

Možný klinický přínos terapeutického monitorování hladin imatinibu v onkologii

Potential Clinical Benefit of Therapeutic Drug Monitoring of Imatinib in Oncology

Turjap M.¹⁻³, Juřica J.^{2,3}, Demlová R.^{2,4}

¹ Oddělení klinické farmacie, FN Ostrava

² Farmakologický ústav, LF MU, Brno

³ Skupina experimentální a aplikované neuropsychofarmakologie, CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

⁴ Oddělení klinických hodnocení, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Imatinib mesylát je kompetitivním inhibitorem tyrozinkinázy BCR/ABL a současně také inhibitorem několika receptorových tyrozinkináz. Za dobu od svého uvedení na trh se ukázal jako velmi cenný v terapii Philadelphia chromozom (BCR/ABL) – pozitivní (Ph+) chronické myeloidní leukemie a Kit (CD117) pozitivních gastrointestinálních stromálních tumorů. Léčivo je biotransformováno cestou cytochromu P450 a je popsáno množství významných lékových interakcí. Onkologičtí pacienti často užívají současně množství dalších léčiv zvyšujících pravděpodobnost takové interakce a svou roli může sehrávat i adherence k léčbě při dlouhodobém podávání. Režimy vycházející z fixního dávkování imatinibu nerespektují interindividuální rozdíly ve farmakokinetice léčiva a je možné, že někteří nemocní tak nedosahují dostatečných plazmatických koncentrací. Na základě evidence z klinických studií lze usuzovat, že existuje vztah mezi plazmatickými koncentracemi imatinibu a klinickou odpovědí. Imatinib se proto jeví být vhodným kandidátem pro terapeutické monitorování jeho plazmatických koncentrací. Tento článek předkládá přehled o farmakokinetice, lékových interakcích imatinibu, sumarizuje aktuální stav problematiky stanovení plazmatických koncentrací pro účely optimalizace terapie a dále popisuje možnosti, limity a návrhy pro terapeutické monitorování imatinibu.

Klíčová slova

imatinib – farmakokinetika – lékové interakce – terapeutické monitorování léčiv – chronická myeloidní leukemie – gastrointestinální stromální tumory

Summary

Imatinib mesylate is a competitive inhibitor of BCR/ABL tyrosine kinase and inhibits also several receptor tyrosin kinases. Since its launch to the market, imatinib has proven to be very valuable in the treatment of Philadelphia chromosome (BCR/ABL) – positive (Ph+) chronic myeloid leukemia and Kit (CD117) positive gastrointestinal stromal tumors. The drug is metabolized by cytochrome P450, and there are many clinically important pharmacokinetic drug-drug interactions described in the literature. Frequent polypharmacy in oncological patients increases probability of such interactions, and also adherence may play its role during long-term treatment. Fixed dosing therapeutic regimens fail to respect known interindividual variability in pharmacokinetics of the drug and thus, some patients may not achieve sufficient plasma concentrations. Based on current evidence, there seems to be a relationship between plasma concentration and clinical response to imatinib. Therefore, imatinib appears to be suitable candidate for therapeutic drug monitoring. Here, we present an overview of pharmacokinetics, drug-drug interactions and current knowledge and suggestions on therapeutic drug monitoring of imatinib, its potential benefits and limitations.

Key words

imatinib – pharmacokinetics – drug interactions – therapeutic drug monitoring – chronic myeloid leukemia – gastrointestinal stromal tumors

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



PharmDr. Miroslav Turjap

Oddělení klinické farmacie
FN Ostrava

17. listopadu 1790

708 52 Ostrava-Poruba

e-mail: miroslav.turjap@fno.cz

Obdrženo/Submitted: 8. 12. 2014

Přijato/Accepted: 4. 2. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2015105>

Úvod

Imatinib mesylát (Glivec®) je z hlediska svého mechanismu účinku selektivním kompetitivním inhibitorem tyrozinkinázy BCR/ABL (breakpoint cluster region/Abelson), tedy konstitutivně aktivované tyrozinkinázy vzniklé jako produkt transkripce Philadelphia chromozomu (reciproká translokace mezi dlouhými raménky 9. a 22. chromozomu). Imatinib interaguje s proteinem BCR/ABL na nukleotidovém vazebném místě tak, že zabraňuje vazbě adenosintrifosfátu (ATP) a tím stabilizuje tento protein v jeho inaktivní konformaci. Výsledným efektem je zabránění účinku genu *BCR/ABL* na proteinové úrovni, vedoucí následně k apoptóze a zástavě proliferace buněčného klonu. Imatinib současně inhibuje i některé receptorové tyrozinkinázy – PDGFR- α a PDGFR- β (Platelet-derived growth factor receptor, - α , - β ; glykoproteinový růstový faktor), c-KIT (transmembránový tyrozinkinázový receptor), CSF-1R (receptor pro kolonie stimuluující faktor 1) [1]. V ČR je Glivec® dostupný již od roku 2001, přičemž zásadně přispěl k inovaci tehdy dostupných léčebných postupů a zlepšení prognózy léčených pacientů. Imatinib je dle guidelines NCCN (National Comprehensive Center Network) pro chronickou myeloidní leukemii (chronic myeloid leukemia – CML) [2] indikován k 1. linii léčby chronické fáze Philadelphia chromozom (BCR-ABL) – pozitivní chronické myeloidní leukemie (Ph+ CML) s doporučenou kontrolou cytogenetické odpovědi a monitorace hladiny transkriptu v pravidelných intervalech. V případě suboptimální odpovědi lze volit zvýšení dávky imatinibu, v případě selhání léčby imatinibem je pak indikována změna léčby alternativním tyrozinkinázovým inhibitorem (nilotinib nebo dasatinib). Dle NCCN doporučení je imatinib dále indikován u pacientů s akcelerovanou nebo blastickou fází CML se současným zvážením možnosti provedení transplantace kostní dřeně [2].

