

Invloed van roken op farmacokinetiek en toxiciteit van taxanen

Anne-Joy M. de Graan ^{a*}, Walter J. Loos ^a, Lena E. Friberg ^b, Sharyn D. Baker ^c, Jessica M. van der Bol ^a, Leni van Doorn ^a, Erik A.C. Wiemer ^a, Bronno van der Holt ^d, Jaap Verweij ^a en Ron H.J. Mathijssen ^a

^a Afdeling Medische Oncologie, Erasmus MC, Rotterdam.

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

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

^d Unit Trials en Statistiek, Erasmus MC, Rotterdam.

* Correspondentie: adegraan@hotmail.com.

Kernpunten

- Het is bekend dat sigarettenrook een interactie heeft met het metabolisme van diverse oncolytica.
- Rokers die werden behandeld met docetaxel hadden minder graad-4-neutropenie dan niet-rokers.
- Rokers die werden behandeld met paclitaxel hadden minder graad-3/4-leukopenie dan niet-rokers.
- Bij behandeling met paclitaxel was de nadir van leukocyten bij niet-rokers lager dan bij rokers.
- Het roken van sigaretten beïnvloedt de farmacokinetische parameters van docetaxel en paclitaxel niet.

Inleiding

Het roken van tabak is een belangrijke oorzaak van kanker en is gemakkelijk te vermijden [1]. Roken is direct of indirect gerelateerd aan het ontstaan van tien typen tumoren en is verantwoordelijk voor 30% van alle sterfgevallen aan kanker [2]. De hoeveelheid rokers blijft groot ondanks de huidige kennis over de schadelijke effecten van roken. In 2008 rookte 23,5% van de mannen en 18,3% van de vrouwen in de Verenigde Staten [3]. Wereldwijd zijn er meer dan 1,3 miljard rokers en dit aantal stijgt nog steeds [4].

Sigarettenrook bestaat uit verschillende bestanddelen, waaronder polycyclische aromatische koolwaterstoffen. Van deze stoffen is bekend dat ze inductie kunnen veroorzaken van de metaboliserende enzymen van cytochroom P450 (CYP) en sommige isovormen van de familie uridinedifosfaatglucuronosyltransferase (UGT) [5]. Daarom zou roken de farmacokinetiek van verschillende soorten medicatie kunnen beïnvloeden. Het is bekend dat roken het metabolisme van verschillende middelen versnelt (bijvoorbeeld van clozapine, kinine en propranolol). Vooral metabolisme door extrahepatisch gelokaliseerd CYP1A2 en CYP1A1 wordt beïnvloed door sigarettenrook [5-6]. Rokers die clozapine gebruiken hebben bijvoorbeeld een ongeveer 2,5-voudig

ABSTRACT

Influence of smoking on the pharmacokinetics and toxicity profiles of taxane therapy

OBJECTIVE

To examine the effects of smoking on the pharmacokinetics and toxicities of patients treated with docetaxel or paclitaxel. Cigarette smoke is known to interact with the metabolism of several anticancer drugs. It may also affect the incidence and severity of adverse events and the efficacy of chemotherapy.

METHODS

Smoking status, toxicity profiles, and pharmacokinetic parameters (calculated by nonlinear mixed-effect modelling population analysis) were determined in 566 patients (429 non-smokers and 137 smokers) treated with docetaxel or paclitaxel.

RESULTS

Smokers treated with docetaxel showed less grade 4 neutropenia (35% vs. 52%; $P = 0.01$) than non-smokers. Smokers treated with paclitaxel had less grade 3/4 leukopenia than non-smokers (12% vs. 25%; $P = 0.03$), and the white blood cell (WBC) nadir was lower in non-smokers (median $2.7 \times 10^9/L$, range $0.05 \times 10^9/L$ - $11.6 \times 10^9/L$) than in smokers (median $3.3 \times 10^9/L$, range $0.8 \times 10^9/L$ - $10.2 \times 10^9/L$; $P = 0.02$). Of interest, significantly lower WBC counts and absolute neutrophil counts at baseline were seen in non-smoking patients treated with paclitaxel ($P = 0.0001$). Pharmacokinetic parameters were similar in smokers and non-smokers for both taxanes.

CONCLUSION

Cigarette smoking does not alter the pharmacokinetic determinants of docetaxel and paclitaxel. Smokers treated with docetaxel and paclitaxel have less neutropenia and leukopenia, but further research is warranted to elucidate this potential protective effect.

de Graan AJM, Loos WJ, Friberg LE, Baker SD, van der Bol JM, van Doorn L, Wiemer EAC, van der Holt B, Verweij J, Mathijssen RHJ. Invloed van roken op farmacokinetiek en toxiciteit van taxanen. *PW Wetenschappelijk Platform*. 2014;8:a1422.

Dit artikel is een vertaling van: de Graan AJ, Loos WJ, Friberg LE, Baker SD, van der Bol JM, van Doorn L, Wiemer EA, van der Holt B, Verweij J, Mathijssen RH. Influence of smoking on the pharmacokinetics and toxicity profiles of taxane therapy. *Clin Cancer Res*. 2012 aug 15;18(16):4425-32.

lagere serumconcentraties dan niet-rokers, wat op een versnelde klaring wijst [7].

In de recente literatuur wordt gesuggereerd dat roken ook de farmacokinetiek van oncolytica kan beïnvloeden. Rokers die worden behandeld met erlotinib, een middel dat voornamelijk wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 maar ook door CYP1A2, hebben een 2,8-voudig lagere systemische blootstelling aan het middel dan niet-rokers [8].

