

Beïnvloedt CYP3A4-remming de steady-statekinetiek van imatinib?

Nielka P. van Erp ^{a*}, Hans Gelderblom ^b, Mats O. Karlsson ^c, Jing Li ^d, Ming Zhao ^d, Jan Ouwerkerk ^b, Johan W. Nortier ^b, Henk-Jan Guchelaar ^a, Sharyn D. Baker ^d en Alex Sparreboom ^e

^a Klinische Farmacie en Toxicologie, Leids Universitair Medisch Centrum.

^b Klinische Oncologie, Leids Universitair Medisch Centrum.

^c Department of Pharmaceutical Biosciences, Uppsala University, Zweden.

^d The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins, Baltimore, Verenigde Staten.

^e Department of Pharmaceutical Sciences, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Verenigde Staten.

* Correspondentie: p.h.van_erp@lumc.nl.

Kernpunten

- Het metabolisme van de tyrosinekinaseremmer imatinib is vooral onderzocht in in-vitro-experimenten en in interactiestudies met een enkele dosis imatinib.
- Imatinib is in staat CYP3A4 te remmen; het enzym dat de belangrijkste bijdrage levert aan de omzetting van imatinib.
- Het metabolisme van imatinib is door deze potente auto-inhibitie mogelijk complexer dan tot dusver is gepresenteerd.
- Geneesmiddelinteractiestudies naar steady-statekinetiek van imatinib kunnen extra inzicht geven in de enzymen die in steady state belangrijk zijn voor het metaboliseren van imatinib.

Imatinib is een tyrosinekinaseremmer. Het middel remt tyrosinekinases van Bcr-Abl, *platelet derived growth factor receptor* (PDGFR) α en β en c-KIT-receptor. Imatinib is initieel geregistreerd voor Philadelphia-chromosoom-positieve chronische myeloïde leukemie en kort daarna voor de behandeling van c-KIT-positieve gemetastaseerde gastro-intestinale stromaceltumoren (GIST's) [1, 2]. De farmacokinetiek van imatinib is bestudeerd bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten met de specifieke tumoren. Imatinib wordt na orale inname goed geabsorbeerd, de biologische beschikbaarheid is >90%. Ongeveer 80% wordt uitgescheiden in de vorm van metabolieten via de feces, wat op een uitgebreid metabolisme duidt [3]. Imatinib wordt vooral gemetaboliseerd door cytochroom P450 (CYP) 3A4 en CYP3A5. In het metabolisme van spelen CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 en CYP2D6 slechts een kleine rol [4]. De belangrijkste metaboliet, CGP74588, heeft in vitro vergelijkbare activiteit als imatinib.

De farmacokinetiek van een enkele dosis imatinib wordt beïnvloed door CYP3A4-inducerende verbindingen (onder andere rifampicine) en CYP3A4-remmers (onder andere ketoconazol) [4, 5]. Opvallend is dat imatinib zelf de klaring van simvastatine remt [6]. Door de prominente rol van CYP3A4 in het metabolisme van imatinib is er

Abstract

No effect demonstrated of CYP3A4 inhibition on imatinib steady-state pharmacokinetics

Objective

To evaluate the effects of ritonavir, a potent inhibitor of CYP3A4, on the steady-state pharmacokinetics of imatinib.

Methods

Imatinib pharmacokinetics was evaluated in cancer patients receiving the drug for at least one month, after which ritonavir (600 mg) was administered daily for three days. Samples were obtained on the day before ritonavir (day 1) and on the third day (day 4). The *in vitro* metabolism of imatinib with or without ritonavir and the effect of imatinib on 1-OH-midazolam formation rate, a probe for CYP3A4 activity, were evaluated with human CYP3A4 and pooled liver microsomes.

