

Så kan koncentrationsstyrd dosering förbättra onkologiska behandlingar

Dosjustering av läkemedel baserad på exponeringsgraden kan minska riskerna och/eller förbättra effekterna för flera cancerläkemedel som metotrexat, tiopuriner 6-merkaptopurin och 6-tioguanin, 5-fluorouracil (5-fu) samt imatinib. Individualiserad dosering av dessa medel kommer på ett kostnadseffektivt sätt att förbättra behandlingsresultaten. Det skriver **Alan Fotoohi**, biträdande överläkare i klinisk farmakologi vid Karolinska Universitetssjukhuset, i en översikt av ämnesområdet.

”Individualanpassad medicin” är idag en accepterad princip men har ännu inte fått riktigt genomslag i onkologisk praxis. Idag väljs och doseras läkemedel enbart utifrån genetisk karakteristik av patienternas tumörer. Koncentrationsstyrd dosjustering (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) av cytostatika tillämpas i ringa grad. Cancerläkemedel har liksom många andra läkemedel ett terapeutiskt fönster definierat som intervallet mellan den minsta effektiva och den maximalt säkra koncentrationen. Det krävs en effektiv koncentration av läkemedlen i tumörmiljön för att uppnå behandlingseffekt. Det är förvånande att individualiserade val och dosering av läkemedel bara sker utifrån tumörens och patientens genetiska egenskaper. Det etablerade sättet att beräkna dosen av ett cancerläkemedel garanterar inte att koncentrationen av ett visst läkemedel uppnår sitt terapeutiska intervall. Att säkerställa detta blir särskilt viktigt när det terapeutiska intervallet är smalt eller vid stor interindividuell variation i exponeringen genom

”Det etablerade sättet att beräkna dosen av ett cancerläkemedel garanterar inte att koncentrationen av ett visst läkemedel uppnår sitt terapeutiska intervall.

framförallt ärftligt betingade skillnader i omsättning och transport av läkemedel mellan patienter².

Läkemedel lämpliga för TDM har flera, eller alla, av följande egenskaper: avsaknad av enkelt mätbara effekter (alternativt biomarkörer), stor interindividuell variation i läkemedelskoncentration på samma dos, smalt terapeutiskt intervall, tydligt koncentrations- och effekt- eller biverknings-samband, validerad och genomförbar strategi för dosanpassning samt alltid validerad och känslig bioanalytisk analysmetod.

TDM används inom rutinsjukvården vid dosjustering av flera klasser av läkemedel, bland annat antibiotika, immunsuppressiva, antiepileptika och HIV-läkemedel¹. Många cancerläkemedel borde också vara lämpliga kandidater för



TDM. Idag är evidensnivån otillräcklig för klinisk tillämpning av TDM för de flesta potentiella kandidater av cancerläkemedel. Rapporterad korrelation mellan koncentration och effekt/toxicitet in vitro och in vivo finns för många cancerläkemedel, till exempel flera cytostatika (mitotan, busulfan, cisplatin, karboplatin, cyklofosfamid, och tiotepa), och många målinriktade cancerläkemedel inklusive flera tyrosinkinashämmare (erlotinib, gefitinib, sunitinib, sorafenib, dasatinib, nilotinib, sorafenib, pazopanib, lapatinib), några monoklonala antikroppar (rituximab, trastuzu-

mab, cetuximab), endoxifen (tamoxifens aktiva metabolit), och mTOR-hämmaren everolimus¹⁻³.

För vissa cancerläkemedel finns dock goda belägg för att TDM-baserad dosoptimering är fördelaktig. Detta gäller metotrexat vid akut lymfatisk leukemi hos barn, tiopuriner 6-merkaptopurin och 6-tioguanin vid behandling av leukemi, 5-fluouracil (5-fu) mot metastaserad kolorektalcancer, imatinib vid kronisk myeloisk leukemi (KML) och vid gastrointestinalstromal tumör (GIST)¹⁻³. Förutom de redan rutinmässigt etablerade analyserna av metotrexat och tiopuri-

ner rekommenderar vi att onkologer och hematologer i högre grad använder TDM-baserad dosoptimering-behandling för läkemedlen 5-fu och imatinib.

TDM AV 5-FLUOROURACIL

Många studier har visat att TDM-baserad dosjustering av 5-fu, särskilt vid långtidsinfusioner vid kombinationsbehandlingarna FOLFOX (kombination av folinsyra, 5-fu och oxaliplatin) och FOLFIRI-regimer (kombination av folinsyra, 5-fu och irinotecan), kan minska risken för toxicitet⁴⁻⁸. En studie på patienter med metastaserande kolorektal cancer behandlad med 5-fu visade att TDM (n=104) jämfört med konventionell dosering (n=104) fördubblade objektiv responsfrekvens (ORR, 34 % vs 18 %), och var associerad med sex månaders längre total överlevnad (22 månader vs 16 månader, p=0,8) och mildare toxicitet och färre fall av grad 3/4 toxicitet. (Grad 3/4 diarré inträffade hos 4 % i TDM-armen och hos 18 % vid konventionell dosering⁴.