Verder hebben wij beschreven dat rokers die worden behandeld met irinotecan een 18% hogere klaring hebben dan niet-rokers. Deze prodrug wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 en carboxylesterasen, en de actieve metaboliet SN-38 wordt geglycuronideerd door UGT1A1. De verstoring die roken veroorzaakt in dit complexe metabolisme, leidt tot 40% verlaging van de systemische blootstelling aan SN-38. Het feit dat bij rokers een relatief hogere glycuronidering van SN-38 werd waargenomen, kan worden verklaard door inductie van UGT1A1 [9].

Docetaxel en paclitaxel zijn allebei antimicrotubulaire middelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP3A4. Bij het metabolisme van paclitaxel is ook CYP2C8 betrokken [10, 11]. Deze middelen zijn geregistreerd voor de behandeling van diversen tumortypen, zoals ovarium-, mamma-, prostaat- en niet-kleincellig longcarcinoom [12]. Er bestaat een grote interindividuele variabiliteit in farmacokinetiek, bijwerkingen en effectiviteit van deze taxanen [13, 14]. Dit maakt doseren in het smalle therapeutische venster van deze middelen moeilijk. Patiënten met een lage docetaxelklaring hebben een hoger risico op ernstige toxiciteit zoals mucositis of huidafwijkingen [14, 15]. Een lage paclitaxelklaring geeft voornamelijk een risico op hematologische toxiciteit (voornamelijk neutropenie) en perifere neuropathie [16]. Aan de andere kant hebben patiënten met hogere klaring een verhoogd risico op een suboptimale systemische concentratie van paclitaxel, wat kan leiden tot een verminderd therapeutisch effect. Literatuurgegevens suggereren dat voedings-, genetische en omgevingsfactoren de farmacokinetiek van paclitaxel substantieel kunnen beïnvloeden [17].

Het is nu zaak de vele factoren die deze grote interindividuele verschillen kunnen verklaren, verder te onderzoeken. Uitbreiding van de kennis over factoren die het metabolisme van docetaxel en paclitaxel kunnen beïnvloeden, kan nieuw inzicht geven in de optimale dosering bij een individuele patiënt. Wij hebben daarom in een groot cohort van patiënten met solide tumoren een retrospectieve studie opgezet om de potentiële effecten van roken op farmacokinetiek en hematologische toxiciteit van zowel docetaxel als paclitaxel te bestuderen.

Methoden

Patiënten

Totaal zijn 566 patiënten geïncludeerd in deze retrospectieve analyse. De met docetaxel behandelde patiënten

zijn eerder in zeven verschillende prospectieve farmacokinetische studies geïncludeerd geweest, waarvan er één nog gaande is [18-23]. De met paclitaxel behandelde patiënten zijn eerder behandeld in drie verschillende prospectieve farmacokinetische studies, waarvan er één nog gaande is [24, 25]. De afkapdatum voor deze analyse was augustus 2011.

De gemeenschappelijke inclusiecriteria voor alle bovengenoemde studies waren:

- een histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van een tumor die werd behandeld met docetaxel of paclitaxel;
- leeftijd 18 jaar of ouder;
- *WHO performance score* 0 of 1;
- adequate hematopoëtische, hepatische en renale functies.

Patiënten die potente inductoren of inhibitoren van CYP3A4 gebruikten, werden niet geïncludeerd in deze studies. De medisch-ethische commissie van het Erasmus MC (Rotterdam) keurde alle studies goed en alle geïncludeerde patiënten gaven schriftelijk *informed consent*.

Behandeling

Patiënten die docetaxel gebruikten kregen over het algemeen een dosering tussen 75 en 100 mg/m², afhankelijk van type en combinatie met andere oncolytica. Patiënten die paclitaxel gebruikten kregen over het algemeen een wekelijkse dosering van 90 mg/m² of een driewekelijkse dosering van 175 mg/m². Patiënten die medicatie gebruikten die de farmacokinetiek van docetaxel of paclitaxel kan beïnvloeden, werden geëxcludeerd.

Rookgedrag

Patiënten zijn ingedeeld op grond van het rookgedrag zoals dit in de medische status was vastgelegd op de dag van bloedafname voor farmacokinetisch onderzoek. De patiënten waarvan rookgedrag niet voldoende was vastgelegd in de status, werden geëxcludeerd. Patiënten die gestopt waren met roken binnen vier weken voordat de farmacokinetische bloedafnames plaatsvonden, zijn ook geëxcludeerd om zeker te zijn dat potentiële enzyminductie (of inhibitie) niet meer voorkwam.

Farmacodynamische en farmacokinetische analyse

Toxiciteit is gescoord met behulp van de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, versie 4) van het National Cancer Institute. Patiënten waren evalueerbaar voor de toxiciteitsanalyse indien zij meer dan één kuur ondergaan hadden. Het optreden van toxiciteit van graad 3 of hoger werd gescoord voor iedere patiënt gedurende de gehele behandelingsperiode. Aantallen leukocyten (*white blood cell count*, WBC) en neutrofielen (*absolute neutrophil count*, ANC) zijn ook gescoord voor de start van de taxanetherapie. De nadirs zijn bepaald als laagste leukocyten- en neutrofielenaantallen gedurende alle behandelkuren.

