



ENKELE NIEUWE GENEESMIDDELEN 2011

**ABIRATERON ACETAAT – ZYTIGA®
PROSTAATKANKER**

**USTEKINUMAB – STELARA®
PSORIASIS**

**PROF. DR. A. HAEMERS
MEDICINALE CHEMIE
UNIVERSITEIT ANTWERPEN**

ABIRATERON ACETAAT – ZYTIGA® PROSTAATKANKER



❖ Meest frequente kanker bij mannen: 27%

❖ 3^{de} Oorzaak kankersterfte: 9,3%

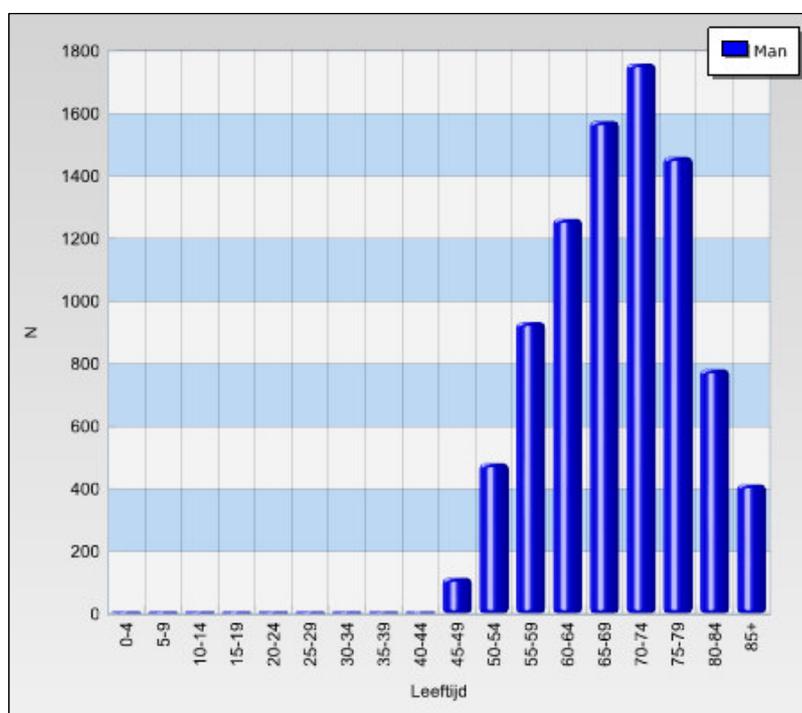
❖ Erfelijke factoren bij 10%
maar 40 % bij jong gediagnosticeerde prostaatkanker

❖ Raciale verschillen

❖ Omgevingsfactoren?
Voeding?

Rol inflammatie en oxydatie

Gegevens uit België in 2008



DIAGNOSES

Totaal: 8810
 Vlaanderen: 5796
 Brussel: 629
 Wallonië: 2385

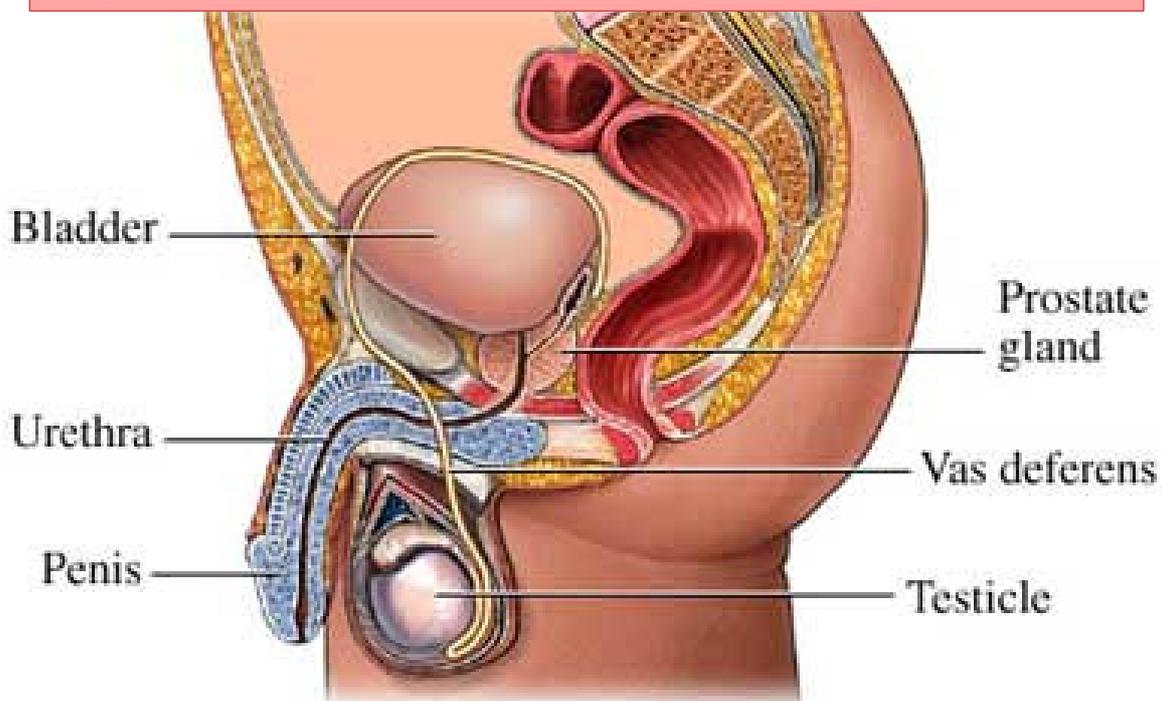
OVERLIJDENS

Totaal: 1410
 Vlaanderen: 831
 Brussel: 121
 Wallonië: 458

http://kankerregister.nettools.be/default.aspx?url=p_130.htm
http://kankerregister.nettools.be/media/docs/StK_publicatie.pdf

ANDROGEEN GEVOELIGE TUMOR

Testosteron en dihydrotestosteron activeren de proliferatie, differentiatie en apoptose van prostaatcellen



DIAGNOSE

PROSTAAT SPECIFIEK ANTIGEN (PSA)

- ❖ Serine protease
- ❖ Uit epitheelcellen (maligne en normale)
- ❖ Stijgt vanaf 55 jaar – hypertrofie van prostaat
- ❖ Stijgt bij prostatitis, BPH en prostaatkanker
- ❖ Grens: 4 ng/l
- ❖ Gedeeltelijk gebonden aan α 1-chymotrypsine – hoe minder gebonden, hoe gunstiger (>25%)
- ❖ Snelheid stijging belangrijk (“doubling time”)
- ❖ Verhouding tot prostaatvolume belangrijk
- ❖ **Risico: overdiagnose - dikwijls lage maligniteit met beperkte klinische relevantie**

RECTAAL ONDERZOEK

UROLOGISCHE SYMPTOMEN
Obstructie – incontinentie.....

Staging

T1, 2, 3, 4 (lokalisering)

N (lymfeknopen)

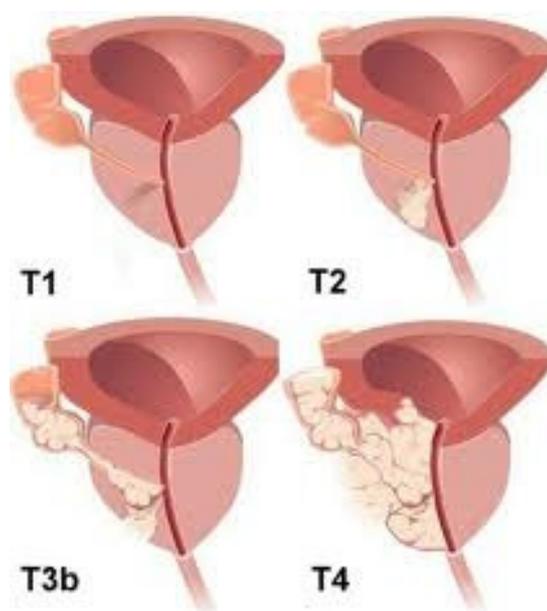
M (metastasen)

Gleeser (weefsel)

Klasse I, II, III, IV



BEHANDELING



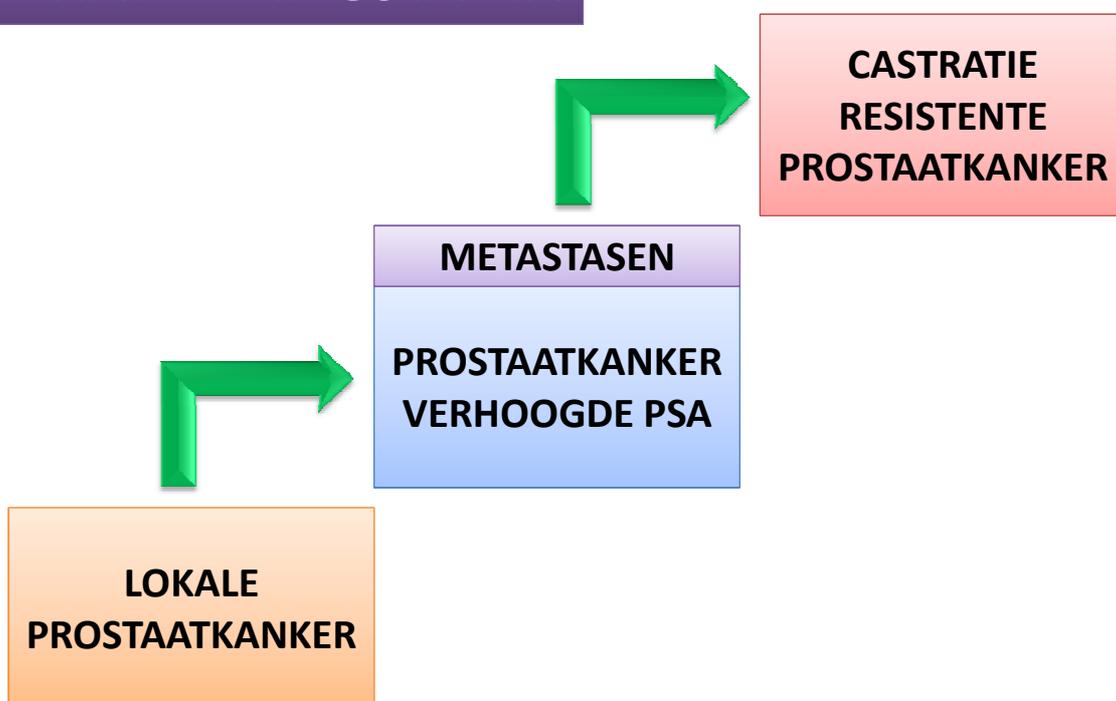
95 tot 99 %: lokaal bij diagnose

Zeer trage tot zeer snelle evolutie

**❖ Bij slechts 1 op 8 mannen met
prostaatkanker is de tumor
de oorzaak van overlijden**

**❖ Bij > 80 jarigen:
70% met maligne hyperplasie**

BEHANDELINGSTADIA



1. LOKALE PROSTAATKANKER:

- ❖ Radikale prostatectomie
- ❖ Bestraling (extern)
- ❖ Brachytherapie (radioactief implantaat)
- ❖ Cryotherapie



