

De inzet van enzalutamide en fentanyl in de behandeling van castratieresistente prostaatkanker: een pijnlijke combinatie

Enzalutamide and fentanyl in the treatment for castration resistant prostate cancer appears a painful combination

E.A. van Elteren¹, drs. G.E. Benoist², drs. M. Smits³, dr. W.R. Gerritsen⁴, dr. I.M. van Oort⁵, dr. N.P. van Erp⁶, dr. N. Mehra⁴

SAMENVATTING

Pijn is een veelvoorkomend symptoom bij patiënten met het gemetastaseerd castratieresistente prostaatcarcinoom (CRPC). Pijnstilling door gebruik van opioïden, zoals fentanyl, is vaak noodzakelijk voor het behoud van een goede kwaliteit van leven. Een onvoldoende gesignaleerde farmacologische interactie is die tussen enzalutamide en fentanyl, waarbij sterke inductie van cytochroom P450-3A4 (CYP3A4) door enzalutamide resulteert in onmeetbaar lage spiegels van fentanyl in het bloed van patiënten. Deze interactie heeft klinisch relevante gevolgen: de pijn is onvoldoende onder controle en na het staken van enzalutamide is er een risico van overdosering als de fentanyl-dosering tijdens gebruik van enzalutamide is opgehoogd. De hieronder beschreven casus illustreert deze klinisch relevante interactie. Bewustwording van mogelijke geneesmiddelinteracties bij gebruik van oncolytica is zeer relevant in de kliniek om de zorg voor deze kwetsbare patiëntengroep in de palliatieve setting te verbeteren.

(NED TIJDSCHR ONCOL 2019;16:146-51)

SUMMARY

Patients with castration resistant prostate cancer that have symptomatic bone metastases require analgesics like fentanyl to retain a good quality of life. An often overlooked, clinically relevant drug-drug interaction is that between fentanyl and enzalutamide, a strong inducer of cytochrome P450-3A4 (CYP3A4). Used concomitantly, the plasma levels of the CYP-3A4 substrate fentanyl becomes undetectable, with serious clinical consequences: pain management fails and after discontinuing of enzalutamide there is a risk of fentanyl overdose if the dose has been adjusted due to absent effect. The case in this report illustrates this serious interaction in the clinic. Awareness of this problem is needed to improve palliative care for a vulnerable patient group.

¹masterstudent geneeskunde, Radboud Universiteit, ²aios ziekenhuisfarmacie, ³aios interne geneeskunde, ⁴internist-oncoloog, afdeling Medische Oncologie, ⁵uroloog, afdeling Urologie, ⁶ziekenhuisapotheker, Radboudumc.

Correspondentie graag richten aan dhr. dr. N. Mehra, internist-oncoloog, afdeling Medische Oncologie, Radboudumc, Geert Grooteplein Zuid 8, 6524 GA Nijmegen, tel.: 024 361 03 53, e-mailadres: niven.mehra@radboudumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: geneesmiddeleninteracties, palliatieve zorg, polyfarmacie, prostaatkanker

Keywords: drug-drug interactions, palliative care, polypharmacy, prostate cancer

ONTVANGEN 3 DECEMBER 2018, GEACCEPTEERD 19 FEBRUARI 2019.

INLEIDING

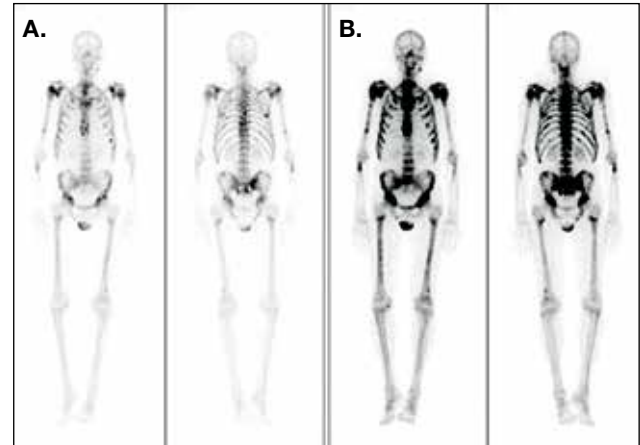
Ongeveer 70-80% van de patiënten met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (mCRPC) ontwikkelt op den duur botmetastasen.^{1,2} Bij 90% van deze gevallen worden de metastasen symptomatisch en leiden tot fracturen, verminderde mobiliteit en pijnklachten, waarvoor sterke pijnstilling in de vorm van opioïden veelal nodig is.³ In deze groep patiënten is de kwaliteit van leven significant verlaagd, deels door morbiditeit van de oncologische aandoening en deels door de bijwerkingen van voorgeschreven medicijnen. Behoud van een goede kwaliteit van leven is essentieel voor patiënten met gemetastaseerde prostaatkanker met een mediane overleving van slechts twee tot drie jaar na het ontstaan van castratieresistentie.⁴⁻⁶