Bloedmonsters voor farmacokinetische analyse van docetaxel of paclitaxel zijn afgenomen gedurende 1-3

Tabel 1 Karakteristieken van met paclitaxel behandelde patiënten

Parameter	Totaal		Niet-rokers		Rokers		P*
Aantal patiënt†	276	(100)	214	(78)	62	(22)	
Geslacht†							
• man	140	(51)	112	(80)	28	(20)	
• vrouw	136	(49)	102	(75)	34	(25)	
Leeftijd (jaren)‡	60	(18-82)	61	(18-82)	57	(26-73)	0,007
Tumortype†							
• eosofagus/gastrisch	118	(43)	91	(77)	7	(23)	
• ovarium	39	(14)	33	(85)	6	(15)	
• mamma	17	(6)	13	(76)	4	(24)	
• cervix	17	(6)	9	(53)	8	(47)	
• endometrium	17	(6)	16	(94)	1	(5,8)	
• long	15	(5)	13	(87)	2	(13)	
• hoofd/hals	11	(4)	7	(64)	4	(36)	
• (A)CUP	10	(4)	6	(60)	4	(40)	
• testis	6	(2)	4	(67)	2	(33)	
• blaas	6	(2)	3	(50)	3	(50)	
• sarcoom	4	(1)	4	(100)	0	(0)	
• melanoom	3	(1)	3	(100)	0	(0)	
• prostaat	3	(1)	3	(100)	0	(0)	
• anders	10	(5)	12	(92)	1	(8)	
Hematologie vóór start behandeling‡							
• trombocyten ($\times 10^9/L$)	283	(65-735)	280	(77-735)	289	(65-643)	0,5
• leukocyten (WBC, $\times 10^9/L$)	7,3	(2,3-24)	7,1	(2,3-24)	9,1	(4,8-19)	0,0001
• neutrofielen (ANC, $\times 10^9/L$)	4,8	(1,2-21)	4,6	(1,2-21)	6,6	(2,1-16)	0,0001
• hemoglobine, mmol/L	8,1	(3,4-11)	8,0	(3,4-11)	8,3	(4,1-10)	0,01

(A)CUP: *adenocarcinoma of unknown primary*; ANC: *absolute neutrophil count*; WBC: *white blood cell count*.

* Statistisch getoetst met tweezijdige Kruskal-Wallis-toets.

† Aantal (percentage).

‡ Mediaan (spreiding).

behandelkuren per patiënt. In de monsters is lithium-heparine gebruikt als anticoagulans. Bij 121 met docetaxel behandelde patiënten en 22 met paclitaxel behandelde patiënten werd uitgebreide monsterring toegepast [18-25]. Bij 169 met docetaxel en 254 met paclitaxel behandelde patiënten werden 4 tot 5 monsters afgenomen tot 24 uur na het einde van de infusie (*limited sampling*-methode) [18-25]. Docetaxel is gekwantificeerd in plasma met behulp van een gevalideerde HPLC-methode met UV-detectie [26] of door een gevalideerde methode voor vloeistofchromatografie met tweevoudige massaspectrometrie (LC/MS-MS) [19, 27]. Paclitaxel werd gekwantificeerd door een HPLC-methode met UV-detectie [28] of door een gevalideerde LC/MS-MS-methode die gebaseerd is op de methode die was ontwikkeld voor docetaxel [19].

Individuele farmacokinetische parameters zijn berekend met software voor niet-lineaire effectmodellering (NON-MEM versie VI en 7; Icon Development Solutions, Leopardstown) en zijn gebaseerd op de plasmawaarden die werden

gemeten op diverse tijdstippen en op eerder ontwikkelde populatiefarmacokinetische modellen voor docetaxel [29] en paclitaxel [13] met populatie-Cremophor-concentraties [30].

Het oplosmiddel van paclitaxel, Cremophor EL, veroorzaakt een verschuiving in de verdeling van paclitaxel in de bloedbaan. Ook zorgt het voor een vermindering van de hoeveelheid ongebonden fractie van paclitaxel in het bloed. Daarom vertoont de totale fractie paclitaxel geen lineaire farmacokinetiek, in tegenstelling tot de ongebonden fractie. Om deze reden is in de analyse klaring van ongebonden paclitaxel gebruikt in plaats van totale klaring [25, 31].

Statistische analyse

Gegevens zijn gepresenteerd als medianen met spreiding, tenzij anders vermeld. De Kruskal-Wallis-toets is gebruikt om het verschil in continue variabelen tussen rokers en niet-rokers te toetsen. De chikwadraattoets is gebruikt om verschil in nominale variabelen en rookgedrag

