsoppervlak is dus weinig zinvol. Daar wil je liever vanaf. Dan is er wel een goed alternatief nodig.”

Onderzoek aan het Erasmus richtte zich daarom op andere doseringsmethoden, zoals *flat fixed* dosering. “Patiënten kregen allemaal een gelijke dosering van irinotecan. Uitgangspunt was een dosering van 350 mg/m<sup>2</sup> bij een gemiddeld BSA van 1,8 m<sup>2</sup>. Alle patiënten kregen een *flat fixed* dosis van 600 mg. Het controlecohort kreeg 350 mg/m<sup>2</sup>”, zegt Mathijssen.

Wat bleek? *Flat fixed* doseren vergrootte de IIV niet. Deze wijze van doseren werkte dus niet slechter dan dosering op basis van het lichaamsoppervlak, stelt Mathijssen. “Een duidelijk voordeel was dat berekening van de dosering niet meer nodig was. Met daarbij minder kans op fouten. De verspilling van deze dure medicatie verminderde ook. In de oude situatie gebruikte iedere patiënt één volledige flacon irinotecan. *Flat fixed* doseren was slechts een tussenstap. Vervolgens deden we een prospectieve studie naar allerlei persoonlijke kenmerken waarop irinotecan kan worden gedoseerd.”

Een combinatie van drie kenmerken bleek geschikt om de dosering van irinotecan individueel af te stemmen: een midazolamtest – midazolam dient daarbij als probe voor de CYP3A4-activiteit – in combinatie met gegevens over de leverfunctie en de lichaamslengte. De berekende dosering bleek per patiënt enorm te variëren: van 400 tot 1100 mg per kuur. De soms extreem hoge doseringen bleken toch niet te leiden tot toxiciteit. “Zouden deze personen 350 mg per m<sup>2</sup> gekregen hebben, dan waren ze dus feitelijk onderbehandeld. Wanneer aan de hand van deze drie kenmerken werd gedoseerd, ontwikkelden patiënten veel minder vaak diepe neutropenieën dan bij de klassieke doseerwijze”, zegt Mathijssen.

Dit is een van de zaken die Mathijssen de >

## Ron Mathijssen: internist, oncoloog en klinisch farmacoloog

Prof. dr. Ron Mathijssen is sinds februari 2013 hoogleraar Geïndividualiseerde Oncologische Farmacotherapie aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam. Op 13 september zal hij zijn oratie houden. Mathijssen studeerde in 2008 af als internist in Rotterdam, in 2009 als oncoloog, eveneens binnen het Erasmus MC. Daarnaast is hij sinds 2009 klinisch farmacoloog, na zijn opleiding in het NKI-AvL.

Ron Mathijssen heeft de leiding over het farmacologisch laboratorium van de afdeling Interne Oncologie van het Erasmus MC in Rotterdam en tevens is hij research-coördinator van de sectie Translationele Farmacologie van de afdeling. Zo heeft hij een grote bloedbank opgezet waarin farmacogenetische data van meer dan drieduizend patiënten zijn opgeslagen die een behandeling kregen in het Erasmus MC.

## Dextromethorfan voorspelt kinetiek van tamoxifen

Onderzoek van het Erasmus MC toont aan dat dextromethorfan een geschikte probe is om de endoxifenspiegel (de actieve metaboliet van tamoxifen) te voorspellen.

De kinetiek van tamoxifen hangt samen met de activiteit van het CYP2D6-enzym. Toch is alleen bepaling van een polymorfisme in CYP2D6 waarschijnlijk niet voldoende om de kinetiek en werkzaamheid van tamoxifen bij borstkankerpatiënten te voorspellen. Studies hiernaar tonen tegenstrijdige resultaten. Mogelijk zijn er meer factoren naast de farmacogenetische kenmerken die de kinetiek en effectiviteit van tamoxifen voorspellen. Daarom geeft fenotypering een betrouwbaarder voorspelling van de effectiviteit dan alleen genotypering van CYP2D6.

In de studie van het Erasmus MC kregen veertig vrouwen die tamoxifen gebruikten voor invasieve borstkanker een enkele dosis van dextromethorfan twee uur na inname van tamoxifen. Daarna werden de spiegels van dextromethorfan, tamoxifen en hun respectievelijke metabolieten bepaald. De spiegels van dextromethorfan bleken nauw samen te hangen met die van endoxifen. Daarmee lijkt dextromethorfan een geschikte voorspeller van de kinetiek van tamoxifen. De auteurs merken op dat validatie en vereenvoudiging van deze methode nodig is voordat deze gebruikt kan worden [1].