Er zijn verschillende therapieën om de pijn te bestrijden, zoals palliatieve radiotherapie, tweede generatie anti-hormonale middelen zoals abirateron en enzalutamide, en radium-223. Ook is er een registratie voor docetaxel en cabazitaxel. Ter preventie van fracturen bestaat het advies om patiënten te behandelen met bisfosfonaten of met denosumab. Enzalutamide is geregistreerd voor symptomatische patiënten pre- en post-chemotherapie; het middel geeft een significante overlevingswinst met daarbij een positief effect op de pijn.^{7,8} In de praktijk wordt palliatieve systeemtherapie, zoals enzalutamide, geregeld gecombineerd met pijnstilling tegen de acute of chronische pijn.

Een patiënt met mCRPC is een typische kwetsbare oudere met polyfarmacie en loopt daarmee een hoger risico op het ontwikkelen van geneesmiddelinteracties.⁹ Uit eigen onderzoek blijkt dat er potentieel veel interacties zijn tussen enzalutamide en gebruikte comedicaatie.¹⁰ Enzalutamide induceert onder andere de werking van het leverenzym CYP3A4, waar veel geneesmiddelen door worden gemetaboliseerd. Deze geneesmiddelen worden bij combinatie sneller afgebroken, resulterend in lagere plasmaspiegels.¹¹ In een recent onderzoek werden spiegels gemeten van fentanyl in het bloed van CRPC-patiënten die werden behandeld met enzalutamide.¹² De fentanyl-concentratie van alle zes patiënten binnen dit onderzoek was vrijwel onmeetbaar. In de volgende casus wordt geïllustreerd hoe deze belangrijke interactie zich in de praktijk kan presenteren.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

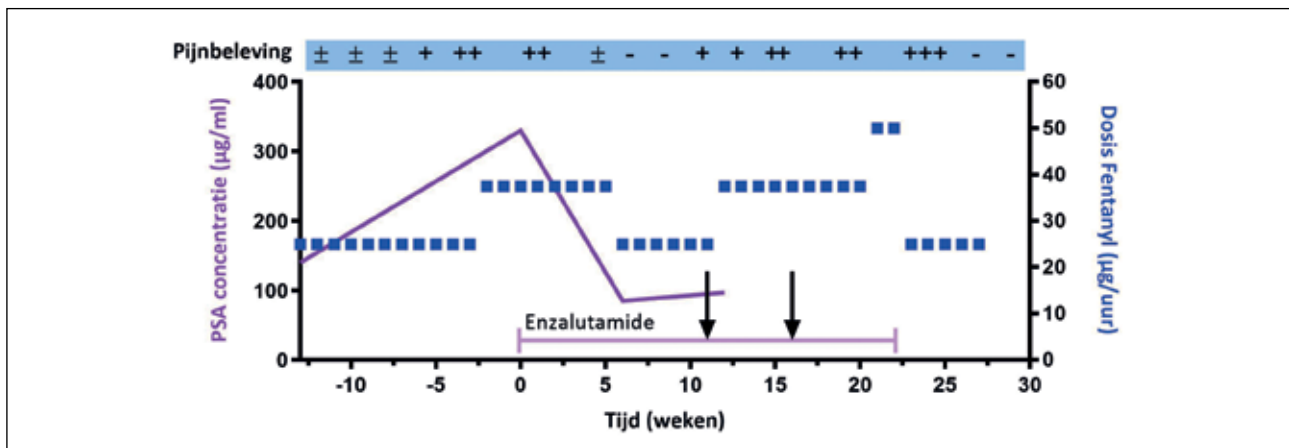
Het betreft een 73-jarige man die in onze kliniek werd behandeld met enzalutamide in verband met een ossaal gemetastaseerd castratieresistent prostaatacarcinoom. Elf jaar voor de start van deze behandeling is de patiënt gediagnostiseerd met prostaatacarcinoom, T2N0M0, Gleason-score 7, waarvoor hij initieel werd behandeld met radicale prostatectomie en pelviene lymfeklierdissectie. Na 18 maanden ontwikkel-