Tabel 2 Karakteristieken van met docetaxel behandelde patiënten

Parameter	Totaal		Niet-rokers		Rokers		P*
Aantal patiëntent	290	(100)	215	(74)	75	(26)	
Geslacht†							
• man	114	(39)	78	(68)	36	(32)	
• vrouw	176	(61)	137	(78)	39	(22)	
Leeftijd (jaren)‡	55	(18-85)	56	(18-85)	54	(32-75)	0,4
Tumortype†							
• mamma	131	(45)	102	(78)	29	(22)	
• prostaat	34	(12)	26	(76)	8	(24)	
• hoofd/hals	31	(11)	21	(68)	10	(32)	
• melanoom	20	(7)	19	(95)	1	(5)	
• long	18	(6)	10	(56)	8	(44)	
• sarcoom	16	(6)	11	(69)	5	(31)	
• eosofagus	10	(3)	7	(70)	3	(30)	
• (A)CUP	8	(3)	3	(38)	5	(63)	
• gastro-intestinaal	7	(2)	7	(100)	0	(0)	
• blaas	6	(2)	4	(67)	2	(33)	
• cervix	3	(1)	2	(67)	1	(33)	
• anders	6	(2)	3	(50)	3	(50)	
Hematologie vóór start behandeling‡							
• trombocyten ($\times 10^9/L$)	292	(66-930)	289	(66-930)	311	(118-620)	0,4
• leukocyten (WBC, $\times 10^9/L$)	8,6	(2,9-29)	8,4	(2,9-29)	9,2	(3,4-27)	0,4
• neutrofielen (ANC, $\times 10^9/L$)	6,7	(1,7-27)	6,6	(1,7-27)	7,3	(2,1-24)	0,6
• hemoglobine, mmol/L	7,7	(4,4-11)	7,6	(4,4-11)	7,7	(5,8-9,9)	0,2

(A)CUP: *adenocarcinoma of unknown primary*; ANC: *absolute neutrophil count*; WBC: *white blood cell count*.

* Statistisch getoetst met tweezijdige Kruskal-Wallis-toets.

† Aantal (percentage).

‡ Mediaan (spreiding).

met elkaar te vergelijken en een bijbehorende P-waarde te berekenen. Logistische regressie is gebruikt om te corrigeren voor verschillende tumortypen, verschillende doseringen en combinatietherapieën. Een P-waarde van $<0,05$ werd beschouwd als een statistisch significant verschil. Alle statistische analyses zijn verricht met behulp van Stata versie 1.1 (StataCorp, College Station).

Resultaten

Variabelen tijdens start van therapie

Rokers die paclitaxel gebruikten hadden voor de start van therapie significant hogere aantallen leukocyten ($9,1 \times 10^9/L$ versus $7,1 \times 10^9/L$; $P = 0,0001$) en neutrofielen ($6,6 \times 10^9$ versus $4,6 \times 10^9/L$; $P = 0,0001$) dan niet-rokende paclitaxelgebruikers (tabel 1). Rokende gebruikers van docetaxel hadden ook hogere aantallen leukocyten en neutrofielen dan niet-rokers, maar dit verschil was niet significant (tabel 2). Bij zowel de met docetaxel als de met paclitaxel behandelde patiënten waren alle andere demografische karakteristieken vergelijkbaar tussen rokers en

niet-rokers, behalve dat rokers die werden behandeld met paclitaxel jonger waren dan niet-rokers (tabellen 1 en 2).

Rookgedrag en toxiciteit van docetaxel

Gedurende de totale duur van therapie was er significant minder graad-4-neutropenie (neutrofielen $< 0,5 \times 10^9/L$) in de groep rokers dan in de groep niet-rokers (35% versus 52%; $P = 0,01$; tabel 3). Dit effect bleef bestaan na correctie voor verschillende tumortypen, verschillende doseringen en combinatietherapieën (*odds ratio* [OR] 0,48; 95%-betrouwbaarheidsinterval [BI95] 0,26-0,89; $P = 0,02$). De incidentie van neutropene koorts bij de met docetaxel behandelde patiënten was echter gelijk in beide groepen (16% versus 20%; $P = 0,43$; tabel 3). Rokers die werden behandeld met docetaxel hadden ook significant minder graad-3/4-leukopenie (leukocyten $< 2,0 \times 10^9/L$) dan niet-rokers (43% versus 56%; $P = 0,04$; tabel 3; figuur 1). Als gecorrigeerd werd voor verschillende tumortypen, verschillende doseringen en combinatietherapieën bleven rokers nog steeds minder graad-3/4-leukopenie hebben, alhoewel dit resultaat niet meer significant was (OR 0,63; BI95 0,34-1,15; $P = 0,13$).

Tabel 3 Effecten van rookgedrag op toxiciteit van docetaxel en paclitaxel

		Parameter	N*	Totaal	Niet-rokers	Rokers	P	
Docetaxel	WBC	nadir ($\times 10^9/L$)†	213/75	1,8 (0,05-17)	1,73 (0,09-17)	2,5 (0,05-13)	0,5‡	
		verlaging WBC†§	210/75	76 (0-100)	76 (0-98)	73 (0-100)	0,9‡	
		CTC graad 3/4	213/75	152 (53)	120 (56)	32 (43)	0,04¶	
	ANC	nadir ($\times 10^9/L$)†	213/75	0,6 (0,01-15)	0,5 (0,01-15)	0,8 (0,05-12)	0,6‡	
		verlaging ANC†§	211/75	91 (0-100)	92 (0-100)	88 (0-100)	0,8‡	
		CTC graad 3/4	213/75	170 (59)	128 (60)	42 (56)	0,5¶	
	neutropene koorts	CTC graad 4	213/75	137 (48)	111 (52)	26 (35)	0,01¶	
Paclitaxel	WBC	nadir ($\times 10^9/L$)†	213/60	2,7 (0,05-12)	2,7 (0,05-12)	3,3 (0,08-10)	0,02‡	
		verlaging WBC†§	213/60	61 (0-100)	61 (0-100)	63 (5,6-98)	0,3‡	
		CTC graad 3/4	213/60	61 (22)	54 (25)	7 (12)	0,03¶	
	ANC	nadir ($\times 10^9/L$)†	213/60	1,4 (0,05-9,3)	1,3 (0,05-9,3)	1,7 (0,05-7,5)	0,04‡	
		verlaging ANC†§	212/60	69 (0-100)	69 (0-97)	72 (2,6-99)	0,9‡	
		CTC graad 3/4	213/60	101 (37)	85 (40)	16 (27)	0,06¶	
		CTC graad 4	213/60	47 (17)	40 (19)	7 (12)	0,2¶	
		neutropene koorts	CTC graad 3/4	210/59	18 (7)	13 (6)	5 (8)	0,5¶

ANC: absolute neutrophil count; CTC: National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events versie 4; WBC: white blood cell count.

