



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA



Sekcija za internistično onkologijo

12. Dnevi internistične onkologije: DIO 2016

POMEN KLINIČNE FARMAKOLOGIJE PRI ZDRAVLJENJU RAKA



Onkološki Inštitut Ljubljana
Ljubljana 18.-19.11.2016

12. Dnevi internistične onkologije: DIO 2016

Tema: POMEN KLINIČNE FARMAKOLOGIJE PRI ZDRAVLJENJU RAKA

- **Organizacijski odbor:** Cvetka Grašič Kuhar, Erika Matos, Branko Zakotnik, Rok Devjak
- **Strokovni odbor:** Janja Ocvirk, Branko Zakotnik, Cvetka Grašič Kuhar, Erika Matos, Monika Sonc
- **ORGANIZATORJI:** Onkološki inštitut in Sekcija internistične onkologije pri Slovenskem zdravniškem društvu
- **MESTO DOGODKA:** Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana, predavalnica stavba C
- **ČAS DOGODKA:** 18. in 19. 11. 2016
- **ŠTEVILO MEST:** 100
- **KOTIZACIJA:** ni potrebno plačilo
- **PRIJAVE:** lkristan@onko-i.si
- **CILJNA POPULACIJA:** specialisti in specializanti internistične onkologije, radioterapije, kirurgije, ginekologije, farmacevti, študenti medicine in farmacije

Program:

Petek 18.11.2016

Ura	Naslov; predavatelj
12:00-12:10	Pozdravni nagovor udeležencem predsednica Sekcije za internistično onkologijo (asist. mag. Erika Matos) strokovni direktor, doc. dr. Viljem Kovač
12:10-12:55	Satelitni simpozij: Liquid biopsy prof. dr. Janja Ocvirk, Onkološki inštitut Ljubljana
13:00-13:45	Plenarno predavanje: Pharmacokinetic, pharmacodynamic and drug interactions of anticancer drugs Dr. Irene Brana, MD, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO) Barcelona, Španija); moderatorja: asist. mag. Erika Matos, mag. Samo Rožman
13:45-14:00	Razprava
14:00-14:45	Kosilo
14:45-15:05	Farmakokinetika in farmakodinamika monoklonskih protiteles mag. Samo Rožman, Onkološki inštitut Ljubljana
15:05-15:25	Farmakokinetika in farmakodinamika tirozin kinaznih inhibitorjev prof. dr. Iztok Grabnar, doc. dr. Jurij Trontelj, Fakulteta za farmacijo; Katedra za biofarmacijo in farmakokinetiko
15:25-15:45	Farmakogenetika v onkologiji - vloga genskih polimorfizmov prof. dr. Vita Dolžan, Medicinska fakulteta Ljubljana, Inštitut za biokemijo Moderator: doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar
15:45-16:00	Razprava
16:00-16:20	Odmor za kavo
16:20-16:50	Vloga farmakogenomike pri izbiri personalizirane terapije z vidika internista onkologa doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, Onkološki inštitut Ljubljana
16:50-17:20	Interakcije zdravil pri onkoloških bolnikih asist. dr. Lea Knez, Klinika Golnik mag. Andreja Eberl, Onkološki inštitut Ljubljana
17:20-17:35	Mesto in vloga kliničnega farmacevta pri obravnavi onkoloških bolnikov mag. Monika Sonc, Onkološki inštitut Ljubljana Moderator: prof. dr. Branko Zakotnik
17.35-17.50:	Razprava in zaključek

Sobota, 19.11.2016

9:00-9:15	Kratek povzetek bistvenih poudarkov prvega dne dr. Simona Borštnar, dr. med.
9:15-9:45	KLINIČNI PRIMER 1: Zdravljenje z METOTREKSATOM Bolnik z visoko malignim limfomom (farmakokinetika METOTREKSATA) Bolnik z osteogenim sarkomom (farmakogenetika METOTREKSATA) Mentorji: prof. dr. Barbara Jezeršek Novaković, prof. dr. Branko Zakotnik, mag. Petra Tavčar Specializanti: Lučka Boltežar, Urška Rugelj, Nina Fokter Dovnik, Jelena Azarija, Luka Čavka Moderator: prof. dr. Janja Ocvirk
9:45-10:15	KLINIČNI PRIMER 2: Zdravljenje s fluoropirimidini in irinotekanom Farmakogenetika citostatikov: Toksičnost 5-fluorouracila ali kapecitabina pri pomanjkanju encima DPD Toksičnost irinotekana Mentorji: prof. dr. Janja Ocvirk, asist. dr. Martina Reberšek, mag. Zvezdana Hlebanja, mag. Andreja Eberl Specializanti: dr. Rok Devjak, Matej Pernek, Nežka Hribernik, Marija Ignjatović Moderator: prof. dr. Barbara Jezeršek Novaković
10:15-10:30	Razprava
10:30-10:50	Odmor za kavo
10:50-11:20	KLINIČNI PRIMER 3: Zdravljenje s tirozin kinaznimi inhibitorji Farmakogenomika in možne interakcije tirozin kinaznih inhibitorjev Mentor: prof. dr. Tanja Čufer, asist. dr. Lea Knez Specializanti: Urška Janžič, Loredana Mrak, Nina Turnšek Hitij Moderator: dr. Breda Škrbinc
11:20-11:50	KLINIČNI PRIMER 4: Zdravljenje raka pri bolnikih s transplantiranim organom Primer bolnice z rakom dojke in transplantirano ledvico: možne interakcije med dopolnilno sistemsko in imunosupresivno terapijo Primer bolnice z rakom dojke in transplantiranim srcem: dileme pri izbiri terapije in možne interakcije Mentorji: doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, mag. Samo Rožman Specializanti: Ana Demšar, Klara Geršak, Dušan Mangaroski, Marina Čakš Moderator: dr. Simona Borštnar
11:50-12:10	Razprava in zaključki

Vloga farmakogenomike pri personalizirani terapiji raka

Cvetka Grašič Kuhar

Medtem ko farmakogenetika preučuje vpliv prirojenih genetskih polimorfizmov na metabolizem zdravila in s tem na učinkovanje in stranske učinke, farmakogenomika preučuje vpliv celotnega genoma na učinkovanje zdravila. Odkritje celotnega človeškega genoma je postavilo temelje nadaljnjim raziskavam tudi na področju raka, predvsem razumevanju molekularnih poti za nastanek raka in odkrivanju tarč za zdravljenje in razvoju tarčnih zdravil. Personalizirana terapija raka pomeni izbiro najprimernejšega načina zdravljenja za enega bolnika na podlagi genskega profila njegovega tumorja, z namenom, da bi bilo to zdravljenje zanj najbolj učinkovito in varno. Z roko v roki s tem se razvijajo nove metode spremljanja tumorja (z metodo t.i. tekoče biopsije), ki pa še potrebujejo standardizacijo in validacijo. V svetu potekajo številne raziskave, ki bodo pomagale razjasniti, ali in pri katerih vrstah raka je personalizirana terapija raka uspešnejša od klasične terapije (enako zdravljenje za vse bolnike z isto vrsto tumorja). Dosedanja odkritja pa že kažejo na to, da ima farmakogenomika vlogo pri izbiri in napovedovanju odgovora na terapijo, zmanjševanju neželenih učinkov zdravljenja, izboljšanju učinkov zdravljenja in complianci bolnikov na zdravljenje, spremljanju odgovora na zdravljenje, pomembna pa so tudi za razvoj novih zdravil.

Mesto in vloga kliničnega farmacevta pri obravnavi onkoloških bolnikov

asist. Monika Sonc, mag. farm. spec.

Klinična farmacija obsega aktivnosti in storitve farmacevta, ki vodijo k racionalni, učinkoviti in varni uporabi zdravil. Klinično farmacijo izvajajo ustrezno usposobljeni specialisti klinične farmacije, ki lahko kot del zdravstvenega tima s svojim znanjem prispevajo k zagotavljanju optimalne terapije z zdravili in medicinskimi pripomočki. Na podlagi rutinske terapevtske evaluacije in redne konzultacije z zdravnikom in ostalimi zdravstvenimi delavci kot tudi z bolnikom klinični farmacevt zagotavlja in svetuje racionalno farmakoterapijo. S tem preprečuje oziroma pravočasno prepozna zaplete zaradi neustreznih kombinacij zdravil kot del polipragmazije. Zelo pomembna je njegova vloga pri podajanju objektivnih, kritičnih in neodvisnih terapevtskih informacij in priporočil. Pri konziliarni dejavnosti se klinični farmacevt vedno naslanja na načela farmakoekonomike.

Pogoj za učinkovito delo kliničnega farmacevta je poleg njegove strokovne usposobljenosti zlasti neprekinjena prisotnost na mestu, kjer se zdravila predpisujejo in uporabljajo, kar zahteva zadostno kadrovsko zasedenost. Trenutno delovno mesto kliničnega farmacevta v javnih zavodih ni sistematizirano, kar v praksi pomeni, da delovno mesto ni pravno formalno opredeljeno. To ima za posledico, da je politika zaposlovanja ter sama umestitev kliničnega farmacevta na bolniške oddelke trenutno vezana le na odločitev vodstva posameznega javnega zavoda.

FARMAKOKINETIKA IN FARMAKODINAMIKA MONOKLONSKIH PROTITELES

Povzetek

Asist. Samo Rožman, mag. farm., spec.

Monoklonska protitelesa (MAB) so terapevtski imunoglobulini G, pridobljeni s pomočjo tehnologije rekombinantne deoksiribonukleinske kisline iz enega samega klona limfocitov B. Zgrajeni so iz štirih polipeptidnih verig, dveh težkih in dveh lahkih, ki so med seboj kovalentno povezane z disulfidnimi vezmi. Glede na naraščajoči delež humanega aminokislinskega zaporedja ločimo mišja, himerna, humanizirana in humana MAB. Najhitreje se razvija skupina popolnoma humanih MAB, ki izkazujejo najnižjo stopnjo imunogenosti. Odlikuje jih visoka specifičnost in relativno nizka toksičnost. Že več kot 20 let jih uporabljamo pri zdravljenju različnih obolenj. Do septembra 2016 je bilo na evropskem trgu registriranih skoraj 50 MAB, od tega več kot 20 na področju onkologije. V prihodnjih letih se bo ta številka še povečala, saj je trenutno v različnih fazah razvoja zdravil več kot 500 MAB.

MAB imajo drugačne farmakokinetične lastnosti kot ostale zdravilne učinkovine, te razlike pa imajo pomembne klinične posledice. Največkrat jih apliciramo intravensko, včasih tudi intramuskularno ali subkutano. Gastrointestinalno absorpcijo onemogočajo velika molekulska masa, hidrofilnost molekul in razgradnja v želodcu, zato peroralna aplikacija ni možna. Porazdelitev v tkiva je zaradi velike molekulske mase počasna, posledično so volumni porazdelitve nizki. MAB se v številnih tkivih presnavljajo do peptidov in aminokislin, bodisi s fagociti ali celicami, ki vsebujejo tarčni antigen. Protektivni neonatalni Fc-receptor preprečuje hitro razgradnjo endogenih imunoglobulinov in MAB, zato imajo vsi dolge razpolovne čase (do 4 tedne). Za MAB se predpostavlja linearna in nelinearna eliminacija, ki je verjetno posledica tarčno posredovane razgradnje. Možni dejavniki, ki vplivajo na eliminacijo MAB, so količina tarčnega antigena, imunske reakcije na MAB in demografske značilnosti bolnikov. Telesna masa in površina prav tako vplivata na očistek MAB, klinični pomen obeh pa je nizek. Interakcije med MAB in ostalimi zdravili so redke.

MAB izkazujejo raznovrstno farmakodinamiko. Najpogosteje jih uporabljamo v onkologiji in hematologiji, ter pri zdravljenju vnetnih in avtoimunih bolezni. Glavne skupine mehanizmov delovanja so: 1) imunotoksikoterapija s t.i. nevtralizirajočimi MAB (bevacizumab, infliksimab), 2) eliminacija tarčnih celic preko efektorskih mehanizmov (rituksimab, trastuzumab), 3) sprememba celičnih funkcij preko blokade receptorjev (abciksimab, cetuksimab) in 4) tarčna dostava zdravil oz. konjugati MAB s toksini (ibritumomab tiuksetan, brentuksimab vedotin).

MAB imajo torej številne zaželene lastnosti, zlasti visoko selektivnost in specifičnost, ter nizko tveganje za pojav neželenih učinkov. Po drugi strani jih zaznamuje predvsem težavna izdelava in posledično visoka cena. Razviti so bili za širok spekter bolezni, to pa dosežejo s kompleksnim spektrom delovanja.

Interakcije zdravil pri onkoloških bolnikih

asist. dr. Lea Knez, Klinika Golnik

asist. Andreja Eberl, Onkološki inštitut Ljubljana

Polifarmakoterapija je velik problem pri onkoloških bolnikih, kjer številnim zdravilom za zdravljenje spremljajočih bolezni bolniki pogosto dodajo še pripravke v samozdravljenju. Z naraščanjem celokupnega števila zdravil narašča tudi tveganje za pojav klinično pomembnih interakcij. Zaradi ozkega terapevtskega okna protirakavih zdravil lahko že majhne spremembe v njihovi farmakokinetiki ali farmakodinamiki vplivajo in spremenijo izide zdravljenja. Ker lahko s pravočasnim ukrepanjem večino interakcij preprečimo, je pomembno pregled interakcij opraviti še pred začetkom zdravljenja z novim protirakavim zdravilom oziroma ob predpisu drugih novih zdravil.

Podatke o interakcijah med zdravili lahko poiščemo v različnih virih, npr. v Povzetku glavnih značilnosti posameznega zdravila (SmPC) ali v različnih podatkovnih zbirkah o interakcijah med zdravili. Vedno je bolje uporabiti več virov, zagotovo pa je pred predpisom protirakavih zdravil vedno potrebno natančno prebrati vsaj SmPC zdravila. Pri pregledu interakcij v bolnikovem zdravljenju z zdravili bomo praviloma našli številne, seveda pa ne bodo vse klinično pomembne, zato moramo vsako interakcijo ustrezno ovrednotiti v luči njenega mehanizma, časa nastopa interakcije in vpliva na potek zdravljenja. Le na osnovi tega lahko ocenimo pomen interakcije in ustrezno ukrepamo. Zagotovo je prvi ukrep pri zmanjšanju tveganja za interakcije med zdravili skrben premislek o nujnosti predpisa vsakega posameznega zdravila.

Različna zdravila v sistemskem zdravljenju raka imajo različen potencial za vstopanje v interakcije med zdravili. Le nekatere skupine citostatikov, običajno rastlinski derivati, se presnavljajo z encimi iz skupine citokromov in/ali so substrati za prenašalne proteine. Interakcije na tem nivoju moramo zelo skrbno ovrednotiti, saj lahko imajo že manjše, pri drugih zdravilih običajno klinično nepomembne spremembe v farmakokinetiki citostatikov klinično pomembne posledice. V pregled interakcij pri bolnikih na zdravljenju s kemoterapijo moramo zajeti tudi zdravila v podporni terapiji. Praviloma so farmakokinetične interakcije bolj pogoste in njihov obseg večji pri peroralnih v primerjavi s parenteralnimi zdravili. Tako imajo peroralna hormonska zdravila in peroralna tarčna zdravila velik potencial za vstopanje v interakcije, tudi take, ki ogrozijo učinkovitost zdravljenja. Dodatno moramo pri hormonskem zdravljenju izključiti tudi zdravila z nasprotnim farmakodinamičnim učinkom, npr. zdravila ali prehranska dopolnila z estrogenskim delovanjem. Zdravila iz skupine monoklonskih protiteles praviloma, zaradi drugačnega presnavljanja, ne vstopajo v farmakokinetične interakcije. Zagotovo pa se moramo pri teh zdravilih izogniti interakcijam na nivoju farmakodinamike, npr. sočasnemu zdravljenju z zdravili z imunosupresivnim delovanjem pri zdravljenju z imunoterapijo.

Namen prispevka je podati nekaj praktičnih napotkov za iskanje, tolmačenje in ukrepanje pri interakcijah z zdravili v sistemskem zdravljenju raka.

Farmakogenetika v onkologiji - vloga genskih polimorfizmov

prof. dr. Vita Dolžan, dr. med

Laboratorij za farmakogenetiko, Inštitut za biokemijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

V onkologiji je izbira načina zdravljenja odvisna predvsem od bioloških značilnosti in razsežnosti tumorja, pa tudi kliničnih značilnosti bolnika, zlasti njegovega stanja zmogljivosti. Za učinkovito zdravljenje s tarčnimi zdravili morajo biti v tumorskih celicah prisotne specifične pridobljene somatske mutacije tumorskih celic. Na učinkovitost zdravljenja s kemoterapevtiki, pa tudi z nekaterimi tarčnimi zdravili in z radioterapijo, pa lahko vpliva tudi genetska variabilnost encimov, ki sodelujejo v presnovi (inaktivaciji ali bioaktivaciji) kemoterapevtikov, njihovih molekularskih tarč in mehanizmov popravljanja poškodb DNA, ki jih povzročajo kemoterapevtiki oziroma radioterapija. Genetsko variabilnost v teh encimih in poteh, kot tudi na ravni celotnega genoma in njen vpliv na odgovor na učinkovitost zdravljenja in tveganje za pojav neželenih učinkov preučuje farmakogenomika. Kadar sta v populaciji prisotna najmanj dva alela nekega gena in je frekvenca manj pogostega alela vsaj 1 %, govorimo o genetskem polimorfizmu. Poznavanje zarodnih farmakogenomskih polimorfizmov, ki lahko vplivajo na odgovor na zdravljenje, je v onkologiji še zlasti zaželeno, saj je za večino kemoterapevtikov značilna ozka terapevtska širina in visoka stopnja toksičnosti, ki je lahko tudi življenje ogrožujoča.

Izmed genetskih dejavnikov je še zlasti pomembna genetska variabilnost encimov, ki presnavljajo zdravila. Za presnovo številnih kemoterapevtikov so v fazi I pomembni citokromi P450 iz družin CYP1, CYP2 in CYP3, za presnovo fluoropirimidinov pa predvsem encim dihidropirimidin dehidrogenaza (DPD), ki jo kodira gen *DYPD*. Med polimorfnimi encimi faze II so za onkologijo najbolj pomembni encimi UDP-glukuronozil-transferaze (UGT) in tiopurin-S-metil transferaza (TPMT). FDA že priporoča genetsko testiranje polimorfizmov TPMT pred začetkom zdravljenja s tiopurini, vendar le-to ni zavezujoče. Farmakogenomska analiza TPMT pa se že uporablja v številnih državah, odkar je delovna skupina Konzorcij za klinično implementacijo farmakogenomike (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium -CPIC) objavila na dokazih temelječe priporočilo, naj se homozigotom za inaktivirajoče polimorfizme TPMT začetni odmerek 6-MP zmanjša za 90 %, heterozigotom pa za 30 – 70 %. Podobno nizozemska delovna skupina za farmakogenomiko (Dutch Pharmacogenetics Working Group – DPWG) pri homozigotih za polimorfizem UGT1A1*28 priporoča znižanje odmerka irinotekana za 30 %, kadar je začetni odmerek večji od 250 mg/m².

Prenos novih spoznanj in obstoječih priporočil v klinično prakso pa je zelo počasen. Zato v okviru evropskega projekta Ubiquitous Pharmacogenomics (U-PGx) poteka prospektivna, multicentrična študija, ki bo v 7 različnih evropskih populacijah in zdravstvenih sistemih, tudi v Sloveniji, preverila, ali preemptivno farmakogenomsko testiranje in prilagajanje zdravljenja glede na priporočila DPWG zmanjšanja pogostnost klinično pomembnih neželenih učinkov pri 50 parih gen -zdravilo. Med temi so tudi za onkologijo pomembni pari: UGT1A1-irinotekan, DYPD – 5'-fluorouracil, kapecitabin in tegafur ter CYP2D6 in tamoksifen.

Večinoma pa se v onkologiji uporabljajo različne kombinacije kemo-, oziroma kemo- in radioterapije. V našem laboratoriju razvijamo klinično-farmakogenomske modele, ki bi na podlagi farmakogenomske analize genov za presnovne encime, za prenašalce in tarče zdravil ter mehanizmov popravljanja DNA, že pred začetkom zdravljenja omogočili napovedati, katera terapijska shema bi bila pri posameznem bolniku najbolj učinkovita in/ali najmanj toksična. Naš prvi klinično farmakogenetski model omogoča napoved odgovora na zdravljenje s kombinacijo cisplatin-pemetreksed ali cisplatin-gemcitabin pri malignem mezoteliomu in izbiro ustrežnejše kombinacije kemoterapije zdravljenja za posameznega bolnika z malignim mezoteliomom. Podobne modele pa se da razviti tudi za druge kombinacije kemoterapevtikov pri zdravljenju drugih rakov.

Določanje farmakogenomske variabilnosti dejavnikov, ki vplivajo na presnovo in učinkovitost kemoterapevtikov lahko pomaga pri individualizaciji zdravljenja raka, saj omogoča napovedati odziv posameznika na zdravljenje ter temu ustrezno prilagajanje sheme zdravljenja posameznemu bolniku.

Farmakokinetika in farmakodinamika monoklonskih protiteles

Asist. Samo Rožman, mag. farm., spec.

12. DNEVI INTERNISTIČNE ONKOLOGIJE
18.11.2016

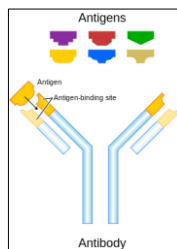
Pregled

- I. **Uvod**
 - Protitelesa
 - Monoklonska protitelesa (MAB)
 - Struktura MAB
 - Terapevtska MAB
- II. **Farmakokinetika MAB**
 - Aplikacija in absorbcija MAB
 - Distribucija MAB
 - Eliminacija MAB
 - Receptorsko posredovana endocitoza
 - Model tarčno posredovane farmakokinetike
- III. **Farmakodinamika MAB**
 - Mehanizem delovanja MAB
- IV. **Zaključek**

Protitelesa

- Protitelesa oz. imunoglobulini (Ig) so proteini imunskega sistema, ki služijo prepoznavanju in nevtralizaciji tujih antigenov (največkrat bakterij in virusov)

- Monoklonska protitelesa (MAB) so protitelesa, pridobljena iz enega samega klona limfocitov B, usmerjena pa so proti enemu antigenu



Monoklonska protitelesa

- V zadnjih 20 letih uveljavitev MAB pri zdravljenju različnih stanj
- Velika specifičnost/selektivnost in nizka toksičnost
- Najpogostejše indikacije
 - Onkologija
 - Hematologija
 - Vnetne bolezni
 - Avtoimune bolezni
- Mehanizem delovanja
 - Direktni učinek na tarčo in/alli
 - Indirektni učinek na tarčo preko imunskega sistema

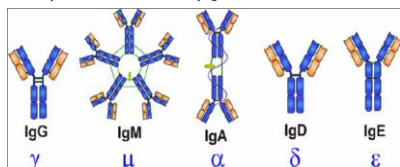
Monoklonska protitelesa

- Do septembra 2016 registriranih
 - FDA: 57 MAB
 - EMA: 47 MAB
- Na področju onkologije do septembra 2016 registriranih
 - FDA: 29 MAB
 - EMA: 22 MAB
- Trenutno v različnih fazah razvoja zdravil več kot 500 MAB

European Medicinal Agency, dostop 09/2016
Food and Drug Administration, dostop 09/2016

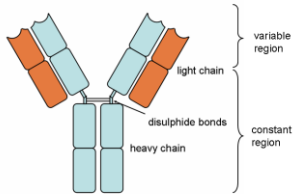
Struktura MAB

- Sestavljeni so iz dveh identičnih težkih in lahkih verig
 - Lahko verigi: κ in λ
 - Težki verigi: γ , μ , α , δ in ϵ
 - Na podlagi težkih verig ločimo pet razredov imunoglobulinov: IgA, IgD, IgE, IgG in IgM
 - Prevladujoči razred v humanem serumu je IgG



Struktura MAB

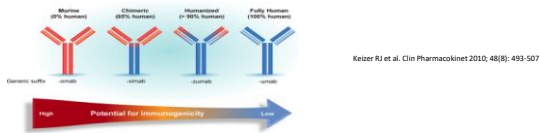
- Težki in lahko verigi sestavljata variabilno in konstantno regijo
 - Variabilna regija odgovorna za vezavo antigena
 - Konstantna regija odgovorna za uničevanje antigena



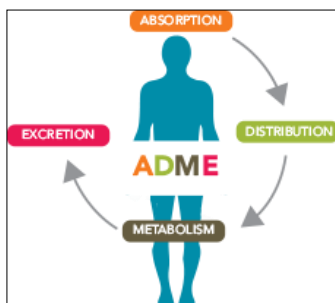
Terapevtska MAB

- Vsa terapevtska monoklonska protitelesa so IgG
- Proizvodnja poteka večinoma s tehnologijo rekombinantne DNK

Tip MAB	Sestava	Zdravila
Murina	Mišje protiteleso	Ibritumomab tiuksetan
Himerna	60-70% človeško protiteleso (humana konstantna regija in mišja variabilna regija)	Rituksimab, cetuksimab
Humanizirana	90-95% človeško protiteleso (humano protiteleso z mišjo CDR regijo)	Trastuzumab, pertuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, obinituzumab, pembrolizumab
Humana	100% humano protiteleso	Panitumumab, ipilimumab, nivolumab, ofatumumab, denozumab



Farmakokinetika MAB



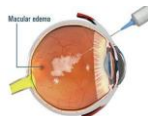
Aplikacija in absorbcija MAB

- Aplikacija MAB največkrat **intravenska**
 - Prednosti: 100% biološka uporabnost, hitra dostava v sistemski krvni obtok, dosežemo visoke serumske koncentracije, možnost aplikacije večjih volumnov
 - Omejitve: potrebna hospitalizacija, hitra infuzija poveča tveganje za neželene učinke
- Možna tudi **subkutana** ali **intramuskularna** aplikacija
 - V primeru s.c./i.m. aplikacije, absorpcijo omogoča limfatični sistem
 - Maksimalne koncentracije pri s.c./i.m. aplikaciji dosežene v nekaj dneh (pri i.v. v nekaj minutah)
 - Biološka uporabnost od 50-100%

Maillet A et al. Pharm Res 1994; 25: 1318-1326
Cortez-Jugo C et al. Biomicrofluidics 2015; 9: 052603
Lobo ED et al. J Pharm Sci 2004; 93: 2646-2668

Aplikacija in absorbcija MAB

- Redkeje **intravitrealna** aplikacija
 - Bevacizumab
 - Uporaba pri starostni degeneraciji rumene pege
- **Pulmonalna** aplikacija za ciljano dostavo MAB (npr. rak pljuč) je v fazi testiranja
- **Intratekalna** aplikacija: eksperimentalna uporaba (rituksimab, trastuzumab)
- **Peroralna** aplikacija ni možna
 - Denaturacija v kislem pH želodca, proteolitična razgradnje v GI traktu ter slaba difuzija preko GI epiteliija (zaradi velikosti in polarnosti MAB)



Maillet A et al. Pharm Res 1994; 25: 1318-1326
Cortez-Jugo C et al. Biomicrofluidics 2015; 9: 052603
Lobo ED et al. J Pharm Sci 2004; 93: 2646-2668

Distribucija MAB

- Glavna mehanizma distribucije MAB sta:
 - Konvekcija: >98%
 - Receptorsko posredovana endocitoza:
- Velikost MAB in hidrofилna narava molekul ovira distribucijo v periferna tkiva, zato ima večina MAB majhne volumne distribucije (V_D)
 - V_D (MAB) primerljivi z volumnom plazme
 - Koncentracija IgG v plazmi je približno 10x višja kot koncentracija v perifernih tkivih

Wang W et al. Clinical Pharmacol Ther 2008; 84: 548-558
Lobo ED et al. J Pharm Sci 2004; 93: 2646-2668

Distribucija MAB

- V centralni živčni sistem (CŽS) je distribucija MAB zelo nizka
 - Koncentracija IgG v plazmi je približno 500x višja kot koncentracija v CŽS
- Prehajanje MAB preko možganske ovojnice višje pri nekaterih stanjih, ki povečajo propustnost hematoencefalne bariere:
 - Možganski tumor (*glioblastoma multiforme*):
 - Primarni limfom CŽS
 - Možganske metastaze

Wang W et al. Clinical Pharmacol Ther 2008; 84: 548-558
Lobo ED et al. J Pharm Sci 2004;93: 2646-2668

Poti eliminacije MAB

- **RENALNA ELIMINACIJA**
 - Filtracija v urin primarna pot za eliminacijo manjših molekul
 - Relativno nepomembna za eliminacijo MAB, saj velikost IgG preprečuje učinkovito filtracijo skozi glomerule
- **SEKRECIJA V ŽOLČ**
 - Ena od poti eliminacije IgA (približno 3%)
 - Nepomembna pot za eliminacijo IgG
- **BIOTRANSFORMACIJA**
 - Metabolizem ali katabolizem
 - Eliminacija IgG poteka večinoma preko intracelularnega katabolizma preko receptorsko posredovane endocitoze
 - Natančno anatomsko mesto katabolizma še ni ugotovljeno

