

9^e Post-O.N.S. Meeting



PARP is a PERP **Celbiologie & Symptoommanagement**

drs. Christine Boers-Doets
Research coördinator – Waterlandziekenhuis
Promovendus medische oncologie - LUMC

Sprekers USA



Lori Williams, PhD, RN,AOCN

Lecturer and Nurse Researcher,
MD Anderson

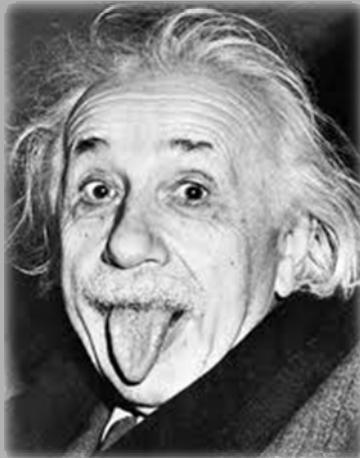
Julie Eggert, PhD, GNP-BC, AOCN

Clemson University, Associate
Professor, Cancer High-Risk
Screening, Bon-Seours St Francis
Hospital Greenville, SC

Fundamentele ideeën



De meest fundamentele ideeën van de wetenschap zijn in wezen eenvoudig en kunnen in de regel worden uitgedrukt in een taal die voor iedereen begrijpelijk is.