* Aantal patiënten (niet-rokers/rokers).

† Mediaan (spreiding).

‡ Statistisch getoetst met tweezijdige Kruskal-Wallis-toets.

§ Percentage verlaging nadir tot waarde vóór start van therapie.

|| Aantal (percentage).

¶ Statistisch getoetst met chikwadraattoets (variabele categorieën versus rookgedrag).

Tabel 4 Effect van rookgedrag op klaring (L/h) van docetaxel en paclitaxel

	N*	Totaal†	Niet-rokerst	Rokerst	P‡
Docetaxel	215/75	39 (3,6-85)	39 (6,1-85)	39 (3,6-75)	1,0
Paclitaxel (ongebonden)	214/62	457 (138-1037)	450 (157-1037)	463 (138-906)	0,8

* Aantal patiënten (niet-rokers/rokers).

† Klaring (dosis gedeeld door *area under the curve*) weergegeven als mediaan (spreiding).

‡ Statistisch getoetst met tweezijdige Kruskal-Wallis-toets.

Rookgedrag en toxiciteit van paclitaxel

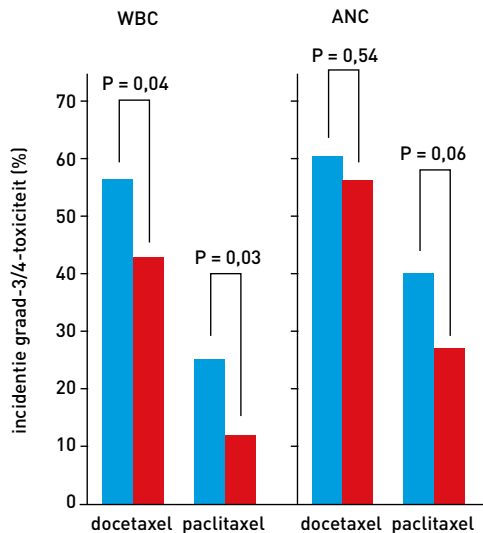
Er was bij rokers significant minder graad-3/4-leukopenie dan bij niet-rokende gebruikers van paclitaxel (12% versus 25%; $P = 0,03$; tabel 3; figuur 1). Dit effect bleef bestaan in een multivariate analyse die gecorrigeerd was voor verschillende tumortypen, verschillende doseringen en combinatietherapieën (OR 0,31; BI95 0,12-0,82; $P = 0,02$). De leukocyten-nadir was ook hoger bij rokers ($3,3 \times 10^9/L$) dan bij niet-rokers ($2,7 \times 10^9/L$; $P = 0,02$). Bij patiënten die werden behandeld met paclitaxel was een trend zichtbaar naar lagere incidentie van graad-3/4-neutropenie (gemeten tijdens de gehele duur van de kuren) bij rokers vergeleken met niet-rokers (27% versus 40%; $P = 0,06$; tabel 3; figuur

1). De neutrofielen-nadir was bij rokers hoger dan bij niet-rokers (1,7 versus $1,3 \times 10^9/L$; $P = 0,04$). De incidentie van neutropene koorts gedurende paclitaxelbehandeling was echter in beiden groepen gelijk (8% versus 6%; $P = 0,5$; tabel 3).

Relatie tussen rookgedrag en farmacokinetiek van taxanen

Er was geen significant verschil in klaring van docetaxel en paclitaxel tussen rokers en niet-rokers. De mediane klaring van docetaxel was 39 L/h bij zowel rokers als niet-rokers. De klaring ongebonden paclitaxel was 463 L/h bij rokers en 450 L/h bij niet-rokers (tabel 4).

Figuur 1 Incidentie van graad-3/4-leukopenie (WBC) en graad-3/4-neutropenie (ANC) tijdens behandeling met docetaxel (n = 288) en paclitaxel (n = 273) bij niet-rokers ■ en rokers ■



Toxiciteit is gescoord aan de hand van de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, versie 4) van het National Cancer Institute. P-waarden zijn berekend met univariate chikwadraattoetsen.

Beschouwing

Dit is de eerste studie naar het effect van roken op bijwerkingen en farmacokinetiek van taxanen in een grote groep patiënten met kanker. Rokende gebruikers van docetaxel of paclitaxel lijken minder neutropenie en leukopenie te hebben dan niet-rokers. Dit kan niet verklaard worden door een verschillende systemische blootstelling aan de middelen, maar misschien wel door significant hogere leukocyten- en neutrofielenaantallen vóór start van de therapie bij paclitaxelgebruikers en een trend naar hogere leukocytenaantallen vóór start van therapie bij docetaxelgebruikers.