FIGUUR 1. Hoge resolutie botskans door middel van skeletscintigrafie van het gehele lichaam. Afbeeldingen zijn gemaakt vijf uur na injectie met Tc-99m oxidronaat. Figuur 1A betreft het beeld 13 weken voor de start met enzalutamide, waarop een situatie te zien is van uitgebreide ossale metastasen, onder andere in de thoracale en lumbale wervels. Er is verhoogde 'uptake' in beide SI-gewrichten en multipole foci in de ileumvleugels. Figuur 1B betreft de opname 11 weken na start van de therapie, en laat een beeld zien van toename in aantal en uitgebreidheid van de ossale metastasen vergeleken met de scan bij baseline. Scintigrafisch past dit beeld bij ziekteprogressie of bij een zogenoemde 'tumorflare'.

de hij ossale metastasen, waarvoor werd gestart met androgeen-deprivatietherapie. Castratieresistentie werd zes jaar daarna vastgesteld; als eerste lijn in de castratieresistente setting werd hij met immuuntherapie behandeld binnen het PROSTVAC-onderzoek met een gemodificeerd kippenpokkenvirus met PSA en drie immuunmodulerende en co-stimulatoire moleculen.¹³ Hij ontwikkelde gedurende deze behandeling een zeurende pijn in het linker SI-gewricht, dat goed kon worden onderdrukt met het gebruik van een fentanyl-pleister van 25 $\mu\text{g}/\text{uur}$, eens in de drie dagen.

Figuur 1A toont de botskans waarop progressieve ziekte werd vastgesteld tijdens immuuntherapie. Het ziekteverloop van de patiënt aan de hand van zijn PSA, fentanyl-gebruik en pijnbeleving is illustratief weergegeven in Figuur 2. De botskans werd tevens beschouwd als baselinescan ter interpretatie van de behandeling met enzalutamide en komt overeen met week -13 in de illustratie. Er is gestart met enzalutamide 13 weken na het staken van het PROSTVAC-onderzoek (week 0), naar aanleiding van toenemende pijn ter hoogte van de lumbale wervels en een stijgend PSA van 140 naar 330 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (PSA-verdubbelingstijd van acht weken). De fentanyl-pleister moest worden opgehoogd van 25 $\mu\text{g}/\text{uur}$ naar 37,5 $\mu\text{g}/\text{uur}$ en de patiënt kreeg eenmalige palliatieve bestraling in het gebied tussen thoracale wervel 12 en het SI-gewricht.



FIGUUR 2. Illustratie van de situatie van de patiënt, weergegeven in een grafiek over de tijd in weken rondom de behandeling met enzalutamide. De concentratie van PSA is weergegeven op de linker Y-as in µg/ml en wordt vervolgd met de paarse lijn. Na de 12^{de} week zijn er geen PSA-metingen beschikbaar van deze patiënt. De dosis van de fentanyl-pleister is uitgezet op de rechter Y-as en weergegeven met de blauwe blokken. Met de lichtpaarse lijn onderin de grafiek wordt de periode aangeduid waarin de patiënt werd behandeld met enzalutamide 160 mg/dag. De pijnbeleving is gebaseerd op de anamnese van de patiënt en werd vertaald tot: - (geen klachten van pijn/pijn is goed onder controle), ± (pijnklachten zijn stabiel en verdraagbaar), + (matige, zeurende pijn), ++ (heftige pijn), +++ (zeer ernstige pijn). De twee zwarte pijlen zijn momenten waarop plasma-‘samples’ zijn afgenomen van de patiënt, namelijk op dag 73 en dag 116 van de therapie met enzalutamide.