Wang W et al. Clinical Pharmacol Ther 2008; 84: 548-558

Eliminacija MAB

- Razpolovni čas IgG je precej daljši kot razpolovni čas ostalih Ig
 - ~23 dni IgG in 3-6 dni IgA, IgD, IgE, IgM
 - Eliminacija je koncentracijsko odvisna – ožitek je višji pri nižjih odmerkih
- Razpolovni čas je odvisen od afinitete Ig do FcRn
 - FcRn = Neonatalni Fc receptor oz. Brambell-ov receptor
 - FcRn „knockout“ miške imajo 10-15x višjo eliminacijo IgG, brez spremembe v eliminaciji ostalih imunoglobulinov
 - FcRn kaže večjo afiniteto za MAB z višjo stopnjo „humaniziranosti“: razpolovni čas mišje MAB < himerno MAB < humanizirano MAB < humano MAB

Lobo ED et al. J Pharm Sci 2004;93: 2646-2668

Receptorsko posredovana endocitoza (RPE)

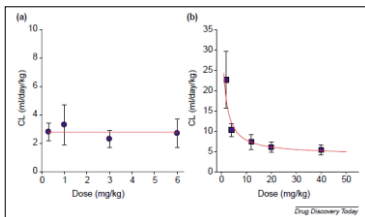
- RPE je posledica interakcije med MAB in farmakološko tarčo (receptor/antigen)
- RPE odraža tarčno posredovano eliminacijo
 - Interakcija med protitelesom in tarčo pomembno vpliva na farmakokinetiko MAB
 - Tarčno posredovana eliminacija je po svoji definiciji nasitljiva (končne količine tarče)
 - Model tarčno posredovane farmakokinetike (TMDDM)

Wang W et al. Clinical Pharmacol Ther 2008; 84: 548-558

Model tarčno posredovane farmakokinetike

Target mediated drug disposition model - TMDDM

- TMDDM je matematični model, ki opisuje nelinearno kinetično obnašanje molekule
- Velja za molekule, ki se v velikem deležu z visoko afiniteto vežejo na neko tarčo, tako da se ta interakcija odraža na farmakokinetičnih lastnostih molekule



Tabrizi et al. Drug Discov Today 2006; 11:81-88

Farmakodinamika MAB

- Najpogostejše indikacije za uporabo MAB
 - Onkologija
 - Hematologija
 - Vnetne bolezni
 - Avtoimune bolezni
- Glavne skupine mehanizmov delovanja MAB
 1. Imunotoksikoterapija s t.i. „nevtralizirajoča“ MAB
 2. Eliminacija tarčnih celic
 3. Sprememba celičnih funkcij
 4. Tarčna dostava zdravil

Wang W et al. Clinical Pharmacol Ther 2008; 84: 548-558
Lobo ED et al. J Pharm Sci 2004;93: 2646-2668

Mehanizem delovanja MAB

1. Imunotoksikoterapija z nevtralizirajočimi oz. „antiligand“ MAB)

- Pasivna imunizacija z MAB z namenom preprečitve delovanja toksina, strupa ali endogenega liganda (npr. VEGF, TNF)
- MAB se veže na topni ligand ter povzroči spremembo PK/PD liganda
- Uporaba pri zastrupitvah, imunomodulaciji (vezava citokinov) in prekomernem odmerjanju nekaterih zdravil
- Onkološka MAB: bevacizumab, infliksimab

Wang W et al. Clinical Pharmacol Ther 2008; 84: 548-558
Lobo ED et al. J Pharm Sci 2004;93: 2646-2668

Mehanizem delovanja MAB

2. Eliminacija tarčnih celic

- Vežava na celične proteine in uničenje tarčnih celic preko različnih efektorskih mehanizmov
- Učinkovitost odvisna od več faktorjev
- Variacije v ekspresiji tarče in/ali ekspresiji receptorjev, lahko vodijo v interindividualno variabilnost v farmakodinamiki protiteles
- Onkološka MAB: rituksimab, trastuzumab, cetuksimab, alemtuzumab

Wang W et al. Clinical Pharmacol Ther 2008; 84: 548-558
Lobo ED et al. J Pharm Sci 2004;93: 2646-2668

Mehanizem delovanja MAB

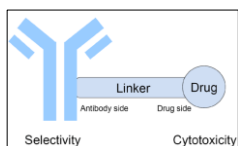
3. Sprememba celičnih funkcij

- Najpogosteje preko blokade receptorja
- Ne-onkološka MAB: abciximab, basiliximab, daklizumab, efalizumab, sicer tudi rituksimab in cetuksimab

4. Tarčna dostava zdravil

- Najredkejši (in najmanj uspešen) mehanizem delovanja MAB
- Konjugati MAB s toksini (kemoterapevtiki, radioizotopi, biološkimi toksini)
- Uporaba visoke specifičnosti in selektivnosti MAB za tarčno dostavo toksinov
- Onkološka MAB: gemtuzumab ozogamicin, tozitumomab z izotopom joda ¹³¹I, ibritumomab tiuksetan, brentuximab vedotin, trastuzumab emtazin

Wang W et al. Clinical Pharmacol Ther 2008; 84: 548-558
Lobo ED et al. J Pharm Sci 2004;93: 2646-2668





Farmakogenetika v onkologiji - vloga genskih polimorfizmov

prof. dr. Vita Dolzan, dr. med.

Laboratorij za farmakogenetiko, Inštitut za biokemijo
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

vita.dolzan@mf.uni-lj.si

VARIABILNOST ODZIVA NA ZDRAVILA: Prepreka učinkovitemu zdravljenju

- Izbira in odmerjanje kemo/radioterapije temelji na:
- značilnostih tumorja
 - značilnostih bolnika (BSA, funkcija jeter, ledvic, zmožljivost)
 - pričakovanem odzivu

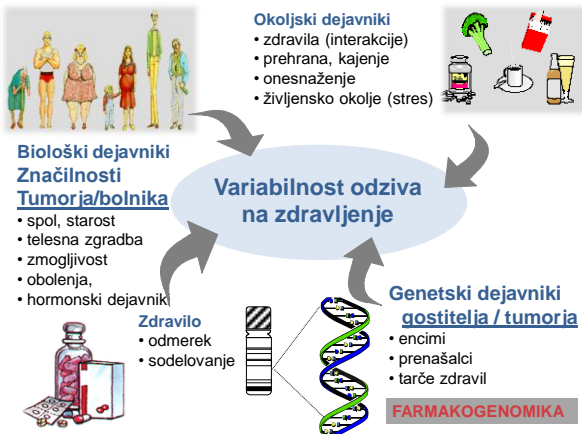


Kompleten odgovor

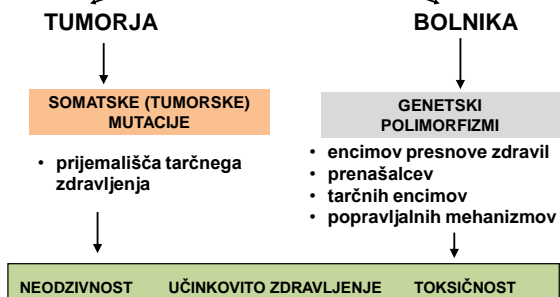
Parcialen odgovor

Ni odgovora

Neželeni učinki



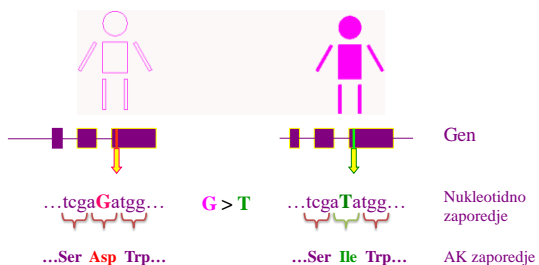
GENSKA VARIABILNOST



VARIABILNOST ODGOVORA NA ZDRAVLJENJE

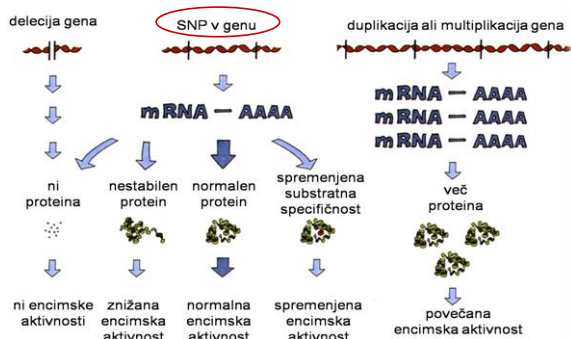
KAJ JE GENETSKI POLIMORFIZEM ?

- prisotnost dveh ali več alelov na lokusu

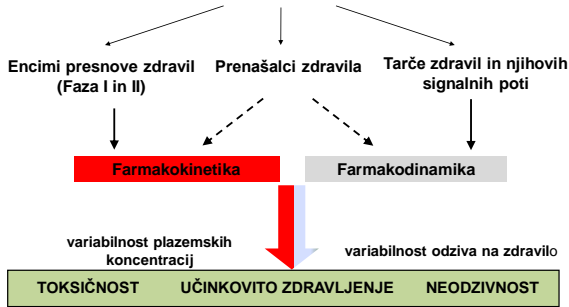


- Polimorfizem posameznih nukleotidov (single nucleotide polymorphisms - SNPs)
- Spremembe števila kopij (copy number variations - CNVs)

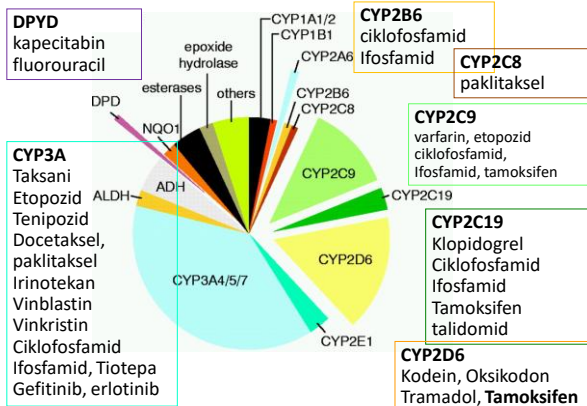
Vpliv genetske varibilnosti na nivo proteina in encimsko aktivnost



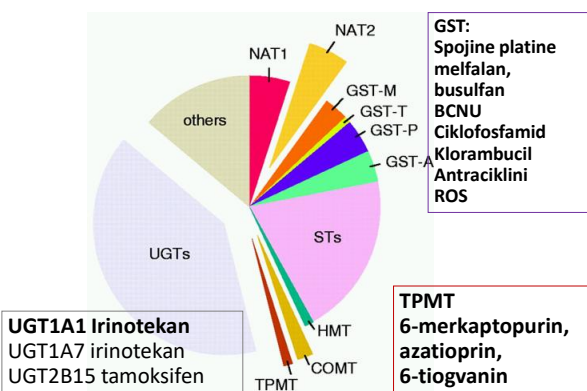
GENSKA VARIABILNOST V PRESNOVI ZDRAVIL



ENCIMI 1. FAZE PRESNOVE ZDRAVIL



ENCIMI 2. FAZE PRESNOVE ZDRAVIL



KEMOTERAPEVTIKI, KI POVZROČAJO POŠKODBE DNA

Direktno

- **alkilirajoči citostatiki**
 - kovalentna vezava na DNA
 - enojni in dvojni prelomi verig, povezave med verigami DNA
 - analogi dušikovih iperitov, alkilsulfonati, triamini, etilenamini, nitrozosečnine
- **spojine platine**
 - kovalentna vezava na DNA
 - povezave znotraj in med verigami DNA
 - **cisplatin**, karboplatin, oksaliplatin

Posredno

- antimetaboliti – **analogi nukleozidov**
 - prelomi verig
 - **5-fluororacil**, **gemcitabin**
- **inhibitorji topoizomeraz**
 - inhibicija popravljanja DNA
 - etopozid, irinotekan, topotekan
- **antraciklini**
 - inhibicija popravljanja DNA
 - **doksorubicin**

MEHANIZMI POPRAVLJANJA POŠKODB DNA

Popravljanje z izrezovanjem baze (base excision repair, BER)

- poškodovane/spremenjene baze
- enojni prelomi verig
- **XRCC1, OGG1**

Popravljanje z izrezovanjem nukleotidov (nucleotide excision repair, NER)

- večje strukturne nepravilnosti
- povezave znotraj verige DNA
- **ERCC1, ERCC2**



Popravljanje nekomplementarnosti (mismatch repair, MMR)

- povezave nekomplementarnih baz

Homologna rekombinacija (homologous recombination repair, HRR)

- dvojni prelomi verig
- povezave med verigami DNA
- **XRCC3, NBN, RAD51**

Translezijske polimeraze (sintheza preko poškodb)

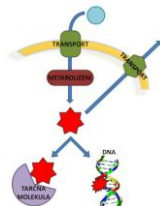
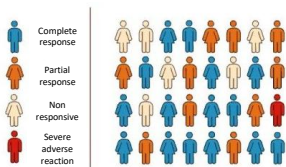
- povezave med verigami DNA
- **REV1, REV3L**

FARMAKOGENOMIKA V ONKOLOGIJI

Genetski polimorfizmi v poteh:

- presnove in delovanja kemoterapevtikov
- popravljanja poškodb DNA

➤ napoved odgovora na zdravljenje in preživetja



FDA: Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling

- izbor: Onkologija, genetski polimorfizmi zarodnih celic

Zdravilo	Biomarker	Ogrožena skupina
Merkaptopurin	TPMT	TPMT IM ali PM
Tiogvanin	TPMT	TPMT IM ali PM
Azatioprin	TPMT	TPMT IM ali PM
Cisplatin	TPMT	TPMT IM ali PM
Fluorouracil	DPYD	Pomanjkanje DPD
Kapecitabin	DPYD	Pomanjkanje DPD
Irinotekan	UGT1A1	UGT1A1*28 homozigoti
Nilotinib	UGT1A1	UGT1A1*28 homozigoti
Pazopanib	UGT1A1	UGT1A1*28 homozigoti

IM ali PM – vmesni ali slabi metabolizatorji

NA DOKAZIH TEMELJEČA FARMAKOGENOMSKA PRIPOROČILA



<https://www.pharmgkb.org>

What is the PharmGKB?

Find out how we go from extraction of gene-drug relationships in the literature to implementation of pharmacogenomics in the clinic...

[LEARN MORE](#)

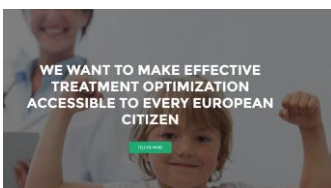
PGx-Based Drug Dosing Guidelines **CPIC** **DPWG**

EU projekt Obzorja 2020: U-PGx



www.upgx.eu

Prospektivna, multicentrična, cross-over študija
Preemptivno genetsko testiranje za 50 parov gen-zdravilo
Prilagojeno zdravljenje : Standardno zdravljenje
- prilagajanje zdravljenja po priporočilih **DPGWG**
- sledenje (neželjeni učinki, farmakoekonomika, odnos)

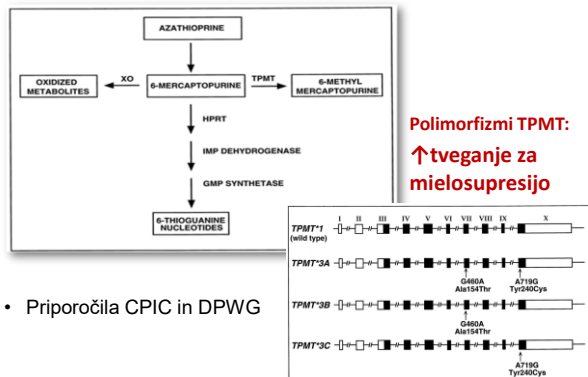


ONKOLOGIJA:

- UGT1A1- irinotekan
- DPYD- kapecitabin
- DPYD- 5-fluorouracil
- DPYD- tegafur
- CYP2D6-tamoksifen

TPMT – že v klinični praksi v EU
- **6-merkaptopurin, tiogvanin**

TPMT – 6- merkaptopurin, azatioprin, tiogvanin



**Polimorfizmi TPMT:
↑tveganje za
mielosupresijo**

- Priporočila CPIC in DPWG

TPMT - merkaptopurin / tiogvanin

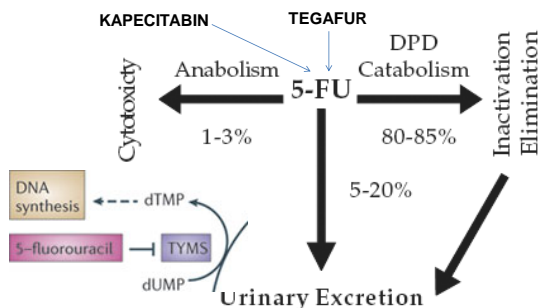
CPIC Guideline for mercaptopurine / thioguanine and TPMT

Start with reduced doses of thioguanine/mercaptopurine for patients with one nonfunctional TPMT allele, or drastically reduced doses for patients with malignancy and two nonfunctional alleles; adjust dose based on degree of myelosuppression and disease-specific guidelines. Consider alternative nonthiopurine immunosuppressant therapy for patients with nonmalignant conditions and two nonfunctional alleles.

DPWG Guideline for mercaptopurine / thioguanine and TPMT

Select an alternative drug or reduce the initial dose of azathioprine for patients carrying one or two inactive TPMT alleles.

DYPD– fluoropirimidini



**Polimorfizmi DYPD: 3 % homozigotov, 17 % heterozigotov
↑tveganje za mielosupresijo**

DPYD – 5'-fluorouracil, capecitabin, tegafur

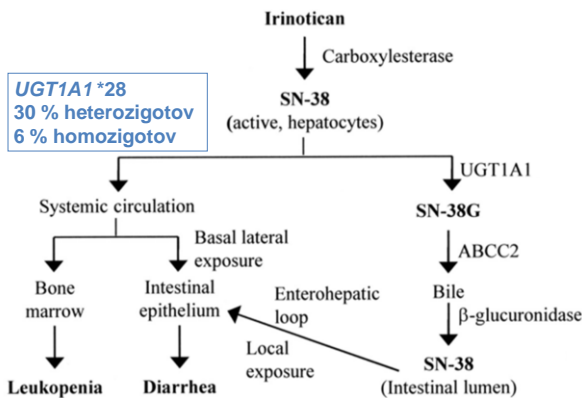
CPIC Guideline

The CPIC Dosing Guidelines for fluoropyrimidines (i.e. 5-fluorouracil, capecitabine or tegafur) recommends an **alternative drug for patients who are homozygous for DPYD non-functional variants - *2A (rs3918290), *13 (rs55886062), and rs67376798 A** (on the positive chromosomal strand) - as these patients are typically DPD deficient. Consider a 50% reduction in starting dose for heterozygous patients (intermediate activity).

DPWG Guideline

Select an alternate drug for DPYD poor metabolizer patients, and reduce dose (by 50%) or select an alternate drug for DPYD intermediate metabolizer.

UGT in presnova irinotekana (inhibitor topoizomerase I)



UGT1A1*28 – irinotekan

DPWG Guideline for irinotecan and UGT1A1

Reduce the starting dose of irinotecan for UGT1A1*28 homozygous patients receiving more than 250 mg/m².

PRO Guideline for irinotecan and UGT1A1

French National Pharmacogenetics Network (RNPgX) and Group of Clinical Onco-pharmacology (GPCO-Unicancer) : reduce the dose of irinotecan in patients with UGT1A1 *28/*28 genotype; high-dose irinotecan (>=240 mg/m²) only be prescribed to patients with the UGT1A1 *1/*1 genotype.

CYP2D6

- zelo polimorfen; > 130 alelov
- SNP, insercije/delecije, delecije gena, duplikacije gena

- **UM** – ultrahitri metabolizatorji (ultrarapid m.)
 - (duplikacija gena: 2-13 kopij)
 - 1-2% bele rase, **1% Slovencev***
 - 3.5-7% Špancev, 29% Etiopijcev
- **EM** – hitri metabolizatorji (extensive m.)
 - 2 aktivna alela
- **IM** – vmesni metabolizatorji (intermediate m.)
 - 1 manj aktiven & 1 neaktiven alel
- **PM** – slabi metabolizatorji (poor m.)
 - 2 neaktivna alela
 - 5-10% bele rase, **7% Slovencev***

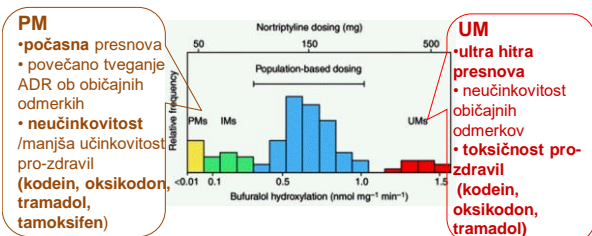


* Dolžan V in sod. 1995

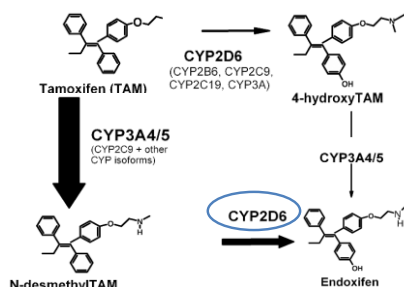
CYP2D6

- 2-5 % vseh P450 v jetrih
- presnova - inaktivacija > 30 zdravil: antidepresivi, antipsihotiki, ...
- **aktivacija prozdravil:** kodein, tramadol, oksikodon, tamoksifen

EM: 10 – 200X hitrejša presnova kot PM



CYP2D6 in aktivacija tamoksifena

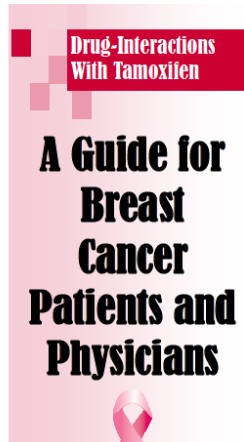


- Nasprotujoči si rezultati kliničnih študij in meta analiz
- genetsko testiranje možno, se izvaja v nekaterih državah
- TDM: določanje konc. endoksifena

CP122023-3

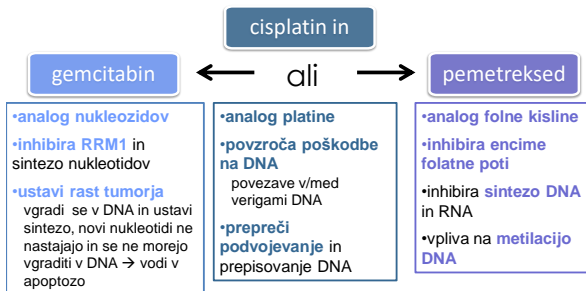
Drugs that inhibit CYP2D6 that should be avoided while taking tamoxifen

Strong CYP2D6 Inhibitors	
Generic Names	Brand Names
Fluoxetine	Prozac®
Paroxetine	Paxil®
Quinidine	Cardioquin®
Bupropion	Wellbutrin®
Moderate CYP2D6 Inhibitors	
Generic Names	Brand Names
Duloxetine	Cymbalta®
Diphenhydramine	Benadryl®
Thioridazine	Mellaril®
Amiodarone	Cardorone®
Cimetidine	Tagamet®
Sertraline	Zoloft®
SSRIs and SNRIs that are not inhibitors	
Generic Names	Brand Names
Venlafaxine	Effexor®
Citalopram	Celebra®
Escitalopram	Lexapro®



KLINIČNO-FARMAKOGENOMSKI MODELI ZA BOLNIKU PRILAGOJENO ZDRAVLJENJE

Primer: zdravljenje malignega mezotelioma

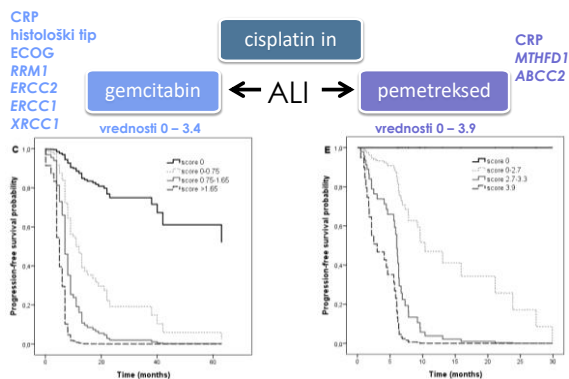


Klinično-farmakogenetski indeks

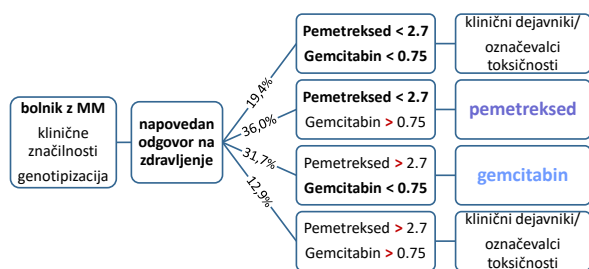
Analiza polimorfizmov v poteh presnove, tarč in popravljanja DNA

Cisplatin +	Spremenljivka	Slabši odgovor	Vrednost v modelu
Gemcitabine (n = 137)	C-reaktivni protein	>23 mg/l	0,3
	histološki tip	sarkomatoidni	1,1
	<i>RRM1</i> rs1042927	vsaj en polimorfni alel	0,6
	<i>ERCC2</i> rs13181	vsaj en polimorfni alel	0,2
	<i>XRCC1</i> rs25487	vsaj en polimorfni alel	0,1
	<i>ERCC1</i> rs3212986	vsaj en polimorfni alel	0,8
ECOG stanje zmogljivosti		2	0,3
Pemetrexed (n = 57)	C-reaktivni protein	>23 mg/l	2,4
	<i>MTHFD1</i> rs2236225	vsaj en polimorfni alel	0,9
	<i>ABCC2</i> rs2273697	homozigoti za normalen alel	0,6

Klinično-farmakogenetski model



Algoritem za prenos v klinično prakso



- Model: standardna kombinacija pemetrexed+cisplatin učinkovita pri 55,4 % bolnikov
- zdravljenje po algoritmu bi bilo učinkovito pri 87,1 % bolnikov
- potrebna validacija v prospektivni študiji

Zaključki

- Priporočila CPIC / DPWG za nekatere kemoterapevtike, razlike v stopnji implementacije v klinično prakso med državami
- Projekt U-PGx: preemptivno farmakogenomsko testiranje
- Klinično-farmakogenetski modeli - omogočajo napoved odziva na zdravljenje na podlagi kombinacije genetskih in kliničnih dejavnikov in izdelavo algoritmov za izbor ustreznega zdravila ali odmerka. Pristop uporaben tudi pri drugih oblikah raka, kjer obstaja več možnosti zdravljenja



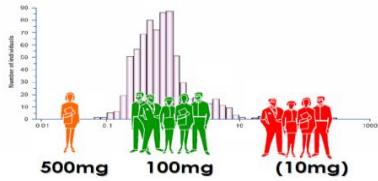
CILJ: BOLNIKU PRILAGOJENO ZDRAVLJENJE

Before:
Trial and Error



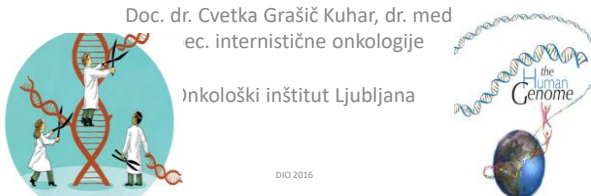
100mg

After: Pharmacogenomics-Driven



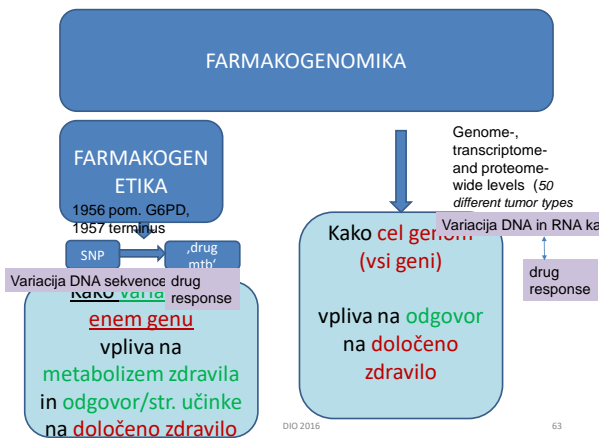
- PharmGKB: <https://www.pharmgkb.org/index.jsp>
- Priporočila FDA: <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>
- Cytochrome P450 drug interaction table <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/>

Vloga farmakogenomike pri izbiri personalizirane terapije raka



Vsebina

- Opredelitev pojmov farmakogenetika in farmakogenomika
- Opredelitev pojmov neusmerjeno/stratificirano/personalizirano zdravljenje
- Predstavitev t.i. 'basket' in 'umbrella trials'
- Predstavitev master protokola za personalizirano terapijo za enega bolnika
- Rezultati dosedanjih in protokoli bodočih raziskav v personalizirani medicini

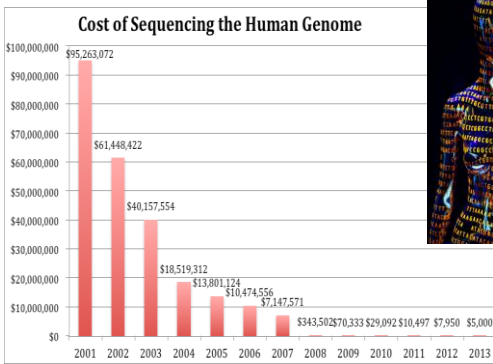


Zgodovina farmakogenomike

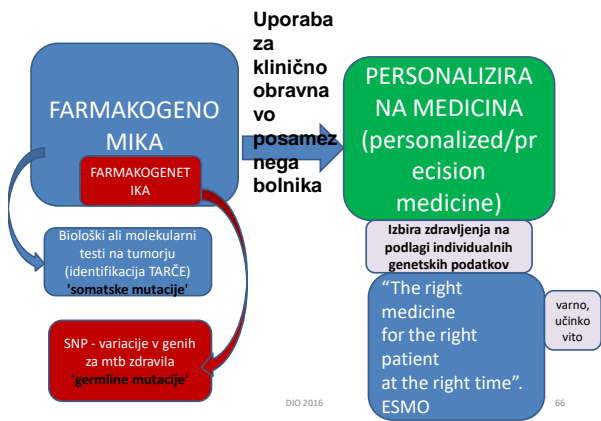
- **Human Genome Project** (1990-2003- dokončan ob 50. letnici odkritja dvojnega heliksa DNA)
- 97 % genoma nima znane funkcije
- Med osebki so razlike v 0,1 % DNA
- Odkrili so, da človeški genom vsebuje 1,42 milijonov SNP (SNIPOV)
- Raziskovanje se je preusmerilo iz redkih monogenetskih na pogoste genetsko kompleksne bolezni (rak, ...)
- **Cancer Genome Atlas 2006**
- **International Cancer Genome Consortium** (89 Cancer Genome Projects)



DIO 2016 <https://unlockinglifecode.org/sites/default/files/2>

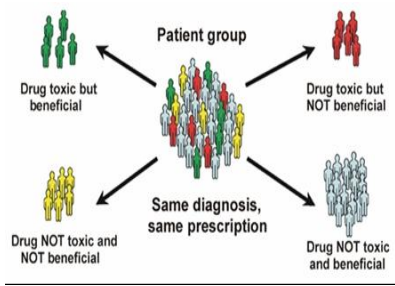


https://lh6.googleusercontent.com/VWwEhvtV4UJXBMBpULdvoGPPiWAAT0BbaKXvYsSg1CXELsW_VwXaTq-XLJRGZQAAASZLSbv_NJF0e56pFDUML7ZkzBIL7H-wbw-2AeZBw_C1-tvAaMvW <http://www.barykidd.com/wp-content/uploads/2013/08/mapping-the-human-genome.jpg>



DIO 2016 66

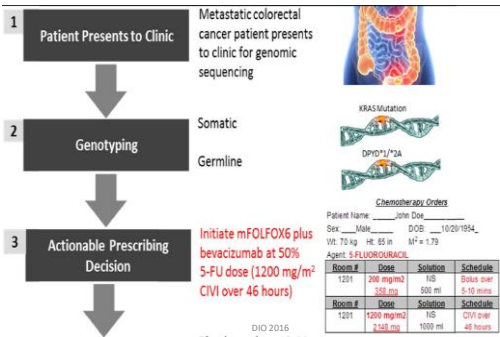
Določeno zdravilo je učinkovito le pri polovici oseb z isto dg.