V rámci léčby solidních nádorů jsou další indikací imatinibu pacienti s Kit (CD117) pozitivními inoperabilními nebo metastazujícími gastrointestinálními stromálními nádory (GIST) nebo pacienti po resekci GIST s vysokým rizikem recidivy [3].

Obvyklé dávkování imatinibu u hematatoonkologických malignit je 400–800 mg denně. Dávka 400 mg se používá standardně jako dávka iniciální, dávky 600–800 mg denně jsou podávány u pokročilejších fází CML nebo u pacientů s akcelerovanou fází onemocnění nebo v blastické krizi. U dospělých pacientů s inoperabilním a/nebo metastatickým maligním GIST je doporučena dávka 400 mg denně, s možným zvýšením dávky na 600 mg nebo 800 mg u pacientů s primární nebo sekundárně vzniklou rezistencí na imatinib. Všeobecně se při terapeutickém selhání iniciální dávky nebo při suboptimální léčebné odpovědi doporučuje dávku eskalovat na 800 mg/den v případě, že pacient denní dávku 400 mg dobře snášel.

V současné době je diskutována možnost přerušení léčby imatinibem u nemocných s CML v molekulární remisi. Výsledky dosavadních studií naznačují, že přerušení léčby by mohlo být perspektivně možné u vybraných pacientů se stabilní kompletní molekulární odpovědí trvajícím alespoň dva roky, za současného pečlivého monitorování molekulární odpovědi a časného řešení případného relapsu [2]. Pro standardizaci kritérií bezpečného přerušení podávání imatinibu jsou nicméně potřebné výsledky dalších, prospektivních studií s větším počtem pacientů a delším sledováním. Proto aktuální guidelines NCCN [2] i European LeukemiaNet [4] doporučují dlouhodobé pokračování léčby imatinibem u všech pacientů, kteří na léčbu odpovídají; případné ukončení léčby imatinibem u těchto pacientů může být zvažováno pouze v rámci některého z protokolů klinických studií. Doporučená dávka imatinibu v adjuvantní léčbě vysoce rizikových pacientů po resekci GIST je 400 mg.

Obecně je imatinib dobře snášen a výskyt závažných nežádoucích účinků grade 3 nebo 4, s výjimkou hematotoxicity, je nízký. Klinicky nejdůležitější jsou nežádoucí účinky hematologické, zejm. neutropenie a trombocytopenie, a proto je nutné zejm. v prvních týdnech léčby pečlivě monitorování krevního obrazu. Kromě hematologických komplikací patří mezi možné nežádoucí účinky vý-

skyt gastrointestinálních komplikací (nevolnost, dyspepsie, průjem), poruchy vnitřního prostředí (otoky víček, obličej, dolních končetin, méně často pleurální výpotek nebo ascites), případně bolesti svalů, kloubů, kostí nebo únava. Tyto nežádoucí účinky jsou většinou mírné a odeznívají během několika dnů či týdnů po vysazení léčby. Potenciálně nebezpečná může být hepatotoxicita, vzácně vedoucí k selhání jater; doporučuje se sledovat jaterní testy a omezit podávání paracetamolu. Důvodem jsou obavy z aditivního hepatotoxického efektu obou látek a uvažuje se o možné inhibici O-glukuronidace paracetamolu imatinibem [5].

Farmakokinetické vlastnosti

Imatinib mesylát se po perorálním podání dobře absorbuje, biologická dostupnost je až 98 % a není ovlivněna potravou. Maximálních plazmatických koncentrací dosahuje imatinib po 2–4 hodinách po podání, extenzivně se váže na proteiny plazmy (až 95 %, z většiny na α 1 kyselý glykoprotein). Distribuční objem imatinibu je 252 L [6]. Hlavní biotransformační cesta vede přes N-demetylaci k piperazinovému metabolitu (CGP74577), který je biologicky aktivní. Tuto reakci katalyzuje forma 3A4 cytochromu P450. Farmakokinetika imatinibu je lineární v rozmezí dávek 25–1 000 mg p.o. 1× denně. Eliminační parametry jsou věkem nebo hmotností ovlivněny jen mírně – s nárůstem hmotnosti se zvyšuje clearance (8,5 L/h u pacientů pod 50 kg, 11,3 L/h u pacientů nad 100 kg), s věkem roste distribuční objem. Větší vliv na farmakokinetické parametry mají spíše albumin, buňky bílé krevní řady a bilirubin [7,8]. Eliminační poločas imatinibu je 18 hodin, v případě jeho aktivního metabolitu pak dokonce 40 hodin. Během sedmi dní se tak vyloučí okolo 80 % podané dávky, většina ve formě metabolitů, a to zejm. biliární cestou (poměr exkrece stolice : moč je 5 : 1); jen asi 25 % se vyloučí v nezměněné formě. Mírná až středně závažná hepatální insuficience zpravidla nevyžaduje korekci dávkování [8].

Imatinib je středně silným inhibitorem metabolické aktivity CYP2C9 (neočeká-

vají se klinicky závažné interakce) a poměrně silným inhibítozem metabolické aktivity CYP2D6 (dle inhibiční konstanty K_i ; klinicky se zatím takto neprojevuje) a CYP3A4, přičemž je dokumentována řada lékových interakcí, především se substráty CYP3A4 [9]. Imatinib je také substrátem P-glykoproteinu (Pgp, produkt genu *ABCB1*) a je transportován přenašečem pro organické kationty (hOCT1). Interakce s inhibitory metabolické aktivity CYP3A, jež současně inhibují aktivitu Pgp, je tedy zvláště nebezpečná a může vyústit ve výrazné zvýšení plazmatické koncentrace a toxicity imatinibu [7,8,10].