Tevens werd de patiënt geïncludeerd in het ANDROPS-onderzoek met als doel het bestuderen van de farmacokinetiek-farmacodynamiek (PK-PD) van enzalutamide in relatie tot comedicaatie en patiëntfactoren. Om de enzalutamide-plasmaconcentratie te kunnen meten, werd gedurende therapie op meerdere momenten plasma ingevroren.

Start van enzalutamide in combinatie met een eenmalige palliatieve bestraling had een goed pijnstillend effect. Er was ook een snelle biochemische respons op enzalutamide: het PSA daalde van 330 µg/ml bij aanvang van therapie tot 85 µg/ml in zes weken (PSA-reductie van 74%). In overleg met de patiënt werd de dosis van de fentanyl-pleister opgebouwd tot 25 µg/uur.

Elf weken na start van de therapie (overeenkomstig met week 25 uit *Figuur 2*) was er echter weer sprake van toenemende pijn in de wervelkolom en werd een nieuwe botscan gemaakt, waarop nieuwe en toegenomen ossale metastasen werden gezien (zie *Figuur 1A* en *B*). De scan werd geduid als passend bij ziekteprogressie, en een zogenoemde ‘botscan-flare’ werd onwaarschijnlijk geacht, gezien ook zijn symptomatische, biochemische en progressieve ziekte. De fentanyl-pleister werd opgehoogd tot 37,5 µg/uur, waarbij geen pijnreductie werd verkregen.

Vanwege zeer heftige acute pijn in de thoracale wervelkolom met uitstraling naar de ribben heeft de huisarts de fentanyl-pleister verder opgehoogd tot 50 µg/uur, wat wederom niet leidde tot een vermindering van de klachten. De patiënt werd die avond uiteindelijk opgenomen in verband met onhoudbare pijn. De klinische pijnbehandeling bestond uit het

toevoegen van diclofenac (driemaal 50 mg per dag) en een PCA-pomp met morfine. De pijn was hiermee na 25 uur onder controle, waarbij de patiënt 18 keer een bolus van 2 mg morfine kreeg. Na het staken van de morfine bestond de pijnmedicatie uit de eerder genoemde fentanyl-pleister van 50 µg/uur en bij pijn tabletten oxycodon van 5 mg.

De opname duurde zeven dagen, waarbij enzalutamide werd gestaakt op de eerste dag, in verband met de klinisch en radiologisch progressieve ziekte. Op de zevende dag ontving de patiënt eenmalig radiotherapie met een fractie van 8 Gy op het werveltraject tussen thoracale wervel 2 en 7. Tevens is er tijdens de opname een X-wervelkolom gemaakt, en hiermee werd een pathologische fractuur of een wervelinzakking uitgesloten. Als thuismedicatie werd de fentanyl-pleister met een dosis van 50 µg/uur doorgezet in combinatie met oxycodon (viermaal 5 mg per dag).

Vier dagen na zijn ontslag uit het ziekenhuis gaf de patiënt aan dat de pijn volledig onder controle was, maar dat hij zich behoorlijk duizelig en suf voelde met de thuismedicatie. Daarom werd de dosis van fentanyl afgebouwd naar 25 µg/uur. Een maand later gaf de patiënt aan onder dezelfde pijnstilling geen pijn te hebben en tevreden te zijn. Hij is in de laatste fase verder behandeld door de huisarts.