Albert Einstein,
Amerikaans natuurkundige 1879-1955

Inhoud

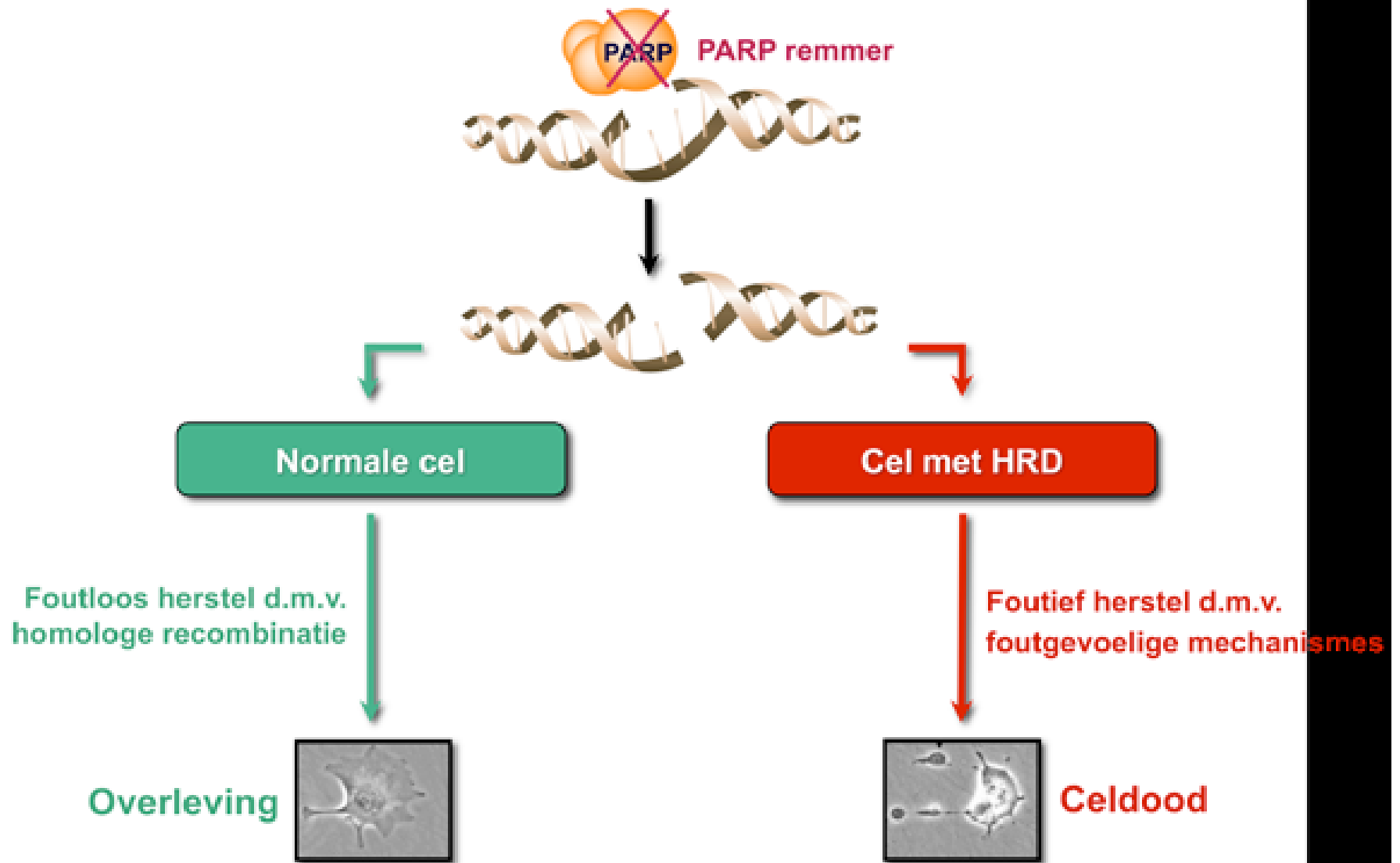


1. PARP; wat is het en wat doet het?
2. Therapieën
3. De rol van de verpleegkundige

PARP weetjes



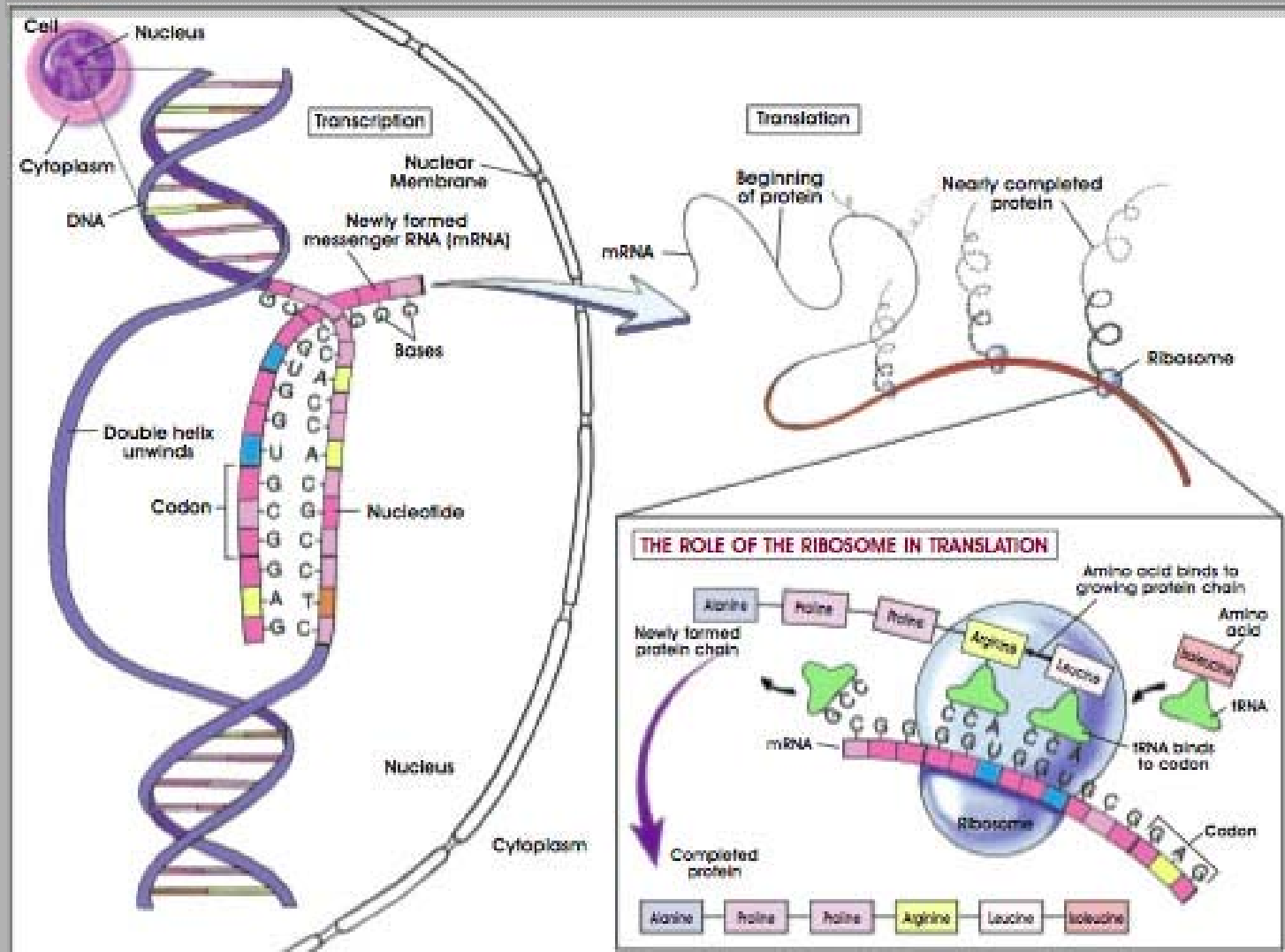
- PAR is een signaal collector (sirene)
- PARP: poly (ADP-ribose) polymerase zit in alle cellen
- Wij kennen 17 PARP remmers
- Chemo maakt DNA kapot en PARP herstelt dat weer
- Wil je herstel voorkomen, moet je PARP remmen
- PARP remmers blokkeren de werking van dit eiwit
- Vooral de erfelijke BRCA1/2 eiwitten hebben dit reparatie mechanisme omdat ze geen goed functioneel BRCA hebben (daarom werken ze hier goed)
- Omringende normale lichaamscellen hebben een functioneel BRCA en zijn minder afhankelijk van PARP