Lékové interakce imatinibu

Lékové interakce mohou být v zásadě dvojího typu – jednak mohou jiná léčiva ovlivňovat účinek imatinibu a na druhé straně může imatinib ovlivňovat účinky jiných léčiv, především svým inhibičním účinkem na metabolickou aktivitu CYP3A4 a CYP2D6. Pro jednoduchost a s ohledem na zaměření článku se zde věnujeme pouze vlivu jiných látek na plazmatické koncentrace/účinek imatinibu.

Mezi lékovými interakcemi výrazně převažují farmakokinetické nad farmakodynamickými. V naprosté většině se jedná o ovlivnění metabolické aktivity CYP3A4, v menší míře pak CYP2D6 a CYP2C9. Současným podáním inhibitoru nebo induktoru metabolické aktivity těchto forem CYP dochází ke změnám v plazmatických koncentracích a AUC (area under curve – plocha pod křivkou plazmatických koncentrací v čase) imatinibu. Tyto změny mohou být i velmi výrazné a klinicky relevantní (změny v AUC řádově o desítky procent) [11]. Druhý typ farmakokinetické interakce spočívá v inhibici aktivity P-glykoproteinového transportéru a tím ve zvýšení biologické dostupnosti a AUC imatinibu. Léčiva zapříčiňující tyto interakce jsou uvedena v tab. 1 [8–10,12].

Důsledkem současného podání induktorů metabolické aktivity CYP3A4 je zrychlení presystémové eliminace i biotransformace imatinibu a snížení AUC, c_{max} a snížení účinku imatinibu. Příkladem je snížení AUC_{0-24h} o 54 % po souběžném pětidenním podání imatinibu (400 mg, 1× denně) a rifampicinu v denní dávce 600 mg [13].

Tab. 1. Léčiva, která mohou významně ovlivnit plazmatickou koncentraci nebo účinek imatinibu [8–10,12].

	Induktor	Inhibitor
CYP3A4	karbamazepin, dexametazon, dabrafenib, mitotan, nevirapin, bosentan, barbituráty, fenytoin, rifabutin, rifampicin	chloramfenikol, některé makrolidy, (klaritromycin, telitromycin), azolová antimykotika (itakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol), inhibitory virových proteáz (atazanavir, boceprevir, lopinavir, nelfinavir, telaprevir, saquinavir, ritonavir, indinavir, darunavir, fosamprenavir)
Pgp	karbamazepin, dexametazon, doxorubicin, fenobarbital, fenytoin, primidon, rifampicin, třezalka tečkovaná, tenofovir, vinblastin	abirateron, amiodaron, atorvastatin, karvedilol, klaritromycin, crizotinib, cyklosporin, darunavir, dipyridamol, grepfruitová šťáva, itakonazol, ketokonazol, lapatinib, lopinavir, meflochin, nelfinavir, nilotinib, progesteron, ritonavir, saquinavir, simeprevir, sunitinib, takrolimus, tamoxifen, telaprevir, vemurafenib, verapamil
hOCT1	není známo	amiodaron, levofloxacin, ganciklovir, chlorochin, indinavir, saquinavir, lamivudin, ranitidin, midazolam, metformin, progesteron

hOCT1 – human organic cation transporter 1, transportér pro organické kationty 1

Při kombinaci s inhibitory metabolické aktivity CYP3A4 naopak dochází k opačným projevům – zvýšení AUC, nežádoucích účinků a toxicity imatinibu, jako v případě zvýšení AUC o 41 % po jednorázovém podání imatinibu (200 mg) s ketokonazolem (400 mg) [11].

Méně často se objevují informace o vlivu současného podání inhibitoru aktivity transportéru pro organické kationty (hOCT1) na plazmatické koncentrace/účinek imatinibu. Tento transportér je zodpovědný za uptake imatinibu do cílových buněk. Inhibice aktivity hOCT1 se paradoxně projevuje zvýšenou plazmatickou koncentrací imatinibu a současně jeho sníženou intracelulární expozicí [10].

Interakce na úrovni CYP2D6 nebo CYP2C9 mají teoreticky podobné důsledky, projevují se však pravděpodobně s daleko menší intenzitou (biotransformační cesta prostřednictvím CYP3A4 je dominantní), a nejsou tedy klinicky relevantní.

Imatinib je také inhibítozem aktivity transportéru BCRP (breast cancer resistance protein); tato interakce

sice potenciálně může zvrátit rezistenci k léčivům transportovaným tímto přenašečem, na druhou stranu však klinicky může až nebezpečně zvýšit expozici těmito léčivům – např. pazopanibu nebo topotekanu [8,14].

Poněkud problematická je případná kombinace imatinibu s warfarinem u nemocných vyžadujících antikoagulační léčbu. Biotransformace warfarinu vede přes CYP2C9 (účinnější *S* enantiomer) a také přes CYP3A4 (méně účinný *R* enantiomer). O interakcích imatinibu a warfarinu není dostatek spolehlivých dat; některé studie naznačují, že warfarin neovlivňuje plazmatické koncentrace a účinek imatinibu [15]. Opačná interakce je dokumentována – imatinib by mohl zvýšit účinek warfarinu pravděpodobně inhibičním účinkem na metabolickou aktivitu CYP3A4 [16], jehož je imatinib silným inhibítozem, méně významná je (slabší) inhibice metabolické aktivity CYP2C9. S ohledem na terapeutické režimy zahrnující obvykle více současně podávaných léčiv je obtížné identifikovat původce a rozsah těchto interakcí. Klinický dopad zůstává

nejasný a výsledek předvídat prozatím nedokážeme. Dalším komplikujícím faktorem může být zvýšené riziko krvácení spojené se samotným imatinibem. Pokud jsou léčiva užívána současně, je nutná opatrnost, častější monitorování INR a zvýšený klinický dohled. Vhodnou alternativou warfarinu může být použití nízkomolekulárního heparinu.