Results

In 11 evaluable patients, the geometric mean (95% confidence interval) AUCs of imatinib on days 1 and 4 were 43 (33-55) $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}$ and 41 (32-53) $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}$, respectively ($P = 0.65$). A population analysis performed in NONMEM with a time-dependent covariate confirmed that ritonavir did not influence the clearance or bioavailability of imatinib. *In vitro*, imatinib was metabolized to the active metabolite CGP74588 by CYP3A4 and CYP3A5, and to a lesser extent by CYP2D6. Ritonavir (1 $\mu\text{mol/l}$) completely inhibited CYP3A4-mediated metabolism of imatinib to CGP74588, but inhibited metabolism in microsomes by only 50%. Imatinib significantly inhibited CYP3A4 activity *in vitro*.

Conclusion

At steady-state, imatinib is insensitive to potent CYP3A4 inhibition and relies on alternate elimination pathways. For agents with complex elimination pathways that involve autoinhibition, interaction studies that are performed after a single dose may not be applicable when drugs are chronically administered.

PW Wetenschappelijk Platform 2009;3(5):93-95

Dit artikel is een bewerkte vertaling van: van Erp NP, Gelderblom H, Karlsson MO, Li J, Zhao M, Ouwerkerk J, Nortier JW, Guchelaar HJ, Baker SD, Sparreboom A. Influence of CYP3A4 inhibition on the steady-state pharmacokinetics of imatinib. Clin Cancer Res 2007;13(24):7394-400.

een groot risico op interacties in combinaties met andere geneesmiddelen. De productinformatie van imatinib geeft dan ook een uitgebreide waarschuwing voor eventuele geneesmiddeleninteracties met remmers of inductoren van CYP3A4. Deze waarschuwing is gebaseerd op studies waarbij de invloed van remmers en inductoren is bekeken na één enkele dosis imatinib.

Tabel 1

Farmacokinetische parameters verkregen met niet-compartmentele analyse

Parameter [□]	Dag 1 (imatinib alleen)	Dag 4 (imatinib met ritonavir)	Verhouding dag 4/dag 1 [◇]	p
Imatinib				
C_{max} , $\mu\text{g/ml}$	2,9 (2,3-3,6)	2,5 (1,9-3,2)	0,87 (0,74-1,02)	0,072
AUC, $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}$	43 (33-55)	41 (32-53)	0,97 (0,83-1,12)	0,65
Cl/F, l/h	9,4 (7,3-12,1)	9,7 (7,5-12,5)	1,03 (0,89-1,20)	0,65
CGP74588				
C_{max} , $\mu\text{g/ml}$	0,47 (0,36-0,61)	0,52 (0,41-0,66)	1,05 (0,89-1,23)	0,52
AUC, $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}$	7,2 (5,7-8,9)	9,9 (7,8-12,5)	1,4 (1,2-1,7)	0,0023
CGP74588/imatinib AUC-ratio, %	17 (15-19)	24 (20-29)	1,4 (1,3-1,6)	<0,0001

[□] C_{max} - en AUC-waarden zijn genormaliseerd naar een imatinibdosis van 400 mg.

[◇] Waarden zijn opgegeven als geometrische gemiddelden met hun 95% betrouwbaarheidsinterval; p-waarden zijn verkregen met een gepaarde t-toets.

C_{max} : maximale concentratie; AUC: area under the concentration-time curve; Cl/F: schijnbare orale klaring.

Tot op heden is niet uitgezocht of de interacties ook van invloed zijn op de imatinibplasmaconcentraties bij steady-statekinetiek. Het doel van dit onderzoek is het effect van ritonavir, een potente CYP3A4-remmer, te bestuderen op de farmacokinetiek tijdens chronische blootstelling aan imatinib.

Methoden

In aanmerking voor inclusie kwamen onder andere patiënten met een gemetastaseerde GIST, ouder dan 18 jaar, een WHO-prestatiescore ≤ 2 en minimaal 1 maand imatinibgebruik. De studie is goedgekeurd door de medisch-ethische toetsingscommissie van het Leids Universitair Medisch Centrum. Alle patiënten gaven vooraf informed consent.