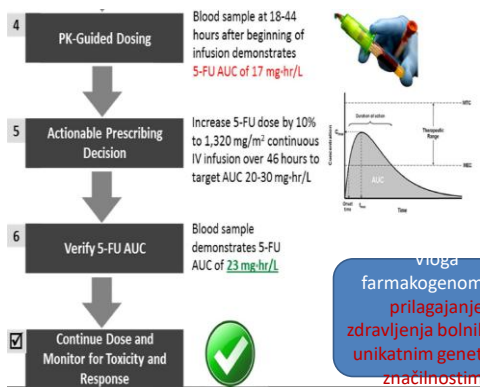
http://1.bp.blogspot.com/-zibEEqAnpXY/UIKts85YGVIAAAAAAAAAFC8/VJOYyvsIKvIs640/mg3.jpg

67

Personalizing chemotherapy dosing using pharmacological methods
Cancer Chemother Pharmacol (2015) 76:879-896



68



vtoga farmakogenomike: prilaganje zdravljenja bolnikovim unikatnim genetskim značilnostim!

Cancer Chemother Pharmacol (2015) 76:879-896

Personalizirana medicina Pričakovanja glede farmakogenomike



- Premik iz **empiričnega** populacijskega zdravljenja v **stratificirano** zdravljenje
- Preprečevanje neželenih učinkov terapije
- Preprečevanje interakcij zdravil

(npr. CYP2D6-počasni in hitri metabolizatorji)

- **Iskanje**

<http://image.slidesharecdn.com/pharmacogenomics-1204010203531-phapp01/95/pharmacogenomics-2-728.jpg?cb=1333245982>

DIO 2016

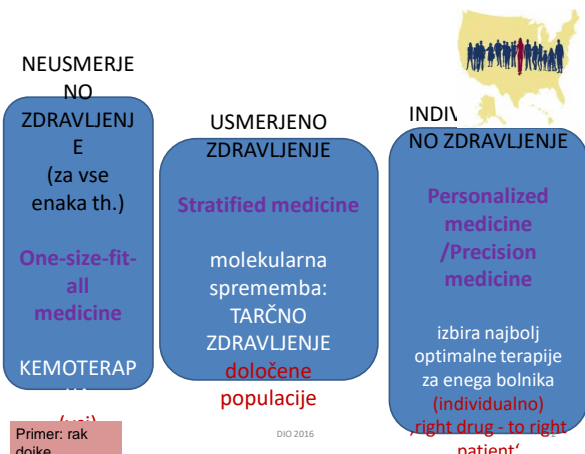
70

GENOMSKA OKVARA: TARČNO ZDRAVLJENJE

- TUMORJI: **Molekularna karakterizacija, poznavanje molekularnih poti**, ki vodijo v nastanek in širjenje raka
- **Genomske razlike med normalnim in tumorskim tkivom**: razvoj tarčnih zdravil za številne rake; ↑ preživetja, ↑ kvalitete življenja
- Primeri: HER2+ rak dojke; trastuzumab; GIST: c-kit
- Maligni melanom: BRAF mutacija, vemurafenib
- Znana genomska okvara: napove, katere skupine bolnikov bi lahko imele dobrobit tarčnega zdravljenja
- **Prediktivni dg. testi** ('companion diagnostics'): izbira bolnikov za tarčno th.
- Težave: večina metastatskih bolnikov vseeno postane **rezistentnih** oz. progredira

DIO 2016

71



Stratified medicine

model izbire zdravljenja
Ima 2 modela skringing programov molekularnih procesov v tumorju

BASKET TRIALS (bucket)

UMBRELLA TRIALS

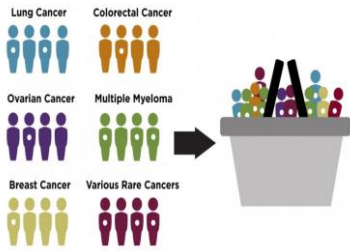


DIO 2016

73

BASKET TRIALS

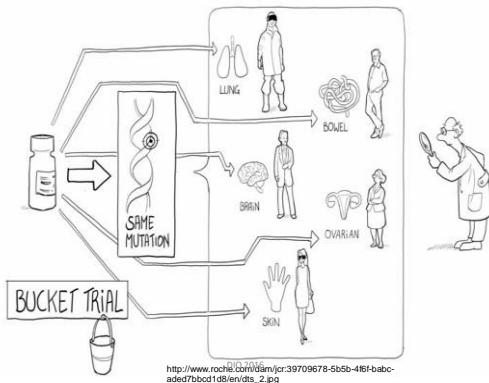
Več rakov - eno zdravilo



DIO 2016

74

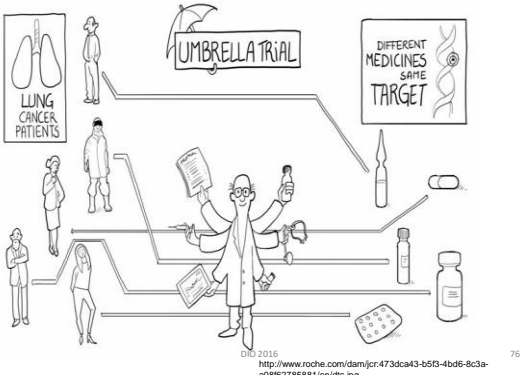
Več rakov - eno zdravilo/komb. zdravil



DIO 2016
http://www.roche.com/usa/jcr:39709678-5b5b-416f-babc-ade870b0c1d8/evnts_2.jpg

75

En rak – več zdravil

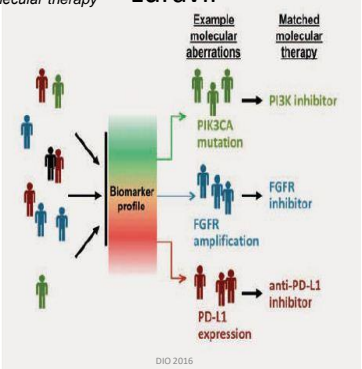


Tarčna terapija: identifikacija bolnikov z verjetnostjo odgovora na th. na podlagi analize biomarkerjev

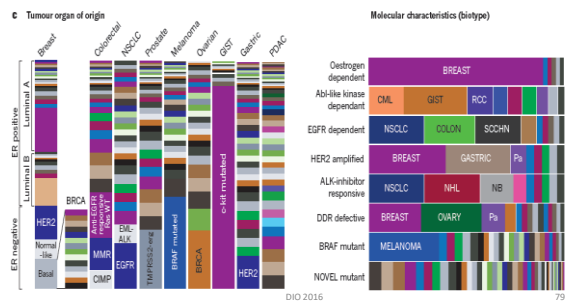
Vrsta klinične raziskave	Bucket (or bucket) trial	Umbrella trial
Definicija raka	Aberantni genetski podpis Biomarkerski podpis	Lokacija ali histologija raka
Testiranje molekularne spremembe	1 molekularna sprememba pri številnih tipih tumorja	več molekularnih sprememb pri enem tipu tumorja
Število podskupin	Ena (en biomarker)	Multiple (na podlagi biomarkerja)
Število zdravil	Eno ali več za eno mutacijo	Več zdravil za različne mutacije
Določanje biomarkerja	Lokalno	Centralizirano
Analiza učinkovitosti zdravila	Vpliv zdravila na vse bolnike (kot ena skupina) Vpliv zdravila po kohortah (stratifikacija po vrstah tumorja) Če v eni kohorti (ne) učinkovit. testiranje v	Več študijskih rok Stratifikacija na podlagi biomarkerja

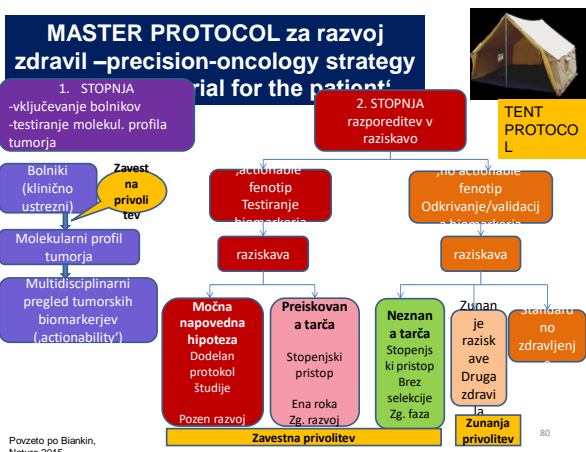
Umbrella clinical trial design: biomarker profiling for "matched molecular therapy"

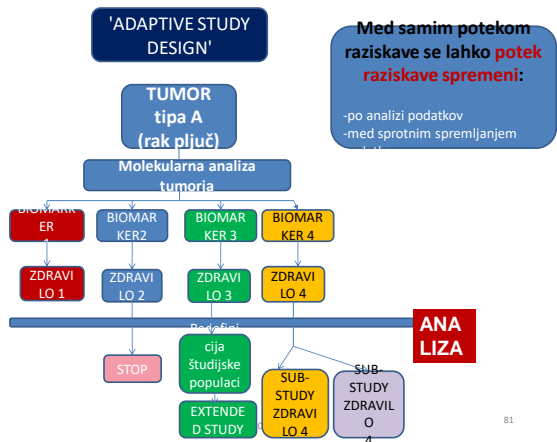
En rak, več zdravil



Enrichment strategy – za biomarkerje z visoko občutljivostjo







Vloga politike pri personalizirani medicini

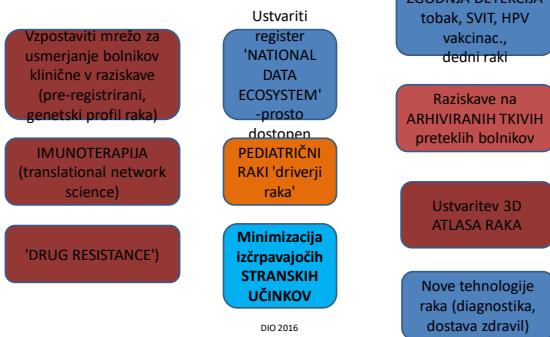
- Velik interes pri velikih centrih, ki zdravijo raka in pri financerjih
- Predsednik ZDA Barack Obama je v letu 2016 namenil 755 mil \$ za **Cancer Moonshot Initiative**
- *Here's the ultimate goal: To make a decade's worth of advances in cancer prevention, diagnosis, and treatment, in five years.*
- za t.i. **precision medicine** 215 milijonov \$, od tega 130 mil \$ za National Cancer Institute (genetski podatki milijona prostovoljcev)
- Za FDA 75 mil. \$, "virtual" **Oncology Center of Excellence**



<https://www.whitehouse.gov/sites/whitehouse.gov/files/images/president-obama-delivers-remarks-small.jpg>

<http://s2.reutersmedia.net/resources/r/?m=02&d=20160201&l=2&e=1114078526&w=780&h=416&f=8&g=&sq=8&it=YNXNPEC10100>
DIO 2016

CILJI 'Moonshot Initiative'



Dejstva o personalizirani medicini

- **Lung Cancer Mutation Consortium** (16 centrov v ZDA), iščejo 'driver' mutacije pri adenoca. pljuč
 - **Stratification in Colorectal Cancer program (S-CORT)**, VB (6,6 mio \$) – genomska analiza 2000 bolnikov s CRC
 - **Kritika (Tannock):** 30-40 neodvisnih raziskovalnih programov, ki proučujejo isti pristop (personalizirani)
- N ENGL J MED 375:13 NEJM.ORG SEPTEMBER 29, 2016 DIO 2016
- Limits to Personalized Cancer Medicine**
neracionalna poraba denarja, časa bolnikov

Klinična raziskava	Protokol	Skrining populacija	Bolniki z genetskim profilom	Bolniki z mutacijami za ev. tarčno th.	Bolniki prejeli ujemajočo terapijo	Glavni cilj
SHIVA trial (Francija)	Randomizacija: Ujemajoča tarčna terapija ali zdravnikova izbira	Metastatski solidni raki 741	67 %	40 %	13 %	PFS ni razlike
Lung Cancer Mutation Consortium	Testiranje za driver mutacije	metast. adenoca. pljuč Študija I: 1007 Študija II: 1315	73 % 70 %	46 % 40% (14 %)	26 % 10%	↑ OS pri mutiranih zdravljenih s tarčno terapijo
SAFIR-01	Genetski profili	M. rak dojke: 423	70 %	46 %	13 %	4 PR, 9 SD
MDA study	Genetsko sekvencioniranje	Napredovali raki 2601	71 %	30 %	3 %	-

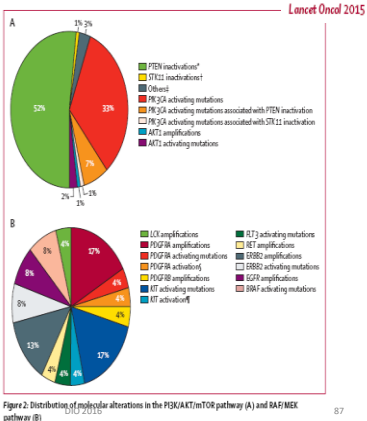
DIO 2015
Povzeto po Tannock; NEJM 2016 85

Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial

Lancet Oncol 2015

- N=741, PS=0-1
 - Metastatski solidni raki, refraktarni na standardno zdravljenje
 - Biopsija metastatske lezije
 - Določili so molekularni profil tumorja
 - Vključili so le bolnike z molekul. spremembami v eni od treh poti: hormonski receptorji, PI3K/AKT/mTOR, RAF/MEK
 - Prejeli so eno od tarčnih terapij: erlotinib, lapatinib plus trastuzumab, sorafenib, imatinib, dasatinib, vemurafenib, everolimus, abiraterone, letrozole, tamoxifen
 - Randomizacija 1:1, tarčno vs. kontrolna grupa (po izbiri zdravnika)
 - Možen crossover
 - Primarni cilj: PFS
- DIO 2015 85

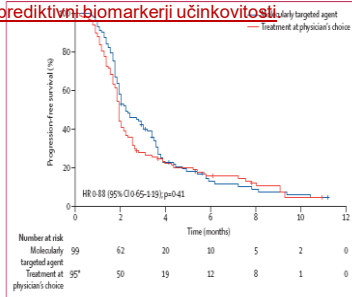
Tumour type	Molecularly targeted agent group (n=99)	Treatment at physician's choice group (n=96)
Breast adenocarcinoma	22(22%)	18(19%)
Oesoph cancer	12(12%)	17(18%)
Lung cancer	9(9%)	10(10%)
Colon rect cancer	9(9%)	9(9%)
Cervical cancer	12(12%)	7(7%)
Head and neck squamous cell carcinoma	6(6%)	5(5%)
Sarcoma	4(4%)	4(4%)
Endometrial carcinoma	2(2%)	4(4%)
Pancreatic adenocarcinoma	3(3%)	2(2%)
Adenocarcinoma of unknown primary	2(2%)	3(3%)
Oesophagogastric cancer	3(3%)	2(2%)
Adipoid cystic carcinoma	1(1%)	3(3%)
Non-adenoid cystic carcinoma salivary gland tumour	2(2%)	2(2%)
Hepatocellular carcinoma	1(1%)	2(2%)
Anal squamous cell carcinoma	1(1%)	2(2%)
Neuroendocrine tumour	2(2%)	1(1%)
Bladder tract carcinoma	1(1%)	1(1%)
Neuropharyngeal carcinoma	1(1%)	1(1%)
Cutaneous melanoma	1(1%)	1(1%)
Sarcomatous	0	1(1%)
Prostate carcinoma	0	1(1%)
Squamous carcinoma	1(1%)	0
Prostate adenocarcinoma	1(1%)	0
Uveal melanoma	1(1%)	0
Germ line tumour	1(1%)	0
Vaginal cancer	1(1%)	0



REZULTATI: ni razlike v PFS med obema rokama (2,3 vs. 2 meseca).
 ZAKLJUČEK: molekularna tarčna zdravila naj se ne uporabljajo izven registrirane indikacije (off – label use)

Potrebno je vključevanje v klinične raziskave, da se ugotovijo

prediktivni biomarkerji učinkovitosti



prediktivni biomarkerji učinkovitosti
 Npr. mutacija PI3KCA in sočasna mutacija KRAS: ↓ učinkovitost inhibitorjev PI3KCA
 Sočasno inhibitor BRAF+inhibitor MEK: ↑ učinkovitost točkovni mutaciji BRAF (Val600Glu)

Figure 3: Progression-free survival

DIO 2016

Lancet Oncol 2015

88

Comparative genomic hybridisation array and DNA sequencing to direct treatment of metastatic breast cancer: a multicentre, prospective trial (SAFIR01/UNICANCER)

Lancet Oncol 2014; 15: 267-74

RAK DOJKE, N=423

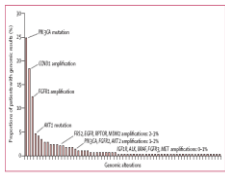
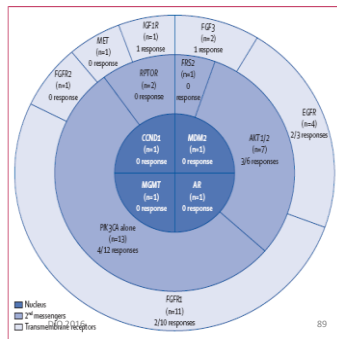


Figure 2: Distribution of targetable genomic alterations among screened patients



89

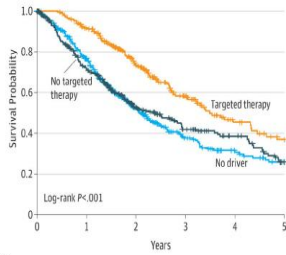
Using Multiplexed Assays of Oncogenic Drivers in Lung Cancers to Select Targeted Drugs

JAMA 2014

- The Lung Cancer Mutation Consortium (study I)
- ZDA, 2009-2014, 1007 bolnikov, adenoca, testiranje na 10 onkogenih driverjev, multiplexed genotyping platforms
- 773 je imelo dovolj tkiva za določitev 10 driverjev
- Od 773 je 64 % bolnikov imelo 'actionable drivers'

*25% KRAS; 17% EGFR (senzitivne na TKI),⁹⁰

A Patients with an oncogenic driver mutation who did and did not receive targeted therapy, and patients without an oncogenic driver



median overall survival of 3.5 vs. 2.4 vs. 2.1 years (P < .001)

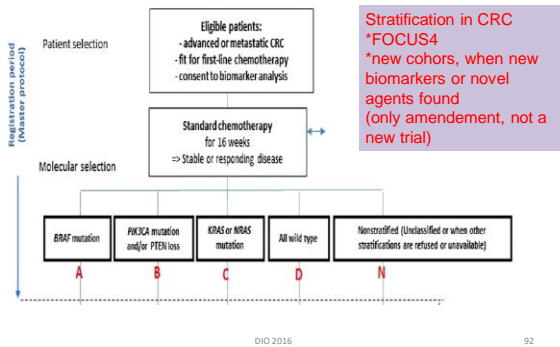
HR 0.68 [95% CI, 0.53-0.9]

No. at risk		Years				
	0	1	2	3	4	5
Patients with oncogenic driver						
No targeted therapy	318	205	110	64	43	20
Targeted therapy	260	225	143	72	36	23
Patients with no driver						
	360	250	122	59	36	23

Expanded Genomic Testing in Lung Adenocarcinoma Expands the Survival Benefit

Changing the Paradigm—Multistage Multiarm Randomized Trials and Stratified Cancer Medicine

The Oncologist 2015;

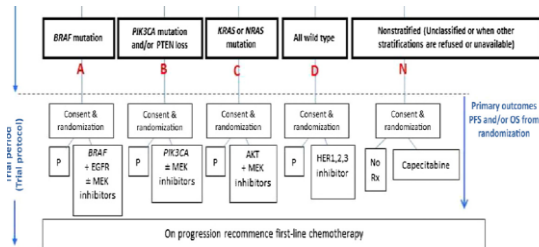


Stratification in CRC
*FOCUS4
*new cohorts, when new biomarkers or novel agents found (only amendment, not a new trial)

DIO 2016

92

The Oncologist 2015;



DIO 2016

93

Table 1. Estimates of sample sizes for FOCUS4 trial

Molecular cohort	Randomized allocation ratio	Phase	Outcome and stage	Target HR	Maximum number of events required: total (control arm)	Estimated cumulative analysis time (mo)	Maximum number of patients required
BRAF mutation	2:1	II	PFS, I	0.5	41 (16)	20.4	61
			PFS, II	0.5	76 (28)	32.5	97
			PFS, III	0.5	118 (42)	46.5	139
			OS, IV (potential)	0.65	217 (79)	100.4	301
PIK3CA mutation and/or PTEN loss	2:1	II	PFS, I	0.65	107 (40)	17.0	170
			PFS, II	0.65	197 (71)	26.5	264
			PFS, III	0.65	303 (107)	37.2	373
			OS, IV (potential)	0.7	289 (109)	54.6	546
KRAS or NRAS mutation	2:1	II	PFS, I	0.65	109 (41)	16.1	177
			PFS, II	0.65	198 (72)	22.8	273
			PFS, III	0.65	302 (107)	31.4	378
			OS, IV (potential)	0.7	287 (109)	50.6	574
EGFR dependent	2:1	II	PFS, I	0.65	109 (41)	20.0	180
			PFS, II	0.65	198 (72)	30.6	275
			PFS, III	0.65	301 (107)	42.3	381
			OS, IV (potential)	0.7	289 (109)	60.8	547

Abbreviations: EGFR, epidermal growth factor receptor; HR, hazard ratio; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

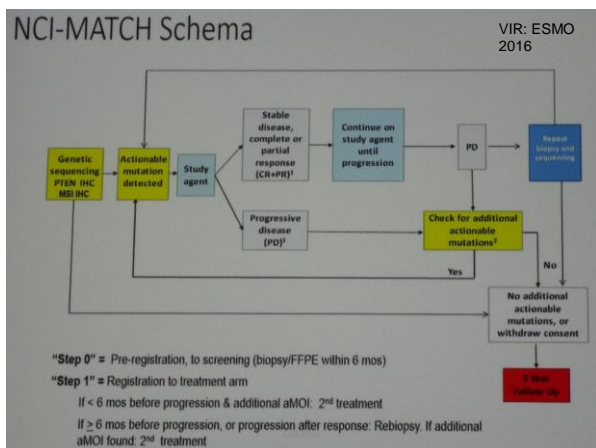
94

NCI-Molecular Analysis for Therapy Choice (NCI-MATCH)

- Multipli raki (solidni in limfomi, 4 najpogostejši raki, 25% iz redkih rakov!), rezistentni na th.
- 25 rok (max. 35 bolnikov/roko), biopsija na 5000 bolnikov
- Molekularna analiza bolnikovega tumorja, če najde mutacijo, za katero obstaja zdravilo (“actionable mutation”) in izbere tarčno terapijo
- Zdravila: FDA odobrena +študijska, ki so pokazala učinek
- **CIU: response rate in TTP v določenem molekularnem profilu** ne glede na izvor tumorja
- Poteka v ZDA, pričetek 2015, prva analiza po 500 vključenih bolnikov: samo 9% ima mutacije z možnostjo th., 42 dni do rezultata testa genskega testiranja!

<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/nci-match>

95



<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/nci-supported/nci-match#1>

Arm	Target	Drug(s)
A	EGFR mut	Afatinib
B	HER2 mut	Afatinib
C1	MET amp	Crizotinib
C2	MET ex 14 sk	Crizotinib
E	EGFR T790M	AZD9291
F	ALK transloc	Crizotinib
G	ROS1 transloc	Crizotinib
H	BRAF V600	Dabrafeni b+trametinib
I	PIK3CA mut	Taselisib
N	PTEN mut	GSK2636771

24 rok NCI MATCH trial (maj 2016)

Arm	Target	Drug(s)
S1	NF1 mut	Trametinib
S2	GNAQ/GNA11	Trametinib
T	SMO/PTCH1	Vismodegib
U	NF2 loss	Defactinib
V	ckIT mut	Sunitinib
W	FGFR1/2/3	AZD 4547
X	DDR2 mut	Dasatinib
Y	AKT1 mut	AZD 5363
Z1A	NRAS mut	Binimetinib
Z1B	CCND1,2,3 amp	Palbociclib

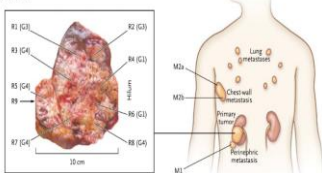
97

Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing

N Engl J Med. 2012

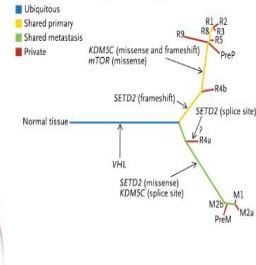
Intratumorska heterogenost - samo ena biopsija tumorja lahko podceni genski portret. To je glavna prepreka pri **personalizirani medicini** in razvoju biomarkerjev. **Darwinov princip selekcije**

A Biopsy Sites



DIO 2016

C Phylogenetic Relationships of Tumor Regions

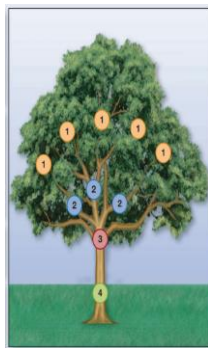


98

Intratumor Heterogeneity: Evolution through Space and Time

Cancer Res. 2012

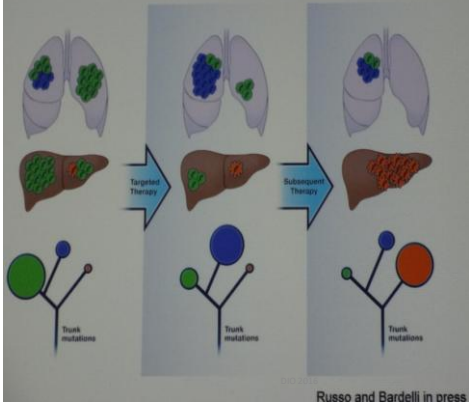
- Tracking heterogeneity (resistance mechanisms)
- Tumor sampling bias
- Drivers of heterogeneity
- Actionable mutations zgodnji driver, ubikvitarna somatska mutacija



DIO 2016

99

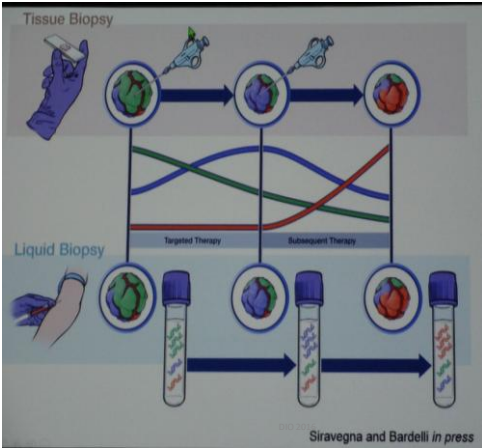
Tumor evolution and targeted therapies



Vir: ESMO 2016

Russo and Bardelli in press

100

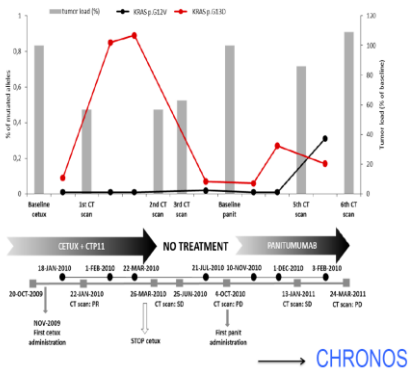


Vir: ESMO 2016

Siravegna and Bardelli in press

101

When KRAS clone decline in blood, re-challenging with anti-EGFR antibodies can be clinically effective



CHRONOS

Consensus on precision medicine for metastatic cancers: MAP conference (Ann Oncol May 2016); Paris Oct 2015



Uporaba multiplex genomskih in proteomskih analiz za klinično uporabo

-identifikacija bolnikov za biomarkerske pogojene študije
-identifikacija bolnikov za spec. th. v dnevni klinični praksi

IDENTIFIKACIJA DRIVERJA: NGS ima dovolj veliko analitično veljavnost

VALIDIRANI DRIVERJI PRI POGOSTIH BOLEZNIH:

RAK DOJKE:
za dnevno prakso: ER, PR, BRCA1/2
za študije še: AKT1, PIK3CA, PTEN, ESR1, FGFR1

RAK PLJUČ:
za dnevno prakso: EGFR, ALK, ROS1
za študije še: BRAF, HER2, KRAS, PI3KCA, NTKR, MET (ex 14), AKT1, BRCA1/BRCA2, HRAS, NRAS; rearrangement status of ALK, NTRK; amplification of RET, MET and EGFR; aberrations [mutations or amplifications] in FGFR1/2/3, NOTCH1/NOTCH2

RAK ŽELODCA:
za dnevno klinično prakso: HER2
za klinične raziskave še: FGFR2, MET, KRAS, CDK4, CDK6, CDKN2A, EGFR,

Consensus on precision medicine for metastatic cancers: MAP conference (Ann Oncol May 2016); Paris Oct 2015



izboljšajo izida bolnikov z metastatskim rakom

OSTALE APLIKACIJE GENOMIKE

ctDNA:
- ima prepričljivo analitično vrednost za detekcijo 'hotspot mutacij' z metodo digitalne PCR
-zaenkrat ni za detekcijo bolnikov z visokim rizikom relapsa

-detekcija dominantne klonalne spremembe, ki lahko vodi v rezistenco; npr. EGFR T790M mutacija
-METODE IDENTIFIKACIJE INTRATUMORSKE HETEROGENOSTI: metoda 'whole genome sequencing' ali analiza multiplih biopsij z multigenjskimi paneli; ctDNA

Zaključek



- Farmakogenomika v onkologiji

– nesporno se od začetka



DIO 2016

108

12. Dnevi internistične onkologije 2016

INTERAKCIJE ZDRAVIL PRI ONKOLOŠKIH BOLNIKI

asist. dr. Lea Knez, mag. farm. spec., Univerzitetna klinika Golnik
asist. Andreja Eberl, mag. farm. spec., Onkološki inštitut Ljubljana

OSNOVNI POJMI

INTERAKCIJA

- spremenjen učinek zdravila ob sočasnem zdravljenju z zdravili, prehranskimi dopolnili & co, hrano, cigaretnim dimom,...