Interakce farmakodynamického nebo neznámého typu jsou vzácnější – příkladem je očekávatelná interakce s vakcínací nebo imunosupresivou, zvýšení rizika agranulocytózy při současné komedikaci s klozapinem, zvýšení rizika agranulocytózy a pancytopenie při současném užívání metamizolu, snížení účinku imatinibu po kombinaci s imuno-stimulačními látkami (např. i echinacea, beta-glukany), popř. snížení účinku tyreotropních látek.

Možnosti a přínosy terapeutického monitorování léčiv

Terapeutické monitorování léčiv (therapeutic drug monitoring – TDM) se zabývá stanovováním a následnou farmakokinetickou interpretací koncentrací léčiv v biologických vzorcích, vždy v kontextu klinických údajů a příslušných dat. V ČR se TDM již dlouhou řadu let využívá k optimalizaci farmakoterapie léčivy, jako jsou aminoglykosidová antibiotika, vankomycin, digoxin, teofylin, amiodaron, celá řada antiepileptik a nověji také některých imunosupresiv, antipsychotik, azolových antimykotik a dalších látek.

Největší benefit přináší TDM u léčiv, která mají následující charakteristiky [17]:

- absence snadno měřitelného, bezpečného a validního ukazatele efektu léčby;
- toxická či neúčinnost léčiva může přímo ohrozit stav pacienta;
- absence či slabá korelace dávka – klinická odpověď;
- úzké terapeutické rozmezí;
- korelace mezi plazmatickou koncentrací a klinickým efektem a/nebo toxicitou;
- velká interindividuální a optimálně nízká intraindividuální variabilita v koncentracích léčiva po podání stejné dávky;

g) dostupná validovaná, dostatečně citlivá a ekonomicky přijatelná analytická metoda pro stanovení koncentrací.

Přítomnost aktivního metabolitu, významný interakční potenciál, nelineární farmakokinetika léčiva již v rozmezí běžně používaných dávek či častý výskyt non-adherence jsou další faktory, které lze pomocí TDM zachytit či s nimi pracovat.

TDM může být *obecně* užitečné např. pro:

- potvrzení efektivních koncentrací (jako referenční hodnota pro další průběh léčby);
- optimalizaci dávků na podkladě dosažení terapeutického referenčního rozmezí (např. pokud je efekt stávající léčby částečný/neuspokojivý a zároveň naměříme plazmatické koncentrace pod dolní hranici referenčního rozmezí);
- potvrzení suspektní toxicity (jsou přítomny známky toxicity daného léčiva a zároveň naměříme výrazně vysoké plazmatické koncentrace);
- podezření na nonadherenci či selhávání léčby z různých důvodů (plazmatické koncentrace pod limitem detekce či výrazně neodpovídající danému dávkování, neobvyklý poměr plazmatických koncentrací mateřské látky a metabolitu, velmi vysoké/nízké plazmatické koncentrace při běžném dávkování a dobré adherenci);
- korekce dávkování při změnách renálních funkcí (typicky např. u aminoglykosidových antibiotik, vankomycinu, digoxinu);
- posouzení vlivu komedikace (aktuálně nasazena/vysazena/změněna dávka medikace, která může snížit/zvýšit plazmatickou koncentraci sledovaného léčiva a potažmo jeho efekt, vliv zanechání kouření u některých léčiv atd.);
- posouzení vlivu stavů, kdy lze předpokládat významné změny v distribuci léčiva (gravida, ascites, edémy, kritické stavy, některá onemocnění, věkové a hmotnostní extrémy atd.).

Měřená léčiva zpravidla splňují pouze některé z výše uvedených charakteristik „optimálního“ léčiva, a proto i poten-

ciál pro klinické využití a informační hodnota vyšetření konkrétních léčiv může být různorodá. Aby přinášelo vyšetření žádajícímu lékaři validní informaci a bylo nákladově efektivní, je velmi účelné mít zpracovávající metodiku TDM v daném zdravotnickém zařízení, která definuje jednotlivé kroky a předpoklady vyšetření pro každé měřené léčivo (jak, kdy a kolik vzorků odebírat, jak je uchovávat a transportovat, kdy je/není účelné žádat stanovení koncentrací vzhledem k fázi léčby, na jaké otázky může vyšetření dát odpověď, sledované parametry a jejich doporučovaná rozmezí, náležitosti žádanky, potřebná biochemická vyšetření, lhůty dodání výsledků atd.). Zároveň je důležitá dobrá spolupráce žádajícího lékaře s laboratoří, resp. interpretujícím klinickým farmaceutem/farmakologem, neboť bez správné interpretace výsledku a následného doporučení nebo návrhu opatření ztrácí vyšetření mnoho ze svého potenciálu, či může být dokonce kontraproduktivní.

Terapeutické monitorování imatinibu v indikacích CML a GIST

Imatinib má předpoklady k tomu, aby se u něj TDM stalo validním nástrojem k optimalizaci a individualizaci léčby. Dostupná evidence naznačuje, že jednou z příčin primární rezistence k léčbě inhibitory tyrozinkináz (TKi) mohou být nedostatečné plazmatické koncentrace léčiva. Podobně příčinou suboptimální odpovědi na léčbu imatinibem mohou být mezi jinými také problémy s compliance či interindividuální variabilita ve farmakokinetice léčiva [2]. K interindividuální variabilitě mohou dále významně přispívat lékové interakce diskutované výše. Guidelines NCCN pro léčbu CML doporučují v rámci monitorování odpovědi na léčbu TKi pravidelně posuzovat compliance a případný vliv lékových interakcí, pokud není odpověď na léčbu optimální [2]. Stanovení údolní plazmatické koncentrace (c_{trough}) 1–3 měsíce po zahájení léčby může sloužit jako individuální referenční hladina pro další průběh léčby a případně časné upozornit na výrazně odlišné plazmatické koncentrace, než lze očekávat při daném dávkování. V dalším průběhu léčby může (při porovnání s aktuálně naměřenou hod-

notou) pomoci posoudit vliv lékové interakce či adherence k léčbě. TDM může pomoci vyloučit nedostatečné plazmatické koncentrace jako možnou příčinu suboptimální odpovědi či primární rezistence nebo naopak vysoké plazmatické koncentrace jako možnou příčinu výskytu známek toxicity [18–21]. Tento model, tzv. rescue TDM (TDM v případě potřeby, při výskytu potíží s léčbou), je dostupný např. ve Švýcarsku [22].