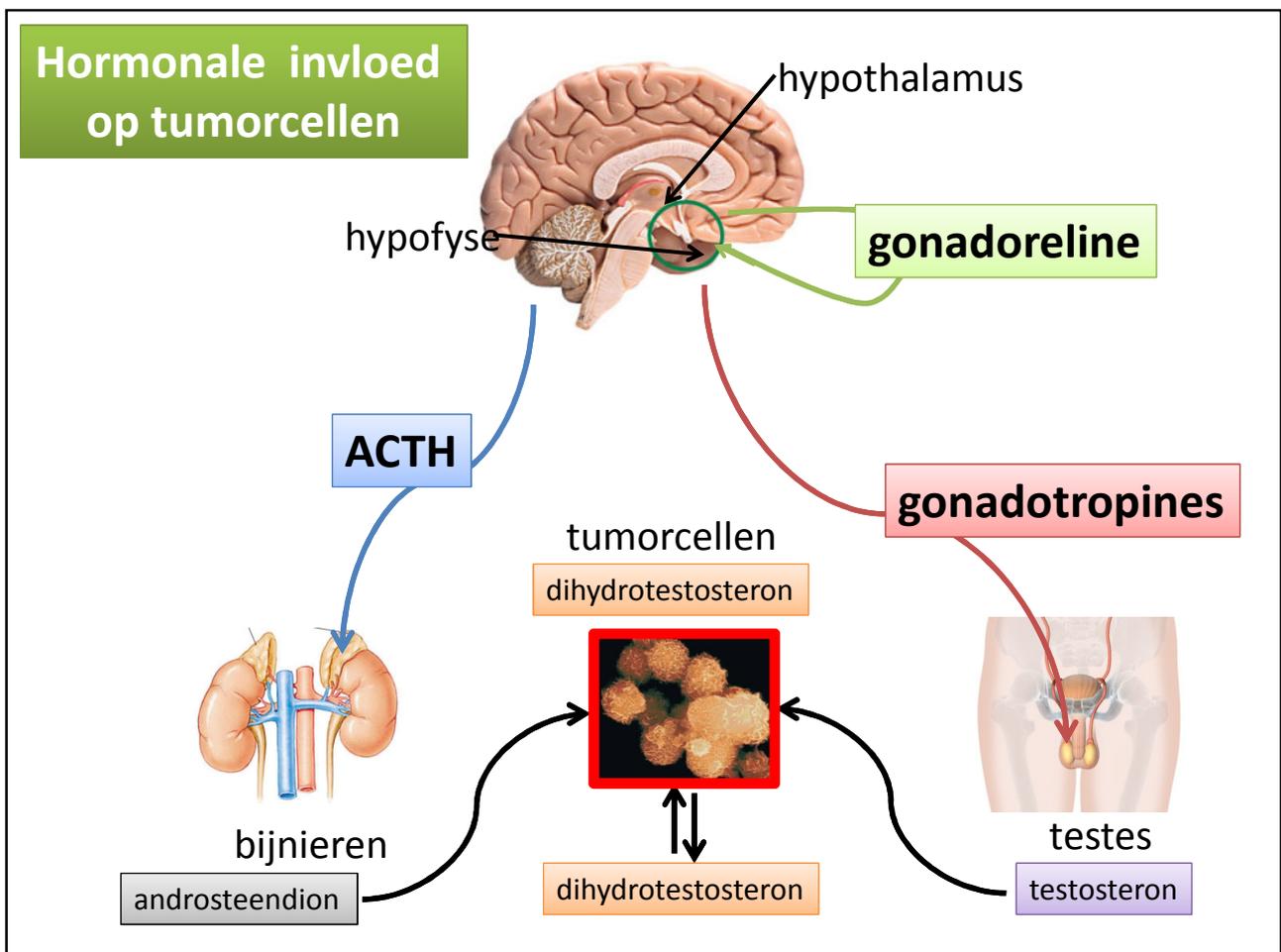
2. ZO STIJGING PSA

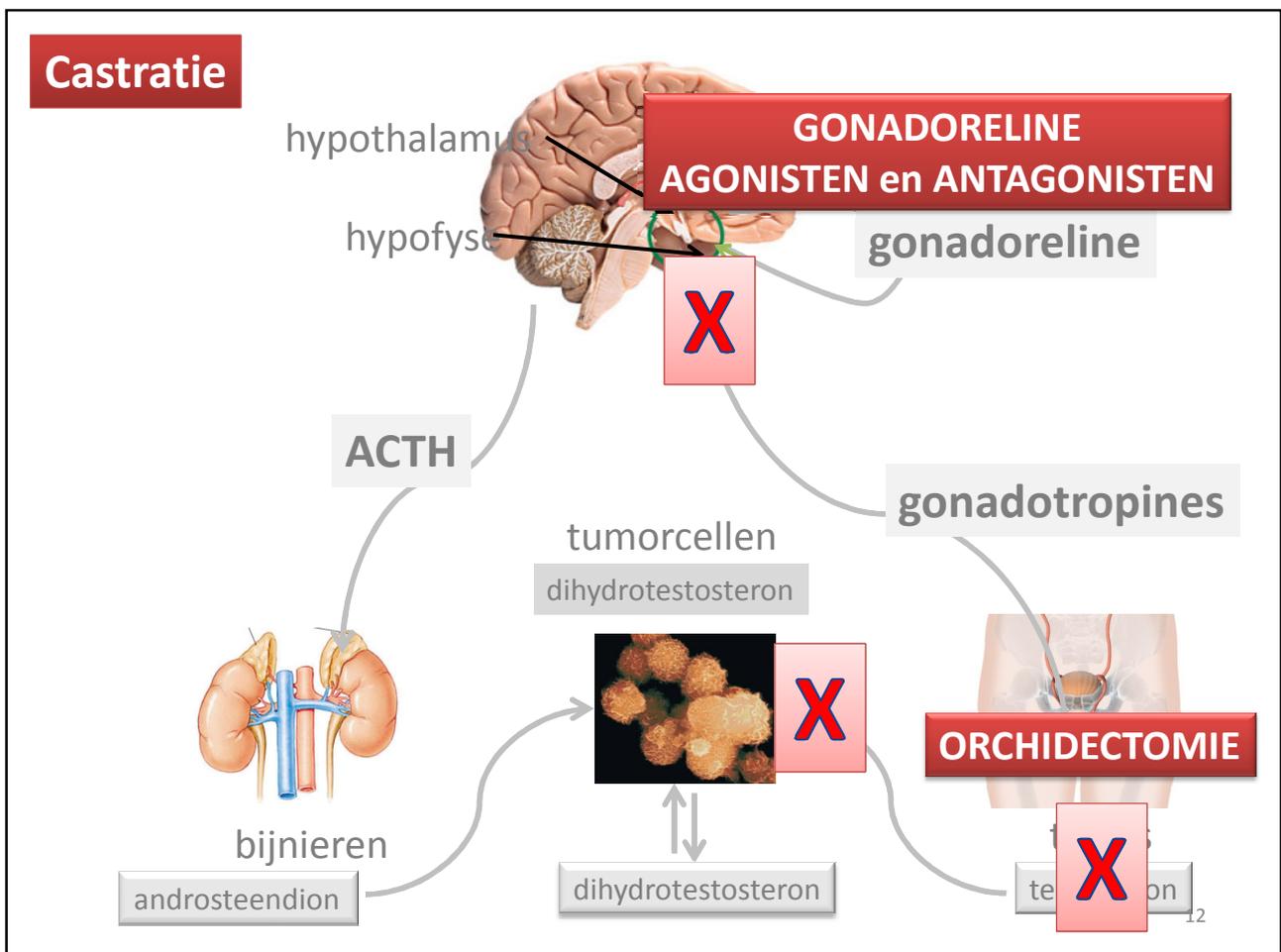


Subklinisch: metastasen – Klinisch na verloop van jaren



UITSCHAKELING ANDROGEEN STIMULATIE





GONADORELINE (SUPER)AGONISTEN

Geen pulsatieve receptoractivatie



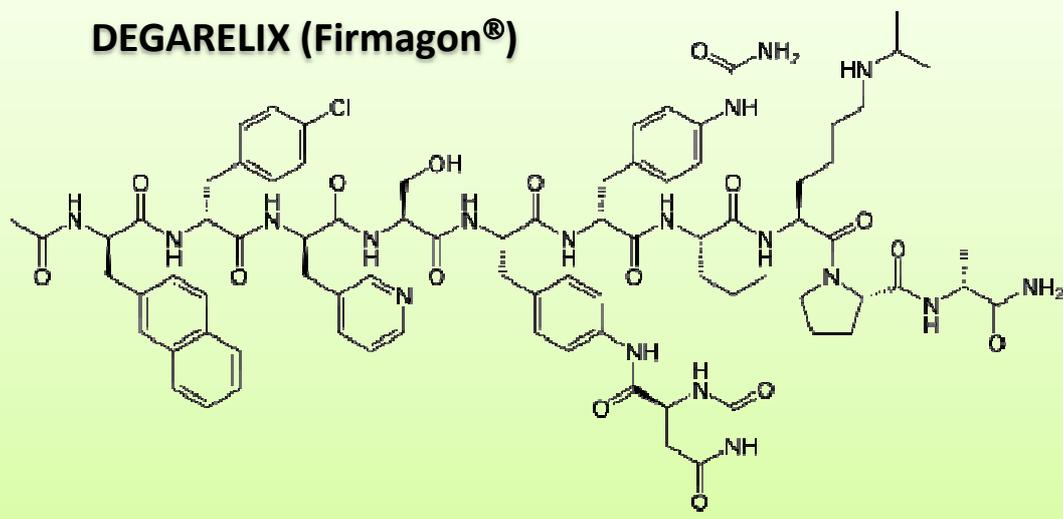
ANTAGONISTEN

**GOSERELINE (ZOLADEX®), LEUPRORELINE (LUCRIN®),
TRIPTORELINE (DECAPEPTYL®, GONAPEPTYL®)**

GONADORELINE ANTAGONISTEN

DEGARELIX (Firmagon®)

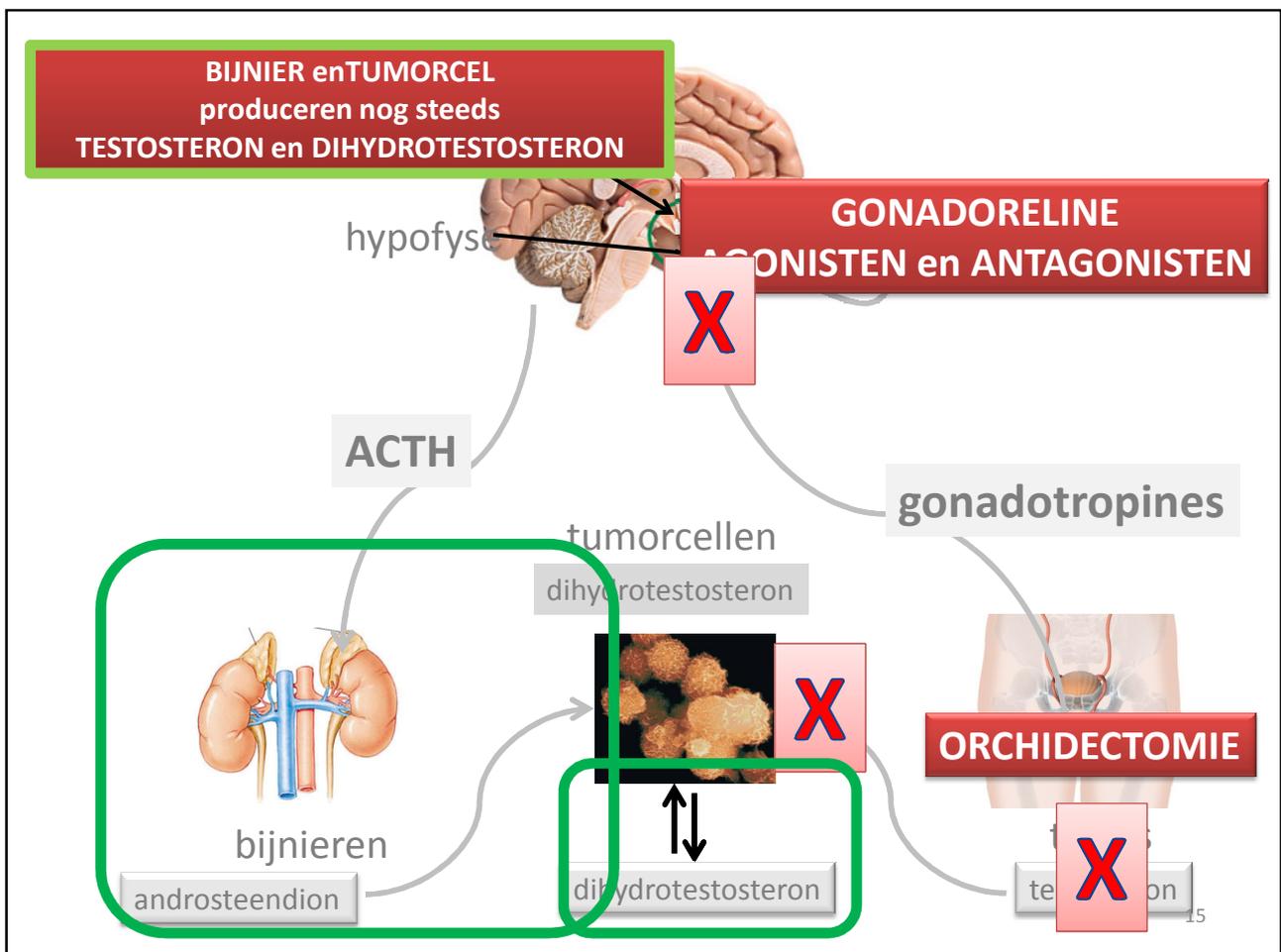
DEGARELIX (Firmagon®)

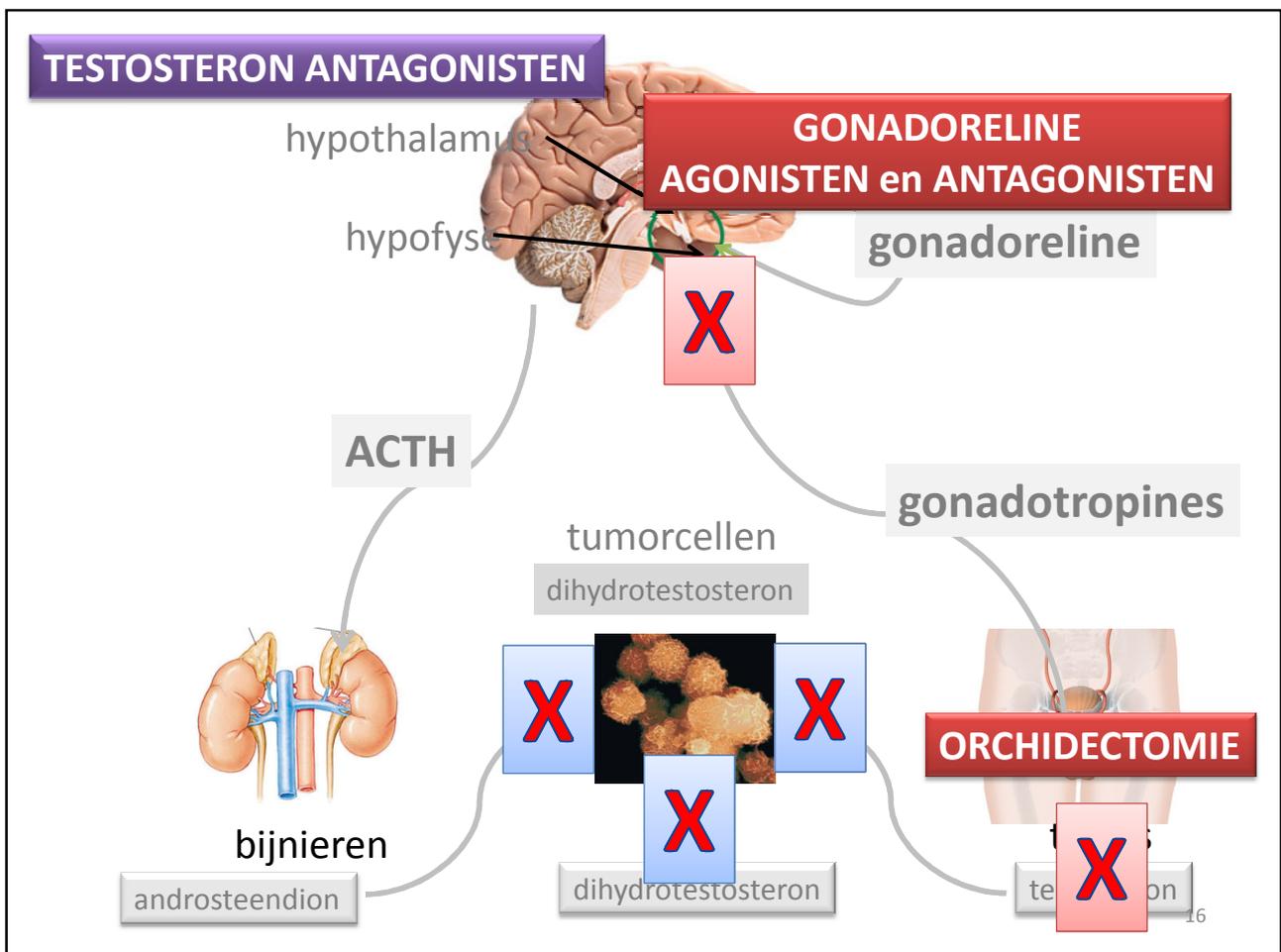


VERGELIJKING MET GONADORELINE (SUPER)AGONISTEN

- ❖ Structureel niet verwant
- ❖ Zelfde effect op testosteronspiegel en PSA
- ❖ Zelfde nevenwerkingsprofiel
- ❖ Langetermijn effect op overleving: degarelix beter ???
- ❖ Geen initiële stimulatie – geen combinatie met androgeen antagonist

