

De nya cancerläkemedlen bör ges med individanpassad dos

KONCENTRATIONSBESTÄMNING OCH FARMAKOGENETISK ANALYS KAN GE EFFEKTIVARE OCH SÄKRARE BEHANDLING

Konceptet individualiserad cancerbehandling (personalized medicine) har fått stort genomslag och syftar på nya möjligheter att med hjälp av biomarkörer hos tumörcellerna välja rätt läkemedel för den enskilde patienten. Läkemedlen ges dock fortfarande oftast i standarddoser.

För att individanpassningen ska bli optimal krävs att man även tar hänsyn till individskillnader i omsättning (absorption, metabolism och utsöndring) av läkemedlen och därmed vilken koncentration av aktiv substans som kan förväntas uppnås i tumören. Många nya medel, framför allt proteinkinashämmare, ges peroralt i dagliga doser under lång tid, vilket leder till en jämviktskoncentration, som i sin tur beror av den individuella omsättningen.

Cell- och molekylärbiologisk forskning har lett till nya kunskaper om signalvägar som styr cancercellers tillväxt och överlevnad samt nya möjligheter att aktivera kroppens immunsystem att angripa cancercellerna. Därigenom har det blivit möjligt att introducera nya läkemedel som specifikt angriper tumörceller med muterade eller överuttryckta signalvägar. Rutinmässigt undersöks nu Her2/neu-uttryck i bröst-



Curt Peterson, professor emeritus, överläkare



Henrik Lövborg, docent, leg apotekare; båda klinisk farmakologi, Diagnostikcentrum, Region Östergötland, Linköping
● henrik.lovborg@regionostergotland.se

cancervävnad inför behandling med trastuzumab.

När den amerikanska läkemedelsmyndigheten nyligen godkände osimertinib mot viss typ av lungcancer skedde det tillsammans med ett diagnostiskt test för den speciella mutationen i EGFR (epidermal growth factor receptor) för att selektera fram de patienter som är aktuella för behandling.

Den klassiska kemoterapi ges som kombinationer av 2-4 medel som injektioner/infusioner i ett antal kurer. Medlen ges i standarddoser efter kroppsstorlek. Dosen kan sänkas vid senare kurer om patienten drabbas av svår toxicitet.

Medan introduktionen av klassiska cytostatika närmast upphört, har under senare år en lång rad monoklonala antikroppar och lågmolekylära proteinkinashämmare introducerats. De senare hämmar fosforyleringen av proteiner som aktiverar signalvägar för viktiga biologiska processer som påverkar celltillväxt, differentiering och celldöd.

Proteinkinashämmarna ges normalt peroralt i dagliga doser under lång tid. Detta betyder att substansernas biotillgänglighet är en ny faktor för interindividuell variation vid onkologisk behandling, till skillnad från tidigare då huvuddelen av behandlingarna var intravenösa. Biotillgänglighet på mellan 14 och 100 procent har rapporterats, men för vissa substanser är den absoluta biotillgängligheten inte känd på grund av avsaknad av intravenös beredningsform [1].

Andra variationskällor kan vara interaktioner med föda och andra läkemedel, t ex syrasekretionshämmare [2], men även polymorfier i transportproteiner och nedbrytande enzymer. Clearance av erlotinib är mycket snabbare hos rökare än hos icke-rökare [3], sannolikt på grund av induktion av enzymet CYP1A2.

Koncentrationsbestämning av metotrexat i plasma har länge varit rutin vid högdos-

behandling för individualiserad dosering av antidoten leukovorin. Vid tiopurinbehandling av barnleukemi och inflammatorisk tarmsjukdom görs i regel fenotypisk och/eller genotypisk analys av enzymet TPMT för att bestämma initial behandlingsdos [4]. Individer med en genetisk defekt i metyleringsvägen producerar större mängder fosforylerade aktiva metaboliter och löper risk för svåra biverkningar. Ofta görs även koncentrationsbestämningar av aktiva metaboliter som underlag för dosjustering.

Med stor sannolikhet skulle effekterna av proteinkinashämmarna vid cancer (t ex imatinib och erlotinib) kunna förbättras genom individualiserad dosering baserad på plasmakoncentrationsmätningar eller fenotyp- och genotypningar av viktiga enzymer. Stora inter- och intraindividuell skillnader i farmakokinetik kan förväntas i klinisk praxis. Det är sannolikt så att det i vissa fall kan vara avgörande för toxicitet och antitumoral effekt.

Det är därför anmärkningsvärt att så lite kraft läggs på studier för att visa värdet av att kliniskt följa och optimera doseringen av dessa potenta och många gånger effektiva läkemedel. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2016;113:EEA7

HUVUDBUDSKAP

- Många nya cancerläkemedel ges individanpassat efter analys av tumörcellernas genetiska egenskaper.
- Dos Anpassning utifrån patientens förmåga att omsätta läkemedlen har ännu inte nått lika långt.
- Flertalet nya cancerläkemedel ges peroralt i daglig dos. Därmed ökar sannolikt betydelsen av farmakokinetisk variabilitet, såsom absorption och metabolism.
- Individualiserad dosering baserad på koncentrationsbestämning och farmakogenetiska analyser kan förväntas bidra till effektivare och säkrare behandling.

REFERENSER

1. de Wit D, Guchelaar HJ, den Hartigh J, et al. Individualized dosing of tyrosine kinase inhibitors: are we there yet? *Drug Discov Today*. 2015;20:18-36.
2. Willemsen AE, Lubberman FJ, Tol J, et al. Effect of food and acid-reducing agents on the absorption of oral targeted therapies in solid tumors. *Drug Discov Today*. 2016;21:962-76.
3. Lu J, Eppler S, Wolf J, et al. Effect of smoking on the pharmacokinetics of erlotinib. *Clin Cancer Res*. 2006;12:2166-71.
4. Lindqvist Appell M, Märtnsson LG, Almer S, et al. Nyttan av farmakogenetik för en individualiserad behandling. Exemplet tiopuriner vid inflammatorisk tarmsjukdom och barnleukemi. *Läkartidningen*. 2015;112:DF7L.