Er werd besloten om na het overlijden uit wetenschappelijke interesse de fentanyl-spiegels te bepalen. Er is op dag 73 en dag 116 na start van de enzalutamide een serum-‘sample’ afgenomen; deze momenten zijn aangegeven met zwarte pijlen in *Figuur 2*. De fentanyl-spiegels waren respectievelijk

0,308 $\mu\text{g/l}$ en 0,456 $\mu\text{g/l}$ (dosis fentanyl op dat moment was 37,5 $\mu\text{g/uur}$). De beide fentanyl-concentraties zijn te beschouwen als lage spiegels, gezien bij deze dosis fentanyl een hogere spiegel wordt verwacht.¹⁴

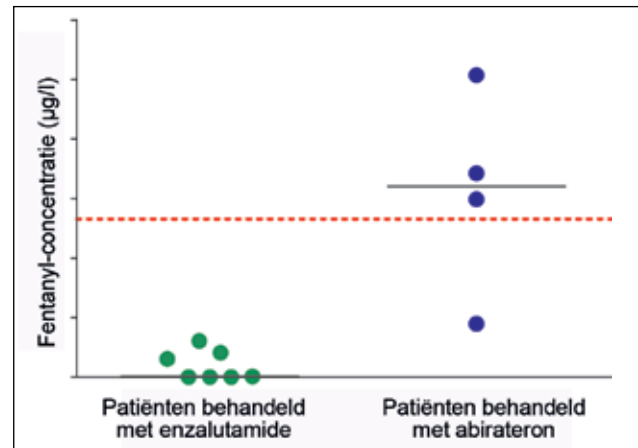
BESPREKING

Deze casus belicht een klinisch relevante geneesmiddeleninteractie tussen enzalutamide en fentanyl, waarbij na biochemische en radiologisch progressieve ziekte ondanks behandeling met fentanyl geen goede analgesie mogelijk was, wat heeft geleid tot slechte palliatie met een ziekenhuisopname in de laatste maanden van het leven van de patiënt.

Het is lastig om alleen op klinische gronden te concluderen dat er daadwerkelijk sprake was van een geneesmiddeleninteractie. Derhalve is er zeer waarschijnlijk een onderrapportage van het voorkomen van deze specifieke interactie. Reflecterend op onze casus, verminderde de pijn na start van enzalutamide totdat de ziekte progressief werd. Enzalutamide heeft een positief effect op skelet-gerelateerde pijn en andere morbiditeit als gevolg van botmetastasen bij patiënten met een respons op de behandeling.⁷ Dit positieve effect van enzalutamide kan goed maskeren dat fentanyl in de responderende periode geen therapeutische werking had.

Parallel aan de ziekteprogressie tijdens enzalutamide ervoer de patiënt steeds meer pijn, ondanks tweemaal een ophoging van fentanyl tot 37,5 $\mu\text{g/uur}$ en later tot 50 $\mu\text{g/uur}$. Fentanyl is een substraat van cytochroom P450, type 3A4, en wordt bij inductie van dit leverenzym snel omgezet tot enkel inactieve metabolieten.¹⁵ Pas nadat de patiënt werd behandeld met morfine was de pijn snel onder controle. Morfine is een middel dat wordt gemetaboliseerd door middel van glucuronidering door het enzym UGT2B7 (UDP-glucuronosyltransferase-2B7), in epitheliale cellen van de lever, de nieren en het maag-darmkanaal en is daarmee hypothetisch onafhankelijk van de inductie van CYP3A4 door enzalutamide.¹⁶ Bij een ander substraat van UGT2B7, dolutegravir, werd geen interactie gevonden met enzalutamide.¹⁷ Morfine bleek ook een effectief alternatief voor pijnbehandelingen in drie beschreven casus van Westdorp et al.¹⁸ Het betreft hier drie patiënten met mCRPC met pijnlijke ossale metastasen die werden behandeld met enzalutamide in combinatie met fentanyl of oxycodon.

Belangrijk om te vermelden is dat deze farmacologische interactie niet alleen betrekking heeft op fentanyl en oxycodon, maar ook op andere substraten van CYP3A4, zoals onder andere midazolam, nifedipine en amlodipine. Naast sterke inductie van CYP3A4 veroorzaakt enzalutamide een gematigde inductie van CYP2C19 (resultierend in $\pm 70\%$ lagere blootstelling) en CYP2C9 (resultierend in $\pm 50\%$ lagere blootstelling), met gevolgen voor substraten zoals omepra-