14





TESTOSTERON ANTAGONISTEN

❖ **CYPROTERONE ACETAAT (Androcur[®],...)**
Progesteronderivaat
met
anti-androgene en antigonadotrope eigenschappen

❖ **FLUTAMIDE (Eulexin[®],...), BICALUTAMIDE (Casodex[®],...)**
Anti-androgene nitroanilides

MAAR



**SLECHTS KORTSTONDIGE VERBETERING
AANHOUDENDE STIMULATIE VAN DE TUMORGROEI**

**TESTOSTERON ANTAGONISTEN BEZITTEN
BEPERKINGEN**

In monotherapie: mindere resultaten i.v.m. castratie

- ❖ **Bezitten een lagere affiniteit voor androgeen receptoren dan testosteron en dihydrotestosteron**

- ❖ **Worden agonisten door mutatie van de androgeenreceptoren (bij 15-30% van de patiënten)**

- ❖ **De expressie van androgeen receptoren stijgt**

- ❖ **Receptoren worden actief zonder stimulatie**

**Toepassing: "Androgen withdrawal"
Effect bij 15% van de patiënten**

❖ Intermittente therapie

❖ Combinatie castratie en testosteron antagonisten

>90% reageert uitstekend

MAAR

Na verloop van tijd: 1 à 3 jaar



PSA STIJGT

Metastasen (bot) en symptomen:

CASTRATIE RESISTENTE PROSTAATKANKER



❖ **ANDROGEENUITSCHAKELING VERSTERKEN**

❖ **MITOXANTRON**(Xantrosin[®], ...): palliatief

❖ **DOCETAXEL**(Taxoteer[®]) : palliatief en beperkte overleving
(met prednisolone)



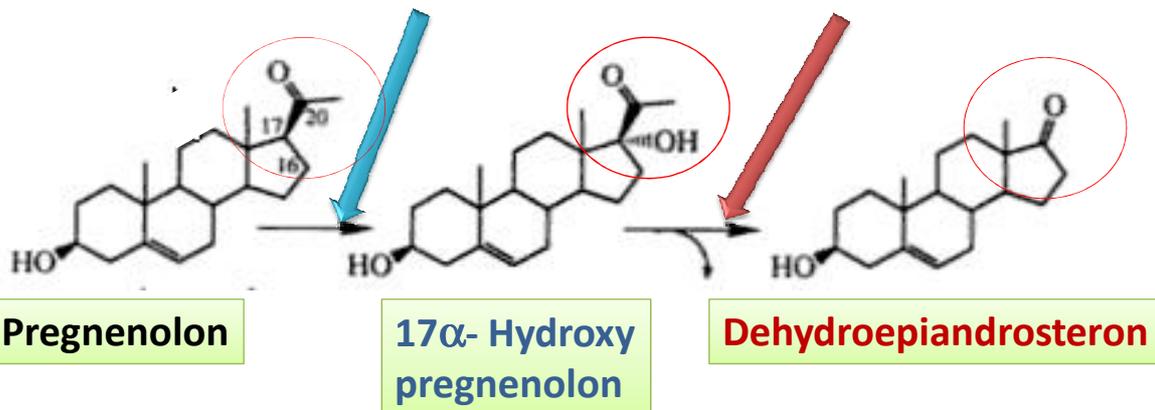
ABIRATERON ACETAAT – ZYTIGA[®]
INHIBITOR
VAN DE TESTOSTERON BIOSYNTHESE
CytochroomP450c17 inhibitor
(Ketoconazol)

21

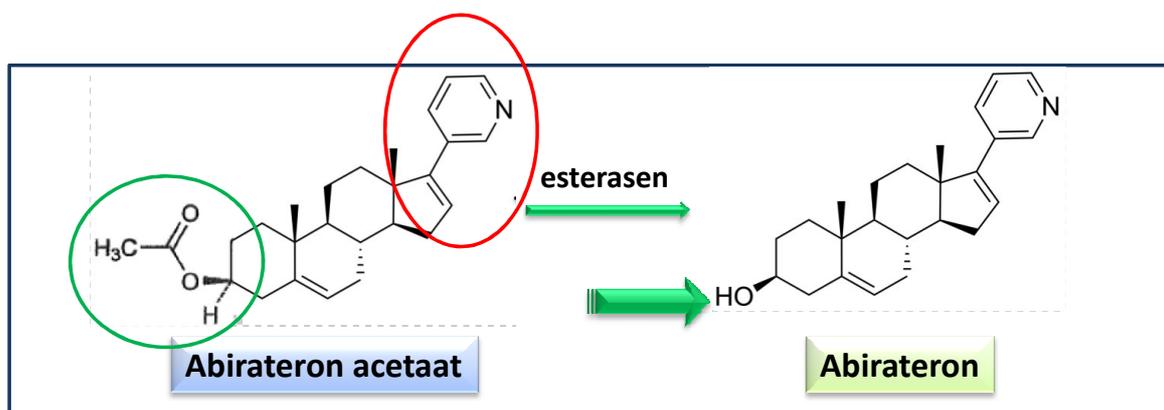
CYPc 17 heeft een dubbele activiteit

CYP17- α -Hydroxylase

CYP17-C17-20 Lyase

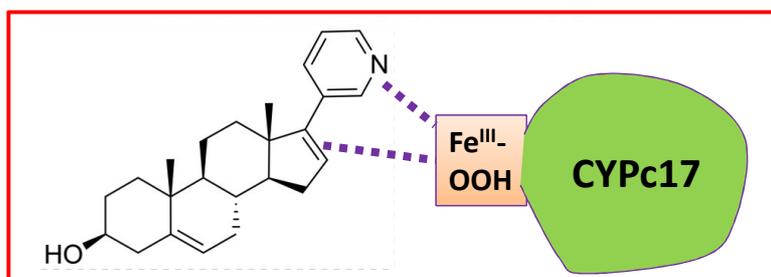
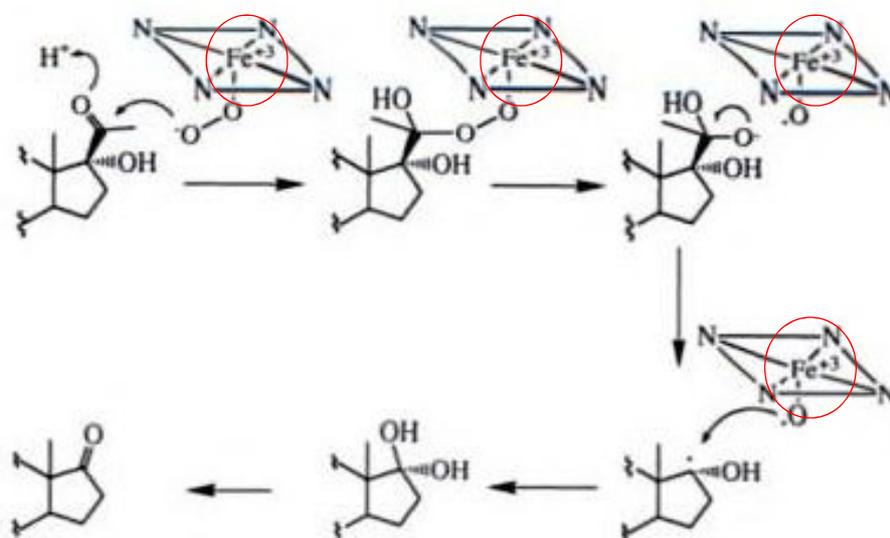


ABIRATERON ACETAAT – ZYTIGA®
ester pro-drug van abirateron



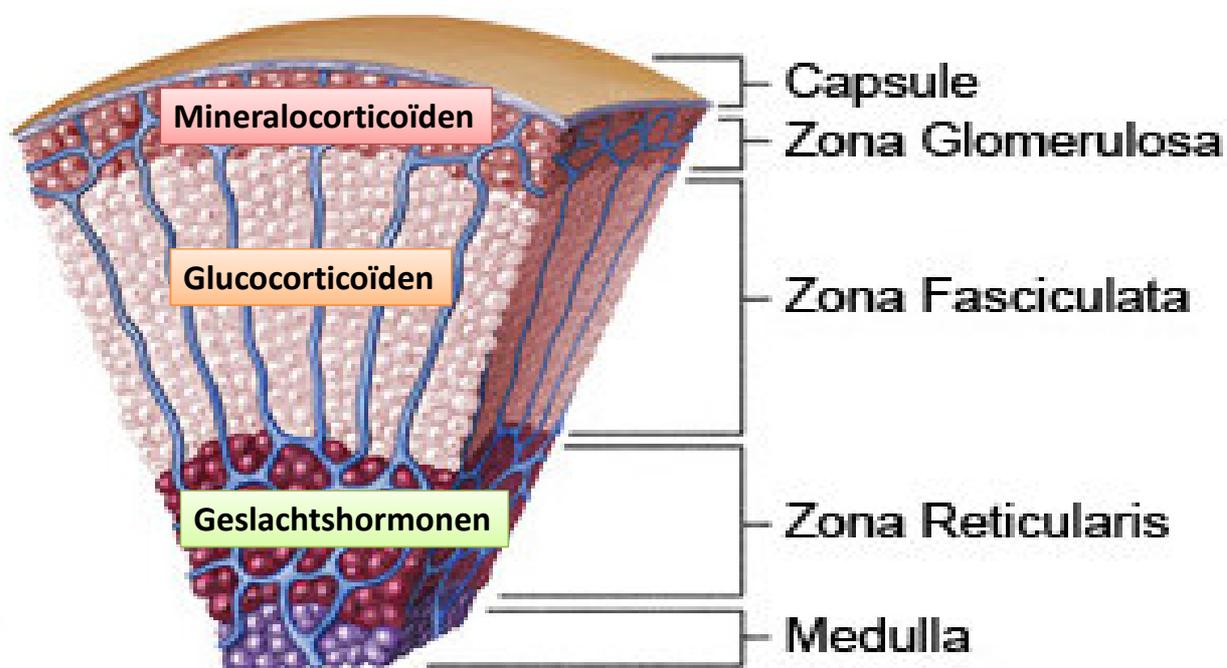
Testosteron spiegel < 0,1 ng/L
Met de "klassieke" anti-androgeen therapie: < 1,7 ng/L