CML

V posledních přibližně sedmi letech byly v renomovaných onkologických časopisech publikovány klinické studie, které se zabývaly primárně vztahem mezi plazmatickými koncentracemi imatinibu a klinickou odpovědí. Definice cytogenetických a molekulárních odpovědí v níže uvedených studiích odpovídá definicím dle European Leukemia Net [4].

Picard et al popisují studii s 68 pacienty s CML léčenými imatinibem v dávce 400 nebo 600 mg/den po dobu min. 12 měsíců [23]. Pacienti užívající 400 mg, resp. 600 mg/den dosahovali údolních (tj. před podáním další dávky) plazmatických koncentrací (c_{trough}) $1\,058 \pm 557$ ng/mL, resp. $1\,444 \pm 710$ ng/mL (průměr \pm SD), přičemž hodnoty vykazovaly vysokou interindividuální variabilitu (min.–max., 181–2 947 ng/mL). c_{trough} byly retrospektivně korelovány s odpovědí. Statisticky významně vyšší c_{trough} byly pozorovány ve skupině pacientů s *kompletní cytogenetickou odpovědí* (complete cytogenetic response – CCyR, $1\,123 \pm 617$ ng/mL vs. 694 ± 556 ng/mL, průměr \pm SD; $p = 0,03$) a tzv. *velkou molekulární odpovědí* (major molecular response – MMR, $1\,452 \pm 649$ ng/mL vs. 869 ± 427 ng/mL, průměr \pm SD; $p < 0,001$) oproti skupině bez CCyR, resp. MMR, nezávisle na užívané denní dávce léčiva. ROC analýzou byla vypočtena prahová c_{trough} 1 002 ng/mL, která odlišovala respondéry/nonrespondéry dle dosažení MMR se senzitivitou 77 % a specificitou 71 % [23].

Larson et al potvrdili tyto výsledky v rozsáhlejší retrospektivní studii zahrnující 351 pacientů s CML [24]. Pacienti užívali 400 mg imatinibu denně. V této studii byly c_{trough} stanovovány ve fázi steady state a korelovány s odpovědí během pětiletého sledování. Průměr

a medián všech hodnot c_{trough} v souboru dosahoval 979 ± 530 ng/mL a 879 ng/mL (min.–max., 153–3 910 ng/mL). Z důvodu vysoké interindividuální variability byli pacienti rozděleni na kvartily Q1–Q4 dle dosahovaných c_{trough} a tyto následně korelovány s odpovědí. Kumulativní relativní četnosti CCyR i MMR se statisticky významně lišily mezi jednotlivými kvartily ($p = 0,01$; resp. $p = 0,02$ celkově). c_{trough} byly statisticky významně vyšší u pacientů, kteří dosáhli CCyR ve srovnání s těmi, kteří CCyR nedosáhli ($1\,009 \pm 544$ ng/mL, vs. 812 ± 409 ng/mL, průměr \pm SD; $p = 0,01$). Byl také pozorován trend ke kratšímu přežívání bez sledované události (event-free survival – EFS) u pacientů s nižšími c_{trough} . Očekávané relativní četnosti EFS po pěti letech léčby byly 78 %, 83 % a 89 % pro Q1, Q2–Q3 a Q4 ($p = 0,16$) [24].

Takahashi et al provedli soubornou analýzu dat šesti japonských studií s pacienty s CML ($n = 254$) [25]. Průměr a medián c_{trough} celého souboru činily $1\,011 \pm 565$ a 900 ng/mL (min.–max., 111–3 620 ng/mL). Autoři pozorovali statisticky významně vyšší c_{trough} u pacientů, kteří dosáhli MMR ($1\,107 \pm 594$ ng/mL vs. 873 ± 529 ng/mL; $p = 0,002$) a CCyR ($1\,058 \pm 585$ ng/mL vs. 835 ± 524 ng/mL; $p = 0,033$) oproti těm, kteří MMR a CCyR nedosáhli. Pravděpodobnost dosažení MMR byla statisticky významně vyšší u pacientů s $c_{\text{trough}} > 1\,002$ ng/mL oproti $c_{\text{trough}} < 1\,002$ ng/mL ($p = 0,012$) [25].

Koren-Michowitz et al ve své studii analyzovali plazmatické koncentrace u 191 pacientů s CML léčených imatinibem a tyto porovnávali s dosažením CCyR [26]. Medián a průměr c_{trough} v celém souboru dosahoval 994 ng/mL, resp. $1\,070 \pm 686$ ng/mL. Pacienti, kteří dosahovali CCyR, měli statisticky hraničně vyšší c_{trough} ($1\,078 \pm 545$ ng/mL) než pacienti bez CyR (827 ± 323 ng/mL; $p = 0,045$). Při souborném hodnocení po rozdělení pouze do dvou skupin pacienti s CCyR/částečnou CyR dosahovali statisticky významně vyšších c_{trough} než pacienti s minimální/žádnou CyR ($1\,066 \pm 534$ ng/mL vs. 814 ± 314 ng/mL; $p = 0,002$) [26]. Marin et al ve studii s 84 pacienty s CML znamenali statisticky významně vyšší procentuální četnost MMR u pacientů

s $c_{\text{trough}} \geq 1\,000$ ng/mL oproti nižším c_{trough} ($p = 0,02$) [27].