FIGUUR 3. Farmacokinetische resultaten van het onderzoek van Benoist et al., waarbij de fentanyl-concentraties (genormaliseerd voor de dosis) van patiënten onder behandeling met enzalutamide en abirateron worden vergeleken. De schaal op de y-as is 0,5 $\mu\text{g/l}$ per increment. De mediaan van de gemeten concentraties tijdens enzalutamide ligt op 0,07 $\mu\text{g/l}$ (variatie tussen 0,00-0,30) en de mediaan in de controlegroep is 1,60 $\mu\text{g/l}$ (variatie tussen 0,45-2,54). De rood gestippelde lijn toont de populatie mediaan (1,33 $\mu\text{g/l}$) van kankerpatiënten die worden behandeld met verschillende doses fentanyl.¹⁴

Met toestemming overgenomen van referentie 12.

zol, fenytoïne, losartan, tolbutamide en acenocoumarol.^{10,11} Op de eerste dag van opname in het ziekenhuis werd enzalutamide gestaakt. Hierbij moet rekening worden gehouden met een halfwaardetijd van ongeveer zes dagen. Na ontslag uit het ziekenhuis, met als thuismedicatie fentanyl 50 $\mu\text{g/uur}$, bleek de patiënt zich erg suf en duizelig te voelen. Mogelijk is dit te verklaren door vermindering van CYP3A4-inductie gepaard gaand met een snelle stijging van de blootstelling aan fentanyl. Dit benadrukt dat een dergelijke situatie potentieel gevaarlijk is met het oog op overdosering. Bij deze patiënt werd de dosis verlaagd tot 25 $\mu\text{g/uur}$, waarmee de pijn goed onder controle bleef.

De patiënt werd op de laatste dag voor zijn ontslag tevens met een palliatieve dosis bestraald, waarna ook een analgetisch effect optreedt; het effect is meestal na twee weken pas maximaal.¹⁹ In deze casus is het PSA-gehalte helaas niet meer nauwkeurig gevolgd, maar was er klinisch overduidelijk sprake van symptomatische en radiologische ziekteprogressie.

Spiegelbepalingen waren noodzakelijk om de beschreven geneesmiddelinteractie te bekrachtigen; we laten zien dat er gedurende de enzalutamide-fentanyl-behandeling tot tweemaal toe een veel lager dan verwachte spiegel bij deze patiënt waarneembaar is. We beseffen wel dat er additionele factoren kunnen meespelen met een invloed op de fenta-

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Patiënten met een goede respons op enzalutamide kunnen een sterke afname van pijn ervaren. Op hetzelfde moment kan dit ook maskeren dat fentanyl-spiegels in het bloed sterk dalen door een relevante geneesmiddelinteractie.
- 2** Er is een risico voor potentiële overdosering wanneer enzalutamide wordt gestaakt en een eerder opgehoogde dosering fentanyl niet wordt verlaagd. Dit kan gevaarlijk zijn in deze kwetsbare patiëntengroep van oudere patiënten met comorbiditeit en polyfarmacie.
- 3** Een rotatie van fentanyl naar morfine is bij combinatie met enzalutamide een passende oplossing voor effectieve pijnbestrijding.
- 4** In de praktijk is niet alleen de interactie van enzalutamide met fentanyl relevant, maar ook de interactie van enzalutamide met andere geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 in de lever, zoals de substraten midazolam, nifedipine, oxycodon en amlodipine.
- 5** Voor het maken van de juiste keuze van medicatie bij oncologische patiënten kan www.cancer-druginteractions.org een nuttig hulpmiddel zijn.

nyl-PK-variabiliteit, die ook zouden kunnen bijdragen aan een lagere spiegel. Benoist et al. publiceerden recentelijk een onderzoek met spiegelbepalingen van fentanyl in het bloed van patiënten die werden behandeld met enzalutamide.¹² *Figuur 3* toont de resultaten van dit onderzoek en is met toestemming gereproduceerd. De fentanylconcentratie van alle zes patiënten binnen dit onderzoek was lager dan 0,4 µg/l, terwijl een spiegel van 1,60 µg/l werd gevonden in de controlegroep (behandeld met abirateron). Deze casus en de bovengenoemde publicatie onderschrijft deze klinisch relevante interactie. Alle disciplines betrokken in de ketenzorg rondom de behandeling van prostaatkanker, te weten urologen, oncologen, verpleegkundigen, maar ook huisartsen en verpleeghuisartsen, dienen alert te zijn op de aanwezigheid van deze interactie. Voor het maken van de juiste keuze van medicatie bij oncologische patiënten kan de website www.cancer-druginteractions.org een nuttig hulpmiddel zijn.