TDM, Therapeutic Drug Monitoring, används inom rutinsjukvården vid dosjustering av flera klasser av läkemedel, bland annat anti-biotika, immunsuppressiva, antiepileptika och HIV-läkemedel. Många cancerläkemedel borde också vara lämpliga kandidater för TDM.

IMATINIB – TDM VID KML

För imatinib finns studier som har visat att jämviktsnivåer över 1000 ng/ml vid kronisk myeloisk leukemi (KML)⁹⁻¹⁴, är positivt korrelerad med cytogenetiskt eller molekyllärt svar (inklusive fullständigt cytogenetiskt svar (CCyR) och betydande molekyllärt svar (MMR) vid vanligen 12 månaders kontroll. En randomiserad studie utvärderade optimering av imatinibdoser baserad på övervakning av dalkoncentration-nivåer hos 133 KML-patienter i kronisk fas. Hos 86 patienter (65 %), var initialt dalvärde <1000 ng/ml. Dessa patienter randomiserades i två grupper A1 (n = 43) och A2 (n = 43), och de återstående patienter vars dalkoncentration > 1000 ng/ml placerades i armen A3. Imatinibdoser justerades i A1 så att de nådde 1 000 ng/ml. MMR uppnåddes hos 63 % av patienter (CI 49-77) i A1-gruppen jämfört med 37 % av patienter (95 % CI 23-51) i A2-gruppen (p = 0,031). Frekvensen av MMR var inte statistiskt olika mellan A1 och A3 (p = 0,12). Den här studien visade att TDM ökade andel patienter som nådde MMR utan att öka förekomsten av biverkningarna¹⁵.

IMATINIB – TDM VID GIST

Vid GIST förknippas koncentrationer av imatinib över 1 100 ng/ml med bättre resultat¹⁶. Förhållandet mellan imatinib-plasmaexponering och kliniskt utfall undersöktes genom att gruppera 73 patienter i kvartiler baserat på imatinib dalkoncentrationen. Median TTP (Time To Progression, tiden från diagnos eller början av behandlingen tills sjukdomen börjar bli värre eller sprider sig till andra delar av kroppen) var 11,3 månader för patienter i den lägsta kvartilen (Q1, <1110 ng/ml) jämfört med mer än 30 månader för Q2 till Q4 (P = 0,003).

Vid samtidig behandling med CYP3A4-inducerare eller CYP3A4-hämmare:

Imatinib metaboliseras huvudsakligen av enzymet CYP3A4 vilket gör att samtidig behandling av läkemedel som inducerar enzymets aktivitet (till exempel rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, efavirenz, Johannesört) eller hämmar aktiviteten (till exempel itraconazol, vorikonazol, indinavir, atazanavir, verapamil, erytromycin, clarythromycin) påverkar koncentrationen av imatinib i plasma och därmed behandlingsresultaten. Rifampicin (en CYP3A4 inducerare) minskade exponering för imatinib med 74 % och ketokonazol (en CYP3A4 hämmare) vid en dos av 400 mg ökade den maximala koncentrationen (C_{max}) och AUC_n för imatinib (200 mg engångsdos) med 26 % respektive 40 %. På grund av detta bör man överväga TDM av imatinib även vid samtidig administrering med CYP3A4-påverkande läkemedel under en lång tid.

KONTROLL AV FÖLJSAMHET

Dålig följsamhet är ett stort problem vid självadministrering av orala läkemedel under långa tider. Imatinib-behandlingen är inget undantag. Tre års uppföljning av 91 KML-patienter som behandlades med imatinib visade en dålig följsamhet, de tog drygt 80 % av förskrivna dos¹⁷. Hos dessa patienter kan dålig följsamhet vara en dominerande orsak till otillräckligt molekyllärt svar¹⁸. Misstänkt dålig följsamhet kan därför också vara skäl för kontroll av imatinibkoncentrationen.

HÄLSOEKONOMISKA ASPEKTER

5-FU används berett i cytostatikaterapi av kolorektal cancer. Många patienter som doseras konventionellt drabbas tyvärr av svåra inklusive fatala biverkningar. Det kostar vården mycket att ta hand om de patienter som drabbas av allvarlig toxicitet vid behandling med 5-fu. TDM kommer att kunna minska denna kostnad, bland annat genom minskat behov att behandla med högt prissatta läkemedelskombinationer.