G.S. Sonke, e.a., *Kanker Breed*, 2010

Synthetische letaliteit. Indien herstel van zowel enkelstrengs-DNA-breuken (PARP-remming) als dubbelstrengs-DNA-breuken (homologe recombinatie deficiëntie (HRD) verstoord is, heeft de cel geen mechanisme voor foutloos herstel en sterft deze.

Transcriptie vertaalslag



PARPremmers:



- PARP-1 is betrokken bij het herstel van enkelstrengs-DNA-breuken en remming van het enzym versterkt het effect van CT die deze DNA-beschadigingen aanbrengt.
- Effect van RT kan worden versterkt.
- Effectief als monotherapie indien er ook een verlies van homologe recombinatie is.
- Homologe recombinatiedeficiëntie is het kenmerk van BRCA1- en BRCA2-gerelateerde tumoren: deze zijn daarmee bij uitstek gevoelig voor behandeling met PARP-remmers.

Toepassing



Preventief

- BRCA1 of BRCA2 dragers

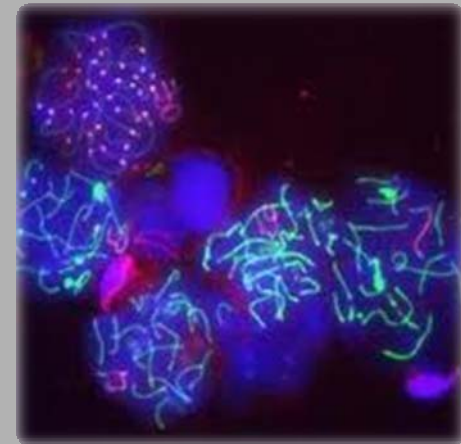
Therapeutisch

- BRCA1 & BRCA2 erfelijke tumoren
- Endometrium carcinoom
- Ovarium carcinoom
- Gemetastaseerd melanoom
- Gliomen
- Prostaat carcinoom
- Plaveisel cel carcinoom
- Colorectaal carcinoom
- Etc.