Het verschil in leukocyten- en neutrofielenaantallen tussen rokers en niet-rokers vóór de start van de paclitaxeltherapie is consistent met wat in de literatuur gevonden is over gezonde mensen. Het is eerder uitgebreid beschreven dat rokers hogere leukocyten- en neutrofielenaantallen hebben [32-34]. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat wanneer alveolaire macrofagen gestimuleerd worden door sigarettenrook, ze overgaan tot de productie van pro-inflammatoire markers zoals TNF- α , interleukine 1 (IL-1), IL-6, IL-8 en verschillende hematopoëtische groeifactoren (bijvoorbeeld *granulocyte macrophage colony-stimulating factor* [GM-CSF] en *granulocyte colony-stimulating factor* [G-CSF]) [33, 35]. De productie van deze factoren leidt tot verhoogde

proliferatie en vrijkomen van leukocyten in het beenmerg, wat resulteert in een hoger leukocytenaantal [33]. Het is ook bekend dat andere inflammatoire markers, zoals C-reactief proteïne en fibrinogeen, vermeerderd zijn bij gezonde rokers [36]. We kunnen deze resultaten niet onderzoeken omdat deze markers niet gemeten zijn in onze studie.

Het is eerder beschreven dat neutropenie en leukopenie tijdens de duur van de chemotherapie onafhankelijk geassocieerd zijn met verbeterde overleving in verschillende tumortypen [37, 38]. Daarom zouden de hogere leukocyten- en neutrofielenaantallen bij rokers in onze studie kunnen wijzen op een verminderde effectiviteit van de behandeling met taxanen. Hogere neutrofielenaantallen vóór de start van de therapie zijn eerder ook al onafhankelijk geassocieerd met kortere totale overleving en kortere progressievrije overleving [39-40]. Het onderliggende mechanisme hiervan is nog niet opgehelderd. Deze resultaten ondersteunen het belang van stoppen met roken door patiënten met kanker.

Deze studie is ontworpen om het verschil in farmacokinetiek van taxanen te meten tussen rokers en niet-rokers. Daarom zijn patiënten die meer dan vier weken vóór de monsterafname gestopt waren met roken, ingedeeld als niet-rokers. Maar het is bekend dat de hogere leukocytenwaarden bij rokers nog jarenlang kunnen bestaan nadat iemand gestopt is met roken [32, 41]. Dit zou in de toxiciteitsanalyse kunnen leiden tot misclassificatie bij rookgedrag. Wel wordt verwacht dat dit in de praktijk weinig misclassificatie zal geven omdat veel patiënten met kanker doorroken na de diagnose [42] of al gestopt zijn met roken vanwege andere redenen dan het ontdekken van de maligniteit. Deze misclassificatie zou verder alleen maar resulteren in een onderschatting van het effect van roken op het leukocytenaantal vóór de start van de therapie. Ook zou het kunnen zijn dat de niet-rokers die starten met roken nadat de farmacokinetische monsters zijn afgenomen, de resultaten kunnen beïnvloeden omdat niet precies bekend is hoeveel tijd gemoeid is met het ongedaan maken van de inductie van CYP-enzymen. We verwachten echter dat deze groep heel erg klein is.

In een studie door Kanai e.a. [43] met 100 patiënten leek roken de incidentie van ernstige neutropenie tijdens gemcitabinebehandeling te verminderen. Slechts 24% van de rokende patiënten in deze studie (voormalige rokers meegeteld) hadden graad-3/4-neutropenie na behandeling met gemcitabine, terwijl dit bij niet-rokers 56% was. Dit suggereert een beschermend effect van roken op het beenmerg, wat overeenkomt met onze resultaten. Van Erp e.a. vonden geen beschermend effect van roken op hematologische toxiciteit bij patiënten die waren behandeld met imatinib [44]. Een limiterende factor van deze studie was dat imatinib zelden neutropenie veroorzaakt en dat het een kleine studie was waarin maar 15 rokers waren geïncludeerd.

Het is bekend dat stoffen in sigarettenrook potente inductoren zijn van diverse metaboliserende enzymen.

Daardoor zou sigarettenrook de farmacokinetiek en de effectiviteit van sommige medicatie kunnen beïnvloeden. Farmacokinetiek en farmacodynamiek van medicijnen die worden gemetaboliseerd door CYP1A, worden inderdaad beïnvloed door roken [5-7]. Dat roken CYP3A kan induceren is ook gesuggereerd in twee in-vitro-studies [45, 46] en in een kleine klinische studie met kinine (een CYP3A-substraat) [47]. Andere studies hebben dit effect op CYP3A niet kunnen bevestigen [48-50]. Onze groep heeft de effecten van roken op de toxiciteit van irinotecan bestudeerd. Irinotecan heeft een complex metabolisme, waaronder afbraak door CYP3A [9]. In die studie werd een verlaagde incidentie van hematologische toxiciteit gevonden in rokers, net als in onze studie. Deze patiënten, die waren behandeld met monotherapie irinotecan, hadden significant minder graad-3/4-leukopenie en graad-3/4-neutropenie dan niet-rokers. In die studie werd de lagere incidentie van hematologische toxiciteit gedeeltelijk verklaard door het feit dat rokers ook een significant lagere systemische blootstelling aan zowel irinotecan als aan de actieve stof SN-38 hadden. Dit zou mogelijk veroorzaakt kunnen worden door veranderd CYP3A-metabolisme [9]. Maar beïnvloeding door andere mechanismen kan niet worden uitgesloten, bijvoorbeeld ATP-bindende transporters verantwoordelijk voor het transport van irinotecan en metabolieten, of variatie in UGT1A1-activiteit verantwoordelijk voor de glucuronidering van SN-38.