VRSTE INTERAKCIJ

- **FARMAKODINAMIČNE:** npr. interakcije na nivoju podaljševanja QTc intervala
- **FARMAKOKINETIČNE:** npr. interakcije na nivoju presnavljanja preko CYP
 - Zdravila so lahko **substrati**, **zaviralci** (inhibitorji) in/ali **pospeševalci** (induktorji) za posamezne encime
 - Zaviralce delimo v **močne** (>5x povečanje AUC ali >80% zmanjšanje očistka), **zmerne** (>2x povečanje AUC ali 50-80% zmanjšanje očistka) in **šibke** (>1,25x povečanje AUC ali 20-50% zmanjšanje očistka)
 - Poznamo več **izoblik** encimov, npr. CYP 1A2, 2C9, 2D6, 3A4...

PREGLED POTENCIALNIH INTERAKCIJ

KDAJ

- Ob uvedbi sistemskega zdravljenja raka
- Ob vsaki uvedbi drugega novega zdravila

KJE

- Povzetek glavnih značilnosti zdravil (SmPC)
- Podatkovne zbirke interakcij med zdravili

RAZLIČNI VIRI – SAME SAME BUT DIFFERENT:

Pregled interakcij v zdravljenju z zdravili 223 bolnikov s pljučnim rakom:

- Večina (77%) od 1416 potencialnih interakcij je opisana v SmPC protirakavih zdravil, vendar praviloma (90%) ne navajajo posameznih učinkovin temveč skupine zdravil (npr. močni inhibitorji CYP 3A4).
- Le 34% potencialnih interakcij je zajeta v vseh 3 vključenih podatkovnih zbirkah.

Knez & Čufer, Eur J Cancer 2013

POVZETKI GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVIL

SEVEDA MORAMO PRED PREDPISOM ZDRAVIL NAJPREJ
PREBRATI IN DOBRO POZNATI INFORMACIJE V SmPC ZDRAVILA!



21 June 2012
CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2**
Committee for Human Medicinal Products (CHMP)

Guideline on the investigation of drug interactions

Od kod izvirajo podatki o interakcijah med zdravili, ki jih najdemo v SmPC?

PODATKOVNE ZBRIKE INTERAKCIJ

PLAČLJIVE:

- Lexi-Comp drug interaction checker
- Stockley's drug interactions & herbal medicines interactions
- Micromedex

PROSTO DOSTOPNE:

- Drugs.com: www.drugs.com
- WebMDinteractionchecker: <http://www.webmd.com/interaction-checker/>

DRUGE KORISTNE INFORMACIJE:

- Indiana University P450 Drug Interaction Table: <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis>
- Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Integrative medicine: <http://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine>
- National Cancer Center for Complementary and Alternative Medicine: <https://cam.cancer.gov/>

PREGLED POTENCIALNIH INTERAKCIJ

Lexi-Comp® Lexi-Interac

Enter item name to look:

Analyze | New List

ALPRAZOLAM

APREPITANT

ELONOXILAM

GRANISEKON

IBUPROFEN

PAROXETIN

VINCRIKSTIN

13 zdravil: 27 interakcij

POTENCIALNA INTERAKCIJA ≠ DEJANSKA INTERAKCIJA

OPOTNO IN INTERAKCIJ ≠ VARNA SOČASNA UPORABA

PREPOZNAVA POMEMBNIH INTERAKCIJ

Pri 223 bolnikov s pljučnim rakom smo zaznali 1416 potencialnih interakcij z zdravili v sistemskem zdravljenju raka. Klinični farmacevt je ocenil le 4% (52) interakcij kot klinično relevantne (Knez & Čufar, Eur J Cancer 2013).

INTERPRETACIJA IN KRITIČNO VREDNOTENJE INTERAKCIJ:

Opis interakcije?

Kakšen je mehanizem interakcije?

Lexi-Comp Online™ Interaction Monograph

Title: Dexamethasone (Systemic) / CYP3A4 Inducers (Strong)

Risk Rating: D. Consider therapy modification

Summary: CYP3A4 Inducers (Strong) may decrease the serum concentration of Dexamethasone (Systemic). Severity: Major. Reliability Rating: Fair.

Patient Management: Consider dexamethasone dose increases in patients receiving strong CYP3A4 inducers and monitor closely for reduced steroid efficacy.

CYP3A4 Inducers (Strong) Interacting Members: Carbamazepine, Encalutamide, Fosphenytoin, Lacosulfur, Mitotane, Phenytoin, Rifampin, Rifapentine

Discussion: In a pharmacokinetic study conducted in 11 asthmatic patients, phenobarbital (30 mg four times per day for 3 weeks) increased the dexamethasone (single IV dose) clearance 67% and decreased the half-life 40%. In a pharmacokinetic study conducted in 9 healthy volunteers, 3 weeks of phenytoin treatment increased dexamethasone (single IV dose) clearance 140% and decreased the half-life 51%. In another study conducted in 16 patients with various neurological diseases taking dexamethasone, the clearance of dexamethasone was 123% higher in those receiving phenytoin compared with those taking dexamethasone alone. Numerous case reports describe the loss of dexamethasone effectiveness resulting in a variety of clinical consequences (eg, leg pain, adrenal insufficiency, cerebral edema) when a strong CYP3A4 inducer (ie, phenytoin, carbamazepine, or rifampin) was initiated.¹⁻¹² Another report describes a patient who experienced an increase in dexamethasone adverse effects (eg, weight gain) when primidone was discontinued.¹³ A dexamethasone dose adjustment or discontinuation of the CYP3A4 inducer was required to address the previous dexamethasone effects in all cases.¹⁴⁻¹⁷ Numerous reports also describe erroneous results obtained during dexamethasone suppression testing in patients taking strong CYP3A4 inducers, likely as a result of reduced dexamethasone concentrations and effects.^{18,19,20,21,22,23,24,25}

Prescribing information for dexamethasone states that CYP3A4 inducers may enhance the metabolism of dexamethasone and that dose increases may be required.²⁶

Although not fully investigated, the likely mechanism of this interaction is CYP3A4 induction resulting in decreased dexamethasone exposure and effects.

PREPOZNAVA POMEMBNIH INTERAKCIJ

Pri 223 bolnikov s pljučnim rakom smo zaznali 1416 potencialnih interakcij z zdravili v sistemskem zdravljenju raka. Klinični farmacevt je ocenil le 4% (52) interakcij kot klinično relevantne (Knez & Čufar, Eur J Cancer 2013).

INTERPRETACIJA IN KRITIČNO VREDNOTENJE INTERAKCIJ:

Opis interakcije?

Kakšen je mehanizem interakcije?

Kdaj se bo interakcija pojavila?

Kakšen je pričakovani obseg, kako pogosto se izrazi?

Ali jo lahko preprečimo?

Kako lahko spremljamo ali omilimo?

Prvi ukrep za zmanjšanje tveganja interakcij med zdravili je skrben premislek o nujnosti zdravljenja z vsakim zdravilom.

INTERAKCIJE PRI ZDRAVLJENJU S KEMOTERAPIJO

Pri bolniku, 51 let, je načrtovana uvedba dopolnilnega zdravljenja pljučnega raka s shemo cisplatin – vinorelbin.

Med spremljajočimi boleznimi ima bolnik bipolarno motnjo (zdravi od mladosti, na sedanji terapiji dobro urejena), zaradi katere prejema:

- Litijev karbonat tbl 300 mg, 1 tbl zj + 3 tbl zv
- Karbamazepin tbl 200 mg, 1 tbl zj + 3 tbl zv
- Olanzapin tbl 10 mg, 2 tbl zv

INTERAKCIJE S KARBAMAZEPINOM

Kakšen je pričakovani obseg, kako pogosto se izrazi?

INTERAKCIJA DEKSAMETAZON - KARBAMAZEPIN:

Lexi-Comp Online™ Interaction Monograph

Title Dexamethasone (Systemic) / CYP3A4 Inducers (Strong)

Risk Rating D: Consider therapy modification

Summary CYP3A4 Inducers (Strong) may decrease the serum concentration of Dexamethasone (Systemic). Severity Major Reliability Rating Fair

Patient Management Consider dexamethasone dose increases in patients receiving strong CYP3A4 inducers and monitor closely for reduced steroid efficacy.

CYP3A4 Inducers (Strong) Interacting Members Carbamazepine, Escitalopram, Fosphenytoin, Lumacaftor, Mutare, PHEHabarbal, Phenytoin, Pridone, Rilabutin, Rilampin, Rilapentine

Discussion In a pharmacokinetic study conducted in 11 asthmatic patients, phenobarbital (30 mg four times per day for 3 weeks) increased the dexamethasone (single IV dose) clearance 67% and decreased the half-life 60%. In a pharmacokinetic study conducted in 9 healthy volunteers, 3 weeks of phenytoin treatment increased dexamethasone (single IV dose) clearance 140% and decreased the half-life 51%. In another study conducted in 16 patients with various neurological diseases taking dexamethasone, the clearance of dexamethasone was 123% higher in those receiving phenytoin compared with those taking dexamethasone alone. Numerous case reports describe the loss of dexamethasone effectiveness resulting in a variety of clinical consequences (eg, hypoxemia, adrenal insufficiency, cerebral edema) when a strong CYP3A4 inducer (ie, phenytoin, carbamazepine, or prazosin) was initiated.¹⁻³ Another report describes a patient who experienced an increase in dexamethasone adverse effects (eg, weight gain) when prazosin was discontinued.⁴ A dexamethasone dose adjustment or discontinuation of the CYP3A4 inducer was required to achieve the previous dexamethasone effects in all cases.¹⁻⁴ Numerous reports also describe antitumor results obtained during dexamethasone suppression leading in patients taking strong CYP3A4 inducers. It may be a result of reduced dexamethasone concentrations and effects.^{5,6,7,8,9,10,11,12}

Prescribing information for dexamethasone states that CYP3A4 inducers may enhance the metabolism of dexamethasone and that dose increases may be required.¹³

Although not fully investigated, the likely mechanism of this interaction is CYP3A4 induction resulting in decreased dexamethasone exposure and effects.

INTERAKCIJE S KARBAMAZEPINOM

Ali jih lahko preprečimo? Kako lahko spremljamo ali omilimo?

- PRILAGODITEV ZDRAVLJENJA S KARBAMAZEPINOM?
- PRILAGODITEV ZDRAVIL V SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU RAKA?

INTERAKCIJA LITIJ - CISPLATIN

Opis interakcije? Možno povečanje plazemskih koncentracij litija (opisi tudi zmanjšanja plazemskih koncentracij)

Kakšen je mehanizem interakcije? Farmakokinetična: ob morebitni nefrotoksičnosti cisplatina se bo očistek litija, ki se izloča skoraj izključno skozi ledvica.

Kdaj se bo interakcija pojavila? Ob poslabšanju ledvične funkcije.

Kakšen je pričakovani obseg, kako pogosto se izrazi? Ob poslabšanju ledvične funkcije se plazemske koncentracije litija vedno povečajo. Ker je litij zdravilo z ozkim terapevtskim oknom, lahko povečanje plazemskih koncentracij litija pripelje do resnih neželenih učinkov.

Ali jo lahko preprečimo? Kako lahko spremljamo ali omilimo?

INTERAKCIJA GRANISETRON – LITIJ, OLANZAPIN

Opis interakcije? Sinergistično podaljševanje QTc intervala.

Kakšen je mehanizem interakcije? Farmakodinamične: vse učinkovine naj bi podaljševale QTc.

Kdaj se bo interakcija pojavila? Ob uvedbi zdravljenja, vendar brez jasne definicije časovnega okvira.

Kakšen je pričakovani obseg, kako pogosto se izrazi? Nobeno izmed zdravil nima zelo pomembnega vpliva na QTc.

5-HT₂-receptor antagonists + Drugs that prolong the QT interval

The 5-HT₂-receptor antagonists granisetron, palonosetron, and tropisetron have been rarely reported to cause prolongation of the QTc interval, which, theoretically, could be additive with other drugs that prolong the QT interval. However, in well-controlled studies in healthy subjects, granisetron and palonosetron were not found to increase the QT interval. A study in patients similarly found no effect with tropisetron.

Erlotinib can increase the QT interval particularly if concentrations increased therefore some advise caution with other QT prolonging drugs)

Flanszapine (studies suggest no effect but UK manufacturer advises caution on the basis that other antipsychotics have QT prolonging effects)

Stockley's Drug Interaction, 2016

Ali jo lahko preprečimo? Kako lahko spremljamo ali omilimo?

INTERAKCIJE PRI ZDRAVLJENJU S KEMOTERAPIJO

- Le posamezne skupine citostatikov se presnavljajo v jetrih in stopajo v farmakokinetične interakcije, nasprotno pa so farmakodinamične interakcije pogoste
- Obseg farmakokinetičnih interakcij je vedno večji pri peroralnem v primerjavi s parenteralnim zdravljenjem
- V pregled interakcij je potrebno vključiti tudi zdravila podporne terapije

ERLOTINIB in ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE

- ŠmPC Tarceva (dostopano nov 2016): Ob sočasnem dajenju erlotiniba z omeprazolom se zmanjša AUC erlotiniba za 46 %
- Ter Heine et al. (Br J Clin Pharmacol 2010): pomembno znižanje plazemskih koncentracij erlotiniba le ob sočasnem zdravljenju z intravenskim in ne s peroralnim pantoprazolom
- Hilton et al. (Lung Cancer 2013): primerljive povprečne plazemske koncentracije erlotiniba in primerljivi izidi zdravljenja pri 731 bolnikih, vključenih v BR.21, ki so/niso jemali ZPČ ali H₂-antihistaminikov
- Chu et al. (Clin Lung Cancer 2014): krajši PFS in OS ob sočasnem jemanju ZPČ ali H₂-antihistaminikov (za >20% časa zdravljenja z erlotinibom) pri 544 bolnikih, zdravljenih v rutinski klinični praksi

INTERAKCIJE SINTEZNIH TARČNIH ZDRAVIL

Zdravnik družinske medicine bolnice, stare 60 let, z EGFR pozitivnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom na zdravljenju z erlotinibom, vas vpraša, ali lahko gospe predpiše zaviralec protonske črpalke?

INTERAKCIJA ERLOTINIB – ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE

Opis interakcije? Zmanjšan AUC erlotiniba.

Kakšen je mehanizem interakcije? Farmakokinetična: erlotinib je topen pri nizkih pH; ob zdravljenju z zdravili, ki zvišujejo pH v želodcu (**ZPČ, H₂-antihistaminiki, antacidi**), se topnost erlotiniba zmanjša, posledično tudi njegova absorpcija in sistemska izpostavljenost. **Ta interakcija je pri TKI pogosta.**

Kdaj se bo interakcija pojavila? Takoj ob sočasni uporabi, v kolikor erlotinib vzamemo znotraj časa učinkovanja zdravila (v primeru ZPČ, kjer je učinek >24h, je interakcija praviloma vedno prisotna).

Kakšen je pričakovani obseg, kako pogosto se izrazi?

ERLOTINIB in ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE

Ali jo lahko preprečimo? Kako lahko spremljamo ali omilimo?

• PRILAGODITEV ZDRAVLJENJA Z ZAVIRALCEM PROTONSKE ČRPALKE?

• PRILAGODITEV ZDRAVLJENJA Z ERLOTINIBOM?

INTERAKCIJE SINTEZNIH TARČNIH ZDRAVIL

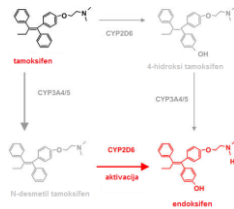
Sintezna tarčna zdravila imajo velik potencial za stopanje v farmakokinetične interakcije, zato moramo vedno nasloviti:

- **Ustreznost jemanja glede na hrano.** Številne TKI moramo jemati na tešče, vendar je vpliv hrane na absorpcijo različnih TKI različen!
- **Interakcije z zdravili, ki zvišujejo pH v želodcu.** Ker je večina teh zdravil dostopna brez recepta, moramo z bolnikom preveriti zdravila v samozdravljenju.
- **Interakcije z zdravili, ki so bodisi zaviralci ali pospeševalci encimov CYP ali prenašalnih proteinov.** Ker se številna izmed teh zdravil uporabljajo za zdravljenje akutnih stanj, moramo bolnika opozoriti na nujnost pregleda interakcij ob predpisu novih zdravil in to opozorilo vključiti tudi v pisna gradiva o zdravilu.

INTERAKCIJE HORMONSKIH ZDRAVIL

tamoksifen + SSRI

endoksifen, SSRI (inhibitorji CYP2D6)
→ manjša učinkovitost tamoksifena



* sočasna uporaba paroksetina in tamoksifena je povezana s povečanim tveganjem za smrt zaradi raka na dojki, kar podpira hipotezo, da paroksetin zmanjša dobrobit tamoksifena

** sočasna uporaba tamoksifena in SSRI, ki so močni inhibitorji CYP2D6, v primerjavi z drugimi SSRI ni bila povezana s povečanim tveganjem za smrt

*** v raziskavi niso zaznali večje pojavnosti ponovitve raka dojke pri bolnicah, ki so sočasno uporabljale tamoksifen in SSRI, vključno s paroksetinom

paroksetin, fluoksetin, duloksetin, bupropion
→
sertralin, citalopram, escitalopram, venlafaksin

*Kelly CM, Junttilä DN, Gomes T, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ* 2019;360:g993.
**Dormogony M M, Bykov K, Bosco-Levy P et al. Risk of mortality with concomitant use of tamoxifen and selective serotonin reuptake inhibitors: multi-database cohort study. *BMJ* 2016;354:g0114.

Vpliv potencialnih interakcij zdravil na izbor terapije?

ABIRATERON*

ENZALUTAMID**

INDIKACIJA

- zdravljenje odraslih moških z metastatskim, proti kastraciji odpornim rakom prostate, ki so asimptomatski ali blago simptomatski po nedelovanju zdravljenja z odtegnitvijo androgena, pri katerih kemoterapija še ni klinično indicirana
- zdravljenje odraslih moških z metastatskim, proti kastraciji odpornim rakom prostate, pri katerih je bolezen med zdravljenjem ali po zdravljenju z docetaxelom napredovala

MEHANIZEM DELOVANJA

- zaviralec biosinteze androgenov (selektivno zavira encim 17 α -hidroksilaza/C17,20-liaza (CYP17)), ki se tvori v tkivu mod, nadledvičnih žlez in tumorskega tkiva prostate; njegova prisotnost potrebna za biosintezo androgenov
- močan zaviralec signaliziranja androgenovskih receptorjev, kompetitivno zavre vezavo androgenov na androgenne receptorje, zavre jedno translokacijo aktiviranih receptorjev in zavre povezavo aktiviranih androgenovskih receptorjev z DNA tudi v okoliščinah

*SmPC Abirateron: <http://www.ema.europa.eu/>, dostop 31.10.2016

**SmPC Enzalutamid: <http://www.ema.europa.eu/>, dostop 31.10.2016

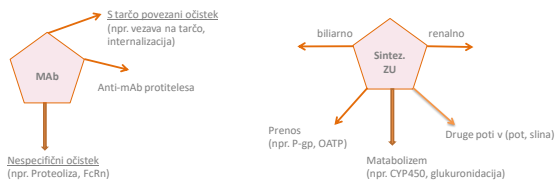
INTERAKCIJE MONOKLONSKIH PROTITELES

- Skopi podatki o medsebojnem delovanju v SmPC-jih
- Skopi podatki tudi v podatkovnih zbirkah



ZAKAJ?

Primerjava: MAb vs. sintezne ZU



- ✓ i.v., s.c. ali i.m. aplikacija, ne p.o.
- ✓ distribucija omejena na V plazme, omejena intracelularna distribucija
- ✓ proteoliza

- ✓ p.o. aplikacija je prednost
- ✓ porazdelitev v vsa tkiva
- ✓ konjugacija, oksidacija, izd.
- ✓ eliminacija: pasivno ali aktivno s prenašalci

PROBLEMATIKA

- FK MAb je kompleksna in se razlikuje od FK sinteznih molekul
- metabolizem terapevtskih MAb ne vključuje CYP450 mehanizma ali interakcij z membranskimi prenašalci → FK interakcije MAb in malih molekul omejene
- drugačna eliminacija monoklonskih protiteles ($\uparrow t_{1/2}$)
- medsebojno delovanje zdravil \leftrightarrow Δ FK in FD \leftrightarrow neželeni učinki
- za razliko od sinteznih ZU so mehanizmi FK interakcij MAb kompleksni in trenutno še večinoma nepojasneni

PRIMERI

→ ZU lahko vpliva na očistek MAb z **modulacijo imunskega odziva**

(npr. MTX zmanjša očistek infliksimaba, adalimumaba, golimumaba predvidoma zaradi inhibicije formacije protiteles proti Mab)

→ Mab, ki so citokinski modulatorji lahko spremenijo metabolizem ZU zaradi učinka na regulacijo P450 encimov

(npr. tocilizumab z zaviranjem IL-6 receptorja povečuje izražanje CYP3A4, 1A2 ali 2C9 in s tem vpliva na metabolizem ZU kot so atorvastatin, zaviralci Ca-kanalčkov, teofilin, varfarin, benzodiazepi ipd.)

→ **FD INTERAKCIJE** → bevacizumab + cetuksimab/panitumomab → NE!
(Cairo-2, PACCE)

→ **IMUNOTERAPIJA** → imunosupresivi → imunostimulansi → **prehranska dopolnila???**

ZAKLJUČEK

- **NUJEN PREGLED INTERAKCIJ PRED UVEDBO SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA RAKA:** interakcije lahko ogrozijo učinkovitost in varnost zdravljenja
- **NUJNO KRITIČNO VREDNOTENJE POTENCIALNIH INTERAKCIJ:** niso vse interakcije klinično pomembne, ni ista rešitev primerna za vse bolnike
- **NUJNO OCENITI DOBROBITI ZDRAVLJENJA Z VSAKIM ZDRAVILOM V KRONIČNI TERAPIJI:** odsotnost interakcij ne more zagotoviti varnosti sočasnega zdravljenja
- **V VSEH TOČKAH JE KORISTNO SODELOVANJE ONKOLOGA IN KLINIČNEGA FARMACEVTA**

Mesto in vloga kliničnega farmacevta obravnavi onkoloških bolnikov

pri

Monika Sonc, mag. farm. spec.

Klinična farmacija

- Je zdravstvena stroka, ki opisuje aktivnosti in delo kliničnega farmacevta v smeri razvoja in pomoči pri racionalni in pravilni uporabi zdravil in medicinskih pripomočkov.
- Vključuje storitve, ki jih izvajajo farmacevti v bolnišnicah, lekarnah, domovih starejših občanov, na klinikah in v drugih okoljih, kjer se predpisujejo in uporabljajo zdravila.

*„V središču pozornosti NI zdravilo,
temveč bolnik ali populacija bolnikov,
ki zdravila prejema.“*



Klinična farmacija – skupni cilj:

spodbujanje pravilne in ustrezne uporabe
zdravil in medicinskih pripomočkov –
dejavnosti usmerjene v doseganje:

- maks. kliničnega učinka zdravil
(npr. uporaba najučinkovitejše farmakoterapije za vsakega bolnika)
- min. tveganja za pojav neželenih učinkov
zdravljenja (npr. spremljanje poteka zdravljenja in compliance bolnika)
- min. stroškov za farmakološko zdravljenje
(npr. zagotavljanje najboljših možnosti zdravljenja za vsakega bolnika)

Aktivnosti kliničnih farmacevtov

- Dejavnost kliničnih farmacevtov lahko vplivajo na pravilno uporabo zdravil na treh nivojih:
 - pred predpisovanjem
 - med predpisovanjem
 - in po predpisovanju



Pred predpisovanjem zdravila...

- **Klinične raziskave** (člani etičnih komisij, spremljanje kliničnih raziskav, izdaja in priprava študijskih zdravil)
- **Obrazci (naročilnice, recepti)**
- **Informacije o zdravlilih**

→ potencial in znanje za sodelovanje pri oblikovanju smernic in odločitvah o vključevanju zdravil na nacionalne/bolnišnične liste, o usmeritvah za predpisovanje zdravil

Med predpisovanjem zdravil...

- svetovanje
- spremljanje zdravljenja, odkrivanje in preprečevanje interakcij med zdravili, neželenih učinkov zdravljenja in napak pri zdravljenju
- spremljanje odmerjanja zdravil z ozkim terapevtskim oknom
- prehranska dopolnila, OTC-zdravila

Po predpisovanju zdravila...

- Svetovanje
- Priprava pregledov uporabe zdravil
- Ocena zdravljenja z zdravili in izidov zdravljenja
- Farmakoekonomske raziskave



Delo kliničnega farmacevta na oddelku



- sodelovanje pri vizitah (multiprofesionalni tim: zdravnik, med. sestra, farmacevt, fizioterapevt, dietetik,...)
- predstavitev bolnika (zdravnik) → pregled obstoječe terapije z zdravili (z ozirom na načrtovano uvedbo onkoloških zdravil) → predlogi optimizacije terapije → sprememba terapije → spremljanje kliničnih učinkov terapije
- svetovanje bolniku o pravilni uporabi zdravil (prehranskih dopolnil)
- informiranje zdravstvenega osebja o novostih na področju zdravil in medicinskih pripomočkov, o deficitarnih zdravilih, o možnih zamenjavah, o pravilnem rokovanju z zdravili...