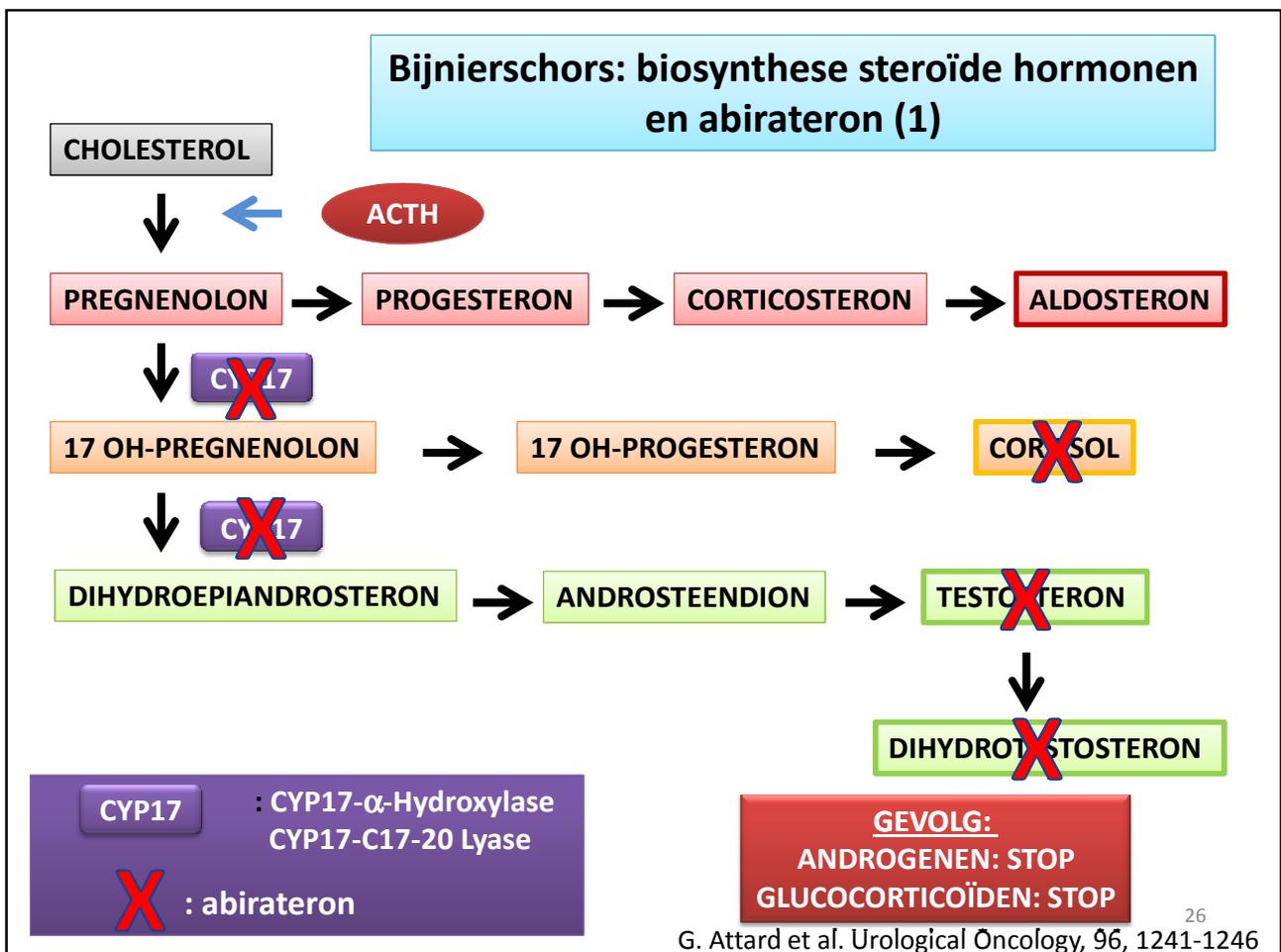
Lyase activiteit en abirateron: mechanisme

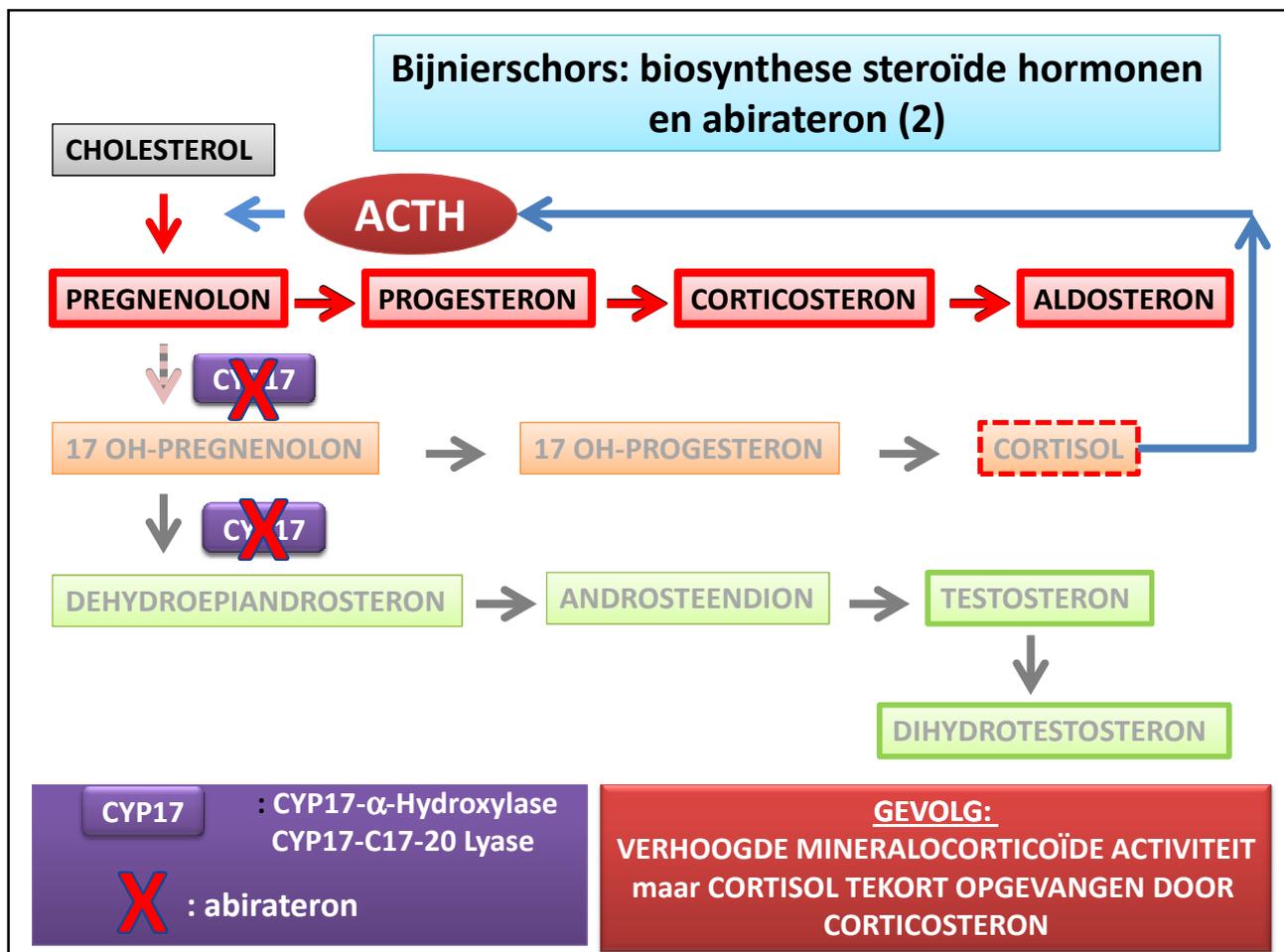


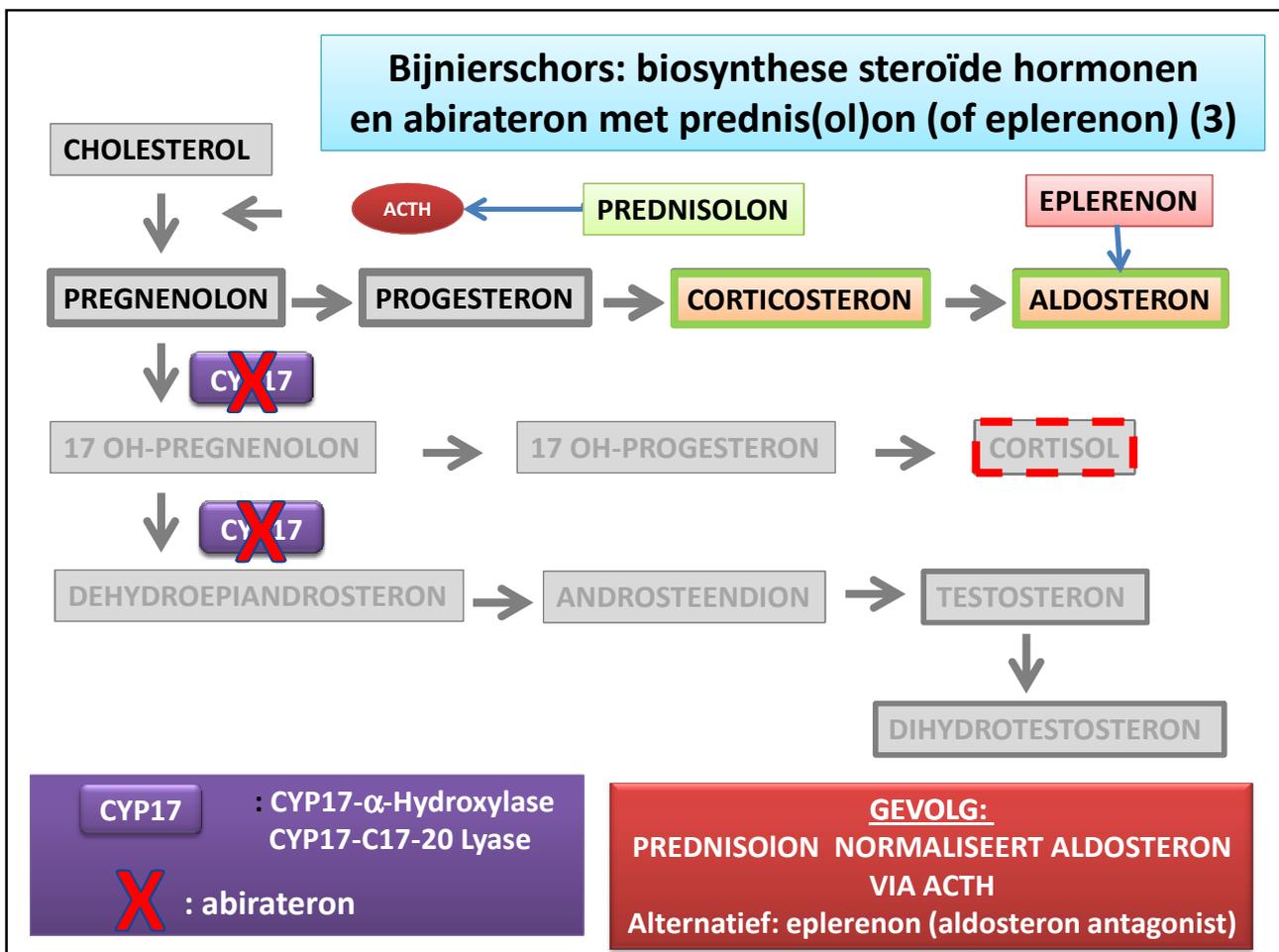
24

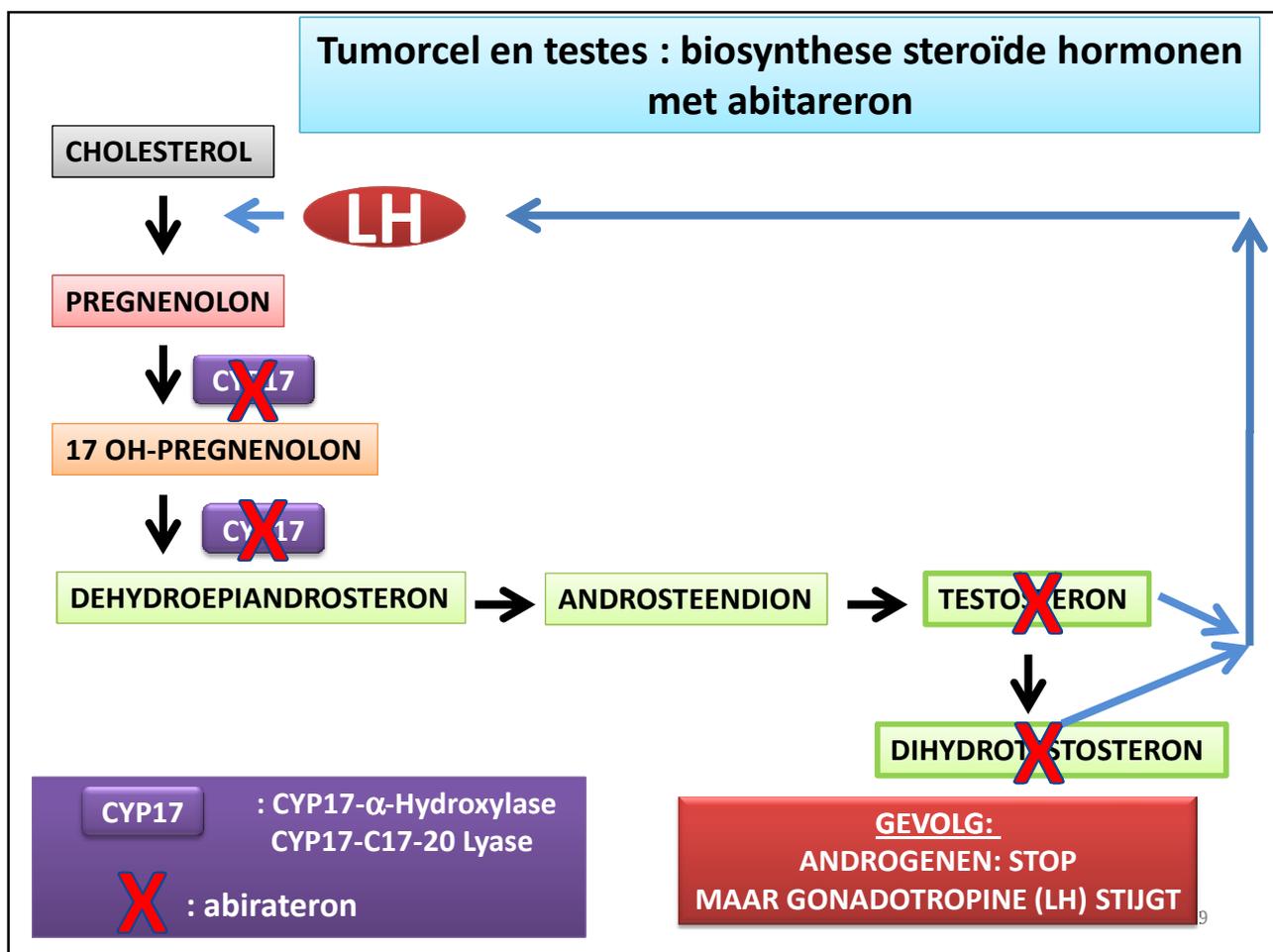
Bijnierschors: biosynthese stereoïde hormonen