We concluderen dat roken de farmacokinetiek van docetaxel en paclitaxel niet beïnvloedt. Het is daarom onwaarschijnlijk dat roken het CYP3A-metabolisme beïnvloedt. In onze studie vertoonden rokers minder leukopenie en neutropenie dan niet-rokers. Verder onderzoek is nodig naar het onderliggende mechanisme van dit potentieel beschermende effect van roken op hematologische toxiciteit tijdens therapie met taxanen.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Literatuur

- Gotay CC. Behavior and cancer prevention. *J Clin Oncol*. 2005 jan 10;23(2):301-10.
- Cancer facts and figures 2008. Atlanta: American Cancer Society; 2008. www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-029771.pdf. Geraadpleegd 2012 jun 8.
- Early release of selected estimates based on data from the January-June 2008 National Health Interview Survey. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention. www.cdc.gov/nchs/data/nhis/earlyrelease/200812_08.pdf. Geraadpleegd 2012 jun 8.
- Guindon GE, Boisclair D. Past, current and future trends in tobacco use. Washington: The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2003 mrt. www-wds.worldbank.org/external/default/WDSContentServer/WDS/IB/2004/06/07/000265513_20040607175222/Rendered/PDF/292650Guindon1Past10current10whole.pdf. Geraadpleegd 2012 jun 8.
- Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking. An update. *Clin Pharmacokinet*. 1999 jun;36(6):425-38.
- Kroon LA. Drug interactions with smoking. *Am J Health Syst Pharm*. 2007 sep 15;64(18):1917-21.
- van der Weide J, Steijns LS, van Weelden MJ. The effect of smoking and cytochrome P450 CYP1A2 genetic polymorphism on clozapine clearance and dose requirement. *Pharmacogenetics*. 2003 mrt;13(3):169-72.
- Hamilton M, Wolf JL, Rusk J, et al. Effects of smoking on the pharmacokinetics of erlotinib. *Clin Cancer Res*. 2006 apr 1;12(7 Pt 1):2166-71.
- van der Bol JM, Mathijssen RH, Loos WJ, et al. Cigarette smoking and irinotecan treatment: pharmacokinetic interaction and effects on neutropenia. *J Clin Oncol*. 2007 jul 1;25(19):2719-26.
- 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.
- Harris JW, Rahman A, Kim BR, Guengerich FP, Collins JM. Metabolism of taxol by human hepatic microsomes and liver slices: participation of cytochrome P450 3A4 and an unknown P450 enzyme. *Cancer Res*. 1994 aug 1;54(15):4026-35.
- Choy H. Combining taxanes with radiation for solid tumors. *Int J Cancer*. 2000 jun 20;90(3):113-27.
- Henningsson A, Sparreboom A, Sandström M, et al. Population pharmacokinetic modelling of unbound and total plasma concentrations of paclitaxel in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2003 mei;39(8):1105-14.
- 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.
- Bruno R, Vivier N, Veyrat-Follet C, Montay G, Rhodes GR. Population pharmacokinetics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships for docetaxel. *Invest New Drugs*. 2001 mei;19(2):163-9.
- Markman M. Managing taxane toxicities. *Support Care Cancer*. 2003 mrt;11(3):144-7.
- Scripture CD, Sparreboom A, Figg WD. Modulation of cytochrome P450 activity: implications for cancer therapy. *Lancet Oncol*. 2005 okt;6(10):780-9.
- Engels FK, ten Tije AJ, Baker SD, et al. Effect of cytochrome P450 3A4 inhibition on the pharmacokinetics of docetaxel. *Clin Pharmacol Ther*. 2004 mei;75(5):448-54.
- Engels FK, Mathot RA, Loos WJ, van Schaik RH, Verweij J. Influence of high-dose ketoconazole on the pharmacokinetics of docetaxel. *Cancer Biol Ther*. 2006 jul;5(7):833-9.
- Felici A, Loos WJ, Verweij J, et al. A pharmacokinetic interaction study of docetaxel and cisplatin plus or minus 5-fluorouracil in the treatment of patients with recurrent or metastatic solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006 nov;58(5):673-80.
- Pronk LC, Vasey P, Sparreboom A, et al. A phase I and pharmacokinetic study of the combination of capecitabine and docetaxel in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer*. 2000 jul;83(1):22-9.
- ten Tije AJ, Verweij J, Carducci MA, et al. Prospective evaluation of the pharmacokinetics and toxicity profile of docetaxel in the elderly. *J Clin Oncol*. 2005 feb 20;23(6):1070-7.
- Louwerens M, Smorenburg C, Sparreboom A, Loos WJ, Verweij J, de Wit R. Phase I pharmacokinetic and sequence finding study of the combination of docetaxel and methotrexate in patients with solid tumours. *Eur J Cancer*. 2002 mrt;38(4):497-504.
- Smorenburg CH, Sparreboom A, Bontenbal M, Stoter G, Nooter K, Verweij J. Randomized cross-over evaluation of body-surface area-based dosing versus flat-fixed dosing of paclitaxel. *J Clin Oncol*. 2003 jan 15;21(2):197-202.
- van Zuylen L, Karlsson MO, Verweij J, et al. Pharmacokinetic modeling of paclitaxel encapsulation in Cremophor EL micelles. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2001 apr;47(4):309-18.