Naloge farmacevta na oddelku bolnišnice

→ Spremljanje bolnika na oddelku bolnišnice:

- **poglabljen** pregled predpisanih zdravil in odmerkov
- odmerjanje in spremljanje koncentracije zdravil z ozkim terapevtskim indeksom
- iskanje očitnih terapevtskih inkompatibilnosti
- izključevanje zdravil, za katere vemo, da je bolnik na njih preobčutljiv
- čas aplikacije in število dnevni odmerkov
- čas jemanja glede na obroke hrane in ostala zdravila
- pregled ustreznosti aplikacije zdravil
- opominjanje pri podvajanju terapije (različne paralele zdravil)
- spremljanje bolnikovega odziva na terapijo (spreminjanje doziranja ali terapije, da dosežemo želeni terapevtski učinek)
- pregled terapije glede na alergije, interakcije, ob specifičnih stanjih posameznih pacientov (npr. diabetes, okvare ledvic, okvare jeter idr.)
- pregled terapije glede stroškovne učinkovitosti
- pregled predpisanih zdravil glede na indikacije in smernice zdravljenja

→ FARMAKOTERAPIJSKI PREGLED

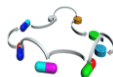


Kakovost - klinični farmacevt:

- zagotavlja, da se zdravila dajejo le, kadar je to potrebno in le takrat, ko so namerni koristni učinki zdravljenja z zdravili uravnoteženi s tveganji
- zbira informacije, da od bolnika dobimo podatke o kontinuirani farmakoterapiji
- vrednoti vpliv rizičnih dejavnikov na farmakoterapijo: starost, ledvična funkcija, boleznijeter, nosečnost, alergije itd.
- določa program vzdrževanja optimalnih zalog zdravil na oddelku bolnišnice



- analiza predpisovanja zdravil po starostnih skupinah: 2009 v trimesečnem obdobju **23.693** prebivalcev Slovenije, starih 65 let in več, prejelo **10 ali več različnih skupin** zdravil na 4. ravni ATC (kemijsko-farmakološko-terapevtska podskupina) ali kar 81 % več kot v letu 2004 → polifarmakoterapija*
- anketa med slovenskimi starostniki**:
 - ugotovili, da 67,8 % bolnikov poleg zdravil uporabljajo tudi druge izdelke za ohranjanje in varovanje zdravja
 - 62,0 % bolnikov poleg zdravil na recept uživa tudi zdravila brez recepta in prehranska dopolnila



*Mirak J, Kos D. Farmakoterapijski pregledi za bolj varno rabo zdravil odslej tudi v Zdravstvenem domu Ljubljana. In: Občasnik ZZS. Akti & Navodila, številka 2. Ljubljana: Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, 2014. Pp. 90-2.

**Pisk N. Navade slovenskih starostnikov pri uporabi zdravil. Farm Vestn 2010; 61: 213-9.

€ ?

- z vsakim ameriškim dolarjem, vloženim v delovanje kliničnih farmacevtov v bolnišnični dejavnosti, lahko prihranimo 2-17 ameriških dolarjev stroškov*
- razlike med izsledki različnih raziskav, vendar velika večina poroča o značilno boljših terapevtskih in ekonomskih učinkih.

*Chisholm-Burns MA, Graff Zivin JS, Lee JK, Spivey CA, Slack M, Herrier RN, et al. Economic effects of pharmacists on health outcomes in the United States: A systematic review. Am J Health-Syst Pharm 2010; 67: e20.



Neželeni učinki zdravljenj



- med 8-12% bolnikov sprejetih v bolnišnično oskrbo trpi zaradi neželenih učinkov zdravljenja
- najpogostejši neželeni učinki zdravil so posledica napak pri predpisovanju zdravil (pri predpisovanju, pri izdaji, pri sami uporabi zdravil in pa napake, ki izhajajo zaradi podobnega videza ali imena zdravil)
- 100.800 – 197.000 Evropejcev na leto umre v bolnišnicah zaradi neželenih učinkov zdravil
- še veliko večje je število bolnikov brez usodnih posledic, pri katerih se pojavijo težave, povezane z zdravili

Vassiliou A. Patient safety – A strategy for Europe. *EJHP Practice*. Volume 15, 2009/5

Primeri dobrih praks: E-poročanje NUZ



Usklajevanje zdravljenja z zdravili

= medication reconciliation

- Sestavni del brezšivne skrbi za bolnike
- = proces oblikovanja celostnega in natančnega seznama zdravil, ki jih prejema bolnik in primerjava seznama z zapisi o bolniku in naročili zdravil*
- Zakaj? V izogib napakam – izpuščena, podvojena zdravila, napačno odmerjanje, interakcije med zdravili....

5 korakov:

1. izdelava seznama obstoječih zdravil
2. priprava seznama zdravil, ki bodo predpisana
3. primerjava obeh seznamov
4. klinične odločitve na osnovi primerjave
5. predstavitev seznama skrbnikom in bolniku

*The Joint Commission. Medication reconciliation. sentinel event alert, issue 35, 2006. http://www.jointcommission.org/SentinelEvents/SentinelEventAlert/saa_35.htm.

Usklajevanje zdravljenja z zdravili najpomembnejše značilnosti



- dobro definirani procesi in odgovornosti v celotnem sistemu zdravstvenih delavcev
- pridobitev natančne zgodovine zdravljenja z zdravili
- priprava načrta zdravljenja ob sprejemu in odpustu kot del celotnega plana zdravljenja in nege
- izdaja ustrezne količine zdravil ob odpustu
- bolnika poučiti o planu zdravljenja ob odpustu in svetovanje
- sledenje zdravstveni oskrbi bolnika

Primerjava

- v bolnišnicah ZDA v povprečju zaposlenih 17,1 farmacevtov na 100 zasedenih postelj*
- OI LJ <2 farmacevta na 100 posteli



* Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: Dispensing and administration—2014. Am J Health Syst Pharm July 1, 2015;72:1119-1137.

BOLNIŠNIČNI FARMACEVT



Farmakokinetika visokih doz metotreksata pri bolnikih z limfomi

Urška Rugelj, dr.med.
Lučka Boltežar, dr.med.
Petra Tavčar, spec. Klin. Farm.
Prof. Dr. Barbara Jezeršek Novaković, dr.med.

Metotreksat

- Sodi v skupino antimetabolitov – inhibira dihidrofolatno reduktazo → inhibicija sinteze DNA, purinov, pirimidinov;
- Distribucija – vezan na albumine;
- Vezava v tretji prostor! (ascites, plevralni izliv...);
- Izločanje skozi ledvice (GF, tubulna sekrecija), malo tudi z žolčem;
- Stranski učinki: mielosupresija, oralni in gastrointestinalni mukozitis, nefrotoksičnost, hepatotoksičnost, pneumonitis, lahko akutna prehodna cerebralna disfunkcija.

Metotreksat - interakcije

- Vezava na plazemske albumine (salicilati, tetraciklini, fenitoin, sulfonamidi, benzodiazepini);
- Izločanje preko ledvic (aminoglikozidi, penicilini, trimetoprim, cisplatin, NSAID, salicilati, sulfonamidi, ciprofloksacin, omeprazol, pantoprazol);
- Prokarbazin (neznani mehanizem).

Aplikacija HD MTX

- 5 g/m², 10% v 30-minutni infuziji, nato 90% v 23,5-urni infuziji (le ena od možnosti!);
- Pomembna zadostna hidracija! 5% glukoza v 0,45% FR 3000ml/m², zadostno izločanje urina (>100ml/h), furosemid iv.;
- Alkalizacija seča z NaHCO₃;
- Antidot kalcijev folinat – aplikacije ob zvišanih nivojih;
- Nivo MTX v krvi naj bi znašal:

24h po apl.	<150 (<100) µmol/l
36h	<3,0 µmol/l
42h	<1,0 µmol/l
48h	<0,1 (<0,4) µmol/l

T. J., rojen 1995

- Januar 2016 bolečine v trebuhu, do sedaj zdrav, kadilec, 9.2.2016 na urgenci, rtg abd ok.
11.2.2016 Kolonoskopija – intususcepcija terminalnega ileuma v cekum, histologija sumljiva za malign proces;
- 15.2.2016 na urgenci z bolečinami → 18.2.2016 operiran - več invaginacij (več kot 6) in ileus;
- Histologija operativnega materiala: Burkittov limfom, MIB-1 100%, myc +.

T.J.

- 25.2. premeščen na OI;
- Že v Šempetru začel s kortikosteroidno terapijo, od 26.2. do 1.3. nadaljeval s citoredukcijo + profazo po BFM protokolu;
- Lokalizacije glede na PET-CT 1.3.2016: abdomen (zadebeljena sluznica želodca, duodenuma, posameznih odsekov tankega in debelega črevesa, ileus), levo aksilarno, levo subklavikularno → CS III. A. po Murphyu

1. cikelus

- 2.3. prvi cikelus BFM protokola BB (vinkristin, ciklofosamid, MTX 985mg v 30min, 8865mg v 23,5h, dexametazon, doksorubicin) + I.T.
- V redni terapiji pantoprazol 40mg, alopurinol
- Nivoji:

24h po apl.	100,6 µmol/l
36h	1,76 µmol/l
42h	0,83 µmol/l
48h	0,67 µmol/l
... 72h	normalni nivo

- Nato pancitopenija + febrilen – imipenem + vankomicin + flukonazol
- Parenteralna prehrana

2. cikelus

- 22.3. drugi cikelus BFM protokola AA (vinkristin, ifosamid, dexametazon, mesna, MTX 950mg v 30min, 8550mg v 23,5h, citarabin, etopozid) + I.T.

24h	154,4	60h	4,0	90h	0,98	120h	0,45
36h	36,4	66h	2,9	96h	1,02!	126h	0,45
42h	17,6	72h	3,2!	102h	0,88	137h	0,43
48h	10,7	78h	1,6	108h	0,73	143h	0,44
54h	6,3	84h	1,1	114h	0,65	208h	0,22

- Ledvična insuficienca - kreatinin do 157! Povišane transaminaze – AST do 5,3, ALT do 16.8!
- Pancitopenija + febrilen – piperacilin/tazobaktam + flukonazol
- Kontrolni CT trebuha: hepatomegalija, številnejše drobne bezgavke v trebuhu
- Pancitopenija - P+BKM: le posledice zdravljenja, brez limfoma

3. + 4. cikelus

- 20.4. tretji cikelus BFM protokola BB; priključen rituximab, tokrat brez HD MTX zaradi povišanih transaminaz! (AST 1,04, ALT 4,93) + I.T.
- Aplikacija brez težav, bolnik odpuščen domov 4.5.2016
- 11.5. četrti cikelus R-BFM protokola AA (MTX 955mg v 30min, 8595 mg v 23,5h), nivoji normalni, pantoprazol znižan na 20mg.
- 27.5.-6.6. v SB Šempter zaradi febrilne neutropenije (piperacilin/tazobaktam+flukonazol+amikacin)

5. + 6. cikel

- 8.6. peti cikel R-BFM protokola BB + I.T.
- Aplikacija brez težav, nivoji normalni
- 19.6 – 2.7. V SB Šempeter zaradi febrilne nevtropenije (piperacilin/tazobaktam+flukonazol+amikacin)
- 4.7. šesti cikel R-BFM protokola AA + I.T.

24h	95,6	54h	0,31
36h	3,8	66h	0,15
42h	1,4		
48h	0,53		

- 11.7. odpuščen domov

Zaključek

- Kontrolni PET-CT po zaključenem zdravljenju 5.8.2016 pokaže popolno remisijo bolezni, obsevanja ni potreboval;

Razlog za povišane nivoje MTX?

- a) Zaviralec protonske črpalke
- b) Antibiotiki
- c) Hipoalbuminemija
- d) Tretji prostor

Zaključek

- Možne interakcije: Pantoprazol! Antibiotikov (ciprofloksacin!) ni nikoli prejemal simultano s HD MTX
- Plevralnih izlivov ni imel, drenaža operativne rane (minimalna!) v začetku zdravljenja, nato nikoli več opisan ascites; albumini normalni, brez holestaze

K.Š., rojen 1959

- Do sedaj zdrav, zdravil se je le zaradi hiperlipidemije, prejema rosuvastatin 20mg/d. Kadilec, v preteklosti užival alkohol, sedaj abstiniira;
- Januarja 2016 prvič opazil oteklino na vratu, ki se je postopoma povečevala;
- Marca 2016 ekstripacija bezgavke na vratu
 - Histološki izvid: Burkittov limfom, MIB-1 100%, EBV neg., MYC+, neg. za translokacijo BCL2.

- Aprila 2016 prvič pregledan pri internistu onkologu
- Nujni CT:
 - obsežen limfom na vratu desno velikosti 13x6x5,5cm, ki je odpravljal žrelo, grlo in trahejo,
 - več močno povečanih bezgavk desno, ki so stiskale v.jugularis,
 - posamezne limfomske bezgavke na vratu levo
 - povečane sumljive bezgavke v obeh aksilah (vel. do 0,7cm) → stadij boleznii II-NR po Murphyu
- V hemogramu, DKS in biokemiji brez odstopov od normale, albumini normalni, KM neg.,
- Uvedba KT po shemi BFM z visoko dozo MTX

Profaza in 1. cikel

- Takoj smo pričeli s citoredukcijo – profazo protokola ter ob tem ustrezno podporno terapijo
- V redni terapiji je prejemal rosuvastatin, pantoprazol in alopurinol
- 12.4. je pričel s 1. ciklusom po protokolu BB s HD MTX (vinkristin, ciklofosamid, MTX (985+8865mg i.v.+i.t.), dexametazon, citarabin (i.t.), doksorubicin)
- Vrednosti MTX v serumu v mejah pričakovanih vrednosti

24h po apl.	106 µmol/l
36h	1,96
42h	0,53
48h	0,32

Vmesna hospitalizacija

- Zaradi febrilne nevtropenije in hudega mukozitisa je bil v vmesnem času hospitaliziran v SB Celje
- Prejemal je cefepim, klindamicin, dodatno stimulacijo z GCSF in parenteralno prehrano
- Prehodno patološke vrednosti v hepatogramu, ledvična funkcija ves čas normalna

2.cikel

- 3.5. je pričel s protokolom AA s HD MTX (vinkristin, ifosfamid, MTX (i.v.+i.t.), dexametazon, citarabin (i.v.+i.t.), etopozid)
- Kljub primerni ledvični funkciji in hidraciji ter alkalizaciji so bili nivoji MTX povišani

24h po apl.	104 µmol/l
36h	2,24
42h	1,0
48h	0,54
54h	0,31
60h	0,15

- Že med hospitalizacijo se je razvil mukozitis, uvedli smo intenzivno ustno nego, tudi z LV

Vmesna hospitalizacija

- Ponovna hospitalizacija v regionalni bolnišnici zaradi hudega mukozitisa in pancitopenije – nevtropenija IV.stopnje
- Uvedena je bila antibiotična terapija z amoksicilin/klavulansko kislino in ciprofloksacinom ter flukonazolom
- Okužba sečil
- Stimulacija z GCSF, nadomeščanje krvnih derivatov

3. cikel

- 23.5. ob sprejemu brez težav, laboratorijsko ledvična funkcija in hepatogram normalna
- 24.5. je pričel z BB ciklusom, prejel HD MTX+i.t.
 - V 24h je v močno pozitivni tekočinski bilanci, laboratorijsko pride do akutne ledvične insuficience – več kot podvojena vrednost kreatinina, zvišanje sečnine in uratov
 - Prvi nivo MTX po 24h še v mejah pričakovanega - 141,6, nato pa močno povišane vrednosti

36h	20,0µmol/l	66h	3,36µmol/l	143h	0,44µmol/l
42h	14,5	84h	1,29	155h	0,36
48h	9,24	107h	0,87	167h	0,33
54h	5,82	125h	0,75	191h	0,22

- Ves čas prejemal primerno hidracijo in alkalizacijo, pH urina v ciljnih vrednostih
- V terapiji rosuvastatin, 20mg/d, pantoprazol 40mg/d in metoklopramid p.p., nato še alopurinol, glede na nivo MTX rešilne obmerke LV
- Ledvična funkcija se je izboljševala, naraščanje vrednosti jetrnih encimov in transaminaz
- Tekom hospitalizacije hud mukozitis, potreboval je parenteralno prehrano in ob nevtropeniji IV. st. antibiotično th. s piperacilin/tazobaktam.
- Zaradi klostridijskega enterokolitisa smo uvedli metronidazol

4.ciklus

- Zaradi zapleta po 3.c. odložena terapija za teden dni
- Poleg svoje redne terapije je prejemal še metronidazol
- Ob sprejemu ledvična funkcija primerna (ECC 88), še povišane vrednosti jetrnih encimov (AF 2,27, GGT 3,6) in transaminaz (AST 0,98, ALT 1,58), ki so bile v upadu
- 21.6. je pričel s protokolom AA s HD MTX + i.t.
 - Kljub primerni hidraciji ponovno povišani nivoji, ki so v vmesnem času celo narasli

24h	76 µmol/l	54h	0,58µmol/l	78h	0,36µmol/l
36h	4,6	60h	0,39	84h	0,2
42h	1,8	66h	0,33	90h	0,14
48h	0,9	72h	0,93!!		

Nadaljnji potek

- Po 4.c. ponovno sprejet zaradi hudega mukozitisa in pancitopenije v regionalni bolnišnici
- PET-CT preiskava po končanem zdravljenju je pokazala še povečano aktivnost v bezgavkah na vratu, sumljivo za ostanek limfoma, zaradi česar je ta predel obseval s TD 30,6 Gy

Razlog za povišane nivoje MTX?

- a) Zaviralec protonske črpalke
- b) Antibiotiki
- c) Hipoalbuminemija
- d) Tretji prostor

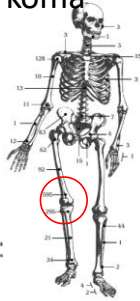
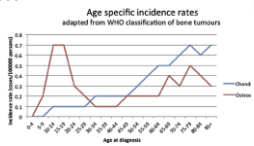
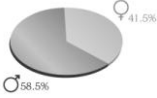
Epidemiologija osteosarkoma

Podtipi:

- Konvencionalni (75 %)
- Parostalni
- Periostalni

Incidenčna stopnja:

- 0,2–0,3/100.000
- 15–19 let: 0,8–1,1/100.000



ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Ann Oncol 2014.

www.bonetumor.org

Zdravljenje lokalizirane bolezni

- Predoperativna KT
- Operacija
- Pooperativna KT
- Odstotek nekroze po predoperativni KT je pomemben napovedni dejavnik

ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Ann Oncol 2014.

Shema KT

• Shema AP

Teden	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Zdravljenje	A	A	A	A	A	A	operacija	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
	P	P	P	P	P	P		P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P

A – doksorubicin
P – cisplatin
M – metotrezekat
I – ifosamid

• Shema MAP

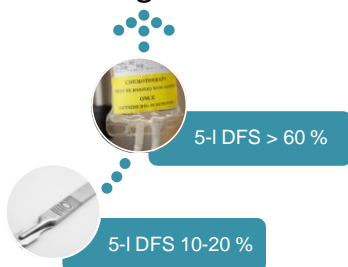
Teden	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
Zdravljenje	A	M	M	A	M	M	operacija	A	M	M	A	M	M	A	M	M	A	M	M	A	M	M	A	M	M	A	M	M	A
	P	P	P	P	P	P		P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P

• Skandinavska shema

Teden	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	
Zdravljenje	M	A	A	A	A	A	M	A	A	A	I	operacija	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A

Lewis IJ et al. J Natl Cancer Inst. 2007;99(2).
Mattiina NM et al. Lancet Oncol. 2016; 17(10)
Ferrari S et al. J Clin Oncol. 2005;23(34).

Prognoza



ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Ann Oncol 2014.

Ž. P., 1980

- Prvi pregled na OI januar 2004
- FA: brez posebnosti
- OA: nikoli resneje bolan
- Bolečine v desnem kolenu
- Vrtalna biopsija → **konvencionalni osteosarkom** desne golenice s prodorom v mehka tkiva (T2N0)
- Zamejitvene preiskave:
 - RTG p.c.: blago razširjena senca srca
 - scintigrafija okostja: kopičenje v desni golenici
 - UZ srca: mejno povečan levi prekat, sicer b.p.

Primarno zdravljenje

- **Predoperativna KT:**
 - 11. 1.: doksorubicin + cisplatin
 - 31. 1.: ifosfamid
 - 22. 2.: metotreksat
 - 10. 3.: doksorubicin
- **Operacija** 5. 4. 2005: resekcija tumorja in implantacija tumorske endoproteze
- **Histologija:** rezidualni osteosarkom konvencionalnega tipa, 10,5 cm, pretežno vitalen, nekroze < 20 % – slab učinek KT; robovi v zdravem
- **Pooperativna KT:** doksorubicin, cisplatin, ifosfamid (skupno 12 aplikacij do oktobra 2005)

Progres bolezni

- Marec 2006: razsoj v pljuča → 2 x op.
- Oktober 2006: zasevek v mehkih tkivih nad trohantram levo in progres v pljučih → op.
- Januar 2007: progres v pljučih in mehkih tkivih → KT 2. reda etopozid, karboplatin
- Maj 2007: progres v pljučih → RT
- 1. 9. 2007 bolnik umre

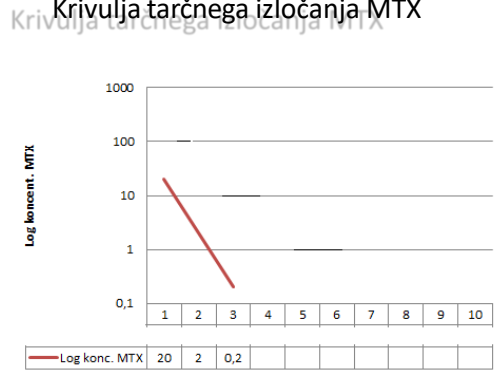
Genski polimorfizmi kot možen razlog toksičnosti MTX in neučinkovitosti zdravljenja s KT

Možni neželeni učinki:

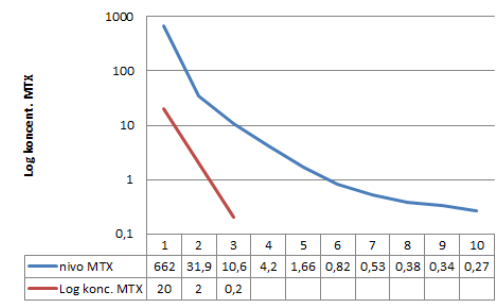
1. Renalna toksičnost
2. Hepatotoksičnost
3. Mielotoksičnost

Kemorezistenca

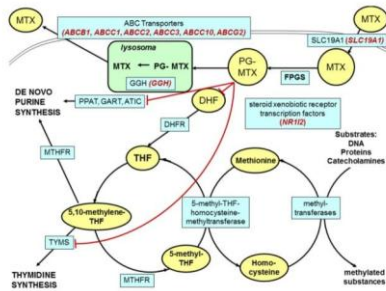
Krivulja tarčnega izločanja MTX



Krivulja tarčnega izločanja MTX in krivulja izloč izločanja MTX pri našem bolniku

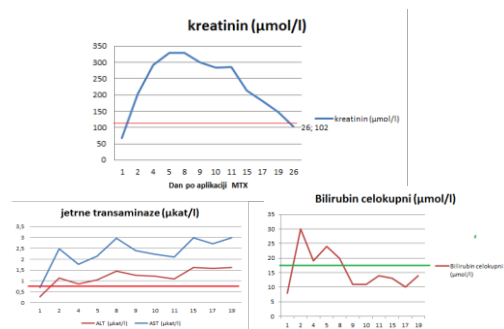


Kako deluje MTX?

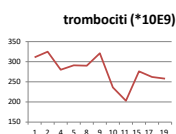
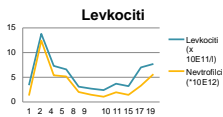
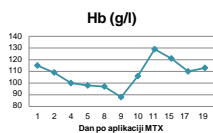


VIR: Hegyi M, Arany A, Semei AF, Csordas K, Eipel O, Gezei A, et al. Pharmacogenetic analysis of high-dose methotrexate treatment in children with osteosarcoma. *Oncotarget*. 2016.

Toksični učinki



Mielotoksičnost



IZVID GENSKÉ ANALIZE NAŠEGA BOLNIKA

Genski polimorfizem	SNP	Genotip
SLCO1B1 rs4149056	TT	w/wt
SLCO1B1 rs11045879	TT	w/wt
SLCO1B1 rs2306283	AA	pol/pol
ABCC2 rs2804402	CC	w/wt
ABCC2 rs717620	GA	w/t/pol
ABCC2 rs2273697	GG	w/wt
SLC19A1 rs1051266	GA	w/t/pol
ABCB1 rs1045642	CC	w/wt
MTHFD1 rs2236225	GA	w/t/pol
MS rs1805087	AA	w/wt
MTRR rs1801394	AG	w/t/pol

Goričar K, et al. Influence of the folate pathway and transporter polymorphisms on methotrexate treatment outcome in osteosarcoma. Pharmacogenet Genomics. 2014 Oct;24(10):514-21

Polimorfizmi povezani z renalno toksičnostjo

- Pri bolnikih s polimorfizmom SLCO1B1 večji delež renalne toksičnosti, a statistično nesignifikantno (majhen vzorec!)
- Na renalno toksičnost vpliva predvsem večja koncentracija zdravila po 48 in 72, torej bi lahko možnost za pojav ARI lahko povečali polimorfizmi vpleteni v farmakokinetiko MTX, mehanizem je nastanek precipitativov

SNP-ji in hepatotoksičnost

- ABCC2 rs717620 v HET statistično dokazano manj hepatotoksičnosti

Genski polimorfizmi in mielotoksičnosti: razlaga

- Var in HET za ABCC2 rs2273697 povezana z večjo pojavnostjo za mielotoksičnost

Možni vzroki kemorezistence

REV1 rs3087403	CT	wt/pol
ERCC2 rs13181	AA	wt/wt
ERCC2 rs1799793	AG	wt/pol
SLCO1B1 rs11045879	TT	wt/wt
SLCO1B1 rs4149056	TT	wt/wt

Metotreksat

Cisplatin

- Kakšna bo v prihodnje vloga farmakogenomike?

- A. Gre za stranpot, prihodnost je v imunoterapiji.
- B. Bo eden izmed gradnikov personalizirane medicine, vendar ne najpomembnejši.
- C. Imela bo ključno vlogo v personalizirani medicini.
- D. Drugo.

Sklepi

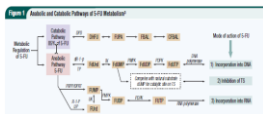
- Citostatsko zdravljenje je bistveno izboljšalo izhod zdravljenja osteogenega sarkoma, še vedno je to zdravljenje neučinkovito pri 40 % bolnikov
- Nakazuje se, da bo z analizo tumorskega tkiva mogoče predvideti učinek posameznega citostatika in z analizo zarodnega genskega materiala verjetnost neželenih učinkov, izoblikovali bi se lahko določeni prediktivni markerji
- To bi bil lahko pomemben korak v individualiziranemu kemotrapevtskemu

Pomanjkanje DPD encima in toksičnost fluoropirimidinov

Nežka Hribernik, dr. med.
Matej Pernek, dr. med.
Mag. Zvezdana Hlebanja, dr. med.
Asist. Dr. Martina Reberšek, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana, november 2016

Pomankanje encima DPD

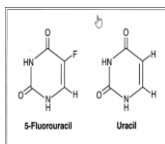
- Farmakogenetični sindrom ↓ encima dihidropirimidin dehidrogenaze- DPD



- DPD je ključen encim v metabolizmu fluoropirimidinov
- Kodira ga DPYD gen → parcialna ali popolna insuficienca → akumulacija in toksičnost
- Pojavi se pri aplikaciji standardnih doz fluoropirimidinov
- 5 % populacije
- Opisani smrtni primeri

5-FU in kapecitabin

- 5-fluorouracil (5-FU) je analog pirimidina
- Kapecitabin je predzdravilo, ki se encimsko pretvori v 5-FU
- Pogosto uporabljena citostatika
- Pri raku debelega črevesa se uporabljata adjuvantno, neoadjuvantno, pri metastatski bolezni
- XELOX/FOLFOX, XELIRI/FOLFIRI, FOLFIRINOX
- Ozko terapevtsko okno
- 40-50% pacientov s toksičnostjo gradusa 3 naj bi imelo pomanjkanje DPD¹



¹Hany Ezzeldin, Robert Diasio. Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency, a Pharmacogenetic Syndrome Associated with Potentially Life-Threatening Toxicity Following 5-FU Administration. Clinical Colorectal Cancer, Vol.4, No.3, 181-189, 2004

Klinična slika pomanjkanja DPD ≈ Stranski učinki predoziranja fluoropirimidinov

- ↑TT (z nevtropenijo)
- Mukozitis
- Stomatitis
- Driska
- Slabost
- Bruhanje
- Rektalne krvavitve
- Kožne spremembe
- Nevrološke motnje
- Huda toksičnost je prvi znak!
- Sum je postavljen na podlagi klinične slike
- Laboratorijski izvidi
 - Levkopenija z izrazito nevtropenijo
 - Trombopenija
 - Anemija

Diagnoza

Klinična slika!

- Huda toksičnost je prvi znak!
- Sum je postavljen na podlagi klinične slike!
- Presejalno testiranje splošne populacije pred aplikacijo fluoropirimidinov se ne priporoča

Testiranje

- Detekcija ↑ vrednosti uracila oz. timina
- Radioencijske metode za določitev aktivnosti DPD
- Genotipski testi (kompleksnost DPYD gena)
- Molekularne analize pacientov z znanim pomanjkanjem DPD so identificirale več kot **128 mutacij in polimorfizmov** v DPYD genu?
 - Aleli povezani z izrazito zmanjšano funkcijo so DPYD*2A, DPYD*13, DPYD*9
 - Prisotni so pri < 10 %

²Morel A, Boisdron-Celle M, Fey L, et al. Clinical relevance of different dihydropyrimidine dehydrogenase gene single nucleotide polymorphisms on 5-fluorouracil tolerance. Mol Cancer Ther 2006.

Terapija

- Prekinitev nadaljnjih aplikacij fluoropirimidinov že ob kliničnem sumu!
- Agresivna podporna terapija!
- Aplikacija G-CSF?
- Hemodializa?
- Aplikacija pirimidinskega analoga?