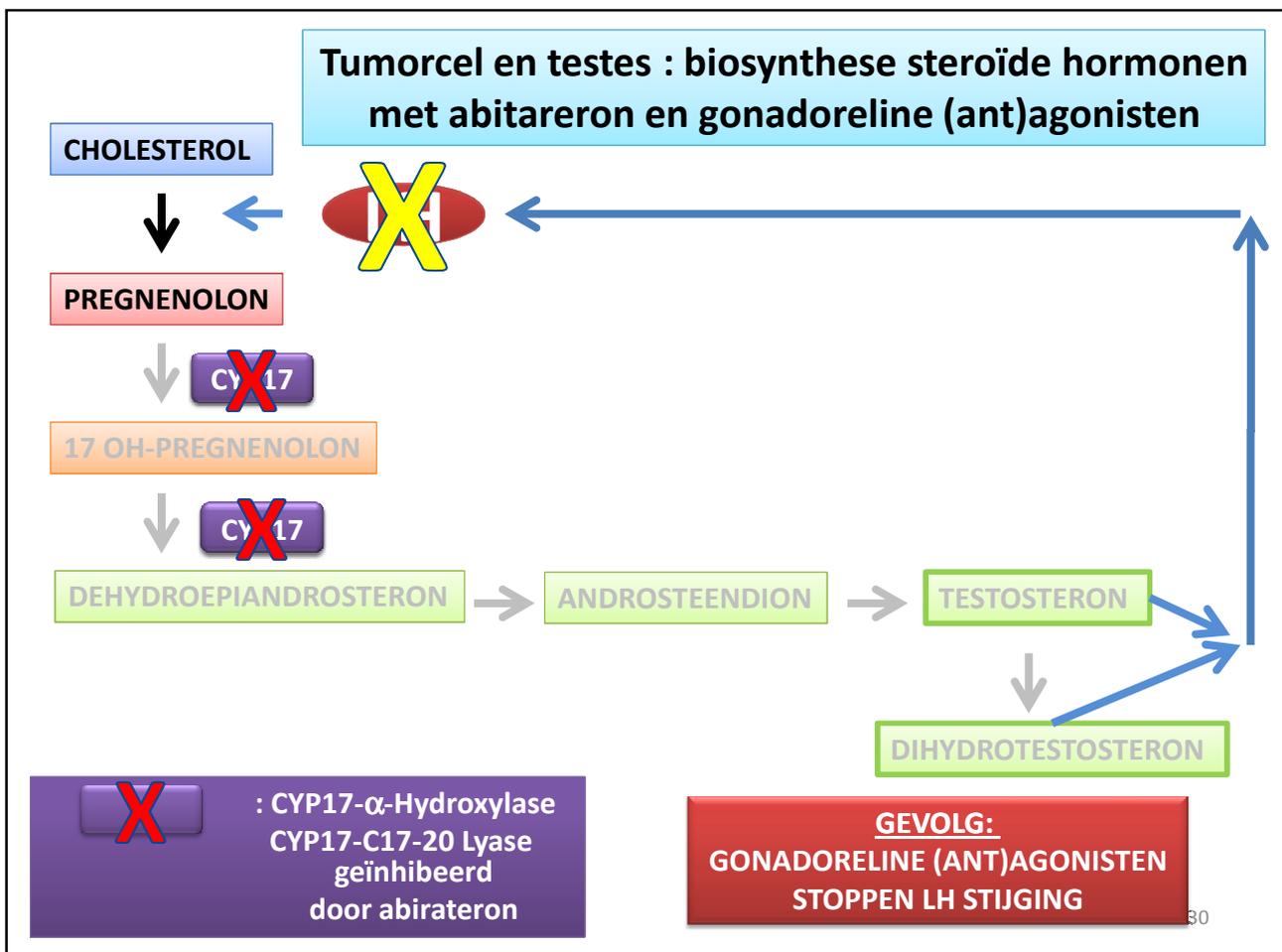












ABIRATERON ACETAAT – ZYTIGA®

Bij castratie-resistente prostaatkanker
na behandeling met taxaan

1000 mg/dag met 10 mg prednisone of prednisolone

Slechte biobeschikbaarheid: 10 %

Niet met voedsel

(te hoge en onvoorspelbare bloedspiegels)

$t_{1/2}$: ± 15h

Metabolisatie in de lever

Gegevens EMA ³²

COU-AA-301 studie - na 20 maand
1000mg abiraterone acetaat/dag met 10 mg prednis(ol)one
Patiënten met castratie-resistente kanker na docetaxel therapie.
 na orchidectomie
 of in behandeling met gonadoreline(ant)agonist

Aantal	Overlijden Na 20 m.	Overleving (gemiddeld)	Tijd PSA progressie	Overleving zonder radiografische progressie
Abiraterone Acetate N=797 (ITT)	42%	14,8 maand	10,2 maand	5,6 maand
Placebo N=398 (ITT)	55%	10,9 maand	6,6 maand	3,6 maand

TOEKOMST: ABIRATERON ACETAAT VROEGER IN ZIEKTEPROCES TOEPASSEN

Gegevens EMA 33

Abiraterone inhibeert ook CYP2D6:

❖ **Vertraagt de afbraak van metoprolol, propranolol, desipramine, venlafaxine, haloperidol, risperidone, propafenone, flecaïnide**

❖ **Remt de metabole activatie van codeïne, oxycodone en tramadol**

NEVENWERKINGEN

>1/10

Urineweginfecties

Hypokalemie

Hypertensie

Perifeer oedeem

**MINERALOCORTICÖIDE
NEVENWERKINGEN**

<1/10 en >1/100

Hypertriglyceridemie

Hartfalen

Angina, aritmie, tachycardie

Verhoogde alanine-aminotransferase

NIET bij

- ❖ **Niet-gecontroleerde hypertensie**
- ❖ **Klinisch significante hartaandoeningen (infarct, angina, hartfalen III en IV)**

Maandelijks: kalium bepaling, bloeddruk controle

NIET bij

patiënten met leverinsufficiëntie (matige en erge)

Serumtransaminase bepalingen voor en tijdens therapie

Alle 2 weken en na 3 maand maandelijks

Zo nodig: dosering verminderen of stoppen

PROSTAATKANKER

Nieuw:

Cabazitaxel: taxaan

MDV3100: volwaardige testosteron antagonist- blokkeert translocatie

Orteronel: niet-steroïde CYPc17 remmer

Sipuleucel T: therapeutisch kanker vaccin (op dendritische cellen)

Ipiluminab: antilichaam voor CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4)

Toekomst: patiënt specifieke benadering

Subpopulaties van patiënten uitzoeken met specifieke biomarkers

PIM kinase RAF en MEK

IGF-1R

AKT en Pi3K

ERG en ETV1

USTEKINUMAB – STELARA® PSORIASIS



AUTOIMMUUN AANDOENING

PSORIASIS



- Psoriasis vulgaris**
(Plaque psoriasis)
- Psoriasis capitis**
- Psoriasis unguum**
- Psoriasis arthropathica**
- Psoriasis guttata**
- Psoriasis erythrodermica**
- Psoriasis pustulosis**

25.000.000 in VS en Europa
1,5 tot 3% in het Kaukasisch ras, in Azië 0,1%, in Afrika niet

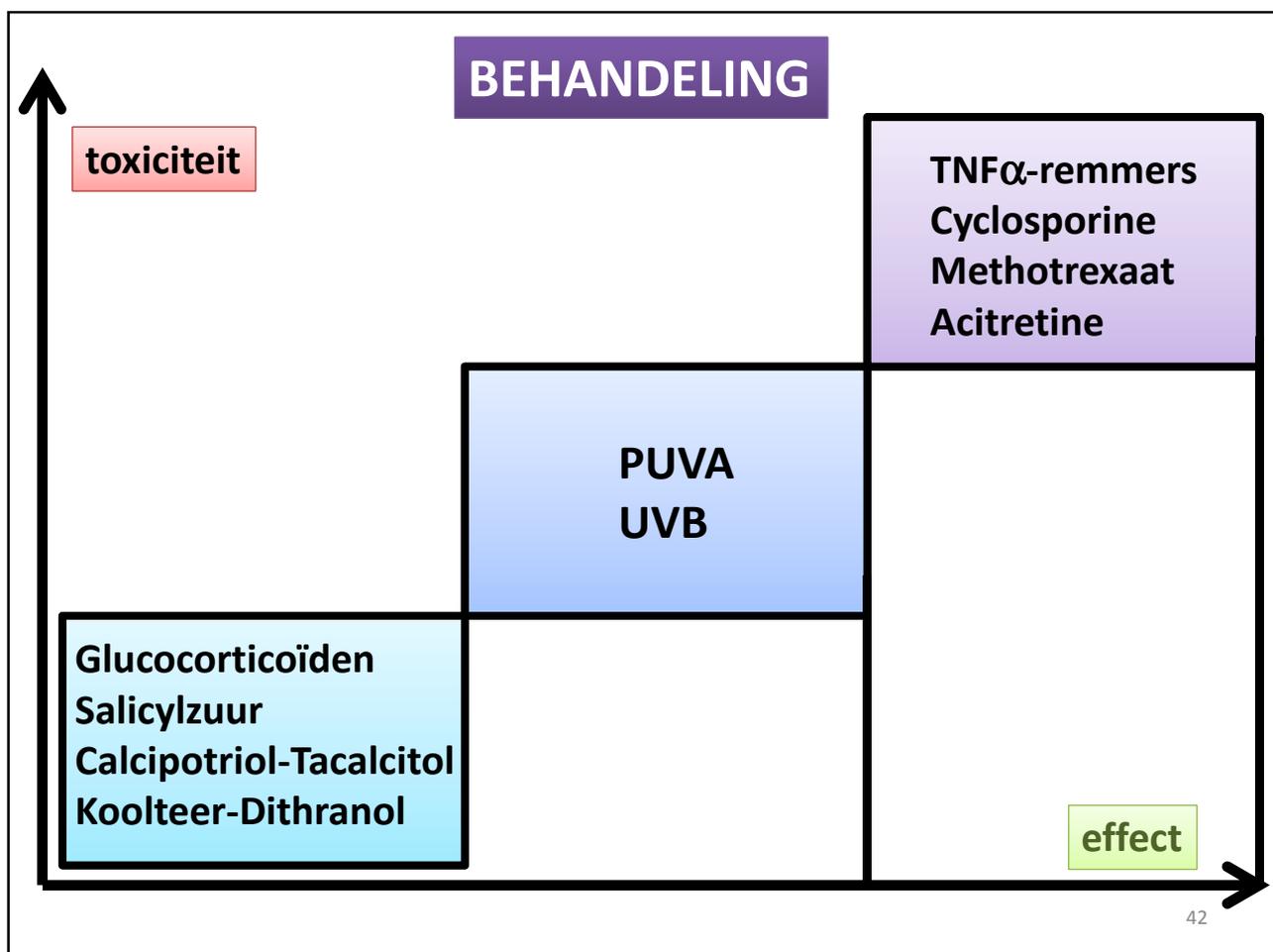
Erfelijke aandoeningen maar sterk variërend:
10 tot 20 chromosomen bevatten psoriasis gerelateerde genen.

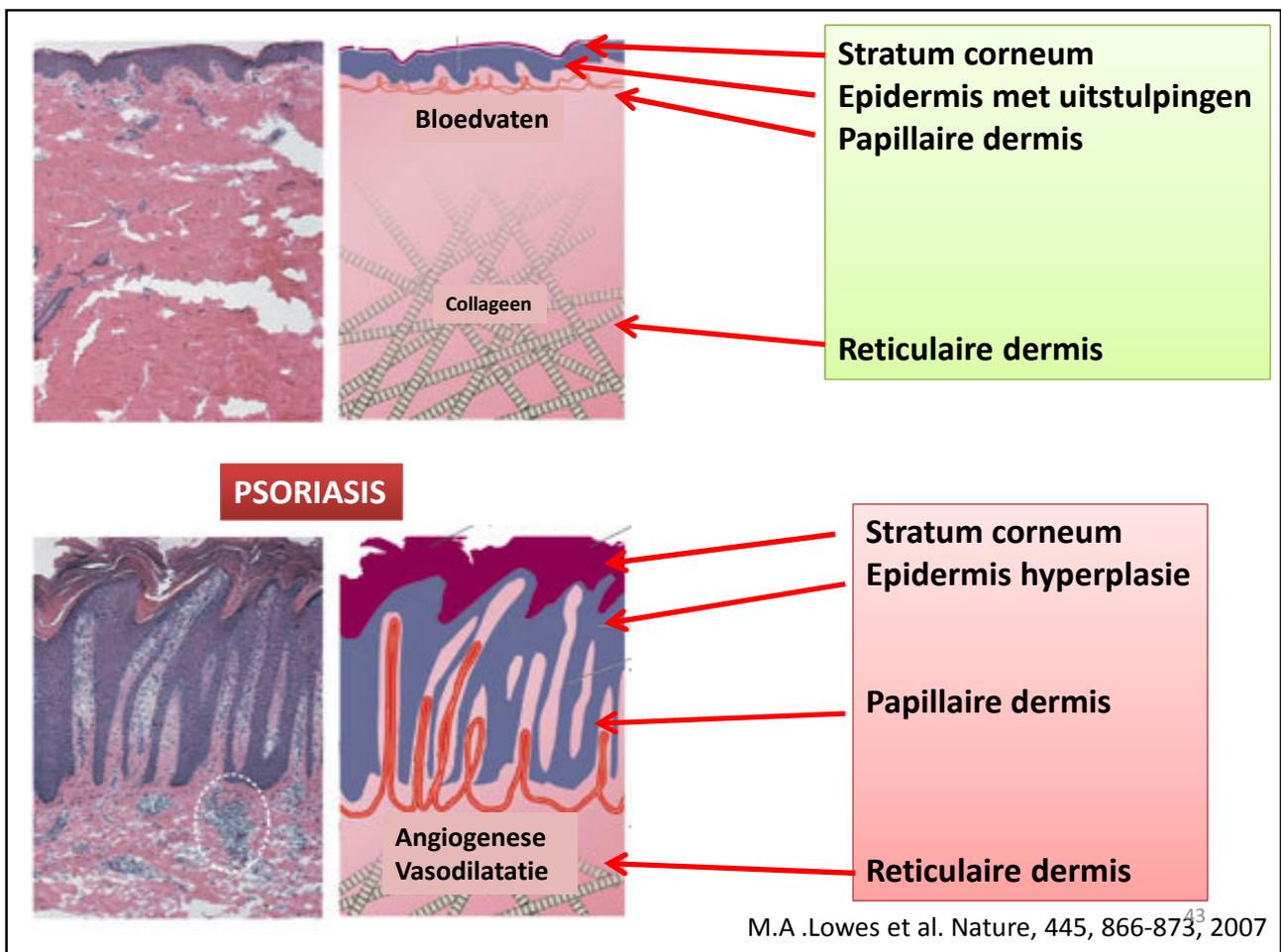
Meer dan 1300 genen zijn upgereguleerd bij psoriasis

Diagnose op alle leeftijden
vooral late puberteit of bij jonge volwassenen (16-21j.)
en
57-60 j.