- 26 Loos WJ, Verweij J, Nooter K, Stoter G, Sparreboom A. Sensitive determination of docetaxel in human plasma by liquid-liquid extraction and reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 1997 jun 6;693(2):437-41.
- 27 Baker SD, Zhao M, He P, Carducci MA, Verweij J, Sparreboom A. Simultaneous analysis of docetaxel and the formulation vehicle polysorbate 80 in human plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Anal Biochem.* 2004 jan 15;324(2):276-84.
- 28 Sparreboom A, de Bruijn P, Nooter K, Loos WJ, Stoter G, Verweij J. Determination of paclitaxel in human plasma using single solvent extraction prior to isocratic reversed-phase high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 1998 jan 23;705(1):159-64.
- 29 Bruno R, Vivier N, Vergniol JC, De Phillips SL, Montay G, Sheiner LB. A population pharmacokinetic model for docetaxel (Taxotere): model building and validation. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1996 apr;24(2):153-72.
- 30 Henningsson A, Sparreboom A, Loos WJ, Verweij J, Silvander M, Karlsson MO. Population pharmacokinetic model for Cremophor EL. In: Abstracts of the Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe [Pamplona, 2005: abstract 770]. Population Approach Group in Europe; 2005 www.page-meeting.org/default.asp?id=26&keuze=abstract-view&goto=abstracts&orderby=type&abstract_id=770. Geraadpleegd 2014 apr 1.
- 31 Sparreboom A, van Zuylen L, Brouwer E, et al. Cremophor EL-mediated alteration of paclitaxel distribution in human blood: clinical pharmacokinetic implications. *Cancer Res.* 1999 apr 1;59(7):1454-7.
- 32 van Tiel E, Peeters PH, Smit HA, et al. Quitting smoking may restore hematological characteristics within five years. *Ann Epidemiol.* 2002 aug;12(6):378-88.
- 33 van Eeden SF, Hogg JC. The response of human bone marrow to chronic cigarette smoking. *Eur Respir J.* 2000 mei;15(5):915-21.
- 34 Terashima T, Wiggs B, English D, Hogg JC, van Eeden SF. The effect of cigarette smoking on the bone marrow. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 mrt;155(3):1021-6.
- 35 Francus T, Romano PM, Manzo G, Fonacier L, Arango N, Szabo P. IL-1, IL-6, and PDGF mRNA expression in alveolar cells following stimulation with a tobacco-derived antigen. *Cell Immunol.* 1992 nov;145(1):156-74.
- 36 Geffken DF, Cushman M, Burke GL, Polak JF, Sakkinen PA, Tracy RP. Association between physical activity and markers of inflammation in a healthy elderly population. *Am J Epidemiol.* 2001 feb 1;153(3):242-50.
- 37 Shitara K, Matsuo K, Oze I, et al. Meta-analysis of neutropenia or leukopenia as a prognostic factor in patients with malignant disease undergoing chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011 aug;68(2):301-7.
- 38 Kishida Y, Kawahara M, Teramukai S, et al. Chemotherapy-induced neutropenia as a prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: results from Japan Multinational Trial Organization LC00-03. *Br J Cancer.* 2009 nov 3;101(9):1537-42.
- 39 Teramukai S, Kitano T, Kishida Y, et al. Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03. *Eur J Cancer.* 2009 jul;45(11):1950-8.
- 40 Schmidt H, Suci S, Punt CJ, et al. Pretreatment levels of peripheral neutrophils and leukocytes as independent predictors of overall survival in patients with American Joint Committee on Cancer stage IV melanoma: results of the EORTC 18951 Biochemotherapy Trial. *J Clin Oncol.* 2007 apr 20;25(12):1562-9.
- 41 Petitti DB, Kipp H. The leukocyte count: associations with intensity of smoking and persistence of effect after quitting. *Am J Epidemiol.* 1986 jan;123(1):89-95.
- 42 Gritz ER. Smoking and smoking cessation in cancer patients. *Br J Addict.* 1991 mei;86(5):549-54.
- 43 Kanai M, Morita S, Matsumoto S, et al. A history of smoking is inversely correlated with the incidence of gemcitabine-induced neutropenia. *Ann Oncol.* 2009 aug;20(8):1397-401.
- 44 van Erp N, Gelderblom H, van Glabbeke M, et al. Effect of cigarette smoking on imatinib in patients in the soft tissue and bone sarcoma group of the EORTC. *Clin Cancer Res.* 2008 dec 15;14(24):8308-13.
- 45 Lamba V, Yasuda K, Lamba JK, et al. PXR (NR1I2): splice variants in human tissues, including brain, and identification of neurosteroids and nicotine as PXR activators. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004 sep 15;199(3):251-65.
- 46 Lee MR, Kim YJ, Hwang DY, et al. An in vitro bioassay for xenobiotics using the SXR-driven human CYP3A4/lacZ reporter gene. *Int J Toxicol.* 2003 mei-jun;22(3):207-13.
- 47 Wanwimolruk S, Wong SM, Coville PF, Viriyayudhakorn S, Thitiarchakul S. Cigarette smoking enhances the elimination of quinine. *Br J Clin Pharmacol.* 1993 dec;36(6):610-4.
- 48 He P, Court MH, Greenblatt DJ, von Moltke LL. Factors influencing midazolam hydroxylation activity in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos.* 2006 jul;34(7):1198-207.
- 49 Fogue ST, Patterson BE, Bedding AW, et al. Tadalafil pharmacokinetics in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2006 mrt;61(3):280-8.
- 50 DeVane CL, Nemeroff CB. Clinical pharmacokinetics of quetiapine: an atypical antipsychotic. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40(7):509-22.