KLINIČNI PRIMER bolnika JK, let. 1965

- Družinska anamneza: mati ca dojke (tretji red zdravljenja prejela kapecitabin – prolongirana nevtropenija, trombopenija, mukozitis – redukcija odmerka na 75%, podaljšani intervali brez th)
- Pridružena obolenja: arterijska hipertenzija, povrhnji tromboflebitis spodnjih okončin
- Redna terapija: perindopril 4 mg
- Brez znanih alergij
- Socialna anamneza: poročen, živi skupaj z

Klinični primer – diagnostični postopki

- Junij 2016: občasne bolečine v desnem spodnjem delu trebuha, prisotne zadnje 3 mesece
- **UZ trebuha** (6.6.2016): 5x5 cm velika masa v področju cekuma, reaktivne priležne bezgavke
- Hospitalizacija v regionalni bolnišnici zaradi abdominalnih bolečin (9.6.-14.6.2016):

- **CT trebuha** (10.6.2016): zadebeljena stena terminalnega ileuma in baze cekuma, lokoregionalno številčnejše bezgavke (ddg. terminalni ileitis?, tumorska formacija?)

- **RTG p/c:** b.p.

- prejema antibiotično in analgetično terapijo, mesalazin → izboljšanje

Klinični primer – kirurško onkološko zdravljenje

- Hospitalizacija na KO za abdominalno kirurgijo (5.7. – 19.7.2016):
 - 13.7.2016: desna hemikolektomija, poseg b.p.
- **Patohistološki izvid:** zmerno diferenciran adenokarcinom cekuma z vraščanjem v proksimalni segment slepiča, prisotna izrazita *peritumorska limfatična invazija*, brez vaskularne invazije, brez perineuralne invazije, **stadij pT3 pN0 (0/34) R0, st. IIA**
- Konzilij za gastrointestinalne tumorje: svetovano dopolnilno sistemsko zdravljenje

Klinični primer – sistemsko onkološko zdravljenje

- 30.8.2016: prvič pregled na Onkološkem inštitutu Ljubljana – indicirano dopolnilno zdravljenje s kapecitabinom v monoterapiji
- 6.9.2016: pričetek jemanja kapecitabina
 - shema: 2500 mg/12 ur, 14 dni, sledi teden dni pavze
- 16.9.2016: preko elektronske pošte sporočilo onkologinji
 - po štirih dneh jemanja pojav močnih abdominalnih bolečin, prejel spazmolitik in analgetik
 - nato pojav razjed na notranji strani ustnic
 - občutljiva, pekoča stopala
 - drobni papulozni izpuščaji po trupu, rdečina pod pazduho
 - jemal kapecitabin celokupno 10 dni
- Isti dan opravljen telefonski klic, svetovana *predčasna prekinitev s kapecitabinom*

- 19.9.2016: Predčasna kontrola na Onkološkem inštitutu zaradi stopnjevanja težav kljub prekinitvi
 - več razjed po ustih, nezmožnost uživanja hrane, pogostejše odvajanje blata
 - močno izražen sindrom roka-noga, hiperpigmentiranost kože
- Hospitalizacija od 19.9. do 5.10.2016
 - ob sprejemu uvedena parenteralna prehrana, odvzete kužnine sterilne
 - laboratorijske preiskave
 - 19.9.2016: L 3.58, N 2.09, Hb 145, T 66
 - 23.9.2016: L 2.21, N 1.46, Hb 123, T 19, CRP 11 → prejel trombocitno plazmo
 - 28.9.2016: L 0.40, Hb 110, T 31, CRP 17 → ob tem febrilno stanje,
 - empirično uveden piperacilin s tazobaktamom, febrilen nato ni bil več
 - 5.10.2016: L 2.54, Ne 1.01, Hb 111, Tr 197, CRP 25
 - postopno tudi popravljanje stanja kože, sposoben enteralnega prehranjevanja



Prizadeta ustna sluznica po nekaj dneh kapecitabina

Z dovoljenjem bolnika JK



Ustne razjede

Z dovoljenjem bolnika JK



Sindrom roka-noga
Z dovoljenjem bolnika JK



Pordela koža trebuha
Z dovoljenjem bolnika JK



Krvave ustne razjede prve dni hospitalizacije
Z dovoljenjem bolnika JK



Oluščena koža tekem hospitalizacije
Z dovoljenjem bolnika JK

Klinični primer – genetsko testiranje

- PHARMACOGENETIC ANALYSIS 07/10/2016 Aviano,
- Analysis Result
- Polymorphism rs 3918290 (gene DPYD) IVS14+1GA
[heterozygous]
- Polymorphism rs 67376798 (gene DPYD) 2846 AA [wild type]
- Polymorphism rs 55886062 (gene DPYD) 1679 TT [wild type]
- *Comment: according to the current pharmacogenetic guidelines (www.pharmgkb.org) a dose adjustment is suggested for fluoropyrimidines administration (50% dose reduction at first cycle). The drug dosage can be successively adjusted by the physician according to the common clinical practice.*
- POSEBNA ZAHVALA DR. VITI DOVŽAN TER CENTRO DI RIFERIMENTO ONCOLOGICO
- ISTITUTO NAZIONALE TUMORI – AVIANO!

Klinični primer – zadnji pregled

- Kontrolni pregled na Onkološkem inštitutu (25.10.2016):
 - Vztrajanje utrujenosti, v splošnem boljše počutje
 - Pridobivanje na kondiciji
 - Dober apetit, brez težav pri prehranjevanju
- Laboratorijski izvidi
 - L 6.51
 - N 4.2
 - Hb 135
 - T 162
- Ostaja na rednih kontrolah na OI

*ESMO consensus guidelines for the management
of patients with **metastatic** colorectal cancer*
(Annals of Oncology 2016)

- Številne genetske mutacije v DPYD genu, nekaj jih vodi v pomanjkanje aktivnosti DPD
 - DPD aktivnost je prediktivni biomarker za potencialno toksičnost pri uporabi fluoropirimidinov
 - Rutinsko testiranje pred uvedbo fluoropirimidinov se ne priporoča
 - Bolniki z znanim parcialnim pomanjkanjem DPD aktivnosti → prilagoditev doze
 - Bolniki z znanim popolnim pomanjkanjem naj ne prejmejo fluoropirimidinov
- Kaj pa za adjuvantno zdravlje



V razmislek ...

- ESMO nima izdelanih priporočil glede testiranja pred uvedbo fluoropirimidinov v sklopu dopolnilnega zdravljenja
- Kako pravilno postopati pri bolniku s stanjem po operaciji kolorektalnega karcinoma st.II z negativnimi prognostičnimi dejavniki?
- Naš predlog:
 - Opravi testiranje na MSI/MMR
 - V primeru poz. izvida za MSI/MMR → brez dopolnilnega zdravljenja
 - V primeru neg. izvida za MSI/MMR → testiranje na mut DPD??
- Bi pri našem bolniku v primeru razsoja rakave bolezni predpisali fluoropirimidine?
- NAJLEPŠA HVALA ZA POZORNOST

FN ob zdravljenju z irinotekanom

(case report)

Marija Ignjatović & Rok Devjak
Izred.prof.Janja Ocvirk

BD (1951, ♂): anamneza

- 62 letni bolnik
- Družinska A.: rak na DČ (mama, teta in stara mama)
- Pridružene B.:
 - po holecistektomiji
 - po operaciji trebušne kile
- Redna T.: nima
- Razvade: *bivši dolgoletni kadilec*

BD (1951, ♂)

- Kolonoskopija 2004
 - zaradi hemohezij
 - izvid: notrnji hemoroidi
- Kolonoskopija 2014
 - zaradi *družinske obremenjenosti* ter občasnih manjših hemohezij v zadnjem mesecu, drisk in vetrov
 - izvid: **ulcerirana TU formacija velikosti okrog 3 cm v zgornji tretinji rektuma**
 - Patohistološki izvid: **adenokarcinom rektuma**

BD (1951, ♂): zamejitev bolezni

- CT trbušnih organov
 - **najmanj 5 jetrnih zasevkov** → največji v desnem jetrnem režnju (2.5 cm)
- CT prsnih organov
 - brez zasevkov

BD (1951, ♂)

- MR male medenice → **T3, MRF-, N1**
 - zadebeljena stena rektuma v dolžini 4cm in na globini 7 cm od ACL
 - infiltrira muscularis proprio (v večjem delu) in maščevje (na 1-3 uri)
 - globina invazije do 10 mm
 - oddaljenost do MRF je 6mm
 - znaki EMVI
 - 2 drobni bezgavki

BD (1951, ♂)

- Tumorski markerji (CEA in CA 19-9):
 - izhodišne vrednosti → v mejah normale
 - ob prvem pregledu na OI → **CEA 15.9, CA19-9 289**
- Genotip: wild type

BD (1951, ♂)

Dg: Primarno metastatski adenokarcinom
srednje tretjine rektuma
s potencialno resektabilnimi metastazami v
je trih

Plan zdravljenja konzilija:
neoadjuvantna RKT

operacija primarnega tumorja in resekcija

BD (1951, ♂): zdravljenje

- 21.7.2014 → 1.ciklus ST po shemi XELIRI + bevacizumab
 - Kapecitabin: 1000 mg/m²
 - Irinotecan 250 mg/m²
 - Bevacizumab 7.5mg/kg TT
- 11.8.2014 → 2.ciklus ST po shemi XELIRI + bevacizumab
- 12.8.2014 → priprava na simulator

- 25.8. – 29.8.2014 → RT → **bolnik ni prišel**
- 3.9.2014 → 3.ciklus ST → **bolnik ni prišel**

BD (1951, ♂): SG bolnišnica, 22.8.

OIM

- Febrilna nevtropneija (anamneza: 2 dni trajajoče febrilno stanje s TT do 40°C, ob tem slabost, bruhanje in driska)
- Laboratorijski izvidi ob sprejemu:
 - Hb 124
 - T 70
 - **L 0.7**
 - **Nev 0.1**
 - **CRP 227**
 - Kreatinin 109
 - PCT (23.8.): 36
- Mikrobiološki izvidi: Sputum - *Klebsiella oxytoca*
- Th: širokospektralni AB

BD (1951, ♂): SG bolnišnica

Ileus → NGS → aspiracija želodčne vsebine v pljuča

- **Urgentno operiran** (29.8.2014):
 - paretični obstruktivni ileus → bipolarna kolostoma
- **CIT**
 - **Sepsa z respiratorno odpovedjo**
 - Mehanska ventilacija
 - Vazoaktivna potpora (noradrenalin)
 - AB + AM + hydrocortison
 - **Okužba laparotomijske rane** → dehiscenca → ponova operiracija (6.9.)

BD (1951, ♂): OI, 6.10.

- ponovna kontrola približno 2 meseca po 2.ciklusu
- CT trebuha:
 - **Progres jetrnih zasevkov:** D jetreni režanj (vsaj 7 zasevkov), L jetrni režanj (največji meri 2.1cm)
 - Ni opisa primarnega tumorja
- PS po WHO 2-3
- predstavljen začetek 3.ciklusa za 2 tedna

BD (1951, ♂)

- 3. ciklus ST po shemi XELIRI + bevacizumab
 - Kapecitabin: 1000 mg/m²
 - Irinotecan 250 mg/m²
 - Bevacizumab 7.5mg/kg TT
 - **DOLGODELOJOČI RD ZA GRANULOCITE**
 - Brez večjih težav
- 4. ciklus ST
 - dolgodelojoči RD za granulocite
 - **5x5 Gy**
 - Hospitaliziran v SB SG zaradi okužbe (L7.3, N5.8)
- 5. ciklus ST (brez večjih težav)

BD (1951, ♂)

- Kontrolni CT trebuha
 - TU rektuma z znaki invazije perirektalnega maščevja in 2 bezgavkami velikosti do 0.9 cm
 - Zasevki v jetrih brez dinamike (v primerjavi z Oktrobrom 2014)
- 6.ciklus ST brez bevacizumaba (zaradi načrtovane operacije)

BD (1951, ♂):UKC Mb – dvofazna op.

- Januar 2015:
 - Nizka sprednja resekcija + terminalna kolostoma
 - Resekcija zasevkov v L jetrnem režnju + ligatura D vene porte
- Marc 2015:
 - Desna hemihepatektomija (odstranjeno več kot 10 zasevkov)
- Redno spremljanje pri kirurških (Ro resekcija)

BD (1951, ♂):ponovitev bolezni

- September 2015
 - Recidiv jetrnih zasevkov
 - Pljučni zasevki
 - Suspektan osteoblastni zasevek v lumbalni hrbtenici
 - Karcinoza peritoneja in plevre
- Uvedena ST po shemi: XELOX + cetuximab (PS po WHO 1)
- Ukinjena že po 1.ciklusu:
 - PS po WHO 3
 - SU: kožna toksičnost gradusa II - III
 - Komplikacije ob predhodni ST

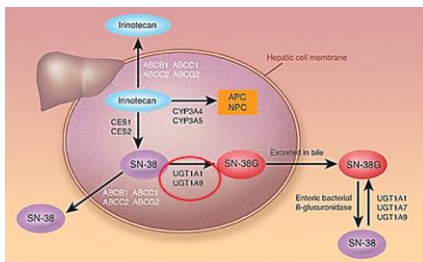
ZAKAJ FN ?

Motnja v preosnovi irinotekana?
Drugo?

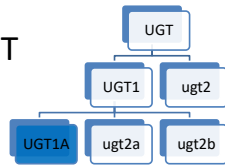
Irinitekan

- Inhibitor topoizomeraze I
- Predvsem v zdravljenju GI karcinoma
- Običajeno v kombinaciji z drugimi citostatiki
- Najpogostejši SU:
 - Driska (88%, >24h) oz. (51%, <24h)
 - Slabost (86%)
 - Utrujenost (76%)
 - Levkopenija (63%)
 - Anemija in alopecija (61%)
 - **Nevtopenija (54%, huda 28%)**

Metabolizam irinotekana



Encim UGT



- Kromosom 2q37 → UGT1A gen → 9 izoencima
- Določene izoforme so tkivno specifične
 - UGT1A1 konjugira:
 - **bilirubin**
 - endogene hormone
 - zdravila (**IRINOTEKAN**)

UGT1A1

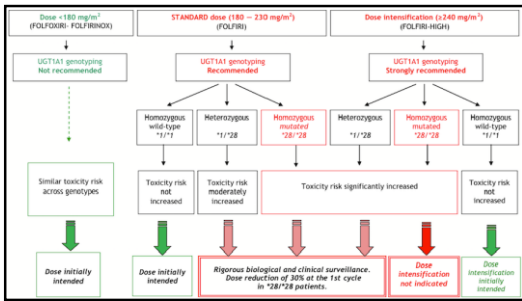
- Izjemno polimorfen (113 genetskih variant)
- **Več TA sekvenc** → manjša aktivnost encima → **več SU**

	UGT1A1*1/*1 (wt)	UGT1A1*28	
		UGT1A1*1/*28 (heterozigot)	UGT1A1*28/*28 (homozigot)
Št.TA SEKVENC V PROMOTERU	6x	7x	
AKTIVNOST ENCI MA	normalna	↓25%	↓70%

Študija

- Shulman et al; Clinical implications of *UGT1A1**28 genotype testing in colorectal cancer patients; Cancer, 2011
- 329 bolnikov (Izraelska populacija), retrospektivna študija povezav genotipov in kliničnih izhodov.
- ***UGT1A1**28/*28 genotip je močno povezan s hudo hematološko toksičnostjo, višjo stopnjo hospitalizacij in napovedni dejavnik nižje stopnje preživetja pri bolnikih s kolorektalnim rakom, ki so zdravljeni z irinotekanom.**

GENETSKO TESTIRANJE – koga? kdaj?



Francoska združena delovna skupina RNPgX (National Pharmacogenetics Network skupina GPCO-Uncancer (Group of Clinical Onco-pharmacology))

EGAPP working group

Clinical implications

When compared with individuals with the *1/*1 genotype, individuals with the *28/*28 genotype:

- Metabolize the active form of irinotecan (SN-38) more slowly and, therefore, have a longer time-weighted exposure.
- Have a significant 3.5-fold increase in the rate of severe (Grade 3/4) neutropenia (heterozygotes are intermediate with a nonsignificant 1.6-fold increase).
- Have a nonsignificant 1.6-fold increase in the rate of severe (Grade 3/4) diarrhea (heterozygotes are intermediate with a nonsignificant 1.4-fold increase), and
- Have a significant 1.7-fold increase in the tumor response rate to treatment (heterozygotes are similar to the reference category, with a nonsignificant 1.1-fold increase).

Clinical utility of UGT1A1 genotyping

The clinical utility of routine reduction of initial irinotecan dose in *28 homozygotes based on UGT1A1 genotyping is unknown. No study has prospectively documented the potential benefits (reduced adverse drug events) or harms (reduced proportion of responsive tumors).

Clinical caveats

- Some evidence exists that when lower doses of irinotecan are routinely used, the overall rate of adverse drug events is not related to UGT1A1 genotype. However, the clinical effectiveness of lower dosing is not clear.
- Selective genotyping based on patient preference is possible. Among those individuals wanting aggressive treatment, genotyping might allow higher dosing among the *1/*1 and *1/*28 genotypes. Alternatively, individuals wanting to maximize quality of life may chose lower dosing if found to be *28/*28.
- Alternate drug use is possible, based on patient preference (e.g., cetuximab or bevacizumab) without genotyping, or if a *28/*28 individual is identified.
- The National Comprehensive Cancer Network recommends pre-treatment with colony-stimulating factors for individuals with a 20% or greater risk of febrile neutropenia.¹
- The rate of severe neutropenia is as high as 56% among *28/*28 individuals, but the proportion with associated fever is unknown.

Evaluation of Genomic Practice and Prevention (EGAPP) je ameriška delovna skupi ki preučuje validnost in uporabnost genetskih testov za klinično uporabo.

PRIPOROČILA

ESMO

NCCN

recommendation 7: biomarkers of chemotherapy sensitivity and toxicity:

- DPD testing before 5-FU administration remains an option
- UGT1A1 phenotyping remains an option and should be carried out in patients with a suspicion of UGT1A1 deficiency as reflected by low conjugated bilirubin and in patients where an irinotecan dose of $\le 180 \text{ mg/m}^2$ per administration is planned [95] [III, C].
- **UGT1A1 genotyping cannot be recommended for use as a biomarker for treatment decisions involving the use of oxaliplatin**

Toxicities associated with irinotecan include both early and late forms of diarrhea, dehydration, and severe neutropenia.^{104,105} Irinotecan is inactivated by the enzyme uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1), which is also involved in converting substrates such as bilirubin into more soluble forms through conjugation with certain glycosyl groups. Deficiencies in UGT1A1 can be caused by certain genetic polymorphisms and can result in conditions associated with accumulation of unconjugated hyperbilirubinemias, such as types I and II of the Crigler-Najjar and Gilbert syndromes. Thus, **irinotecan should be used with caution and at a decreased dose in patients with Gilbert syndrome or elevated serum bilirubin**. Similarly, certain genetic polymorphisms in the gene encoding for UGT1A1 can result in a decreased level of glucuronidation of the active metabolite of irinotecan, resulting in an accumulation of the drug and increased risk for toxicity,^{106,107} although severe irinotecan-related toxicity is not experienced by all patients with these polymorphisms.¹⁰⁷ Results from a dose-finding and pharmacokinetic study suggest that **dosing of irinotecan should be individualized based on UGT1A1 genotyping**.¹⁰⁸ The maximum tolerated dose of intravenous irinotecan every 3 weeks was 850 mg, 750 mg, and 400 mg in patients with the *1/*1, *1/*28, and *28/*28 genotypes, respectively.

BD (1951, ♂)

- Kapecitabin 1000 mg/m²
- Irinotekan 250 mg/m²
- Bevacizumab 7.5 mg/kgTT

Kaj je najbolj verjeten vzrok FN pri bolniku?

- Motnja v preosnovi irinotekana zaradi zmanjšanje aktivnosti encima UGT1A1

	1.ciklus	2.ciklus	3.ciklus	4.ciklus	5.ciklus	6.ciklus
Lev	9.05	9.8	11.18	16.9	9.5	10.4
Nev	5.7	5.29	6.05	11.14	6.08	7.4
C.Bil	10	15	12	12	12	?

- Kombinirano zdravljenje s kapecitabinom?

BD (1951, ♂)

- Kapecitabin 1000 mg/m²
- Irinotekan 250 mg/m²
- Bevacizumab 7.5 mg/kgTT

Kateri izmed spodnjih sindromov je povezan s presnovno irinotekana?

- Budd-Chiari sy
- Glibert-ov sy
- Metabolni sy

KLINIČNI PRIMER:

**Farmakogenomika in možne interakcije EGFR
tirozin kinaznih inhibitorjev**

DNEVI INTERNISTIČNE ONKOLOGIJE 2016

Pripravile: Urška Janžič, dr.med.
Nina Turnšek Hitij, dr.med.
Loredana Mrak, dr. med.

Mentorici: prof. dr. Tanja Čufer, dr.med.
asist. dr. Lea Knez, mag.farm



Predstavitev primera

- 67-letna bolnica, nekadilka
- Simptomi: Kašelj, GVT D goleni
- Spremljajoče bolezni: AH, astma
- DG: Adenokarcinom LZR pljuč (T4N3M1b), EGFR mutacije neznane, zasevki v skeletu, L nadledvičnici
- Th: 1. linija KT cisplatin/gemcitabin

Predstavitev primera

- Ob KT hujši NU
- Najboljši odgovor stagnacija bolezni
- Po 5. ciklih KT → vzdrževalno zdravljenje z erlotinibom

Predstavitev primera

- Po 1 mesecu th z erlotinibom → makulopapulozni izpuščaji G2
- Uvedba lokalne th z vlažilnimi in kortikosteroidnimi kremami
- Slabšanje izpuščaja na G3
 - erlotinib začasno ukinjen za 14 dni → izboljšanje izpuščaja na G1
 - nato odmerek znižan na 100 mg/dan
- Radiološka evalvacija po 2 mesecih erlotiniba: PR



Predstavitev primera

- Nadaljevanje terapije z znižanim odmerkom erlotiniba 100 mg/dan:
 - Ponovno poslabšanje kožne toksičnosti na G2 (koža obraza, skalpa, rok)
 - Nobenih drugih neželenih učinkov
- →10 mesecev po uvedbi erlotiniba zamenjava za gefitinib 250 mg/dan
 - Kmalu za tem izbruh papuloznega akneiformnega izpuščaja G3 po koži rok, obraza, dlani, nog
 - Paronihija G2



gefitinib 250 mg/dan

Kožna toksičnost
ob prejetanju
gefitiniba 250
mg/dan



Kožna toksičnost
ob prejetanju
gefitiniba 250
mg/dan



erlotinib 150 mg/dan



gefitinib 250 mg/dan

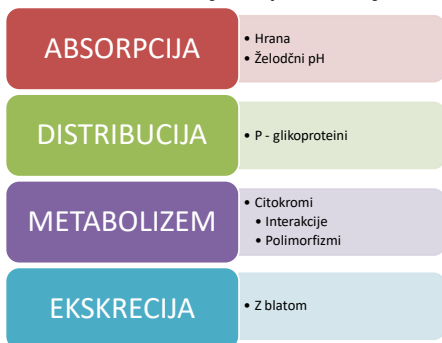
Kožna toksičnost		
Učinkovina	Vsi G	G3/4
Erilotinib ¹	85%	14%
Gefitinib ²	66%	3%
Afatinib ³	89%	16%

1. Rosell R et al. Lancet Oncology. 2012
 2. Mok T et al. NEJM. 2009
 3. Sequist et al. JCO. 2013

Glede na neželene učinke zdravljenja smo predpostavljali, da je bila večja toksičnost posledica večje izpostavljenosti gefitinibu.



Možni vzroki večje izpostavljenosti



4. Peters et al. Cancer Treatment Reviews. 2014
5. Baxter K. et al. Stockley's Drug Interactions. 8th edition, 2008

VPRAŠANJE – vpliv hrane

Ob sočasnem jemanju EGFR TKI-jev s hrano se zgodi naslednje:

1. Absorpcija erlotiniba se podvoji
2. Absorpcija erlotiniba se zmanjša za 50%
3. Absorpcija gefitiniba se potroji
4. Absorpcija gefitiniba se zmanjša za 25%

ABSORPCIJA – vpliv hrane

ZDRAVILO (učinkovina)	Vpliv jemanja s hrano	Navodilo v SmPC
Erlotinib	Koncentracija erlotiniba se ob jemanju s hrano poveča (podvoji) ⁶	1h pred ali 2h po hrani
Gefitinib	Biorazpoložljivost neodvisna od hrane ⁷	niti pred niti po hrani
Afatinib	Izpostavljenost afatinibu se ob hkratnem jemanju s hrano zmanjša za cca 40% ⁸	1h pred hrani



⁶ Ling et al. *Anticancer drugs* 2009.

⁷ Swaisland et al. *Clinical Pharmacokinetics* 2005.

⁸ Freiwald et al. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2014

VPRAŠANJE – vpliv želodčnega pH

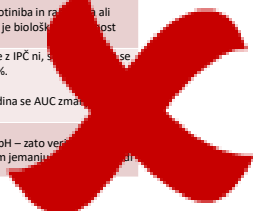
Ob sočasnem jemanju erlotiniba in gefitiniba z zdravili, ki zvišujejo želodčni pH, se zgodi naslednje:

1. Inhibitorji protonske črpalke (IPČ) pomembno zmanjšajo absorpcijo obeh TKI-jev
2. Antacidi in H2 antagonisti pomembno zmanjšajo absorpcijo obeh TKI-jev
3. Erlotinib in gefitinib sta bistveno slabše topna pri višjem želodčnem pH
4. Vse našteto

ABSORPCIJA – vpliv želodčnega pH

- Erlotinib in gefitinib sta topna pri nizkem pH (<5), medtem ko je afatinib topen tudi pri višjem pH (>5).
- Zdravila, ki povečajo pH v želodcu, zmanjšajo topnost in posledično absorpcijo in sistemsko izpostavljenost erlotiniba in gefitiniba.

ZDRAVILO (učinkovina)	Vpliv želodčnega pH
Erlotinib	Ob hkratnem jemanju omeprazola 40 mg se AUC zmanjša za 46% ^{4,9} Učinki sočasnega dajanja erlotiniba in ranitidina ali antacidov niso znani, vendar je biološka uporabnost najverjetneje zmanjšana. Podatkov za sočasno jemanje z IPČ ni, sistemsko izpostavljenost ob pH>5 AUC zmanjša za 47%.
Gefitinib	Ob hkratnem jemanju ranitidina se AUC zmanjša za 70% ^{4,9}
Afatinib	Dobro topen tudi pri višjem pH – zato verjetno ni nobenega vpliva ob hkratnem jemanju s hrano ali zdravili, ki zvišujejo pH.



⁴ Peters et al. *Cancer Treatment Reviews*. 2014

⁹ Budha et al. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2012.

METABOLIZEM

Citokromi, vpleteni v metabolizem ^{10, 11}	ERLOTINIB	GEFITINIB
Glavni	CYP3A4	CYP3A4
Ostali	CYP1A2	CYP2D6

¹⁰ Nielska et al. Cancer Treatment Reviews. 2009

¹¹ Ling et al. Drug metabolism and disposition. 2005

METABOLIZEM – interakcije z zdravili

ZDRAVILA, KI JIH PACIENTKA PREJEMA:

- **Fragmin®** (dalteparin) SC 12.500 IE/dan
- **Aspirin P®** (acetilsalicilna kislina) po 100 mg /dan
- **Symbicort®** (budezoid in formeterol) 160/4,5 µg 2x2 vp/dan
- **Anaton®** (enalapril in hidrokortiazid) po 20/12,5 mg/dan
- **Preductal MR®** (trimetazidin) po 35 mg 2x/dan

CYP 1A2	
Inhibitorji (↑ Cpl erlotinib)	Antibiotiki: ciprofloksacin
Induktorji (↓ Cpl erlotinib)	Antiepileptiki: karbamazepin Antituberkulotiki: rifampicin
CYP 2D6	
Inhibitorji (↑ Cpl gefitinib)	Antidepresivi: bupropion, fluoksetin, paroksetin, duloksetin, sertralini Antimikotiki: terbinafin
Induktorji (↓ Cpl gefitinib)	Glukokortikoidi
CYP 3A4	
Inhibitorji (↑ Cpl erlotinib, gefitinib)	Antibiotiki: klaritromicin, telitromicin, doksiciklin Azolni antimikotiki: itraconazol, ketokonazol Antiretrovirusna zdravila: indinavir, ritonavir Antimetetiki: aprepitant Antiaritmiki: verapamil, diltiazem Sok grenivke
Induktorji (↓ Cpl erlotinib, gefitinib)	Antiepileptiki: fenitoin, karbamazepin, fenobarbital Antiretrovirusna zdravila: efavirenz, nevirapin Antituberkulotiki: rifampicin Glukokortikoidi Šentjanževka

¹² Peters et al. Cancer Treatment Reviews. 2014

¹³ Teo et al. Brit Journ Clin Pharm. 2014

<http://medicine.lsu.edu/CLINPHARM/odis/main-table>

VPRAŠANJE - kajenje

Če pacienti ob prejetanju erlotiniba / gefitiniba kadijo, se zgodi naslednje:

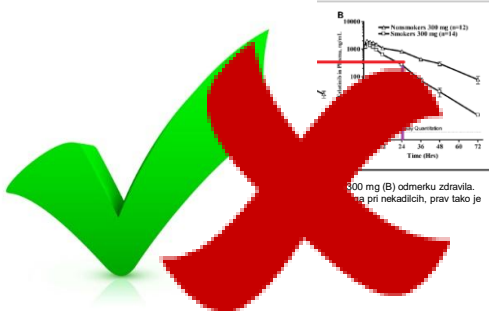
1. Kajenje nima vpliva na presnovo gefitiniba in erlotiniba
2. Kajenje zmanjša izpostavljenost erlotinibu za 50%
3. Kajenje poveča izpostavljenost gefitinibu za 50%
4. Ni podatka o vplivu kajenja na presnovo erlotiniba in gefitiniba

METABOLIZEM – citokrom CYP1A2

Kaj je ...