### Doseren op geleide van lichaamsoppervlak is weinig zinvol. Daar wil je liever vanaf

Mathijssen is namens het Erasmus MC bij dit netwerk betrokken. Het onderzoek dat er plaatsvindt is niet meer gericht op een bepaald tumortype, maar op het geneesmiddel zelf, zegt Mathijssen. “Uitgangspunt is het bereiken van goede spiegels. Om een voorbeeld te noemen: sunitinib wordt gebruikt bij nierkanker, gastro-intestinale kankersoorten en neuro-endocriene tumoren. Voor de farmacokinetiek zal het vaak niet uitmaken om welk tumortype het gaat.”

Binnenkort start een eerste studie binnen dit netwerk, waarbij *therapeutic drug monitoring* (TDM) bij pazopanib zal worden onderzocht. Mathijssen: “TDM is momenteel nog ontzettend onderbelicht bij de systemische therapie van volwassen kankerpatiënten.”

### Spiegel/effectrelatie

Er is nog iets waarover Mathijssen meer wil weten: de spiegel/effectrelatie van oncolytics. “De bloedspiegel is het uitgangspunt bij al het onderzoek dat we doen in het Erasmus MC. Maar idealiter zou je willen weten wat de relatie is tussen de spiegel van een oncolyticum en het daadwerkelijke effect. Dat is ook een onderzoeksdoel, maar daarvoor zijn

heel grote studies nodig.”

Mathijssen noemt het een ‘illusie’ dat die studies er binnenkort komen. “Daarvoor zijn meer samenwerkingsverbanden nodig, en ook meer geld. Voorlopig moeten we ervan uitgaan dat er een samenhang is tussen bloedspiegels en het effect van een middel.”

Dat die relatie er is, bleek bijvoorbeeld bij imatinib. “Bij dit middel geldt een duidelijke *threshold*, een minimale bloedspiegel waaronder dit middel minder effectief is. Onderzoek van ons toonde dat na drie maanden de spiegel van imatinib met 30% was afgenomen. Mogelijk verlaagt dit de werkzaamheid van het middel.”

### Toekomst

Wat betekent de toenemende kennis op het gebied van GOF voor de toekomst? Sterft over twintig jaar inderdaad nog maar 10% van de kankerpatiënten aan de ziekte, zoals het NKI-AVL recent in de media voorspelde? “Zo ver kan ik niet vooruitkijken. Mijns inziens kan niemand dat”, reageert Mathijssen. “Ik denk niet dat we kanker op basis van alleen tumorbiologie helemaal de wereld uit kunnen helpen. Het ideale medicijn voor een bepaalde tumor kan dan wel gekozen zijn, maar wanneer dit niet in de juiste dosering aangeboden wordt, schiet je het doel nog steeds voorbij.”

Zie voor de literatuurreferentie de digitale versie van dit artikel op [pw.nl](http://pw.nl).

> afgelopen jaren op het spoor kwam. Momenteel onderzoekt hij de invloed van de biologische klok op de bloedspiegels van sunitinib en tamoxifen. Mathijssen: “Ons muizenonderzoek toonde aan dat het circadiane ritme daarop invloed had. Op dit moment voeren we klinische studies uit, waarbij we mensen op drie verschillende tijdstippen sunitinib of tamoxifen toedienen. De resultaten daarvan verwachten we in dit najaar.”

### Onderwijs

Bovengenoemde voorbeelden tonen hoe belangrijk het is om farmacotherapie zo nauwkeurig mogelijk af te stemmen op de persoonlijke kenmerken van een kankerpatiënt. De kennis hierover neemt toe. Het zit echter vast op de toepassing van die kennis in de praktijk, stelt Mathijssen. Een cruciaal punt. “Sommige van mijn collega’s missen die farmacologische kennis. Eigenlijk zou elke internist klinisch farmacoloog moeten zijn. Vaak wordt bijvoorbeeld matig rekening gehouden met het effect van comediatie en voeding op de werking van oncolytics. Internist en apotheker zouden de patiënt hierover gezamenlijk moeten informeren.”

Daarom richt hij zich ook op verspreiding van deze kennis via onderwijs. “Medewerkers van de afdeling Interne Oncologie van het Erasmus MC bijvoorbeeld, geven in alle studie jaren oncologisch onderwijs op klinisch farmacologisch gebied aan geneeskundestudenten.”

Bij het onderzoek naar individuele farmacotherapie bij oncologische patiënten werkt het Erasmus MC nauw samen met andere onderzoekscentra. “Een fraai voorbeeld is de recent opgerichte Dutch Pharmacology-Oncology Group (DPOG). Deze doet onderzoek naar diverse oncolytics in zes grote Nederlandse oncologische centra. Apothekers en internist-oncologen van het Erasmus MC, het LUMC in Leiden, het NKI-AvL in Amsterdam, het Slotervaartziekenhuis in Amsterdam, het UMC Groningen en het UMC St Radboud in Nijmegen, werken hierbij nauw samen.”