Imatinibs pris sjönk till cirka 10 procent av originalpreparatets pris vid årsskiftet 2016/2017, när patentet löpte ut. Optimering av behandling med imatinib kan minska risken för att imatinibbehandling avbryts på grund av dålig effekt, och minska antal patienter som behöver behandlas med de mycket dyrare tyrosinkinashämmarna, till exempel nilotinib. En fas III-studie på patienter med nydiagnostiserad KML i kronisk fas (n=846) jämförde nilotinib (300 mg eller 400 mg dagligen) och imatinib (400 mg dagligen) mot varandra. Den primära slutpunkten var graden av betydande molekyllärt svar (MMR) vid 12 månader.

Nilotinib visade sig att vara mer effektiv än imatinib vid dessa doseringar¹⁹. Andel KML-patienter som vid 12-månaderskontroll fick MMR med nilotinib 300 mg dagligen, nilotinib 400 mg dagligen och imatinib 400 mg dagligen var 51 %, 55 % och 27 %, respektive¹⁹. Det finns dock evidens från TOPS-studien (Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity) för att exponering för tilläckligt höga koncentrationer av imatinib medför en mycket bättre effekt. 92 av 158 patienter (58 %) som vid 12-månaderskontroll hade plasmakoncentrationer av imatinib över 1165 ng/ml fick MMR¹⁰.

Omnämnande: Lars L Gustafsson, professor och överläkare, har bidragit med värdefulla synpunkter på artikeln.

REFERENSER:

1. Gao B, Yeap S, Clements A, et al. Evidence for therapeutic drug monitoring of targeted anticancer therapies. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30:4017-25.
2. Paci A, Veal G, Bardin C, et al. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part 1--cytotoxics. *European journal of cancer*. 2014;50:2010-9.
3. Widmer N, Bardin C, Chatelut E, et al. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part two--targeted therapies. *European journal of cancer*. 2014;50:2020-36.
4. Gamelin E, Delva R, Jacob J, et al. Individual fluorouracil dose adjustment based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage: results of a multicenter randomized trial of patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26:2099-105.
5. Patel JN, O'Neil BH, Deal AM, et al. A community-based multicenter trial of pharmacokinetically guided 5-fluorouracil dosing for personalized colorectal cancer therapy. *The oncologist*. 2014;19:959-65.
6. Saif MW, Choma A, Salamone SJ, et al. Pharmacokinetically guided dose adjustment of 5-fluorouracil: a rational approach to improving therapeutic outcomes. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101:1543-52.
7. Wilhelm M, Mueller L, Miller MC, et al. Prospective, Multicenter Study of 5-Fluorouracil Therapeutic Drug Monitoring in Metastatic Colorectal Cancer Treated in Routine Clinical Practice. *Clin Colorectal Cancer*. 2016;15:381-8.
8. Yang R, Zhang Y, Zhou H, et al. Individual 5-Fluorouracil Dose Adjustment via Pharmacokinetic Monitoring Versus Conventional Body-Area-Surface Method: A Meta-Analysis. *Therapeutic drug monitoring*. 2016;38:79-86.
9. Gotta V, Buclin T, Csajka C, et al. Systematic review of population pharmacokinetic analyses of imatinib and relationships with treatment outcomes. *Therapeutic drug monitoring*. 2013;35:150-67.
10. Guilhot F, Hughes TP, Cortes J, et al. Plasma exposure of imatinib and its correlation with clinical response in the Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity Trial. *Haematologica*. 2012;97:731-8.
11. Koren-Michowitz M, Volchek Y, Naparstek E, et al. Imatinib plasma trough levels in chronic myeloid leukaemia: results of a multicentre study CSTI571AIL11TGLIVEC. *Hematological oncology*. 2012;30:200-5.
12. Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. *Blood*. 2008;111:4022-8.
13. Picard S, Titier K, Etienne G, et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2007;109:3496-9.
14. Takahashi N, Wakita H, Miura M, et al. Correlation between imatinib pharmacokinetics and clinical response in Japanese patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2010;88:809-13.
15. Personalized Daily Doses of Imatinib By Therapeutic Drug Monitoring Increase the Rates of Molecular Responses in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. Final Results of the Randomized OPTIM Imatinib Study. <https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/Paper81670.html>
16. Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27:3141-7.
17. Santoleri F, Sorice P, Lasala R, et al. Patient adherence and persistence with Imatinib, Nilotinib, Dasatinib in clinical practice. *PLoS one*. 2013;8:e56813.
18. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28:2381-8.
19. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine*. 2010;362:2251-9.

ALAN FOTOOHI, MD, PHD, BITRÄDANDE ÖVERLÄKARE I KLINISK FARMAKOLOGI, AVDELNINGEN FÖR KLINISK FARMAKOLOGI, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, ALAN.FOTOOHI@KI.SE