ERLC
prek
kajei
izpo!
za 5!

GEFI
pres
→ ki
pres



¹³ Hamilt;
¹⁴ Hughes

METABOLIZEM – citokrom CYP2D6

	ERLOTINIB	GEFITINIB
Najpomembnejši i citokromi v metabolizmu zdravil ^{7,8}	CYP2D6 ⁴	CYP2D6 ⁴
	CYP2A2	CYP2D6

CYP2D6¹⁵

- med najbolj polimorfni geni CYP450 družine
- Doslej znanih > 70 variant

POVEZAVA MED GENOTIPOM IN FENOTIPOM CYP2D6¹⁶

Fenotip (aktivnost encima)	Genotip (delež pri Kavkazijcih)
Ultra hitri (>2)	Nosilci več kopij funkcionalnih alelov (1-10%)
Hitri (1-2)	Nosilci dveh funkcionalnih alelov (75-80%)
Intermediarni (0,5)	Nosilci enega funkcionalnega alela (10-15%)
Slabi (0)	Nosilci dveh nefunkcionalnih alelov (5-10%)

¹⁵ Ingelman – Sundberg. *The Pharmacogenomics Journal*. 2005

¹⁶ Dolžan V et al. *Zdr Vestnik*. 2002

METABOLIZEM – polimorfizem CYP2D6

Pri pacientki smo opravili analizo polimorfizmov CYP2D6:

Bolnica je heterozigot za alel CYP2D6*4 → nosilka vsaj enega (možno da tudi dveh) neaktivnih alelov CYP2D6, kar lahko vodi v zmanjšano presnovo preko CYP2D6

= intermediarni ali slab metabolizator

Major variant alleles	Mutation	
CYP2D6 * 2xn	Gene duplication/multiduplication	Inc act
CYP2D6 * 4	Defective splicing	Ina
CYP2D6 * 5	Gene deletion	No
CYP2D6 * 10	P34S, S486T	Uns
CYP2D6 * 17	T107I, R296C, S486T	Alte sub

Najpogostejše variante polimorfizma CYP2D6 in fenotip



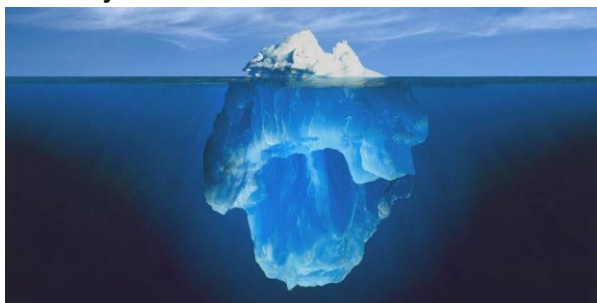
¹⁵ Ingelman – Sundberg. *The Pharmacogenomics Journal*

VPRAŠANJE - ukrepi

Za kakšno ukrepanje bi se odločili glede na rezultat preiskave polimorfizma CYP2D6?

1. Nadaljevanje z istim odmerkom gefitiniba in intenziviranje nege kože
2. Menjava terapije za učinkovino, kjer CYP2D6 ni vpleten v metabolizem
3. Spremljanje plazemskih koncentracij gefitiniba in ustrezna prilagoditev odmerka
4. Ukinitve terapije z EGFR TKI

Zaključki



- **Izogibaj se polipragmaziji in zdravljenju različnih „stanj“, saj je v primeru, da obstaja učinkovito zdravljenje raka izpeljava tega zdravljenja (vedno) glavni cilj in najboljša izbira za bolnika!**

LITERATURA

1. Rosell R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012
2. Mok T et al. Gefitinib or Carboplatin–Pemetrexel in Pulmonary Adenocarcinoma. *NEJM.* 2009
3. Sequist LV et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexel in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013
4. Peters S, et al. *Cancer Treatment Reviews.* 2014
5. Baxter K, et al. *Stockley's Drug Interactions.* 8th edition. 2008
6. Ling J, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of erlotinib, an orally active epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in healthy individuals. *Anticancer drugs* 2009.
7. Swaisland A. Single-Dose Clinical Pharmacokinetic Studies of Gefitinib. *Clinical Pharmacokinetics* 2005.
8. Freiwald M et al. Population pharmacokinetics of afatinib, an irreversible ErbB family blocker, in patients with various solid tumors. *Cancer Chemotherapy Pharmacology.* 2014
9. Budha NR et al. Drug Absorption Interactions Between Oral Targeted Anticancer Agents and PPIs: Is pH-Dependent Solubility the Achilles Heel of Targeted Therapy? *Clin Pharm and Therap.* 2012.
10. Nienka P van Erp et al. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer treatment reviews.* 2009
11. Ling J et al. Metabolism and excretion of erlotinib, a small molecule inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in healthy male volunteers. *Drug Metabolism.* 2006
12. Teo YI, et al. Metabolism-related pharmacokinetic drug-drug interactions with tyrosine kinase inhibitors: current understanding, challenges and recommendations. *Br J Clin Pharmacol.* 2015
13. Hamilton M et al. Effects of smoking on the pharmacokinetics of erlotinib. *Clin Cancer Res.* 2006
14. Hughes AN et al. Overcoming CYP2A13A2 mediated induction of metabolism by escalating erlotinib dose in current smokers. *J Clin Oncol.* 2009
15. Ingelman-Sundberg M et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *The Pharmacogen J.* 2005.
16. Dolžan V et al. Genetski Polimorfizem CYP2D6 in ekstrapiamidni Stranski Učinki Antipsihotičnih Zdravil. *Zdrav Vest.* 2002.



ONKOLOŠKI
INSTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

KLINIČNI PRIMER

Zdravljenje raka pri bolnikih s transplantiranim organom



Avtor: Dušan Mangaroski, Ana Demšar, Marina Čakš, Klara Geršak
Mentorji: doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, Samo Rožman, mag. farm., dr. Simona Borštnar.

Ljubljana, 19.11.2016

1. Incidenca malignomov pri transplantiranih bolnikih v primerjavi s splošno populacijo?

- 1. manjša
- 2. enaka
- 3. 1x večja
- 4. 2x večja
- 5. 10x večja

EPIDEMIOLOGIJA

Spectrum of Cancer Risk Among US Solid Organ Transplant Recipients

Eric A. Engels, MD, MPH
Ralph M. Pfeiffer, PhD
Joseph E. Forman, Jr, MD
Berntram L. Knecht, MD
Amy R. Isaacs, MD, MS
Jon J. Snyder, PhD
Robert A. Wolfe, PhD
Nathan P. Goodrich, MS
A. Renee Hochly, MPH
Christina A. Clarke, PhD, MPH
Clifford Goldstein, MD
Eck L. Finkel, MD
Marc Lora Hochman, MD, PhD
Marc J. Goldmann, PhD, MPH
Tony Kuban, MD
Lutz Koch, BA
Charles F. Lynch, MD, PhD
Margaret M. Madhoun, PhD
Karen Finkelstein, ScD, MPH
Chandrika Rao, PhD
Melanie A. Williams, PhD
David Greenstein, BS
Michael E. Murray, BS
Ruth Porumbo, BA
Gregory Faint, PhD
Monica Lim, PhD

Context Solid organ transplant recipients have elevated cancer risk due to immunosuppression and oncogenic viral infections. Because most prior research has concerned kidney recipients, larger studies that include recipients of differing organs can inform cancer etiology.

Objective To describe the overall pattern of cancer following solid organ transplantation.

Design, Setting, and Participants Cohort study using linked data on solid organ transplant recipients from the US Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR; 2000) and 13 state and regional cancer registries.

Main Outcome Measures Standardized incidence ratios (SIRs) and excess absolute risk (EAR) among lifetime and annual cancer risk in transplant recipients compared with the general population.

Results Five organ types yielded data on 176 742 solid organ transplant recipients (56.4% for kidney, 21.6% for liver, 10.0% for heart, and 4.0% for lung). The overall cancer risk was elevated only 10-fold versus that of recipients of 1249 non-100 000 person-years. Risk was increased for 32 different malignancies, some related to known infectious and cancer-causing agents and others unrelated (eg, prostate, thyroid, and bladder). The most common malignancies were elevated risk were lung (highest frequency from 1994 incidence: 184.6 per 100 000 person-years; SIR, 7.54 [95% CI, 7.37-7.71]; EAR, 146.2 [95% CI, 138.6-153.8] per 100 000 person-years) and colon of the lung (ie, 134.6 incidence: 77.8 per 100 000 person-years; SIR, 1.39 [95% CI, 1.36-1.43]; EAR, 45.3 [95% CI, 42.7-48.0] per 100 000 person-years); there is no excess incidence: 1.04 (per 100 000 person-years; SIR, 1.1 [95% CI, 1.03-1.21]; EAR, 109.6 [95% CI, 102.0-117.2] per 100 000 person-years); and kidney (ie, 62.7 incidence: 27.0 per 100 000 person-years; SIR, 0.49 [95% CI, 0.32-0.66]; EAR, 15.7 [95% CI, 0.0-31.4] per 100 000 person-years). Lung cancer risk was most elevated in lung recipients (SIR, 6.12 [95% CI, 5.18-7.21]) but also increased among other recipients (kidney, 1.82 [95% CI, 1.30-2.40]; liver, 1.09 [95% CI, 1.17-1.01]; and heart, 2.49 [95% CI, 1.82-3.31]). Liver cancer risk was elevated only among liver recipients (SIR, 43.82 [95% CI, 40.50-46.91], who manifested recipient risk to the first 5 years after SRTR; SIR, 17.3 [95% CI, 14.0-21.0]). Among kidney recipients, kidney cancer risk was elevated (SIR, 6.66 [95% CI, 6.12-7.21]) and relative excess liver, prostate cancer risk also was increased in these recipients (SIR, 1.80 [95% CI, 1.40-2.29]) and heart recipients (SIR, 2.90 [95% CI, 2.32-3.59]).

Conclusion Compared with the general population, recipients of a living donor heart or lung transplant have an increased risk for disease infection-related and unrelated cancers.

SOLID ORGAN TRANSPLANTATION provides life-saving therapy for patients with end-stage organ disease. In 2013, a total of 20 000 transplants were performed

EPIDEMIOLOGIJA

pogostnost mlg bolezni v več kot 175.000 Tx solidnega organa v obdobju od 1987 do 2008

- 10 656 primerov raka
- standardizirana stopnja incidence 2,10 (95% CI 2.06-2.14) excess absolute risk 719 cases per 100,000 person years
- Povišano tveganje za 32 malignomov
- Pomembno **zmanjšana** incidenca za rak **dojke** (SIR 0.85 with an EAR of -11.2) in tveganje za rak **prostate** (SIR 0.92 with an EAR of -11.3)!!!

Background: The incidence of solid organ cancer has increased in the United States since 1987. However, cancer risk also was increased in liver, esophagus, stomach, and heart recipients. We compared with the general population, recipients of a kidney, liver, heart, or lung transplant have an increased risk for diverse infection-related and unrelated cancers.

DEJAVNIKI TVEGANJA

za

nastanek **RAKA** pri bolnikih s **TRANSPLANTIRANIM ORGANOM**

• OSNOVNA BOLEZEN

- primarni sklerozantni holangitis - višja incidenca KVČB - višja incidenca RDČD
- alkoholna jetrna ciroza - ORL raki (alkohol in tobak)



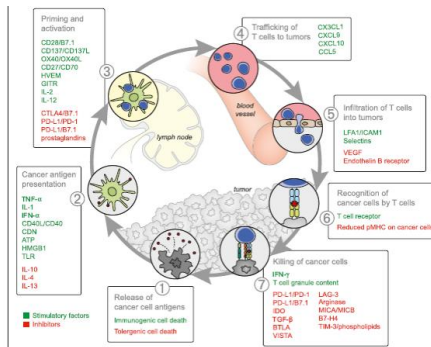
• IMUNOSUPRESIVNA ZDRAVILA

- A) sproščena imunska zavora tumorske rasti
- B) okužba z onkogenim virusom
- C) rakotvorni potencial zdravila



IMUNOSUPRESIJA

A) sproščena imunska zavora tumorske rasti



IMUNOSUPRESIJA

B) okužba z onkogenim virusom

EBV	Limfoproliferativne bolezni
HPV	Ca cerviks, anus, vulva, ORL
HHV-8	Kaposi sarkom Castelmanova bolezen
HBV, HCV	HCC
HTLV-1	T-celična levkemija odraslih

IMUNOSUPRESIJA

C) rakotvorni potencial zdravila

	VPLIV NA IMUNSKI SISTEM	VPLIV NA TUMORSKO RAST
KORTIKOSTEROIDI	- IL-1, IL-2, IL-6, TNF alfa, IFN beta, ...	/
ANTIMETABOLITI - azatioprin - mikoferenolat	deplecija limfocitov (- sinteza RNA, DNA)	DNA poškodbe (UVA, svatoba)
KALCINEVRINI - ciklosporin - takrolimus	-IL-2, +TGF beta	DNA poškodbe proliferativni učinek TGF beta
mTOR INHIBITORIJI	- IL-2, IL-4 antiproliferativni učinek na limfocite	antiproliferativni in antangiogeni učinek (PI3K, STAT3)
PROTITELESA proti limfocitom - timoglobulin - muromonab - ipilimumab	deplecija limfocitov (e)	/

+ ostali dejavniki tveganja

ŠE BOLJ POMEMBNA PREVENTIVA pri TX!!

starost, moški spol, povečan BMI

sočasna virusna okužba

izpostavljenost sončnih žarkov

Tx malignoma iz donora v redkih primerih

dializa pred Tx ledvice

SB in zmanjšana pojavnost mlg

PRIKAZ PRIMEROV



PRIMER 1

- Bolnica L.C, **58 let**
- **DA:** primerov rakastega obolenja v družini ne pozna.
- **GA:** prva menstruacija pri 13-ih, zadnja pri 47-ih. Rodila je 2x, prvič v starosti 19 let, dojila 10 mesecev. Kontracepcij ni jemala.
- **DRUGE BOLEZNI:** AH, SB tipa 2 na inzulinu, Osteoporoz; **St. po Tx ledvic 2006 zaradi P-ANCA vaskulitisa**, pred tem je bila 4 leta dializna bolnica
- **REDNA TERAPIJA:** Sandimmun Neoral 25 + 25mg (**CIKLOSPORIN**), Medrol 4 mg (**METILPREDNISOLON**), Myfortin 3 x 540 mg (**MIKOFENOLAT**), diltiazem 3 x 90mg, metoprolol 2 x 100mg, kalcitriol 0,25 mcg, pantoprazol 40 mg, kalijev citrat in hidrogenkarbonat 2 x 1tbl, telmisartan 40 mg, doksazosin 4 mg, alendronska kislina 70 mg 1x tedensko, humani insulin po shemi.

PRIMER 1

FEBRUAR 2013:

- klinično tipna rezistenca v levi dojki - ob redni kontroli v ZD Metelkova
- **MAMOGRAMFIJA:** žarkast tumor premera **3,4 cm** v zg. zunanjem kv. leve dojke, sumljive patološke bezgavke.
- **CITOLOŠKA PUNJKCIJA** spremembe v dojki: **KARCINOM**
- **UZ pazdušnih BEZGAVK:** suspektna bezgavka v levi pazduhi
- UZ vodena **tanjkaljetna BIOPSIJA BEZGAVKE** v levi aksili: **METASTAZA adenokarcinoma**
- **SCINTIGRAFIJA SKELETA IN UZ ABDOMNA:** **NI znakov razvoja**

PRIMER 1

MAREC 2013:

• QUAX in disekcija pazdušnih bezgavk - kooperativni potek brez zapletov

• PATOHISTOLOŠKI IZVID:

IDC

G2

M1, 6 cm, R0, VI+

ER 100%, PR 3%

MIB-1 do 5%

HER-2 negativen (IHC in FISH)

N= 3/19

T3N1M0 – st. IIIA

2. Za kakšno zdravljenje bi se odločili?

1. KT
2. KT + RT
3. KT + HT
4. KT + RT + HT
5. RT + HT
6. HT

PRIMER 1

APRIL 2013:

MAMARNI KONZILIJ:

- dopolnilna KT,

- dopolnilna HT

ter

- RT leve mamarne regije in SCL lože

3. Za katero KT in HT bi se odločili?

1. FEC 100 + DOCE 100 + AI
2. EC 4X + AI
3. EC 4X + TAM
4. TC + AI
5. TC + TAM
6. AC + TAM
7. CMF + AI

PRIMER 1

- Posvet s kolegi iz tima – **kratkotrajna KT** glede na intrinzični podtip raka
- Pregled v NEFROLOŠKI AMBULANTI: odložena predvidena uvedba everolimusa zaradi KT

MAJ 2013 – JULIJ 2013:

4xEC

St. po **FN** po 1.ciklusu dopolnilne KT → sekundarna **profilaksa** s kratkodelujočim G-CSF → **prilagoditev imunosupresivne Th** s strani nefrologov

PRIMER 1

AVGUST 2013:

- **dopolnilna HT z letrozolom**
- **dopolnilna RT** (avgust – september 2013: leva dojka in leva s.c.l. loža - 25 x 2 Gy + 7 x 2 Gy na ležišče tumorja → radiodermatitis 1 st.)

DECEMBER 2013:

- 2x hospitalizirana v vmesnem času (oktober 2013 ARI ob pljučnici - Pneumocystis Jerovecii)
- st. po obravnavi in izključitvi aktivne pljučne tuberkuloze na Kliniki Golnik
- dobro splošno počutje, zadihanost ob hitri hoji, blaga jutranja okorelost ob Femari
- imunosupresivna Th: Sandimun Neoral 50 mg zj. + 25 mg zv. (CIKLOSPORIN), Certican 2x 0,25 mg (EVEROLIMUS)
- PS po WHO1, kontrolni lab. izvodi b.p. → **nadaljevanje z letrozolom**

MAREC 2015:

- dobro splošno počutje, artralgie ob letrozolu; izboljšano delovanje presajene ledvice po mnenju nefrologa
- PS po WHO 1, lab. Izvodi bp
- mamografija obeh dojk: novo nastale MK v zunanjem zg. kv. leve dojke
- VDIB leve dojke: maščobna nekroza

2016: bp

INTERAKCIJE

med

PROTITUMORNIMI zdravili

in

IMUNOSUPRESIVI

- Farmako **D I N A M I Č N E**

- **SINERGISTIČNE** ali **ANTAGONISTIČNE**
(zdravilo ↑/↓ učinkovitost ali toksičnost drugega zdravila)

Primer: aditivna nefrotoksičnost (ciklosporin in cisplatin), mielosupresija

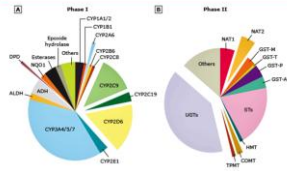
- Farmako **K I N E T I Č N E**

- vodijo v spremembo koncentracije zdravila/njihovih metabolitov zaradi interakcij **na nivoju ADME**
- večina interakcij se zgodi zaradi sekundarnih učinkov na zdravila **metabolizirajoče encime** ali na **prenešalce zdravil**
- nekateri najpogosteje uporabljeni imunosupresivi → metabolizirajo preko **CYP3A4 encima** ter **P-gp**

- Preko teh dveh mehanizmov → najpogostejše interakcije med imunosupresivi in drugimi zdravili

Farmako KINETIČNE

Drug-metabolizing enzymes exhibiting clinically relevant genetic polymorphisms



• CYP 3A4

- **INHIBICIJA:** inhibitor se reverzibilno/ireverzibilno veže in zavre metabolizem substrata → **povišajo se koncentracije substrata**
- **INDUKCIJA:** najpogosteje induktor preko vezave na receptor sproži sintezo novih citokromov → pospeši se metabolizem substrata, **znižajo se plazemske konc. substrata**

Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) Inhibitors and Inducers*

Strong Inhibitors	Moderate Inhibitors	Strong Inducers	Moderate Inducers
Atazanavir	Zinc-finger	Carbamazepine	Bevacizumab
Bosoprevir	Zinc-finger	Enzalutamide	Bevacizumab
Ceftriaxone	Amphotericin B	Fosphenytoin	Bevacizumab
Clarithromycin	Ceftriaxone	Lumacaftor	Dabrafenib
Cobicistat and cobicistat-containing formulations	Conivaptan	Mitomycin	Dexamethasone
Darunavir	Cisplatin	Phenobarbital	Efavirenz
Delamanvir	Cytosine	Phenylethanolamine	Etacalcin
Efavirenz	Dilazem	Pravastatin	Etravirine
Fluconazole	Dronedarsone	Rifampin	Halofantrine
Ketoconazole	Erythromycin	Rifampin (rifampicin)	Naloxone
Loganavir	Fluconazole	Rifapentine	St. John's wort
Mefenoxolone	Fosamprenavir		
Nelfinavir	Fluvoxamine		
Ombitasvir, paritaprevir, ritonavir	Griseofulvin		
Ombitasvir, paritaprevir, ritonavir plus dasabuvir	Imatinib		
Posaconazole	Isavuconazole (isavuconazonium sulfate)		
Ritonavir and ritonavir-containing formulations	Netupitant		
Saquinavir	Nilotinib		
Telaprevir	Sildenafil		
Telithromycin	Verapamil		
Venetafibrate			

* Data From: Lexicomp Online (Lexi-Interact). Copyright © 2018-2018 Lexicomp, Inc. All Rights Reserved.

Farmako KINETIČNE

• P-gp

- od ATP odvisna črpalka
- odločilna vloga pri zaščiti tkiv pred ksenobiotiki in endogenimi metaboliti
- vpliva na privzem in distribucijo številnih zdravil
- prisoten na membranah enterocitov (izločanje lumen GIT), renalnih tubulov (izločanje v urin), hepatocitov (izločanje v žolč), endoteljskih celic krvno-možganske bariere (zmanjšana absorpcija v CZS).

INTERAKCIJE (D, X) z najpogostejšimi imunosupresivi

TAKROLIMUS	MEHANIZEM	UČINEK
Afinib	P-gp inh.	↑ konc. afiniba
Bosutinib	P-gp inh.	↑ konc. bosutiniba
Crizotinib	CYP3A4 inhibicija	↑ konc. takrolimusa
Dabrafenib	↓ konc. CYP3A4 substratov	↓ konc. takrolimusa
Doksorubicin	P-gp inh. in CYP3A4 inh.	↑ konc. doksorubicina
Enzalutamid	CYP3A4 indukcija	↓ konc. takrolimusa
Everolimus	Inh. CYP3A4 in/ali P-gp	↑ konc. everolimusa
Idelalisib	CYP3A4 inh.	↑ konc. takrolimusa
Nivolumab	?	imunosupresivi zmanjšajo terapevtski učinek nivolumaba
Pazopanib	P-gp inh.	↑ konc. pazopaniba
Topotecan	P-gp inh.	↑ konc. topotekana
Vincristin	P-gp inh.	↑ konc. vinkristina

INTERAKCIJE (D, X) z najpogostejšimi imunosupresivi

EVEROLIMUS	MEHANIZEM	UČINEK
Abitrateron acetat	P-gp inh.	↑ konc. everolimusa
Aprepitant	CYP3A4 inhibicija	↑ konc. everolimusa
Crizotinib	CYP3A4 inhibicija	↑ konc. everolimusa
Dabrafenib	CYP3A4 indukcija	↓ konc. everolimusa
Enzalutamid	CYP3A4 indukcija	↓ konc. everolimusa
Brutinib	P-gp inh.	↑ konc. everolimusa
Idelalisib	CYP3A4 inhibicija	↑ konc. everolimusa
Imatinib	CYP3A4 inhibicija	↑ konc. everolimusa
Lapatinib	P-gp inh.	↑ konc. everolimusa
Nilotinib	CYP3A4 inhibicija	↑ konc. everolimusa
Nivolumab	?	imunosupresivi zmanjšajo terapevtski učinek nivolumaba
Sunitinib	P-gp inh.	↑ konc. everolimusa
Tamoksifen	P-gp inh.	↑ konc. everolimusa
Vemurafenib	P-gp inh.	↑ konc. everolimusa

Bolnica 1

(TX ledvice, IDC leve dojke)

- **OP**eracija

- EPIRUBICIN
 - CIKLOFOSFAMID
- } **KT**

- **RT**

- **HT**: LETROZOL

- Granisetron
- Medrol
- Filgrastim



Podporna
terapija

- CIKLOSPORIN
- MIKOFENOLAT



imunospresija

CIKLO-SPORIN		C			
MIKO-FENOLAT					

CIKLOSPORIN	C	C	C
MIKOFENOLAT			

RT in IMUNOSUPRESIJA

- NI PODATKOV o prekomerni toksičnosti pri transplantiranih
(v kolikor prejemajo standardne doze tako radikalne kot dopolnilne RT)
- VEČJA PAZLJIVOST! pri izbiri polja RT

PRIMER 2



- Bolnica V.M.N, 50 let
- DA: v ožji družini ni rakavih bolezni
- OB: prebolela običajne
- GA: menarha v starosti 15 let, noseča 3x, rodila 2x v starosti 28 in 33 let, dojila 3 oz. 4 mesece
- DRUGE BOLEZNI: osteoporoza, depresija, M.Gilbert; **St. po Tx srca avgust 2009 zaradi Ebsteinove anomalije**, St. po AVR aortne zaklopke, st. po TIA po drugem porodu (10 let na AKZ)
- REDNA TERAPIJA: Nolpaza 40 mg zj., Sandimmun Neoral 2x100 mg (CIKLOSPORIN), Myfenax 2x1000 mg (MIKOFENOLAT), Primotren 1 tbl dnevno, Cipralax 10 mg dnevno zv., Pliivit D3 15 gtt dnevno

PRIMER 2

6. JUNIJ 2016:

- 10 mesecev opaža tipno spremembo v levi dojki
- UZ DIB: IDC s prisotno perinevralno invazijo
- CA 15-3: 61

22. JUNIJ 2016:

- CT prsnega koša s KS: obojestransko v pljučih, najizraziteje pa desno apikalno so vidne **številne drobne nepravilne nodularne zgostitve**. Diferencialno diagnostično pridejo v poštev ali infekt pri imunosuprimiranem pacientu. Povišana desna prepona ter trakasta zgostitvev parenhima desno posterobazalno zaradi slabše prezračnosti
- CT vratu in trebuha s KS: ni znakov razvoja maligne bolezni

23. JUNIJ 2016:

- predoperativni anesteziološki pregled ter posvet s kardiologom: sposobna za KRG poseg, ni zadržkov za sistemsko KT ali RT

1. JULIJ 2016:

- mamami konzilij: operativno zdravljenje tumorja v levi dojki → nato ponovna predstavitev + ponovni CT prsnega koša čez 2 do 3 mesece

PRIMER 2

6. JULIJ 2016

- ekscizija netipnega raka in disekcija pazdušnih bezgavk - operativni potek brez zapletov

13. JULIJ 2016

- PATOHISTOLOŠKI IZVID:

IDC, GII, M2, največji makroskopski premer tumorja približno **5 cm**, prisotna CA limfangioza, obsežna **PNI** in **INI**, IDC sega fokalno v medialni, superiorni in posteriorni ekscizijski rob,

ER 100%, PR 95%,

MIB-1: 15%,

HER-2 negativen (IHC in Fish).

N = 12/12 - največji zasevek 8mm z vraščanjem v

perinodalno maščevje, v katerem so multipli infiltrati IDC, vaskularna invazija.

T3N3MX

21. JULIJ 2016

- ablacija leve dojke

- dokončni patohistološki izvid: 4 žarišča rezidualnega IDC, premera 2 do 3 cm. KRG robovi niso infiltrirani

4. Za kakšno zdravljenje bi se odločili?

1. KT

2. KT + HT

3. KT + RT + HT

4. RT + HT

5. Samo RT

6. Samo HT

PRIMER 2

AVGUST 2016:

- MAMARNI KONZILIJ: **dopolnilna sistemska KT, HT in RT**

• PRVI PREGLED v amb. onkologov internistov:

- dobro splošno počutje

- PS po WHO 0

- KRG rana brez znakov vnetja

- predviden kontrolni CT prsnega koša in scintigrafijo okostja

PRIMER 2

AVGUST 2016:

- SCINTIGRAFIJA okostja: NI sprememb sumljivih za razsoj v kosteh
- CT prsnega koša nativno: **številni drobni nodularni infiltrati** v pljučih → v primerjavi s prejšnjo CT preiskavo *brez dinamike – meta? infiltrati zaradi imunosupresije?*
- AD HOC KONZILIJ (v odsotnosti kardiologov): **plan zdravljenja**:
POPOLNA HORMONSKA BLOKADA: TAMOXIFEN (Nolvadex) in GOSERELIN (Zoladex)
- Pomembna vloga kliničnega farmacevta! Primer: Primotren in Ciprexel podaljšujeta QT interval → dodatno podaljšuje QT interval tudi Nolvadex → potrebna previdnost!