Het effect van ritonavir is beoordeeld via een cross-overontwerp gedurende een periode van 5 opeenvolgende dagen. De patiënten gebruikten bij inclusie minimaal 1 maand dagelijks imatinib 400-800 mg. Op dag 2, 3 en 4 kregen de patiënten 30 minuten voor de inname van imatinib 600 mg ritonavir (6 capsules van 100 mg). Op de dagen waarop dat zij ritonavir gebruikten, was de dosis imatinib om veiligheidsredenen gehalveerd. Op dag 1 en op dag 4 zijn gedurende 24 uur bloedmonsters verzameld. Concentraties van imatinib, CGP74588 en ritonavir zijn bepaald met gevalideerde HPLC-UV-methoden. De farmacokinetische parameters zijn initieel bepaald met een niet-compartmentele methode, WinNonlin versie 5.0 (Pharsight). Vervolgens zijn de farmacokinetische parameters geschat met een NONMEM-model (versie VI, Icon Development Solutions).

In supersomen en in gepoolde levermicrosomen (Gentest, BD Biosciences) is vervolgens in vitro de omzetting van imatinib in CGP74588 door verschillende CYP-enzymen en de invloed van ritonavir op deze omzetting bestudeerd. De analyse is gebaseerd op een tweezijdig gepaarde t-toets waarbij p-waarden $< 0,05$ als statistisch significant worden beschouwd.

Resultaten

De studie omvatte 11 patiënten met een voor imatinib gevoelige GIST. Bij deze patiënten werd geen significant effect waargenomen van ritonavir op de blootstelling aan imatinib tijdens steady state (tabel 1). Ritonavir heeft daarentegen wel invloed op de CGP74588-blootstelling. Na toevoeging van ritonavir neemt de naar dosis genormaliseerde AUC van CGP74588 met ongeveer 40% toe (tabel 1). De farmacokinetiek van imatinib wordt het best beschreven met een eencompartimentmodel met eerste-orde-eliminatie en -absorptie. De introductie van de dichotome covariaat ritonavir zorgt niet voor een verbetering van het model, evenmin als de introductie van de concentratie ritonavir. Het ontbreken van een voorspellende rol voor ritonavir in het model laat zien dat de farmacokinetiek van imatinib niet beïnvloed wordt door deze CYP3A4-remmer.

Op dag 4 is tevens de concentratie ritonavir gemeten in de bloedmonsters. C_{max} en AUC van ritonavir zijn $14,7 \pm 6,3 \mu\text{g/ml}$ en $85,3 \pm 23 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}$, wat vergelijkbaar is met eerder gerapporteerde ritonavirspiegels in interactiestudies waarbij ritonavir als remmer van CYP3A4 werd toegepast.

Het aanvullende in-vitro-onderzoek bevestigde dat CYP3A4 en

CYP3A5 imatinib metaboliseren. CYP2D6 en CYP1A2 spelen een ondergeschikte rol in het metabolisme van imatinib. Metabolisme door CYP1A2, CYP2C19 en CYP2C9 is in dit onderzoek niet bevestigd. CGP74588 blijkt een minder geschikt substraat voor cytochroom P450. Bij blootstelling aan gelijke concentraties supersomen wordt CGP74588 aanzienlijk minder gemetaboliseerd dan imatinib. Een opmerkelijke waarneming hierbij is dat ritonavir in een concentratie van 1 µmol/l de omzetting van imatinib via CYP3A4 volledig remt, daar waar in de gepoolde levermicrosomen bij gelijke concentratie ritonavir slechts 50% van de omzetting van imatinib geremd wordt.