Kenmerken PARP-gevoelige tumoren



- BRCA1 of BRCA2 tumoren
- Triple negatieve mamma ca



BRCA-1 gen

Lord & Ashworth. Curr Opin Pharmacol 2008; 8:368-369.

http://www.google.nl/imgres?q=brca1&um=1&hl=nl&sa=N&biw=1280&bih=675&tbm=isch&tbnid=Zkc92vW3-RVWPM:&imgrefurl=http://sew-funky.blogspot.com/2009/11/what-does-brca1-look-like.html&docid=qtFBKFUIJoiZVM&imgurl=http://1.bp.blogspot.com/_5jABxOrP0bs/Sw8z3jmm_QI/AAAAAAAAADiM/KID9jTpLasA/s640/BRCA1_1.jpg&w=260&h=258&ei=kySyT7LjMcOb1AXlisGvCQ&zoom=1&iact=rc&dur=644&sig=115630733114096804560&page=1&tbnh=142&tbnw=143&start=0&ndsp=17&ved=1t:429,r:15,s:0,i:103&tx=93&ty=52

PARP-remmers = symptoom managers



- Neuronprotectie bij diabetisch perifere neuropathie
- Beschermen tegen cisplatine-geïnduceerde nefrotoxiciteit
- Beschermen tegen doxorubicine-geïnduceerde cardiotoxiciteit

Maar:

- Verhogen temozolomide-geïnduceerde hematologische toxiciteit!

Abraham et al. *Chemotherapy* 2011; 57:327-334. Ratnam & Low *Clin Cancer Res* 2007; 13:1383-1388. Ali et al. *Mol Cancer Ther* 2011; 10:2320-2329. Dieckmann et al. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012; 120:132-138. Pacher et al. *Int J Mol Med* 2006; 17:369-375. Racz et al. *Biochem Pharmacol* 2002; 63:1009-1111. Sarszegi et al. *Mol Cell Biochem* 2012 Feb 14 Epub ahead of print. Ziegler et al. *Diabetes Care* 2009; 32:1479-1484.

Vragen voor toekomstig gebruik ^(1/2)



- Welke PARP-remmers werken het beste voor welk carcinoom en in welke dosering?
- Kunnen PARP-remmers i.c.m. CT worden toegepast?
- Wat zijn de beste combinaties?
- Welke dosis voor maximale effectiviteit/minimale toxiciteit?
- Kunnen PARP-remmers worden gebruikt als RT versterkers (=radiosensitizers)?
- Wat zijn de toxiciteiten?
- Wat zijn lange termijn effecten?



Vragen voor toekomstig gebruik (2/2)



- Kunnen PARP-remmers worden gecombineerd met andere doelgerichte therapieën?
- Kunnen PARP-remmers als adjuvante, profylactische, of onderhoudstherapie worden ingezet?
- Zijn PARP-remmers effectief bij sporadische tumoren met homologe recombinatie defecten?
- Hoe kunnen deze tumoren geïdentificeerd worden?



Inhoud



1. PARP; wat is het en wat doet het?

2. Therapieën

3. De rol van de verpleegkundige

PARP-remmers



naam	stofnaam	i.v./oraal	tumorsoort
BSI-201	iniparib	i.v.	mamma
AZD2281	olaparib	oraal	ovarium, mamma
AG-014699	rucaparib	i.v./oraal	melanoom, mamma
ABT-888	veliparib	oraal	solide, hemato
INO-1001	-	i.v.	melanoom, glioom
CEP-9722	-	oraal	solide
MK-4827	-	oraal	ovarium, prostaat
KU-0059436	-	oraal	ovarium, mamma

Iniparib (1/5)



- Fase I
 - 23 patiënten met gevorderde solide tumoren
 - Iniparib monotherapie
 - Werkzaam vanaf een dosering van 2,8 mg/kg
 - Maximaal tolereerbare dosis niet bereikt bij 8 mg/kg
- Fase Ib
 - 66 patiënten
 - Iniparib met **topotecan, gemcitabine, temozolomide of carboplatine (AUC 6)/paclitaxel(200mg/m²)**
 - Respons in mamma, ovarium, niercel en endometrium ca en sarcomen.