CONCLUSIE

Er treedt een belangrijke en klinisch relevante interactie op tussen fentanyl en enzalutamide, met het gevolg dat plasmaspiegels van fentanyl significant worden verlaagd. De potentieel ernstige gevolgen zijn onderdosering en slechte palliatie, en indien de dosering van fentanyl wordt bijgesteld de kans van overdosering na het staken van enzalutamide. Beide middelen worden in de dagelijkse praktijk veel gebruikt. Deze casusbeschrijving is een van de voorbeelden waaruit blijkt dat uitingen van geneesmiddelinteracties niet altijd duidelijk herkenbaar zijn. Ons advies is om pijnstillers en andere geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 te vermijden bij patiënten die worden behandeld

met enzalutamide, en bijvoorbeeld te kiezen voor morfine. Er zijn tot op heden nog te weinig farmacokinetische onderzoeken naar geneesmiddelinteracties met enzalutamide en andere veel gebruikte CYP3A4-substraten gepubliceerd, zoals oxycodon, maar dit is wel noodzakelijk om de werkelijke prevalentie en impact te bevestigen in de praktijk.

REFERENTIES

1. Moreira DM, et al. Predictors of time to metastasis in castration-resistant prostate cancer. *Urol* 2016;96:171-6.
2. Hernandez RK, et al. Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: analysis of oncology electronic medical records in the United States. *BMC Cancer* 2018;18:44.
3. McKay R, et al. Impact of symptomatic skeletal events on health-care resource utilization and quality of life among patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20:276-82.
4. Halabi S, et al. Meta-analysis evaluating the impact of site of metastasis on overall survival in men with castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:1652.
5. Berthold DR, et al. Treatment of hormone-refractory prostate cancer with docetaxel or mitoxantrone: relationships between prostate-specific antigen, pain, and quality of life response and survival in the TAX-327 study. *Clin Cancer Research* 2008;14:2763-7.
6. Torvinen S, et al. Health-related quality of life in prostate cancer. *Acta Oncol* 2013;52:1094-101.
7. Scher HI, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-97.
8. Fizazi K, et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1147-56.

9. Lees J, Chan A. Polypharmacy in elderly patients with cancer: clinical implications and management. *Lancet Oncol* 2011;12:1249-57.
10. Benoist GE, et al. Drug-drug interaction potential in men treated with enzalutamide: mind the gap. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:122-9.
11. Gibbons JA, et al. Pharmacokinetic drug interaction studies with enzalutamide. *Clin Pharmacokinet* 2015;54:1057-69.
12. Benoist GE, et al. The combination of enzalutamide and opioids: a painful pitfall? *Eur Urol* 2019;75:351-2.
13. Kantoff PW, et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1099-105.
14. Oosten AW, et al. Treatment with subcutaneous and transdermal fentanyl: results from a population pharmacokinetic study in cancer patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2016;72:459-67.
15. Kharasch ED, et al. Influence of hepatic and intestinal cytochrome P4503A activity on the acute disposition and effects of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology* 2004;101:729-37.
16. Coffman BL, et al. Human UGT2B7 catalyzes morphine glucuronidation. *Drug Metab Dispos* 1997;25:1-4.
17. Nhean S, et al. Successful use of the potent enzyme inducer enzalutamide in a treatment-experienced HIV-positive male with prostate cancer. *AIDS* 2018;32:2640-2.
18. Westdorp H, et al. Difficulties in pain management using oxycodone and fentanyl in enzalutamide-treated patients with advanced prostate cancer. *J Pain Symptom Manage* 2018;55:e6-8.
19. Gaze MN, et al. Pain relief and quality of life following radiotherapy for bone metastases: a randomised trial of two fractionation schedules. *Radiother Oncol* 1997;45:109-16.