

Post-marketing volgen van tyrosinekinaseremmers is van buitengewoon belang

Gebruik TKI's kan leiden tot milde en fatale bijwerkingen

De groep van tyrosinekinaseremmers (TKI's) blijft zich uitbreiden met zowel nieuwe middelen als nieuwe indicaties voor middelen die al langer op de markt zijn. Het is belangrijk deze ontwikkelingen nauwkeurig te monitoren en bijwerkingen te melden, benadrukt Bijwerkingencentrum Lareb. Het centrum ontving tot dusver 420 meldingen over 799 bijwerkingen bij gebruik van TKI's.

22

Pharm weekbl 9 november 2018; 153-45

Auteurs **E. K. Alting**
en **N. Jessurun**

Tyrosinekinases zijn enzymen die een belangrijke rol spelen in verschillende biologische processen zoals groei, differentiatie, metabolisme en apoptose van cellen. Tyrosinekinases zijn belangrijke mediators in de signaaltransductie binnen een cel. Er zijn twee groepen tyrosinekinases: receptorgebonden tyrosinekinases (bijvoorbeeld Endothelial Growth Factor Receptor, EGFR) en niet-receptorgebonden tyrosinekinases (bijvoorbeeld Abelson tyrosinekinase en Janus kinase) [1]. Tyrosinekinaseremmers (TKI's) binden aan deze enzymen. Hiermee wordt de fosforylering van eiwitten door tyrosinekinases geremd of geblokkeerd. Doordat tyrosinekinases wijdverspreid in het lichaam aanwezig zijn en veel verschillende rollen in organen hebben, zorgt de remming van deze eiwitten naast positieve effecten ook voor negatieve effecten. De meeste bijwerkingen kunnen verklaard worden aan de hand van de farmacologische werking van de middelen, zoals infecties door een verlaging van het aantal witte bloedcellen bij behandeling van bijvoorbeeld leukemie.

Farmacologisch te verklaren

Een voorbeeld van een niet-ernstige bijwerking is een acneïforme eruptie, een huidreactie bij EGFR-remmers zoals erlotinib en gefitinib. Deze is dosisafhankelijk en komt in meer of mindere mate voor bij alle EGFR-remmers, doordat EGFR-sig-naal-transductie een rol speelt bij de normale

differentiatie van de huid en de talg- en zweetklieren [4-5]. De bijwerkingen van TKI's die op het EGFR aangrijpen zijn in het algemeen mild tot matig van ernst en leiden zelden tot staken van de behandeling. De bijwerkingen zijn beheersbaar en wanneer ze goed worden behandeld, kunnen onnodige dosisverlagingen en therapiestakingen voorkomen worden [6].

Het voordeel van farmacologisch te verklaren bijwerkingen is dat met een dosisreductie de bijwerking verholpen kan worden. Echter,

Top 10 TKI-bijwerkingen

bijwerking	aantal meldingen
diarree	23
vermoeidheid	17
huiduitslag	15
pneumonitis	12
trombocytopenie	12
koorts	12
hartfalen	12
interstitiële longziekte	11
febriele neutropenie	11
acneïforme dermatitis	10

TOP 10 VAN GEMELDE BIJWERKINGEN VAN TKI'S BIJ HET BIJWERKINGENCENTRUM LAREB [19].

het optreden van deze *on target*-bijwerkingen kan een indicatie zijn dat klinisch wenselijk effect optreedt, een effectieve inhibitie van de corresponderende ligand-mediator, welke gelinkt is aan de oncogenese. Patiënten met deze bijwerkingen ondervinden dan een betere effectiviteit van de therapie dan patiënten zonder deze bijwerkingen [7].