Comorbiditeiten:

- **Obesitas**
 - **Diabetes type II**
 - **Hypertensie**
 - **Cardiovasculaire aandoeningen (hyperlipidemie)**
 - **Alcoholmisbruik**
 - **Roken**
 - **Psychische problemen, sociale problemen, depressie**
 - **Verhoogd risico op kanker**
(HR van 1,22 à 1,75 (lymfoom) – rol van behandeling?)
 - **Link met arthritis**
- *
- Verhoogde mortaliteit bij erge vormen (HR 1,4)**





Bloedvaten

Collageen

Residentiële leukocyten

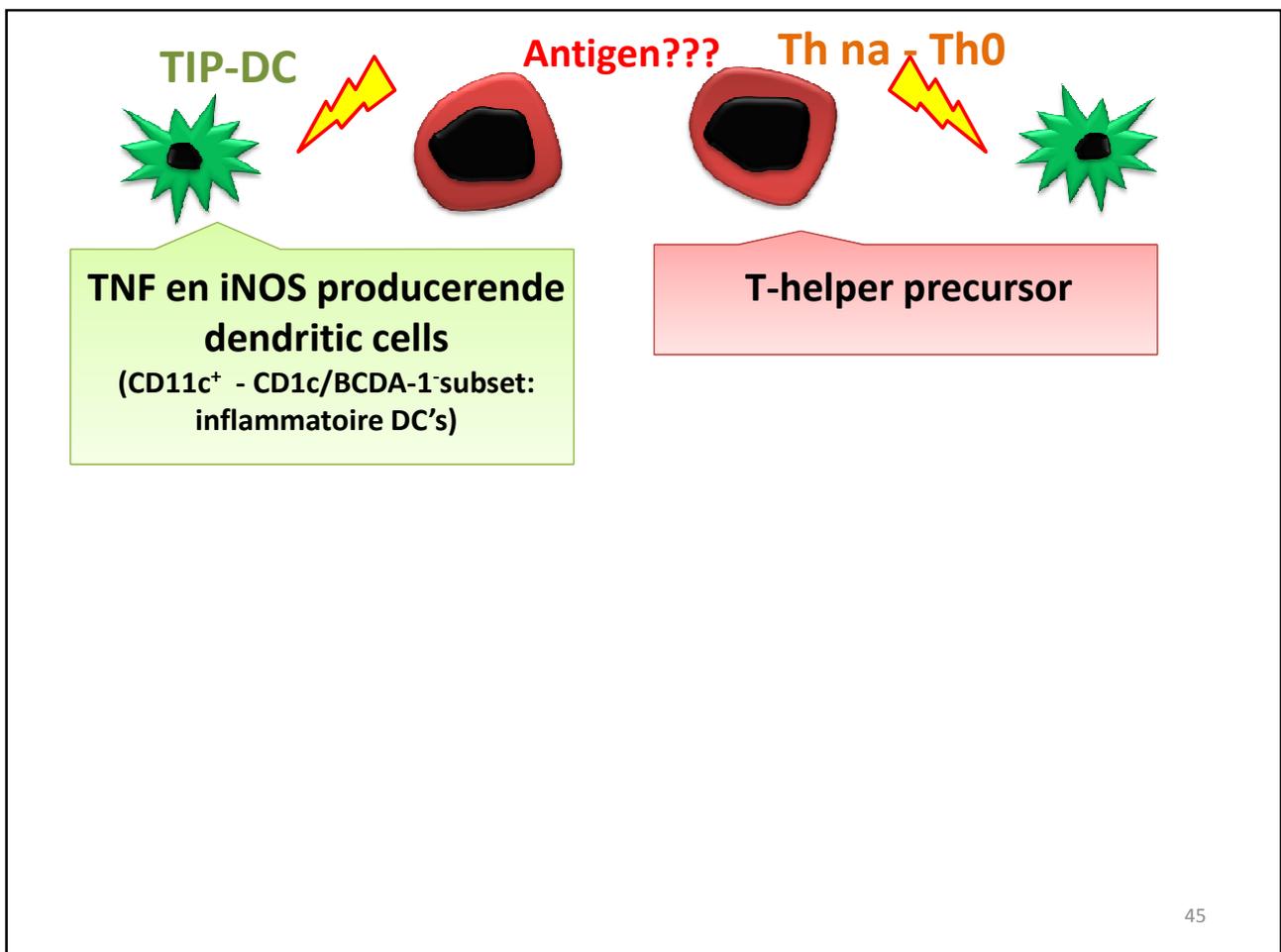
**Neutrofielen
Langerhanscellen
Onrijpe DC's**

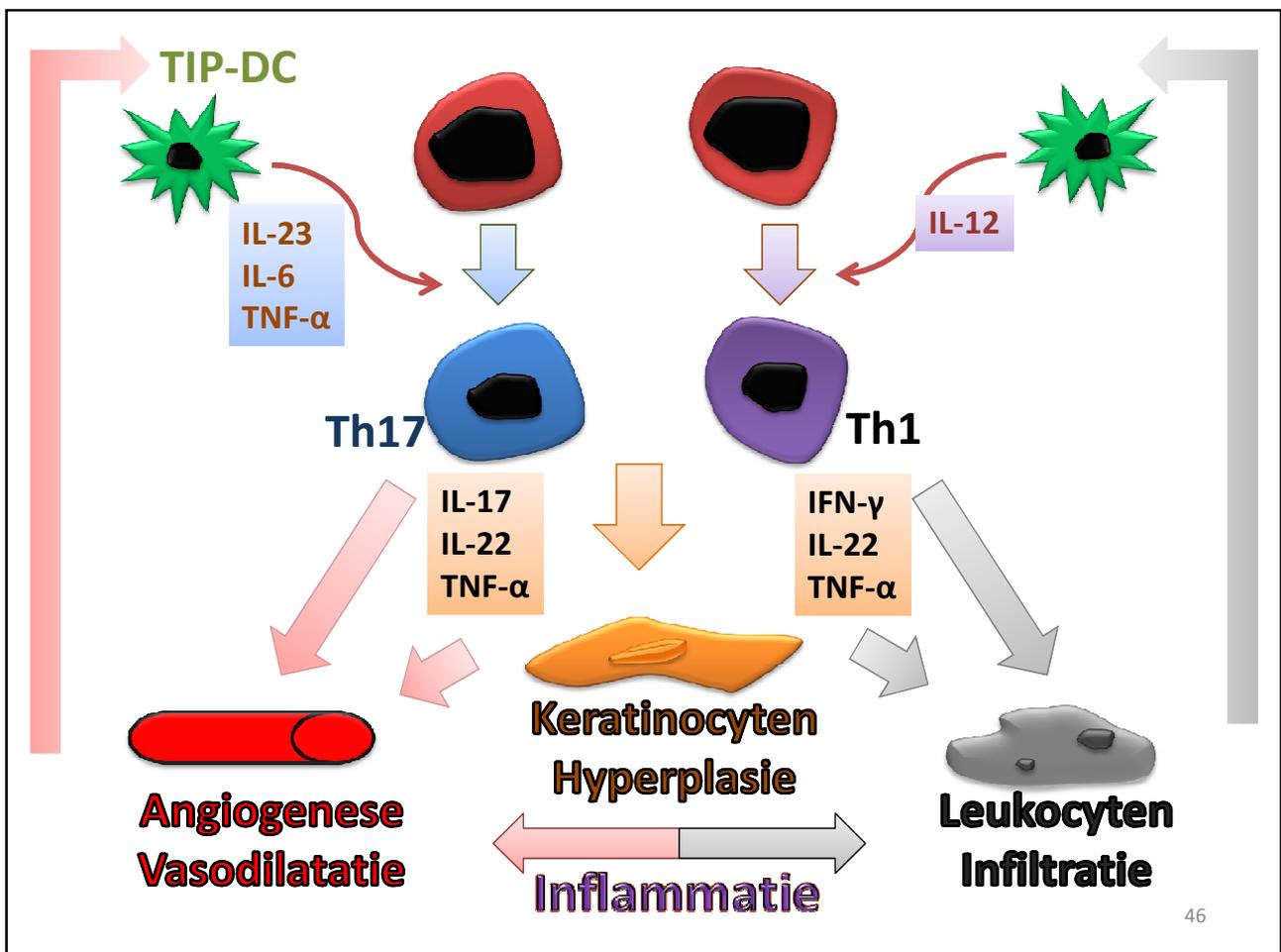
PSORIASIS

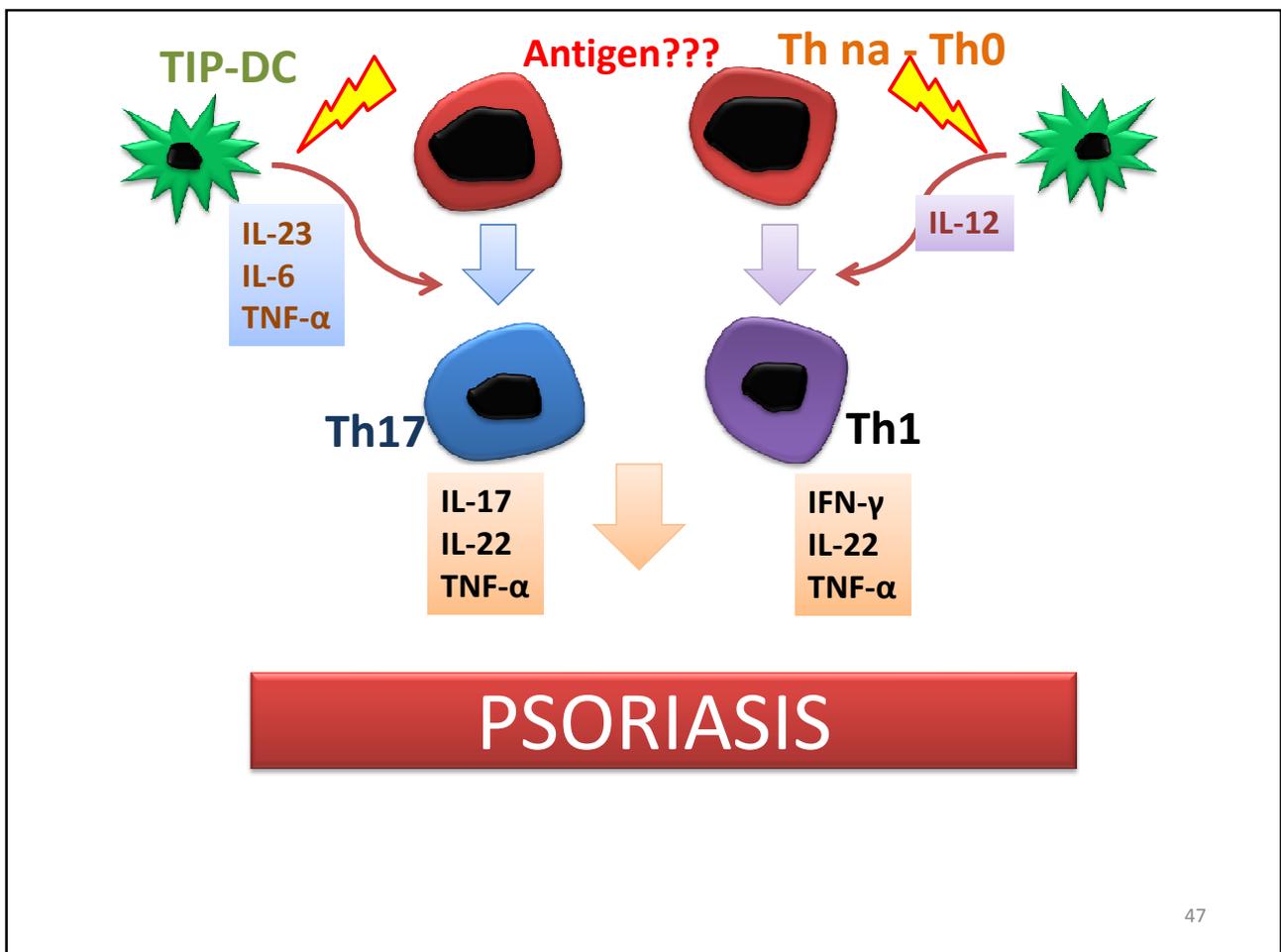
**Angiogenese
Vasodilatatie**

**Georganiseerd
lymphoïd
infiltraat**

M.A .Lowes et al. Nature, 445, 866-873, 2007⁴⁴







COMPLEXE IMMUNOPATHOLOGIE:

**TNF α , Interferon, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17,
IL-18, IL-19, IL-20, IL-22, IL-23
CXCL1, CCL19, CCL21, CXCL12, CCL18, PDGF, VEGF, ECGF,
ICAM1, VCAM1, E-selectine.....**

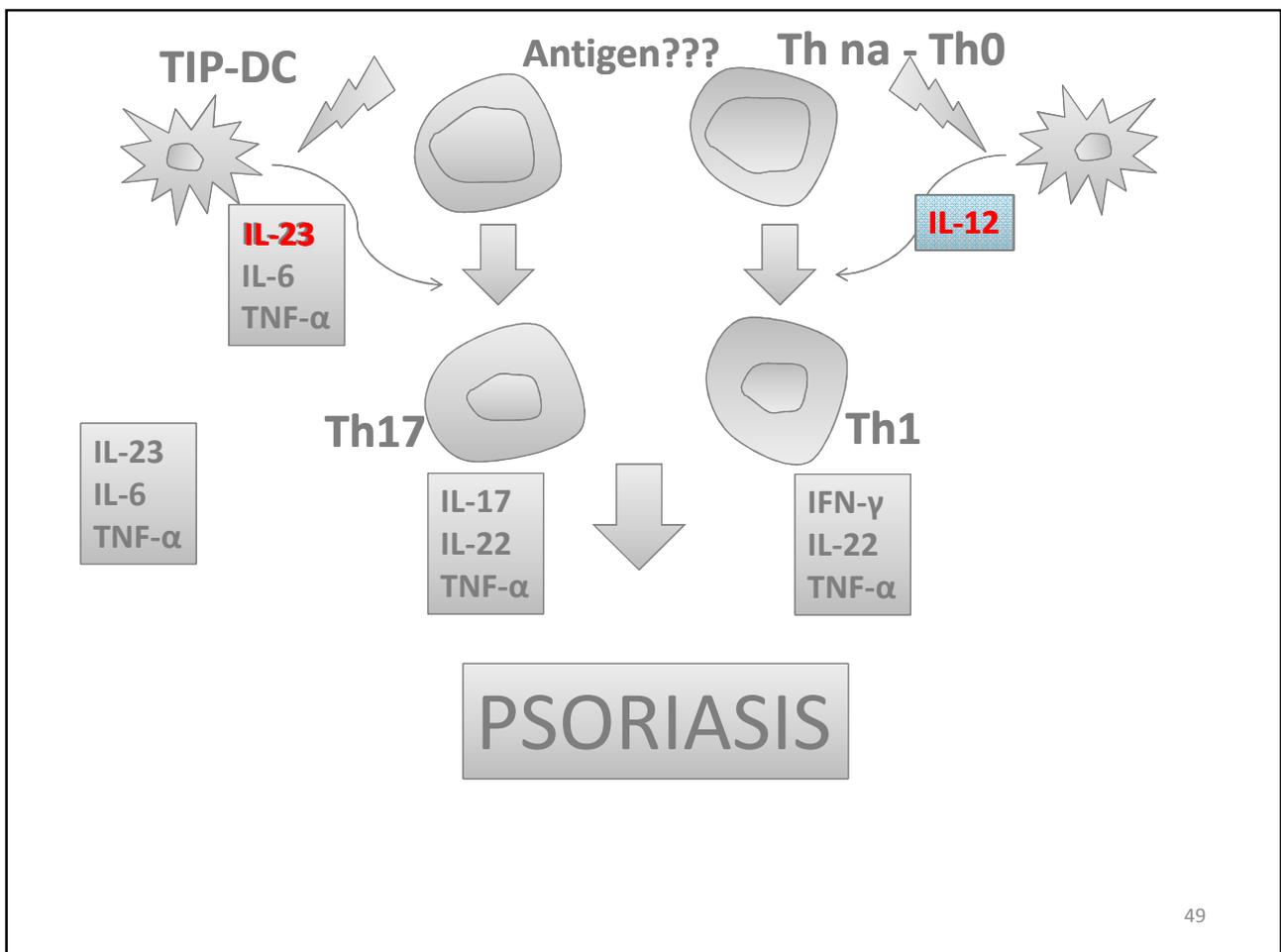
Heelwat transcriptiefactoren: STAT 1, STAT 3, NK κ B....

Cytotoxische T-cellen, Natural killer T cellen

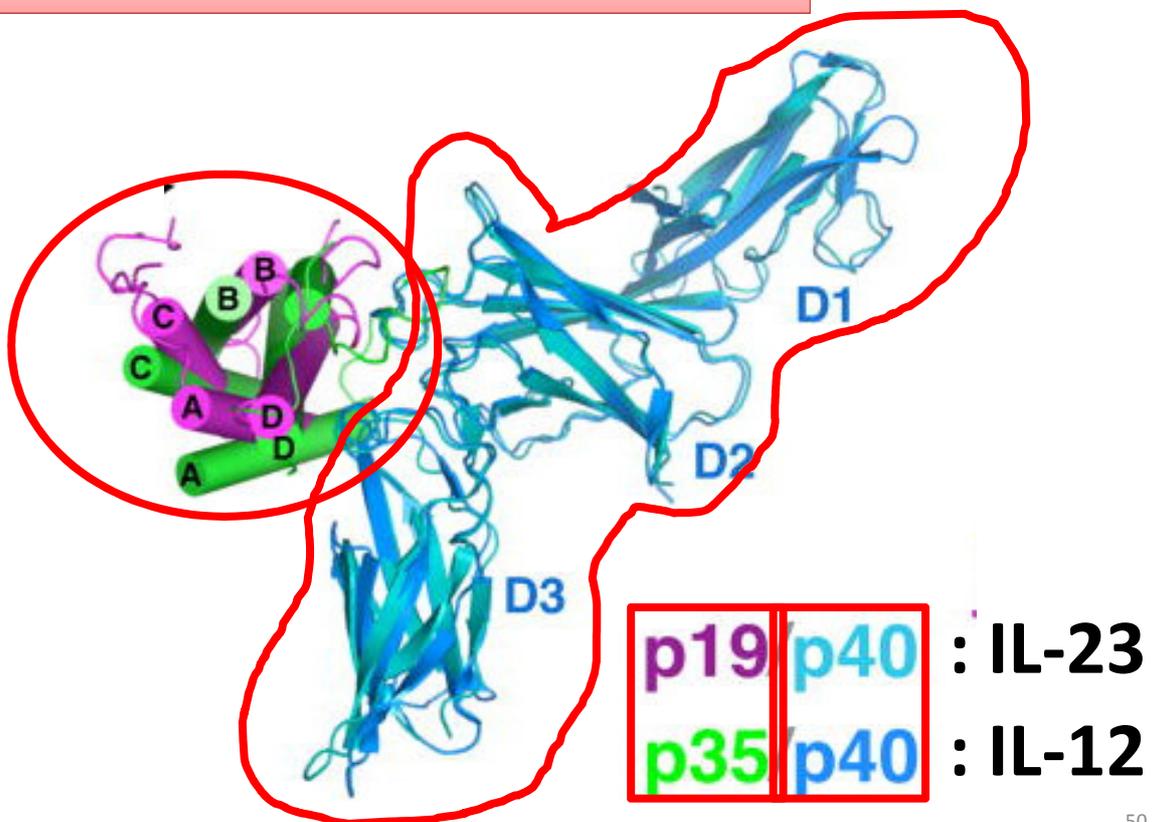
Gekoppeld aan Januskinase2

D. Jullien, Journal of European Academy of Dermatology and Venereology, 2006, 20
(Suppl. 2), 10–23

48



Interleukine 12 en Interleukine 23



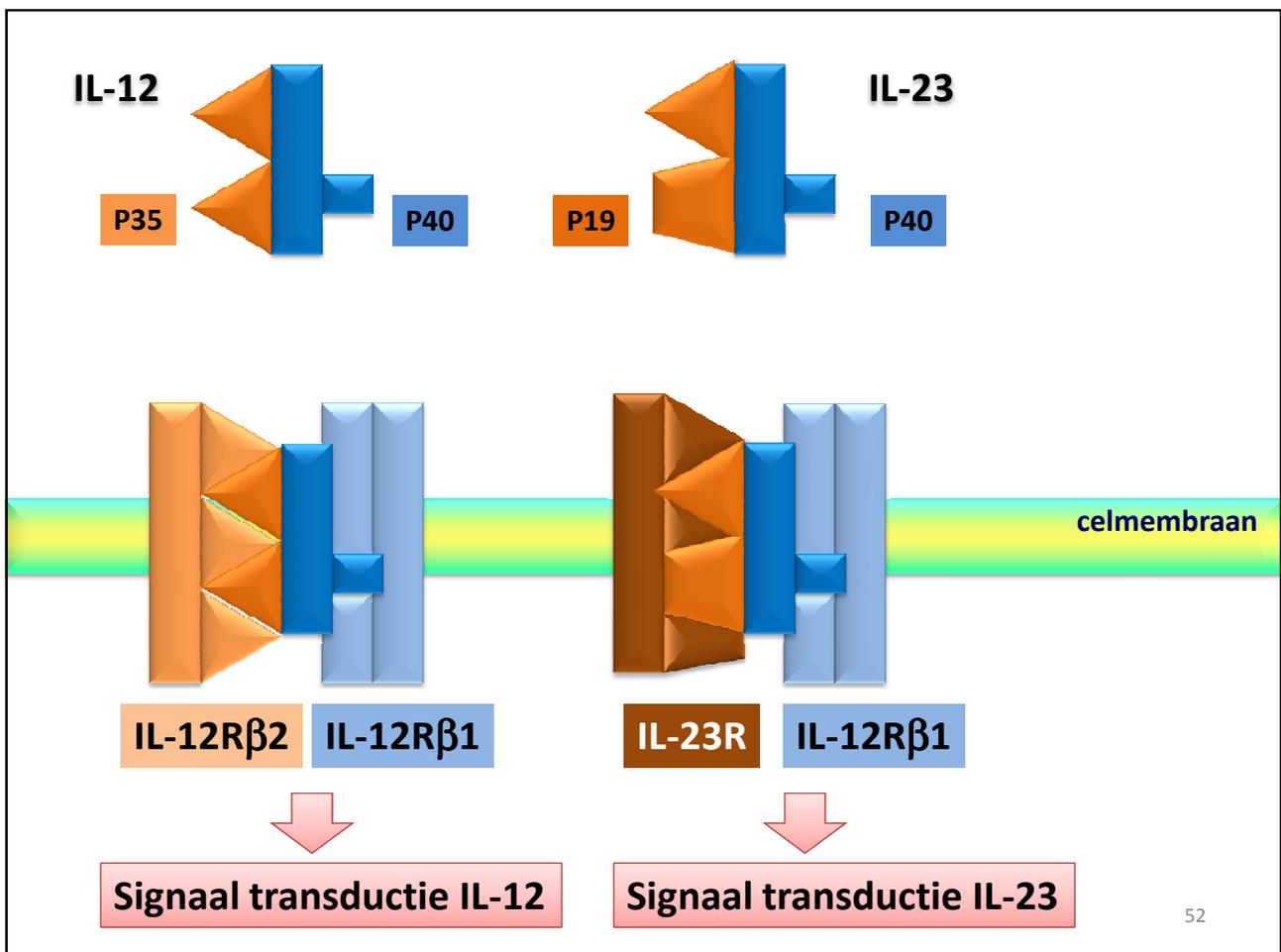
P.J. Lupardus et al. , J. Mol.Biol. 382, 2008, 931-941.⁵⁰