Iniparib (2/5)



Fase II gerandomiseerd

- 123 patiënten met gevorderde triple negatieve mamma
- Carboplatine (AUC 2) en gemcitabine (1000 mg/m²) dag 1 en 8 met of zonder iniparib 5,6 mg/kg op dag 1, 4, 8 en 11 elke 21 dagen.
- Klinisch voordeel bij 62% (iniparib) vs 21% (controle)

Iniparib (3/5)



- Fase III studie in triple negatieve mammacarcinoom ➡ loopt momenteel
- Meerdere andere studies:
 - In combinatie met **irinotecan, temozolomide, carboplatine/paclitaxel en topotecan** in diverse tumorsoorten
 - Monotherapie in BRCA-geassocieerde ovarium carcinoom, primaire peritoneale carcinomen, eileider kanker, en kwaadaardige gliomen

Iniparib (4/5)



- 1,4 - 8 mg/kg iv (60 minuten) - 2 x per week
- Zeer korte halfwaardetijd (4 minuten) met langer werkende actieve metabolieten
- Mogelijke interacties met andere geneesmiddelen:
 - Kan het metabolisme van CYP 1A2 geneesmiddelen wijzigen
 - Glutathion afbrekende middelen verhogen mogelijk het iniparib niveau

Iniparib – Bijwerkingen (5/5)



- Vermoeidheid, slaperigheid
- Misselijkheid, braken, verminderde eetlust, dyspepsie, diarree
- Stomatitis
- Lichtgevoeligheid
- Anemie, neutropenie, lymfopenie, trombocytopenie
 - Minder ernstig dan bij andere PARP-remmers
- Convulsies, duizeligheid en andere CNS (centraal zenuwstelsel) toxiciteit bij hogere doses
- Acut nierfalen
- Pulmonale embolie

Olaparib (1/2)



- oraal dagelijks 2 x 400 mg mono of intermitterend voor of na chemotherapie
- Bijwerkingen
 - Vermoeidheid, slaperigheid
 - Misselijkheid, braken, verminderde eetlust, dyspepsie, diarree
 - Stomatitis
 - Duizeligheid
 - Myelosuppressie, lymfopenie, bloedarmoede
- Piekwaarde 1-3 uur na toediening; halfwaardetijd 5-7 uur

Olaparib (2/2)



- 46 patiënten met gevorderde BRCA gemuteerd ovariumca: ~ 50% klinisch voordeel
- 54 patiënten met gevorderde BRCA gemuteerd mammaca: ~ 40% zeldzaam? respons
- 33 patiënten met gevorderde BRCA gemuteerd ovarium ca: ~ 33-80% respons
- Antitumor activiteit in prostaat ca
- Combinatie studies lopen met **carboplatine en paxlitaxel, gemcitabine en/of cisplatine, topoisomerase remmers, liposomaal doxorubicine en bevacizumab** in gevorderde solide tumoren, o.a. colorectaal ca

Rucaparib



- IV of oraal toegediend; ofwel dagelijks of intermitterend
- Melanoom
 - Fase I: Rucaparib 12 mg/m² en **temozolomide 200 mg/m² iv** dagelijks 5 dagen/4 weken
 - Fase II: ~ 60% respons of SD
- Neutropenie en trombocytopenie (tot graad 4)
- Wordt onderzocht in BRCA-deficiënte gevorderde mamma- en ovariumcarcinoom

Veliparib (1/2)



- Fase 1: 35 patiënten met gem. solide tumoren en laaggradige lymfomen
- Max. getolereerde dosis: veliparib 60 mg/dag met metronomische cyclofosfamide 50 mg/dag oraal; 21 daags cycli
- Korte halfwaardetijd (5 uur); 2 x dd dosering niet nodig
- Bijwerkingen: matige myelosuppressie vooral lymfopenie, respiratoir falen, abdominale pijn en opgezette buik
- PR en SD: ~ 40% van patiënten; de meesten met bekende BCRA mutaties
- Patiënten ontvingen tot 17 cycli