Vztah mezi plazmatickými koncentracemi a klinickou odpovědí u pacientů s CML byl pozorován také v observačních studiích v reálných klinických podmínkách s velkým počtem zařazených pacientů ($n = 1\,216$ [28] a $n = 2\,478$ [29]).

V roce 2014 byla publikována praktická guidelines autorské skupiny Yu et al (Cancer Institute-Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam) pro terapeutické monitorování inhibitorů tyrozinikáz (TKi) [30], která na základě dosavadní evidence z observačních studií navrhuje u pacientů s CML léčených imatinibem $c_{\text{trough}} \geq 1\,000$ ng/mL jako cílový farmakokinetický parametr.

Publikovány byly výsledky zatím jediné dokončené prospektivní randomizované intervenční studie Imatinib COncentration Monitoring Evaluation (I-COME) [22]. Cílem studie bylo zjistit, zda *rutinní* TDM s individualizací dávkování (k dosažení cílové plazmatické koncentrace $c_{\text{trough}} = 1\,000$ ng/mL) může zlepšit klinickou odpověď u pacientů s CML oproti kontrolní skupině bez *rutinního* TDM během jednoletého sledování. Autoři uvádějí, že bohužel nebylo možné formálně prokázat benefit *rutinního* TDM, protože během dvouletého náboru nebylo dosaženo plánovaného počtu zařazených pacientů (předpoklad 300, celkem zařazeno pouze 56), a dále z důvodu překvapivě nízké adherence lékařů (50 %) k doporučeným úpravám dávkování v intervenční skupině. Autoři diskutují určitá pozitivní zjištění u pacientů, u kterých byly úpravy dávkování respektovány, nicméně tato nebyla statisticky hodnotitelná. Očekávají se výsledky další prospektivní intervenční randomizované studie OPTIM IMATINIB [31], která si klade jako hlavní cíl posoudit účinnost a realizovatelnost individualizace dávkování imatinibu založené na měření údolních plazmatických koncentrací imatinibu ve vztahu k dosažení MMR po 12 měsících léčby.

Guidelines NCCN pro léčbu CML [2] aktuálně *rutinní* TDM imatinibu (tedy *rutinní* individualizací dávkování k dosažení cílových plazmatických koncentrací) nedoporučují. Důvodem je doposud chybějící

evidence z prospektivně vedených intervenčních studií, které by prokazovaly benefit *rutinního* TDM ve vztahu ke klinické odpovědi. Uvádí však užitečnost TDM např. při posuzování adherence k léčbě.

GIST

Demetri et al zkoumali u 73 pacientů s pokročilým GIST vztah mezi plazmatickými koncentracemi imatinibu a odpovědí [32]. Pacienti byli randomizováni do skupin užívajících 400 nebo 600 mg imatinibu denně. C_{trough} v ustáleném stavu (pro obě skupiny) vykazovaly významnou interindividuální variabilitu (min.–max., 414–4 182 ng/mL). Mezi skupinami pacientů s rozdílnou odpovědí na léčbu (kompletní nebo parciální odpovědi nebo stabilizací onemocnění) nebyl pozorován statisticky významný rozdíl mediánů C_{trough} ($p = 0,25$). Když byli pacienti rozděleni do kvartilů dle dosažených C_{trough} , pacienti v dolním kvartilu Q1 ($< 1 100$ ng/mL) dosahovali statisticky významně kratšího času do progresse onemocnění (time to progression – TTP, medián 11,3 měsíce) než pacienti ve vyšších kvartilech: medián TTP 30,6 měsíce v Q2–Q3 (1 100–2 040 ng/mL), resp. 33,1 měsíce v Q4 ($> 2 040$ ng/mL) ($p = 0,0105$ celkově, $p = 0,0029$ pro Q1 vs. Q2–Q4). Statisticky signifikantní rozdíl mezi jednotlivými kvartily nebyl pozorován ve vztahu k mediánu celkového přežití (overall survival – OS) ($p = 0,16$) [32].

Praktická guidelines autorské skupiny Yu et al (Cancer Institute-Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam) navrhuje u pacientů s GIST léčených imatinibem cílovou $C_{trough} \geq 1 100$ ng/mL [30]. Zatím jediná prospektivní intervenční studie SARC019 [33], která měla za cíl zjistit, zda eskalace dávky imatinibu k dosažení $C_{trough} \geq 1 100$ ng/mL zlepší klinickou odpověď u nemocných s metastazujícím GIST, byla ukončena předčasně kvůli pomalému náboru pacientů, přičemž data nebylo možno analyzovat. Evidence z prospektivních studií tedy aktuálně chybí a v současnosti rovněž nelze na základě principů evidence-based medicine (EBM) rutinní TDM imatinibu v léčbě GIST doporučit.

Diskuze a závěr

V klinických studiích i v reálné klinické praxi lze pozorovat významnou inter-

individuální variabilitu ve vztahu k terapeutickým účinkům i účinkům nežádoucím. V klinické praxi vidíme pacienty, kteří při doporučeném dávkování neodpovídají na léčbu dle předpokladů, kteří mají řadu nežádoucích účinků či naopak u kterých žádné nežádoucí účinky neznamenáváme. Z výzkumného hlediska jsou tyto variability v onkologii, zejm. ve vztahu k účinku, zkoumány především z hlediska rozdílnosti cílové struktury či signální dráhy na úrovni tumoru s využitím dnes již celkem bezproblémově dostupných molekulárně-genetických nebo proteomických metod; publikované práce s touto tematikou lze počítat dnes již v tisících. Mnohem méně prací se však zabývá variabilitou na úrovni samotného „nositele“ tumoru, tedy pacienta. K základním postulátům farmakologie patří fakt, že léčivo ovlivní onemocnění konkrétního pacienta a jeho nádor, ale i konkrétní pacient (resp. organizmus) ovlivní chování léčiva po jeho podání. Fakt, který bývá opomíjen, resp. nebývá zdůrazňován, je, že „personalizovaně“ musíme vnímat nejen strukturu, na kterou léčivo působí – tedy „target“, ale i hostitele – tedy jedince, kterému je léčivo podáváno – tedy „host-related factors“. Tento typ personalizace má vycházet ze znalosti genetického pozadí (farmakogenetiky), souběžných komorbidit, lékových interakcí, u perorální léčby i adherence pacienta a podobně. Nesmíme zapomenout, že „personalizovaná terapie“ se vždy týká pacienta – neléčíme nádor, ale konkrétního jedince s nádorem.