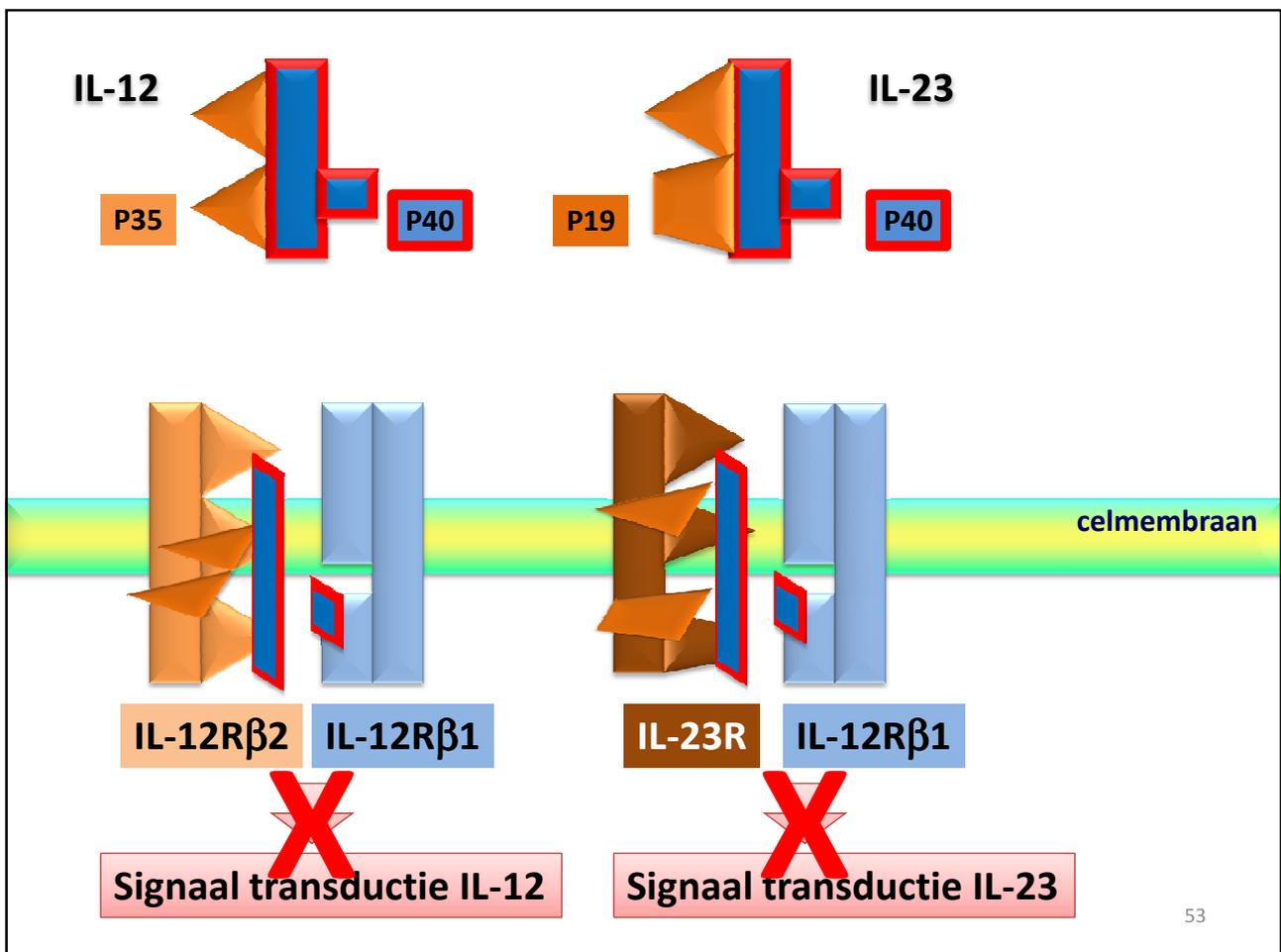
Ustekinumab-Stelara®

**Human IgG1 monoklonaal antilichaam
tov.**

p40 eiwit subunit van humaan IL-12 en IL-23

Verhindert de receptor binding met IL-12R β 1





USTEKINUMAB BIJ PSORIASIS



- **Verminderde epidermis dikte**
- **Verminderde infiltratie van inflammatoire cellen**
- **Verminderde proliferatie van keratinocyten**
- **Down regulatie TNF- α , IFN- γ , IL-17, IL-22**

INDICATIE:

Matige tot ernstige psoriasis

zo

**onvoldoende resultaten
of nevenwerkingen
of contraindicatie**

bij andere systemische medicatie

NIET onder 18 jaar

Geen info bij nier en lever insufficiëntie

NIET bij zwangerschap en borstvoeding

**Injectie 45 mg SC
week 0, week 4 en dan alle 12 weken
(eventueel alle 8 weken)**

ZELFINJECTIE

C max na ongeveer 10 dagen

T_{1/2} na één dosis: 3 weken

Steady state na 28 weken

**Clearance sterk verhoogd bij hoge BMI (55%)
zo > dan 100 kg: 90 mg SC -(verhoogd distributievolumen)**

EVALUATIE BIJ PSORIASIS

PASI

Psoriasis area and severity index (0 tot 72)

Reductie

met 50% : klinisch significant

met 75% : eindpunt klinische studies

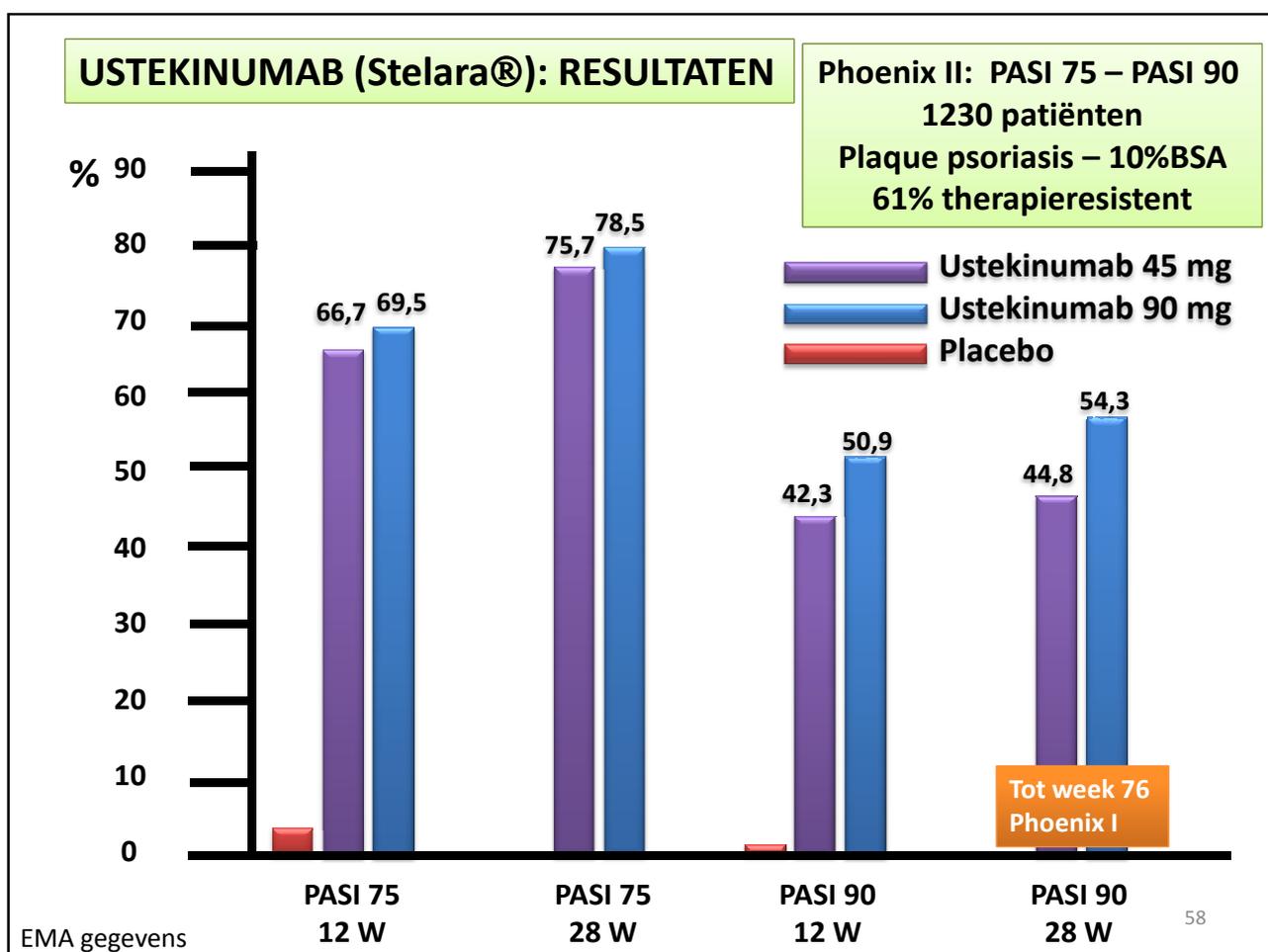
met 90% : uitstekend resultaat

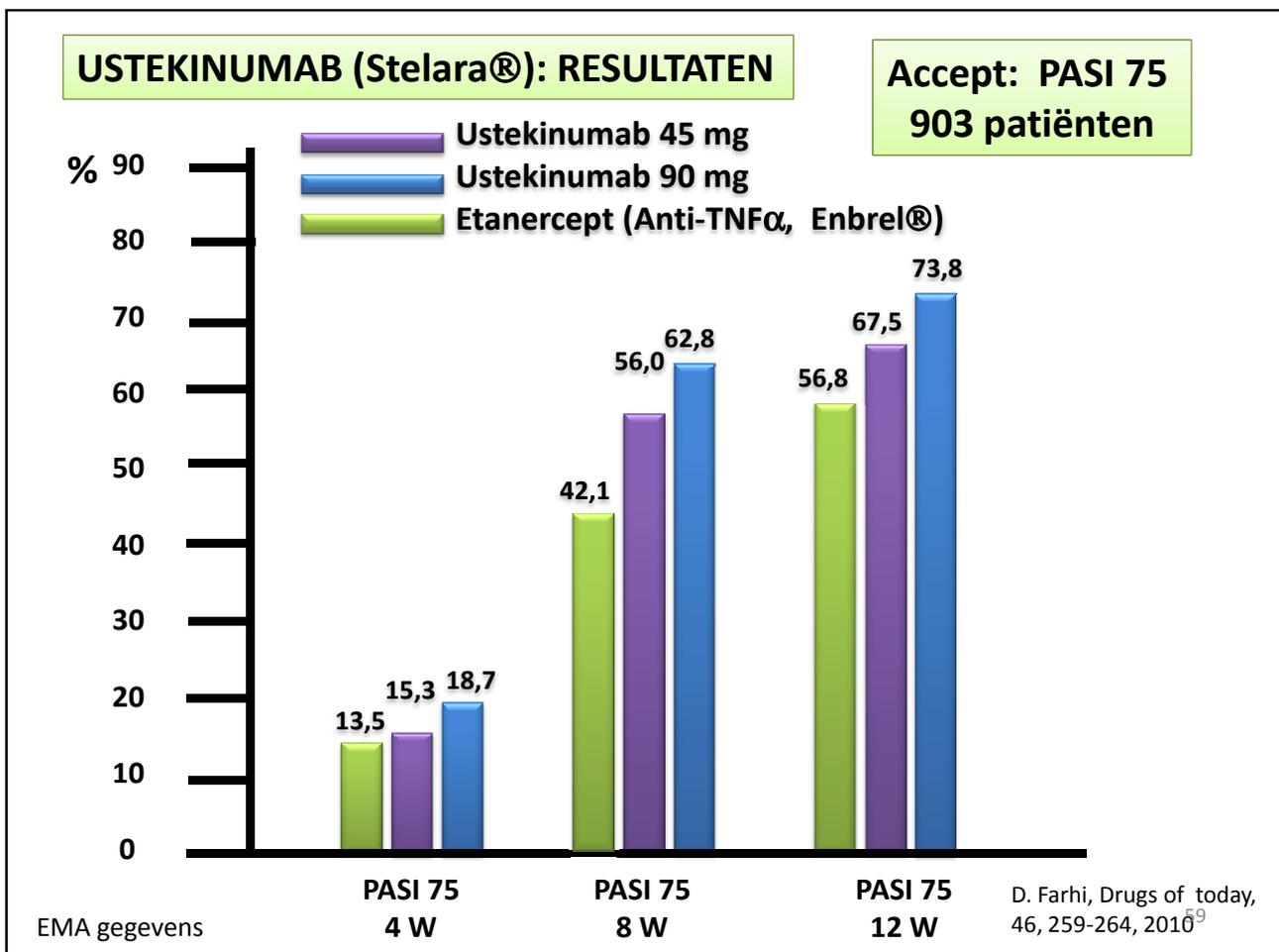
Andere

PGA: Physician Global Assessment

BSA: Body Surface Area

DLQI: Dermatology Life Quality Index





NEVENWERKINGEN

10% of meer

Infecties bovenste luchtwegen

1 à 10 %

Cellulitis

Overgevoeligheid reacties, Pruritus

Depressie

Hoofdpijn

Keelpijn

Neuscongestie

Diarree

Rugpijn, spierpijn

Vermoeidheid

Erytheem injectieplaats

INTERACTIES

Niet met CYP450

Andere psoriasis therapie?

**Ernstige infecties: 0,01/patiënt/jaar
(viraal, bacterieel, fungaal)**

**Niet bij klinisch actieve infectie (tuberculose!)
Geen combinatie met vaccinatie met levende vaccins
(15 w. voor en 2. w na)
Combinatie met immunotherapie: ?**

**Maligniteiten: als in gewone populatie
CAVE**

VERGELIJING MET TNF α BLOKKERS

	Mechanisme	Toediening	PASI 75
Adalimumab Humira®	antiTNF- α Humaan MAb	80 mg SC, dan 40 mg om de 2 w.	71% na 6 w
Etanercept Enbrel®	antiTNF- α ,Ab fusion protein	50 mg SC 2X /w gedurende 12w,dan1/w	49% na 12 w
Infliximab* Remicade®	antiTNF- α Chimeer MAb	5mg IV op w 0, 2, 6 dan om de 8 w.	80% na 10 w
Ustekinumab Stelara®	Anti IL-12-23 Humaan MAb	45 mg w 0 en 4 dan alle 12 w	67,5% na 12 w

**MOEILIJK VERGELIJKBAAR
ANDERE KLINISCHE STUDIES!**

E. Krulig et al. Core Evidence, 5, 11-22, 2010

PSORIASIS

Toekomst

Nieuwe anti-interleukines: IL12/23, IL17, IL20, IL22

Nieuwe TNF- α blokkers

Calcineurine inhibitoren: voclosporine

Fosfodiesterase IV inhibitoren: apremilast

(ook lokaal)

Adenosine A3 agonisten

Januskinase inhibitoren: tofacitinib

Andere kinase inhibitoren

Chaperonine 10 inhibitoren

Niet selectief bij psoriasis!!!