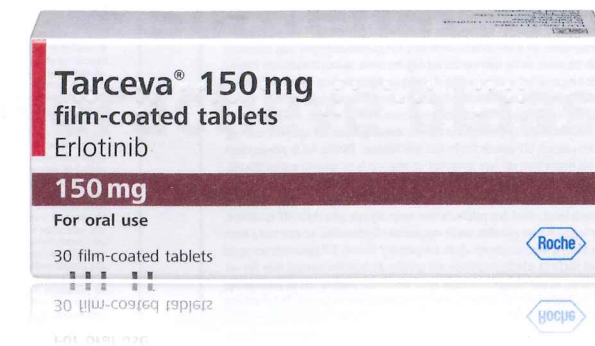
TKI's geven ook bijwerkingen die niet vanuit de farmacologische werking te verklaren lijken. Voorbeelden hiervan zijn de door TKI's-geïnduceerde levertoxiciteit en de door TKI's-geïnduceerde interstitiële longziekten. Een mogelijke oorzaak van deze bijwerkingen, naast bijvoorbeeld inhibitie van de *bile salt export pump* (BSEP) bij gebruik van lapatinib, is de metabolisatie van het geneesmiddel naar reactieve metabolieten (zogenoemde bioactivatie) die directe celschade kunnen veroorzaken in de lever, of door binding aan bijvoorbeeld eiwitten een immunologische reactie kunnen uitlokken [8-9].

Ook voor het optreden van interstitiële longziekte door erlotinib en gefitinib is geopperd dat de schade mede ontstaat door overmatige productie van reactieve metabolieten, die schadelijk zijn voor cellen en celmembranen in de longen [10-11].

Post-marketing

Ook in de post-marketing fase komt nieuwe informatie over bijwerkingen door TKI's aan het licht. In 2016 is middels een Direct Healthcare Professional Communication (DHCP) om alertheid gevraagd bij het gebruik van TKI's die werken via BCR-abl-gen (een fusie-eiwit van het *break point cluster*-gen en het Abelson tyrosinekinase-gen), waaronder imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib en ponatinib, bij patiënten die hepatitis B hebben gehad. Bij deze patiënten zou de infectie opnieuw kunnen opspelen [12].

Andere DHCP's betroffen informatie over reeds bekende bijwerkingen, zoals rabdomyolyse en bloedingen met daarbij nieuwe adviezen over doseringsaanpassingen bij gebruik van cobimetinib (Cotellic). Ook werd gewaarschuwd voor radiotoxiciteit bij behandeling met vemurafenib (Zelboraf). Er zijn ernstige bijwerkingen, waaronder fatale, gemeld bij volwassenen die radio-



DE BIJWERKINGEN VAN TKI'S DIE OP HET EGFR AANGRIJPEN, ZOALS ERLOTINIB EN GEFITINIB, ZIJN IN HET ALGEMEEN MILD TOT MATIG VAN ERNST EN LEIDEN ZELDEN TOT STAKEN VAN DE BEHANDELING.

therapie kregen voor, tijdens of na behandeling met vemurafenib [13-15].

Omdat sommige TKI's slechts door een klein aantal patiënten zijn getest of versneld op de markt zijn gekomen onder *conditional approval*, zoals bosutinib en crizotinib, is het post-marketing volgen van deze middelen buitengewoon van belang [16]. Dat geldt ook voor het melden van bijwerkingen van deze middelen. Daarnaast staan veel TKI's onder aanvullende monitoring (de zogenaamde *black triangle*-geneesmiddelen), waarbij tevens het verzoek geldt bijwerkingen zo veel mogelijk te melden [17]. ■

Kim Alting, apotheker, en Naomi Jessurun, ziekenhuis-apotheker en klinisch farmacoloog, zijn beiden werkzaam bij Bijwerkingencentrum Lareb.

Zie voor de literatuurreferenties: pw.nl.

224 keer melding ernstige bijwerking(en)

De Lareb-database bevatte op 5 oktober 2018 420 meldingen over in totaal 799 bijwerkingen bij gebruik van TKI's. 55 van deze meldingen zijn gedaan door patiënten, 379 door een zorgverlener (waarvan 59 door een apotheker) en van twee meldingen is de achtergrond van de melder onbekend [18]. 224 betrof het één of meerdere ernstige bijwerkingen. Dat wil zeggen dat de bijwerkingen levensbedreigend waren of hebben geleid tot overlijden, (verlenging van) ziekenhuisopname, invalidatie/blijvende arbeidsongeschiktheid of congenitale afwijkingen, en overige ernstige gevolgen hadden volgens de CIOMS-criteria. De overige 196 meldingen betroffen één of meerdere niet-ernstige bijwerkingen, zoals diarree.

**SOMMIGE
TKI'S ZIJN
SLECHTS
DOOR EEN
KLEIN AANTAL
PATIËNTEN
GETEST**

23

Pharm weekbl 9 november 2018; 153-45