Obdobně je tomu i u tzv. targeted therapy, kdy tato molekulárně cílená léčba např. inhibitory tyrozinkináz vychází ve svém standardním dávkování z principu zahájení léčby fixními dávkami, které nerespektují významné a již publikované interindividuální rozdíly ve farmakokinetice těchto léčiv. Podávání fixních dávek může rezultovat v suboptimální plazmatické koncentrace nedostačující k inhibici cílové struktury, jak je patrné z výsledků klinických studií uvedených výše. Konkrétně u imatinibu je diskuze stran optimální dávky a délky podávání stále živá. Je otázkou, jakým způsobem upravit dávkování v klinické praxi. Navržených přístupů je několik a jedním z nich

je koncept terapeutického monitorování léčiv a úprava dávky během léčby na základě naměřených údolních plazmatických koncentrací (C_{trough} ; koncentrace před podáním další dávky) ve fázi steady-state.

Dalším možným a i v praxi využívaným postupem „targeted therapy“ je tzv. koncept TAD (toxicity-adjusted dosing) a úprava dávky na základě klinicky pozorovaných nežádoucích účinků, kdy jejich absence je považována za projev nedostatečného dávkování a naopak významné nežádoucí účinky (grade 3–4) za projev „předávkování“. Třetím zmiňovaným postupem je tzv. ramp-dosing (varianta TAD), kdy v klinické praxi postupně zvyšujeme dávku až k projevům toxicity. Nežádoucí účinky jsou v druhém a třetím případě využívány jako náhradní cílový parametr. První varianta, tedy TDM s klinicky ověřeným vztahem mezi plazmatickou koncentrací a účinkem léčiva (kdy je známa „cut-off“ plazmatická koncentrace nebo ještě lépe terapeutické rozmezí, stanovené ideálně na základě randomizovaných prospektivně vedených intervenčních klinických studií) s následným standardním zavedením do klinické praxe se jeví jako optimální.

Lze uvést příklady zemí, ve kterých má terapeutické monitorování plazmatických koncentrací protinádorových léčiv dlouhou tradici a kde je i TDM perorálních TKI (ve formě rescue TDM) zavedeno do praxe řady klinických pracovišť. K těmto zemím patří zejm. Francie, Nizozemí nebo Švýcarsko. V květnu 2014 byla v European Journal of Cancer publikována kolektivem autorů právě z těchto zemí práce s názvem „Therapeutic drug monitoring in cancer – Are we missing a trick?“, která řeší příspěvek TDM k možnému vylepšení terapeutických postupů u řady cílených protinádorových léčiv, nikoliv však specificky pouze u imatinibu [34].

Jak již bylo uvedeno výše, v případě imatinibu jsou známy výsledky observačních studií, které popisují korelaci plazmatických koncentrací a odpovědi na léčbu u pacientů s CML a GIST. Publikováno bylo systematické review na toto téma [21] a v případě CML také výsledky observačních studií v reál-

ných klinických podmínkách [28,29]. Cílené prospektivní intervenční randomizované studie [22,33] zatím nerozšířily naše poznatky; další cílená prospektivní studie s pacienty s CML [31] stále běží. V případě, že se podaří potvrdit pozorování a poznatky z observačních studií v robustních prospektivních intervenčních klinických studiích, může se *rutinní* TDM (s úpravou dávkování k cílovým plazmatickým koncentracím) zařadit mezi cenné nástroje sloužící k optimalizaci a individualizaci léčby imatinibem. Ve světle současné evidence a při zachování principů EBM nelze *rutinní* TDM imatinibu aktuálně doporučit. Nicméně poznatky ze zahraničí napovídají, že tzv. *rescue* TDM, tedy využití stanovení plazmatických koncentrací imatinibu individuálně ve specifických případech (posouzení adherence k léčbě, vlivu lékové interakce, v případě suboptimální klinické odpovědi, selhání léčby či výskytu neobvyklých/závažných nežádoucích účinků) může být užitečné již nyní, což je v souladu s guidelines NCCN v případě obou diagnóz, tedy CML i GIST.