Veliparib (2/2)



- Fase 1b studies lopen in combi met **temozolomide, irinotecan, cyclofosfamide of carboplatine**
- Mono: in hematologische maligniteiten
- Combi met **topotecan** in CLL, lymfomen en refractair ovarium ca
- 1e lijns bij ovarium ca; combi met **carboplatine/paclitaxel/bevacizumab**

INO-1001



- Melanoom: INO-1001 200 mg 2xdd met **temozolomide 200 mg/m² i.v.** dagelijks/ 5 dagen
 - ~ 40% van patiënten hadden respons of SD
 - Myelosuppressie (sommige graad 3-4), lever toxiciteit
- Momenteel studies bij maligne gliomen

CEP-9722

- Gevorderde solide tumoren
- Fase I studies lopen



MK-4827

- Gevorderd BRCA-gemuteerd ovarium ca
- Hormoonresistent prostaat ca
- Fase I studies lopen



KU-0059436



- Combinatie met irinotecan, carboplatine en/of paclitaxel, dacarbazine, liposomaal doxorubicine, topotecan, cisplatine en/of gemcitabine en bevacizumab
- Fase I-II studies lopen bij mamma en ovarium ca

Inhoud



1. **PARP; wat is het en wat doet het?**
 2. **Therapieën**
3. **De rol van de verpleegkundige**

Uitleg toedieningschema



Toedieningsvorm is afhankelijk van het soort PARP-remmer:

oraal (tabletten):

meestal 1 of 2 x daags

continue of intermitterend

meestal in combinatie met andere therapieën

intraveneus:

meestal 1 - 2 x per week

meestal in 1 uur

mono of in combinatie

Bijwerkingen management (1/3)



- Er is geen evidence voor het management van PARP-remmer therapie gerelateerde symptomen.
- Pas algemene bijwerkingen management principes en aanbevelingen toe:

Bijwerkingen management (2/3)



Bijwerking	Advies
Vermoeidheid, slaperigheid	Activiteit (met voldoende rust)
Misselijkheid/ braken	Anti-emetica afhankelijk van de ernst
Gebrek aan eetlust	Frequent kleine maaltijden, voedingssupplementen
Gestoorde spijsvertering (dyspepsie)	Antaciden, 5HT3-blokkers
Diarree	Vezelarm dieet, Imodium
Abdominale pijn & opgeblazen buik	Uitsluiten obstructie; NPO, maagsonde
Lichtgevoeligheid	Vermijd blootstelling zon, kledingadvies, SPF \geq 30

Bijwerkingen management (3/3)



Bijwerking

Advies

Myelosuppressie

Monitoren, dosis uitstel of reductie, zn. groeifactoren, bloedcomponent transfusies, voorkom infecties en bloedingen

Stomatitis

Verhogen zout mondspoelingen

Convulsies,
duizeligheid en andere
CNS toxiciteiten bij
hogere doseringen

Standaard beleid

Acuut nierfalen

Standaard beleid

Pulmonale embolie

Standaard beleid

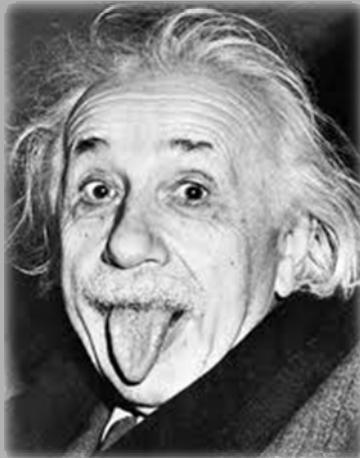
Respiratoir falen

Standaard beleid

Fundamentele ideeën



De meest fundamentele ideeën van de wetenschap zijn in wezen eenvoudig en kunnen in de regel worden uitgedrukt in een taal die voor iedereen begrijpelijk is.



Albert Einstein,
Amerikaans natuurkundige 1879-1955