5. Dopolnilna RT?

1. DA
2. NE
3. NE VEM

PRIMER 2

SEPTEMBER 2016:

- pregled pri radioterapevtih:

glede na Tx srca, slikovne preiskave in vrednost TU markerja,

RT

leve mamarne regije in leve SCL lože

NE BI

doprineslo k zdravljenju




INTERAKCIJE
med
PROTITUMORNIMI zdravili
in
IMUNOSUPRESIVI

Bolnica 2
(TX srca, IDC leve dojke)

- **OP**eracija

- GOSERELIN
 - TAMOXIFEN
- } **HT**

- CIKLOSPORIN
 - MIKOFENOLAT
- } **imunospresija**

CIKLOSPORIN		C
MIKOFENOLAT		

H
V
A
L
A



Pharmacokinetics and Drug Interactions

Irene Brana, MD
Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain
Early Clinical Drug Development Group (UITM)
Ljubljana, Slovenia, November 2016



Outline

- Pharmacotherapy Essentials
 - ADME: absorption, distribution, metabolism and elimination
 - Pharmacokinetics representation
- Anti-Cancer Drug Classes
- Factors influencing drug levels
 - Food-drug interactions
 - Drug-drug interactions
 - Renal dysfunction
 - Liver dysfunction
- Relevant Side Effects – Immune related Adverse Events Overview



Pharmacotherapy Essentials



Pharmacotherapy Essentials

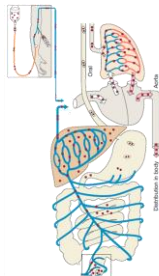
- Pharmacokinetics:
 - Description of what happens to a drug after it has been administered to the patient
 - Involves documenting "ADME"
 - Absorption
 - Distribution
 - Metabolism
 - Elimination
- Pharmacodynamics:
 - Description of the pharmaceutical effects that the drugs has on the patient



Colvert A.H. (2012). "Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: main Concepts and Clinical Applications". In Sessa C et al. ESMO Handbook of Clinical Oncology. Institute of Oncology

ADME: Absorption

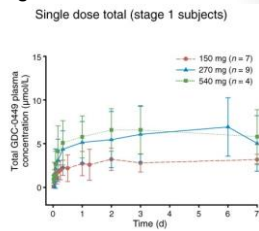
- Bioavailability:
- Fraction of the dose of a drug that is absorbed
- Influenced by:
- Absorption through the gastrointestinal mucosa
 - First-pass metabolism in the liver



Modified from Lillman, Color Atlas of Pharmacology 2009. Thieme
Giovetti M. (2012) "Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: main Concepts and Clinical Applications". In Sessa C et al. ESMO Handbook of Clinical Pharmacology of Anticancer Agents. Institute of Oncology

ADME: Absorption - Vismodegib

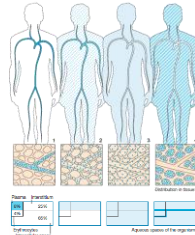
- Limited bioavailability
- Limited solubility in the GI tract
 - Drug can be absorbed only during a limited period of GI transit time



Graham RA et al. Clin Cancer Res 2011; 17(8):2512-20

ADME: Distribution (1)

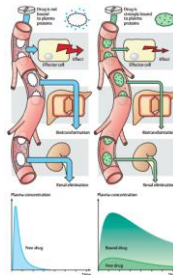
- Influenced by:
 - Drug characteristic
 - Size
 - Solubility
 - Blood-tissue barriers
 - Blood-brain barrier
 - vs
 - Liver: fenestrated endothelium
 - Membrane penetration
 - Diffusion vs active transport
 - Protein binding



VHIO VALL D'HEBRON Institut d'Ordeleg Lüllmann, Color Atlas of Pharmacology, 2000, Thieme

ADME: Distribution (2)

- Protein binding
 - Primarily to albumin
- Free drug portion
 - Drug performing effect
 - Undergoing metabolism
 - Being eliminated



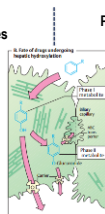
VHIO VALL D'HEBRON Institut d'Ordeleg Lüllmann, Color Atlas of Pharmacology, 2000, Thieme

ADME: Metabolism

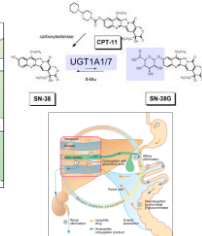
Phase I Reactions

≈ cytochrome P450 enzymes

- Hydrolytic cleavages
- Oxidations
- Reductions
- Alkylations
- Dealkylations

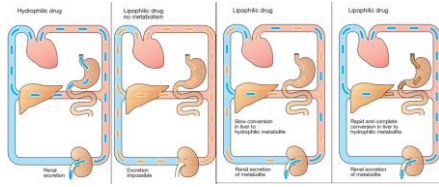


Phase II Reactions



VHIO VALL D'HEBRON Institut d'Ordeleg Lüllmann, Color Atlas of Pharmacology, 2000, Thieme

ADME: Elimination

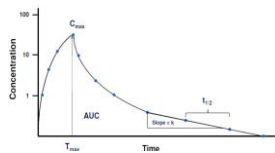
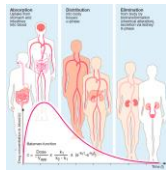


Lüthman, Color Atlas of Pharmacology, 2010, Thieme

Pharmacokinetics Representation



Pharmacokinetics Representation (1)

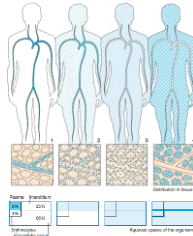


- **C_{max}**: maximum (or peak) serum concentration that a drug achieves in a specified compartment after the drug has been administered
- **T_{max}**: time at which the C_{max} is observed
- **Area Under the Curve (AUC)**: plot of concentration of drug in blood plasma against time. It is a measurement of Exposure
- **Exposure**: A measure for the amount of drug that an organism has interacted with



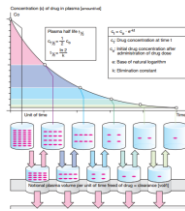
Pharmacokinetics Representation (2)

- Volume of distribution
 - Theoretical volume that would be necessary to contain the total amount of an administered drug at the same concentration that it is observed in the blood plasma
 - A measure of the theoretical volume that an agent distributes to



Pharmacokinetic Representation (3)

- Clearance:
 - A measure of the elimination of a compound from the blood given as volume cleared/time
- Terminal half-life:
 - interval during which the concentration decreases by one-half

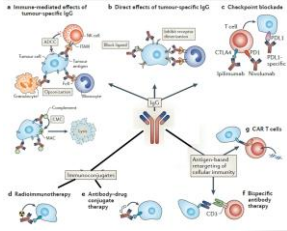


Anti-Cancer Drug Classes

Anti-Cancer Drug Classes Monoclonal Antibodies

Antibodies produced by identical immune cells that are all clones of a unique parent cell

- Effect:
 - Tumor-specific IgG Immune-mediated effect
 - Tumor-specific IgG direct effect
 - Antibody Drug Conjugates
 - Immune-checkpoint blockade
 - Antigen-based retargeting of cellular immunity
- Pharmacokinetics
 - Long half-life
 - Exception: bispecific antibodies

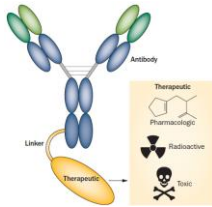


VHIO VALL D'HEBRON Institute of Oncology
Wester G. Nat Rev Cancer. 2015 Jun;15(6):361-70

Anti-Cancer Drug Classes Antibody Drug Conjugates

Components

- Monoclonal antibody
 - Tumor specific
 - Target expressed only in tumor
 - Tumor selective
 - Target overexpressed in tumor in comparison to normal tissues)
- Linker
- Therapeutic entity
 - Pharmacologic – TDM1 (emtansine – DM1)
 - Radioactive (Ibritumomab tiuxetan -Yttrium⁹⁰)
 - Toxine

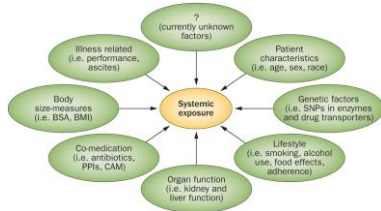


VHIO VALL D'HEBRON Institute of Oncology
Smaglo BG et al. Nat Rev Clin Oncol. 2014 Nov;11(11):637-48

Factors Influencing Drug Levels

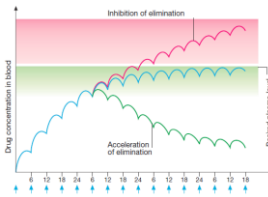
VHIO VALL D'HEBRON Institute of Oncology

Factors Influencing Drug Levels



Mattijssen, R. H. J. et al. (2014). Determining the optimal dose in the development of anticancer agents. Nat. Rev. Clin. Oncol.

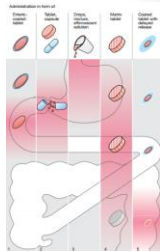
Factors Influencing Drug Levels



Lüllmann, Color Atlas of Pharmacology, 2000, Theme

ADME: Absorption

- Sources of variability
 - Drug design
- Gastrectomy/G-tube
- Food
- pH
- Concomitant medications



Lüllmann, Color Atlas of Pharmacology, 2000, Theme

ADME: Metabolism

Drug-Drug Interaction: example CYP3A4

CYP3A4 INDUCERS

- RIFAMPICIN
- Elavirenz
- Nevirapine
- St John's Wort
- Barbiturates
- Carbamazepine
- Phenobarbital
- Phenyton
- Desamethylsone
- Fluoglitazone

Tuberculosis

St John's Wort

Barbiturates

Antiepileptics
Desamethylsone

VHIO VALL D'HEBRON Institute of Oncology

CYP3A4 STRONG INHIBITORS

Azolic Antifungals	HIV – protease inhibitors	Macrolid antibiotics
Ketoconazole	Indinavir	Telithromycin
Itraconazole	Ritonavir	Clarithromycin
Voriconazole	Saquinavir	
Posaconazole	Nelfinavir	
	Boceprevir	
	Telaprevir	

CYP3A4 MODERATE INHIBITORS

Antifungals	HIV – protease inhibitors	Antibiotics	Food/Herbal	Ca2 Channel Blockers
Fluconazole	Atazanavir	Macrolids	Grapefruit	Diltiazem
		Erythromycine		Verapamil
		Quinidone	Ciprofloxacine	

ADME: Metabolism

Drug-Drug Interaction: example CYP3A4

Lapatinib

Erlotinib + CYP3A4 INDUCER

Rifampicin

↓ Erlotinib

Erlotinib + CYP3A4 INHIBITOR

Ketoconazole

↑ Erlotinib

Shih, D.S., et al. *Br J Clin Pharmacol*. 2009 Apr;67(4):421-6
 Rabik, A. et al. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008 Jan;64(1):51-41

VHIO VALL D'HEBRON Institute of Oncology

ADME: Metabolism

Drug-drug Interaction

A. Thomas-Schoemern et al. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2014

VHIO VALL D'HEBRON Institute of Oncology

ADME: Metabolism
Drug-Drug Interaction: CYP3A4 only

CYP3A4			CYP3A4		
	Inducers	Inhibitors		Inducers	Inhibitors
Bosutinib	strong/moderate	strong/moderate	Abraxane	strong	
Erlotinib	strong/moderate	strong/moderate	Osimertinib	strong	
Azatinib	strong/moderate	strong	Sorafenib	strong	
Crizotinib	strong/moderate	strong	Vandetanib	strong	
Dasatinib	strong	strong	Vismodegib	strong	
Lapatinib	strong	strong	Everestane	Caution*	
Nilotinib	strong	strong	Olaparib		strong/moderate
Ponatinib	strong	strong	Palbociclib		strong/moderate
Sunitinib	strong	strong			
Temsirolimus	strong	strong			
Bortezomib	strong	Caution			
Cabozantinib	strong	Caution			
Imatinib	strong	Caution			
Romidepsin	strong	Caution			



ADME: Metabolism
Drug-Drug Interaction: CYP3A4 and others

	CYP3A4		CYP1A2	CYP2C8		CYP2C9	CYP2D6	P-glycoprotein (P-gp)		BCRP	UGT	
	Inducers	Inhibitors	Inhibitor	Inducers	Inhibitor	Inhibitor	Inducers	Inhibitors	Inhibitor	Inducer	Inhibitor	
Erlotinib	Strong	Caution	Caution						Caution			
Pazopanib	Strong	Inducers							Strong	Yes		
Everolimus	Strong	Strong/moderate					Strong					
Idelalisib	Strong	Caution							Caution			
Vemurafenib	Strong	Caution					Strong	Caution			Strong	Caution
Regorafenib	Strong	Strong										UGT1A9 Strong inh
Dabrafenib	Strong	Strong		Strong	Strong							
Tamoxifene	Yes	Yes				Yes	Yes					
Letrozole	Potential	Potential				Potential						
Gefitinib	Strong	Caution					Caution					



ADME: Metabolism
Anticancer Agents* Not Metabolized by CYP3A4

	CYP1A2	CYP2A6	CYP2C8	UGT1A1	P-glycoprotein (P-gp)	
Pomalidomide	Yes					Avoid CYP1A2 inhibitors
Tegafur		Yes				Avoid CYP2A6 inhibitors -decrease metabolism to active metabolite
Enzalutamide			Yes			Avoid CYP2C8 inhibitors
Belinostat				Yes		Avoid strong inhibitors UGT1A1
Afatinib					Yes	Avoid P-gp inhibitors and inducers
Trametinib					Yes	Avoid strong P-gp inhibitors

CYP1A2 Inhibitors	CYP2A6 Inhibitors	CYP2C8 Inhibitors	UGT1A1 Inhibitors	P-Glycoprotein Inhibitor	Inducer
Ciprofloxacin Fluvoxamine Cimetidine	Methoxsalen Ketocazole Nifedipine Grapefruit Galbaperlin	Gemfibrozil Timethoprim Glibenclamide Moricizine Quercetin	Atazanavir, indinavir, furothiazepam, gemfibrozil, ketocazole, propofol, erlotinib, ribicab, zacopanib, regorafenib, sorafenib, silybum marianum, valeriana officinalis	Amiodarone, Clopidogril, Carvedilol Diltiazem, Felodipine, Verapamille Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin Itraconazole, Ketoconazole Cyclosporin, Quinidine Lopinavir/Ritonavir	Carbamazepine Phenyton Rifampicin St John's wort Ritonavir/lopinavir



*Targeted agents and oral chemotherapies – intended for a continuous use

ADME: Metabolism

Drugs with no reported drug interaction by P450 CYP

- Alectinib
- Lenvatinib
- TAS102 tipiracil hydrochloride
- Carfilzomib
- Vorinostat
- Fulvestrant



Useful online resource to check P450 CYP interactions



<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/>



ADME: Metabolism

Herbal Products

Table 4 | Effects of CAM on the activity of enzymes and transporters

Herb	Effect	Proposed effects of herb on anticancer agents
Echinacea	Potential induction of CYP3A4	Camptothecin, cyclophosphamide, tyrosine kinase inhibitors, epipodophyllotoxins, taxanes, vinca alkaloids
Ginseng	Strong induction of CYP2C19; weak inhibition of CYP3A4	Camptothecin, cyclophosphamide, tyrosine kinase inhibitors, epipodophyllotoxins, taxanes, vinca alkaloids, alkylating agents
Green tea	Potential induction of CYP2A6	Estradiol
Japanese Amaranth	Potential inhibition of ABC and OAT transporters	Methotrexate, topotecan
St. John's Wort	Strong induction of CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C18, CYP2C17	All metabolized systemic therapy
Kava-Kava	Strong inhibition of CYP2E1; strong induction of CYP3A4	Camptothecin, cyclophosphamide, tyrosine kinase inhibitors, epipodophyllotoxins, taxanes, vinca alkaloids
Cramp seed	Potential induction of CYP3A4	Camptothecin, cyclophosphamide, tyrosine kinase inhibitors, epipodophyllotoxins, taxanes, vinca alkaloids, alkylating agents

The data source for this table is taken from Du Jiao et al. Eur J Cancer 44, 314-362 (2006). Abbreviations: ABC, ATP-binding cassette; OAT, organic anion transporters.



Mattison RI et al Nature Reviews Clinical Oncology 11, 272-281 (2014)

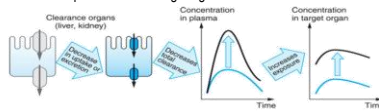
ADME: Metabolism Pharmacogenomics

Drug	Genetic Variation	Mechanism	Outcome
5FUanalogue	DPD	PK	Toxicity
6MP and AZA	TPMT	PK	Toxicity
Irinotecan	UGT1A1	PK	Toxicity
Aromatase Inhibitors	TCL1	PD7	Toxicity
Warfarin	CYP2C9 & VKORC1	PK & PD	Toxicity
Cisplatin	TPMT and COMT	Unclear	Toxicity
Tamoxifen	CYP2D6	PK	Efficacy
5FUanalogue	TS	PK	Toxicity
5FUanalogue	MTHFR	PK	Toxicity
Cyclophosphamide	CYPs	PK	Eff & Tox
MoAbs	Fc-gamma-RII & III	PD	Efficacy
EGFR TKIs	EGFR, ABCG2	PD	Eff & Tox
Cisplatin	DNA repair SNPs	PD	Eff & Tox
Dasatinib	CYP3A4/3A5	PK	Eff & Tox



ADME: Elimination Renal and Hepatic Dysfunction

- Pharmacokinetics will be affected by:
- organ altered metabolic capacity.
 - altered excretion pursuant to altered blood flow.
 - production of toxic compounds that damage organs



ADME: Elimination Renal Dysfunction



Agent	90-60 ml/min	60-30 ml/min	30-15 ml/min	<15 ml/min and/or haemodialysis
Ifofosfamide	Intermittent dose/day: 1.5 to 3 gm/m ² ; dose/cycle: 5 to 10 gm/m ² Continuous dose/day: 5 to 8 gm/m ²	Intermittent dose/day: 1.5 to 3 gm/m ² ; dose/cycle: 5 to 10 gm/m ² Continuous dose/day: 5 to 8 gm/m ²	Intermittent dose/day: 1.5 to 3 gm/m ² ; dose/cycle: 5 to 10 gm/m ² Continuous dose/day: 5 to 8 gm/m ²	Intermittent dose/day: 1.13 to 2.25 gm/m ² ; dose/cycle: 5 to 7.75 to 7.5 gm/m ² Continuous dose/day: 3.75 to 6 gm/m ²
Melphalan	Oral 0.15 to 0.25 mg/kg/day 100 to 200 mg/m ² or 2.5 to 5.5 mg/kg for 2 or 3 days	Oral 0.11 to 0.19 mg/kg/day for 4 to 7 days	Oral 0.11 to 0.19 mg/kg/day for 4 to 7 days	Multiple myeloma: 0.075 to 0.125 mg/kg/day for 4 to 7 days 0.5 to 100 mg/m ² or 1.25 to 2.5 mg/kg for 2 or 3 days
Carboplatin	Adjust according to patient using a formula such as the Calvert or DoseInt formula			
Cisplatin	80 to 120 mg/m ² every 3 to 6 weeks	Not recommended. Carboplatin would be preferable despite a loss of activity (except for germinal tumour)	Not recommended. Carboplatin would be preferable despite a loss of activity (except for germinal tumour)	Not recommended. Carboplatin would be preferable despite a loss of activity (except for germinal tumour)
Oxaliplatin	85 or 100 mg/m ² every 2 weeks or 130 mg/m ² every 3 weeks	85 or 100 mg/m ² every 2 weeks or 130 mg/m ² every 3 weeks	85 or 100 mg/m ² every 2 weeks or 130 mg/m ² every 3 weeks	Contraindicated
Fludarabine	40 mg/m ² /day	40 mg/m ² /day	40 mg/m ² /day	15 mg/m ² /day



ESMO Handbook: Cancer Treatments in Special Clinical Situations

ADME: Elimination Renal Dysfunction



Agent	90-60 ml/min	60-30 ml/min	30-15 ml/min	<15 ml/min and/or haemodialysis
Methotrexate	iv Solef lamoure: 20 to 30 mg/m ²	iv Solef lamoure: 20 to 40 mg/m ² High-dose methotrexate: contraindicated	iv Solef lamoure: 15 to 20 mg/m ²	Contraindicated
Capecitabine	1250 mg/m ² every 12 hours	900 mg/m ² every 12 hours	Contraindicated	Contraindicated
Cytarabine	Normal dose An initial dose 100 mg/m ² /day for 7 to 10 days or 200 mg/m ² /day for 5 to 10 days followed by 20 mg/m ² /day for 5 to 10 days High dose 2 to 3 g/m ² every 12 hours	Normal dose An initial dose 100 mg/m ² /day for 7 to 10 days or 200 mg/m ² /day for 5 to 10 days followed by 20 mg/m ² /day for 5 to 10 days High dose 1 to 2 g/m ² every 12 hours	Normal dose An initial dose 100 mg/m ² /day for 7 to 10 days or 200 mg/m ² /day for 5 to 10 days followed by 20 mg/m ² /day for 5 to 10 days High dose 1 g/m ² every 12 hours to 24 hours	Normal dose An initial dose 100 mg/m ² /day for 7 to 10 days or 200 mg/m ² /day for 5 to 10 days followed by 20 mg/m ² /day for 5 to 10 days High dose 1 g/m ² every 24 hours
Hydroxyurea	2.5 to 25 mg/kg depending on the indication	2.5 to 25 mg/kg depending on the indication	2.5 to 25 mg/kg depending on the indication	2.5 to 25 mg/kg depending on the indication
Raltitrexed	<45 ml/min: 3 mg/m ² every 3 weeks 65-85 ml/min: 2.5 mg/m ² every 4 weeks 86-100 ml/min: 1.5 mg/m ² every 4 weeks <25 ml/min and haemodialysis: contraindicated	<45 ml/min: 3 mg/m ² every 3 weeks 65-85 ml/min: 2.5 mg/m ² every 4 weeks 86-100 ml/min: 1.5 mg/m ² every 4 weeks <25 ml/min and haemodialysis: contraindicated	<45 ml/min: 3 mg/m ² every 3 weeks 65-85 ml/min: 2.5 mg/m ² every 4 weeks 86-100 ml/min: 1.5 mg/m ² every 4 weeks <25 ml/min and haemodialysis: contraindicated	<45 ml/min: 3 mg/m ² every 3 weeks 65-85 ml/min: 2.5 mg/m ² every 4 weeks 86-100 ml/min: 1.5 mg/m ² every 4 weeks <25 ml/min and haemodialysis: contraindicated



VALL D'HEBRON Institut d'Oncologia ESMO Handbook: Cancer Treatments in Special Clinical Situations

ADME: Elimination Renal Dysfunction



Agent	90-60 ml/min	60-30 ml/min	30-15 ml/min	<15 ml/min and/or haemodialysis
Pemetrexed	500 mg/m ² by single iv infusion over 10 min	50-45 ml/min: 500 mg/m ² by single iv infusion over 10 min 60-40 ml/min: 300 mg/m ² by single iv infusion over 10 min	60-40 ml/min: 300 mg/m ² by single iv infusion over 10 min	60-45 ml/min: 500 mg/m ² by single iv infusion over 10 min
Etoposide	Oral 60 to 300 mg/m ² /day for 3 to 5 days, followed by 60 to 100 mg/m ² /day	Oral 60 to 200 mg/m ² /day for 3 to 5 days, followed by 30 to 40 mg/m ² /day	Oral 60 to 200 mg/m ² /day for 3 to 5 days, followed by 30 to 40 mg/m ² /day	Oral 40 to 100 mg/m ² /day for 3 to 5 days, followed by 20 to 30 mg/m ² /day
Etoposide	iv 50 to 100 mg/m ² /day for 1 to 3 days	iv 37.5 to 112.5 mg/m ² /day for 1 to 3 days	iv 37.5 to 112.5 mg/m ² /day for 1 to 3 days	iv 25 to 75 mg/m ² /day for 1 to 3 days
Topotecan	1.5 mg/m ² /day	60-40 ml/min: 1.5 mg/m ² /day, 30-20 ml/min: 0.75 mg/m ² /day, <20 ml/min and haemodialysis: not available	60-40 ml/min: 1.5 mg/m ² /day, 30-20 ml/min: 0.75 mg/m ² /day, <20 ml/min and haemodialysis: not available	60-40 ml/min: 1.5 mg/m ² /day, 30-20 ml/min: 0.75 mg/m ² /day, <20 ml/min and haemodialysis: not available
Bleomycin	10 to 20 mg/m ²	7.5 to 10 mg/m ²	7.5 to 10 mg/m ²	5 to 10 mg/m ²
Lenalidomide	25 mg/day	10 mg/day	15 mg every other day	5 mg/day



VALL D'HEBRON Institut d'Oncologia ESMO Handbook: Cancer Treatments in Special Clinical Situations

ADME: Elimination Hepatic Dysfunction



Drug	Dysfunction	Dose	Drug	Dysfunction	Dose
Docetaxel	Normal L.F.	75 mg/m ² every 3 weeks	Irbesartan	Normal L.F.	150 mg per day
	Bilirubin >1.5x ULN or AST/ALT >1.5x ULN (AP >2x ULN)	omit		AST >1.5x ULN and bilirubin >1.5x ULN	500 mg per day, 5 maximum recommended dose
Docosubcin	Normal L.F.	60-75 mg/m ² every 3 weeks	Monoclonal	Normal L.F.	300 mg/m ² every 3 weeks
	AST >4x	Reduce by 25%		Bilirubin 1.5-3x ULN	200 mg/m ² every 3 weeks
	Bilirubin 1.5-2.5x ULN	Reduce by up to 50%		omit	omit
Epirubicin	Bilirubin 2.5-5x ULN	Reduce by up to 75%	Isabepipone	Normal L.F.	40 mg/m ² every 3 weeks
	Bilirubin >5x ULN	omit		Bilirubin 1.5-3x ULN	Reduce by 20%
Erlotinib	Normal L.F.	150 mg per day	Paclitaxel	Normal L.F.	175 mg/m ² every 3 weeks
	AST 4-5x ULN	Reduce by 25%		AST/ALT >3x ULN	135 mg/m ² every 3 weeks
	AST 5-10x ULN	Reduce by 75%		Bilirubin 1.5-2x ULN	115 mg/m ² every 3 weeks
Etoposide	Normal L.F.	100 mg per day	Sorafenib	Bilirubin 2-3x ULN	100 mg/m ² every 3 weeks
	AST 3-4x ULN or TB >1.5x ULN	Reduce by 50%		omit	omit
	Bilirubin >2.5x ULN	Substantially reduce or omit		Normal L.F.	400 mg twice daily
Everolimus	Normal L.F.	10 mg every day	Temsirolimus	Normal L.F.	25 mg every week
	Bilirubin >2x ULN	Reduce by 50%		Bilirubin 3-5x ULN	60% reduction to 10 mg every week
Genitabine	Normal L.F.	1000 mg/m ² per week			
	Mild to moderate LD	Consider 800 mg/m ² per week, then increase			



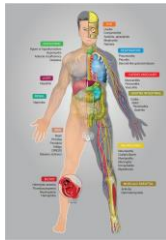
VALL D'HEBRON Institut d'Oncologia ESMO Handbook: Cancer Treatments in Special Clinical Situations

Anti-Cancer Agent Relevant Side Effects



Immune-Related Adverse Events

- Most toxicities grade 1-2
- Grade 3-4
 - 7-12 % with anti-PD1/anti-PDL1 MoAb
 - 10-18% with anti-CTLA4 MoAb
- Early recognition and treatment are essential
- Symptom improvement after immunosuppressive treatment has been implemented:
 - Fast: gastrointestinal, hepatic and renal.
 - Longer: skin and endocrine



Champrat S et al. *Ann Oncol*. 2016 Apr;27(4):559-74
 Naidoo J et al. *Ann Oncol*. 2015 Dec;26(12):2375-81.

Immune-Related Adverse Events Management

Severity— CTCAE grade	Ambulatory versus inpatient care	Corticosteroids	Other immunosuppressive drugs (infliximab, mycophenolate mofetil)	Immunotherapy
1	Ambulatory	Not recommended	Not recommended	Continue
2	Ambulatory	Topical or Systemic steroids methylprednisolone 0.5–1 mg/kg/day	Not recommended	Suspend temporarily
3	Hospitalization	Systemic steroids (Oral or i.v.) methylprednisolone 1–2 mg/kg/day for 3 days then reduce to 1 mg/kg/day	To be considered for patients with unresolved symptoms after 3–5 days of steroid course Organ Specialist referral advised	Suspend and discuss resumption based on risk/benefit ratio with patient
4	Hospitalization consider intensive care unit	Systemic steroids i.v. methylprednisolone 1–2 mg/kg/day for 3 days then reduce to 1 mg/kg/day	To be considered for patients with unresolved symptoms after 3–5 days of steroid course Organ specialist referral advised	Discontinue permanently



Champrat S et al. *Ann Oncol*. 2016 Apr;27(4):559-74

Immune-Related Adverse Events

- Antibiotic prophylaxis to prevent opportunistic infections
 - trimethoprim/sulfamethoxazole
- Slow corticosteroids tapering – more than 1 month
 - Example: decrease prednisone by 5 mg per week

	Prednisone	Methylprednisolone	Dexamethasone
	100 mg	80 mg	16 mg
Example tapering dose (weekly tapering)	5 mg	4 mg	0.8 mg
Maximum allowed steroid dose to start/resume therapy (1)	10 mg	8 mg	1.6 mg
	6.25 mg	5 mg	1 mg

1) if previous toxicity allows resuming therapy



Conclusions

- Comorbidities, drug-drug, and food-drug interactions are common among patients with cancer
- Oncologist should be able to recognize these potential interactions
 - Other drugs or food that may increase drug levels – causing toxicity
 - Other drugs or food that may decrease drug levels – ineffective treatment
- Novel anti-cancer agent classes are entering in the clinic
 - Different side-effect spectrum
- Early recognition and treatment of Immune Related Adverse Events (iAE) is essential
- Slow steroid tapering after a iAE is key to avoid iAE recurrence



Acknowledgements

UITM Staff

- Josep Tabernero
- Jordi Rodon
- Analia Azaro
- Juan Martin
- Maria Ochoa de Olza
- Ciria Hierro
- Maria Vieito

ESMO

- Josep Tabernero
- Andres Cervantes
- Miklos Plescs