Beschouwing

Deze studie toont aan dat acute remming van CYP3A4 door ritonavir geen effect heeft op de steady-stateblootstelling aan imatinib. Dit is opmerkelijk aangezien in eerder onderzoek is aangetoond dat imatinib voornamelijk via CYP3A4 wordt omgezet in CGP74588. Tevens is aangetoond dat gelijktijdige inname van ketoconazol met een eenmalige dosis imatinib resulteert in 40% afname van de schijnbare orale klaring (Cl/F) bij gezonde vrijwilligers [5]. De productinformatie van imatinib raadt het gebruik van CYP3A4-remmers dan ook af. Ketoconazol en ritonavir hebben vergelijkbare CYP3A4-remmende activiteit. Desondanks is in onze studie geen effect van ritonavir op imatinibmetabolisme waargenomen. Uit de aanvullende in-vitro-experimenten komt naar voren dat imatinib door verschillende CYP-enzymen kan worden omgezet. Ook is aangetoond dat ritonavir het metabolisme van imatinib via gepoolde levermicrosomen slechts gedeeltelijk kan remmen, waar ritonavir de omzetting via CYP3A4 volledig kan blokkeren. Er zijn studies verschenen die een complex effect van ritonavir op CYP3A4 laten zien: initiële remming gevolgd door inductie. Er is beschreven dat ritonavir CYP2D6 remt en een inducerend effect heeft op CYP1A4, glucuronosyltransferase, en mogelijk CYP2C9 en CYP2C19, waardoor het netto effect van ritonavir lastig voorspelbaar kan zijn [7]. In onze in-vitrostudie is geen omzetting van imatinib via CYP2C9 en CYP2C19 aangetoond en geringe omzetting via CYP2D6. De afwezigheid van een effect van ritonavir op de farmacokinetiek van imatinib in steady state kan het resultaat zijn van de omzetting van imatinib via een alternatieve metabole route. Verder is bekend dat imatinib zelf ook in staat is CYP3A4 metabolisme te remmen, zoals is aangetoond bij gelijktijdig gebruik van simvastatine. Langdurige blootstelling aan imatinib zou via auto-inhibitie van de primaire metabole route, CYP3A4, een omzetting via andere enzymen nog aannemelijker maken. Extra remming van CYP3A4 door ritonavir is hierdoor mogelijk onbelangrijk bij steady state omdat imatinib in steady-statekinetiek via andere enzymen wordt gemetaboliseerd. Het precieze mechanisme waardoor een effect van ritonavir uitblijft, is in dit onderzoek niet opgehelderd en verdient aanvullende aandacht. De conclusie van dit onderzoek is dat acute remming van CYP3A4

door ritonavir tijdens chronische blootstelling aan imatinib niet resulteert in een klinisch relevante interactie. Deze studie laat zien dat de wijze waarop momenteel interactiestudies worden uitgevoerd voor registratie, wellicht niet adequaat zijn bij geneesmiddelen die dagelijks moeten worden ingenomen. Ook toont deze studie aan dat de waarschuwing voor het gelijktijdige gebruik van CYP3A4-remmers tijdens therapie met imatinib genuanceerd mag worden.

Gebaseerd op de registratielezing van P.H. van Erp.

LITERATUUR

- 1 Cohen MH, Williams G, Johnson JR, et al. Approval summary for imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res* 2002;8:935-42.
- 2 Dagher R, Cohen M, Williams G, et al. Approval summary: imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2002;8:3034-8.
- 3 Peng B, Dutreix C, Mehring G, et al. Absolute bioavailability of imatinib (Glivec) orally versus intravenous infusion. *J Clin Pharmacol* 2004;44:158-62.
- 4 Peng B, Lloyd P, Schran H. Clinical pharmacokinetics of imatinib. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:879-94.
- 5 Gschwind HP, Pfaar U, Waldmeier F, et al. Metabolism and disposition of imatinib mesylate in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos* 2005;33:1503-12.
- 6 O'Brien SG, Meinhardt P, Bond E, et al. Effects of imatinib mesylate (STI571, Glivec) on the pharmacokinetics of simvastatin, a cytochrome p450 3A4 substrate, in patients with chronic myeloid leukaemia. *Br J Cancer* 2003;89:1855-9.
- 7 Hsu A, Granneman GR, Bertz RJ. Ritonavir. Clinical pharmacokinetics and interactions with other anti-HIV agents. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:275-91