Literatura

- Klener P, Klener P Jr. ABL1, SRC a další nerekceptorové tyrozinokinázy jako nové cíle specifické protinádorové léčby. *Klin Onkol* 2010; 23(4): 203–209.
- National Comprehensive Cancer Network [homepage on the Internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Chronic Myelogenous Leukemia, Version 1.2015 [cited 2015 Jan 18]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf.
- National Comprehensive Cancer Network [homepage on the Internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2014 [cited 2015 Feb 1]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf.
- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013; 122(6): 872–884. doi: 10.1182/blood-2013-05-501569.
- Liu Y, Ramirez J, Ratain MJ. Inhibition of paracetamol glucuronidation by tyrosine kinase inhibitors. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71(6): 917–920. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.03911.x.
- Schmidl H, Peng B, Riviere GJ et al. Population pharmacokinetics of imatinib mesylate in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results of a phase III study. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60(1): 35–44.
- SPC GLIVEC 400 MG [online]. [citováno 8. prosince 2014]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000406/WC500022207.pdf.
- Lexi-Comp, Inc. (Lexi-Drugs®) [online]. Lexi-Comp, Inc. [cited 2014 Jul 28]. Available from: <http://online.lexi.com/>.
- Filppula AM, Laitila J, Neuvonen PJ et al. Potent mechanism-based inhibition of CYP3A4 by imatinib explains its liability to interact with CYP3A4 substrates. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 165(8): 2787–2798. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01732.x.
- Haouala A, Widmer N, Duchosal MA et al. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood* 2011; 117(8): E75–E87. doi: 10.1182/blood-2010-07-294330.
- Dutreix C, Peng B, Mehring G et al. Pharmacokinetic interaction between ketoconazole and imatinib mesylate (Glivec) in healthy subjects. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 54(4): 290–294.
- White DL, Saunders VA, Dang PO et al. OCT-1-mediated influx is a key determinant of the intracellular uptake of imatinib but not nilotinib, (AMN107): reduced OCT-1 activity is the cause of low in vitro sensitivity to imatinib. *Blood* 2006; 108(2): 697–704.
- Bolton AE, Peng B, Hubert M et al. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of imatinib mesylate (Gleevec, ST1571) in healthy subjects. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 53(2): 102–106.
- Houghton PJ, Germain GS, Harwood FC et al. Imatinib mesylate is a potent inhibitor of the ABCG2 (BCRP) transporter and reverses resistance to topotecan and SN-38 in vitro. *Cancer Res* 2004; 64(7): 2333–2337.
- Breccia M, Santopietro M, Loggisci G et al. Concomitant use of imatinib and warfarin in chronic phase chronic myeloid leukemia patients does not interfere with drug efficacy. *Leuk Res* 2010; 34(8): e224–e225. doi: 10.1016/j.leukres.2010.03.015.
- Lin AM, Rini BI, Derynck MK et al. A phase I trial of docetaxel/estramustine/imatinib in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2007; 5(5): 323–328.
- MacKichan JJ. Interpretation of serum drug concentrations. In: Lee M (ed.). *Basic skills in interpreting laboratory data*. 5th ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists 2013: 71–117.
- Baccarani M, Dreyling M, Group EG. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 5): v165–167. doi: 10.1093/annonc/mdq201.
- Teng JF, Mabasa VH, Ensom MH. The role of therapeutic drug monitoring of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia and metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumors. *Ther Drug Monit* 2012; 34(1): 85–97. doi: 10.1097/FTD.0b013e31823cdec9.
- Gao B, Yeap S, Clements A et al. Evidence for therapeutic drug monitoring of targeted anticancer therapies. *J Clin Oncol* 2012; 30(32): 4017–4025. doi: 10.1200/JCO.2012.43.5362.
- Gotta V, Buclin T, Csajka C et al. Systematic review of population pharmacokinetic analyses of imatinib and relationships with treatment outcomes. *Ther Drug Monit* 2013; 35(2): 150–167. doi: 10.1097/FTD.0b013e318284ef11.
- Gotta V, Widmer N, Decosterd LA et al. Clinical usefulness of therapeutic concentration monitoring for imatinib dosage individualization: results from a randomized controlled trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 74(6): 1307–1319. doi: 10.1007/s00280-014-2599-1.
- 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(8): 3496–3499.
- 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(8): 4022–4028. doi: 10.1182/blood-2007-10-116475.
- Takahashi N, Wakita H, Miura M et al. Correlation between imatinib pharmacokinetics and clinical response in Japanese patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 88(6): 809–813. doi: 10.1038/clpt.2010.186.
- Koren-Michowitz M, Volchek Y, Naparstek E et al. Imatinib plasma trough levels in chronic myeloid leukaemia: results of a multicentre study CST1571AIL11TGLIVEC. *Hematol Oncol* 2012; 30(4): 200–205. doi: 10.1002/hon.2005.
- 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. *J Clin Oncol* 2010; 28(14): 2381–2388. doi: 10.1200/JCO.2009.26.3087.
- Bouchet S, Titier K, Moore N et al. Therapeutic drug monitoring of imatinib in chronic myeloid leukemia: experience from 1216 patients at a centralized laboratory. *Fundam Clin Pharmacol* 2013; 27(6): 690–697. doi: 10.1111/fcp.12007.
- Gotta V, Bouchet S, Widmer N et al. Large-scale imatinib dose-concentration-effect study in CML patients under routine care conditions. *Leuk Res* 2014; 38(7): 764–772. doi: 10.1016/j.leukres.2014.03.023.
- Yu H, Steeghs N, Nijenhuis CM et al. Practical guidelines for therapeutic drug monitoring of anticancer tyrosine kinase inhibitors: focus on the pharmacokinetic targets. *Clin Pharmacokinet* 2014; 53(4): 305–325. doi: 10.1007/s40262-014-0137-2.
- OPTIM IMATINIB. A prospective randomized phase II study evaluating the monitoring of imatinib mesylate (Gleevec®) plasma trough level in patients newly diagnosed with chronic phase chronic myelogenous leukaemia (CP-CML) [cited 2015 Jan 25]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019568-35/FR>.
- Demetri GD, Wang Y, Wehrle E et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2009; 27(19): 3141–3147. doi: 10.1200/JCO.2008.20.4818.
- SARC019. A randomized, phase 3 study of dose escalation versus no dose escalation of Imatinib in metastatic GIST patients with Imatinib trough levels less than 1100 nanograms/mL [cited 2015 Jan 27]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01031628>.
- Bardin C, Veal G, Paci A et al. Therapeutic drug monitoring in cancer – are we missing a trick? *Eur J Cancer* 2014; 50(12): 2005–2009. doi: 10.1016/j.ejca.2014.04.013.