Therapeutisches Drug-Monitoring von Imatinib

Verena Gotta[a], Nicolas Widmer[a], Laurent A. Decosterd[a], Chantal Csajka[a], M. A. Duchosal[b], Yves Chalandon[c], Dominik Heim[d], Michael Gregor[e], Thierry Buclin[a]

[a] Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois et Université de Lausanne, [b] Service d'Hématologie et Laboratoire Central d'Hématologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois et Université de Lausanne, [c] Service d'Hématologie, Hôpitaux Universitaires de Genève, [d] Hämatologie, Universitätsspital, Basel, [e] Hämatologische Abteilung, Kantonsspital, Luzern

Quintessenz

- Monitoring spielt eine wichtige Rolle zur Therapieevaluierung und Behandlungsentscheidung – solange es auf der Basis der Messung von entsprechenden klinischen oder validierten Surrogat-Markern stattfindet.
- Im Hinblick auf die Imatinib-Therapie scheint das «Therapeutische Drug-Monitoring» (TDM) ein nützlicher Ansatz zum Therapie-Monitoring der CML-Behandlung zu sein, welches die Plasmakonzentration des Arzneimittels als Marker zur Therapieüberwachung verwendet.
- Imatinib-Plasmakonzentrationen variieren beträchtlich von Patient zu Patient unter dem gleichen Dosierungsschema, aufgrund der *inter*individuell unterschiedlichen Pharmakokinetik des Arzneimittels. Für die Plasmaexposition wurde gezeigt, dass sie mit dem klinischen Outcome von CML-Patienten korreliert – sowohl im Bezug auf das Therapieansprechen als auch auf das Nebenwirkungsprofil.
- Es ist noch unklar, ob das TDM von Imatinib nur im Falle von klinischen Problemen Verwendung finden sollte oder ob CML-Patienten bereits von einem systematischen, präventiven «Routine»-Monitoring zur Therapieindividualisierung – zur Steuerung der Plasmakonzentration in einen therapeutischen Bereich – profitieren könnten, welches in letzter Zeit immer häufiger empfohlen wird.
- Um diese Fragestellung zu beantworten, nimmt eine prospektive, randomisiert kontrollierte Schweizer Studie CML-Patienten auf, die seit weniger als 5 Jahren mit Imatinib behandelt werden, und bietet das TDM zudem für alle Patienten im Falle von klinischen Problemen an.

Stellenwert des Therapie-Monitorings

Die Idee des Monitorings einer Therapie (von lateinisch *monere* = warnen) besteht in der Durchführung von unterschiedlichen (z.B. klinischen, biologischen oder radiologischen) Messungen, mit dem Ziel, den Therapieverlauf frühzeitig zu erfassen und den Behandlungsplan für eine Erkrankung rechtzeitig anzupassen. Während ein Monitoring im Prinzip für jede Art von Therapie empfohlen ist, variiert sein Stellenwert von Situation zu Situation:

Verena Gotta

Kurzzeitbehandlungen benötigen in der Regel nur wenig oder gar kein Monitoring. Langzeitbehandlungen sind für ein Monitoring theoretisch ebenfalls wenig interessant, wenn alle Patienten auf das Standardtherapieschema gleichmässig gut ansprechen. Wenn das Ansprechen auf eine Therapie jedoch *inter*-individuell, d.h. von einem zum anderen Patienten unterschiedlich ist, kann sich oft ein Monitoring in Form einer einzelnen Kontrollmessung eines Therapiemarkers als nützlich und ausreichend zur Therapieevaluierung und Behandlungsindividualisierung erweisen. Wiederholte Messungen sind meist bei Therapien notwendig, bei denen das Ansprechen auf die Therapie nicht nur interindividuell, sondern auch *intra*-individuell, d.h. beim einzelnen Patienten, variiert.

In allen Situationen sollte – zur Optimierung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses des Monitorings – die Wahl des Markers zur Therapieüberwachung, die Häufigkeit seiner Messung sowie die aufgrund der Messergebnisse gewählte Behandlungsstrategie wohl durchdacht werden. Das Gebiet erhält derzeit steigendes Interesse in der klinischen Forschung [1].

Welche Marker sind zum Therapie-Monitoring geeignet?

Obwohl eine direkte klinische Messung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie wünschenswert erscheint, ist dies häufig nicht geeignet, da klinische Endpunkte zumeist spät auftreten und oft mit Therapieversagen und -toxizität einhergehen. Zum Beispiel ist es zu spät, eine übermässige Antikoagulation zu entdecken, wenn Blutungen bereits auftreten, oder ein verringertes Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie, wenn ein Organtransplantat bereits abgestossen wird. Daher werden zum Therapie-Monitoring häufig Surrogat-Marker klinischen Endpunkten vorgezogen (von lateinisch *surrogatum* = Ersatz), wenn sie erlauben, den klinischen Verlauf unter der Therapie im Hinblick auf Wirkung und Nebenwirkungen frühzeitiger vorauszusagen.

Potentiell geeignete Marker werden idealerweise von der Kenntnis des pathophysiologischen Wirkmechanismus einer Therapie abgeleitet. Beobachtungsstudien müssen dann eine signifikante Korrelation zwischen

Abkürzungen

CML Chronische myeloische Leukämie
TDM Therapeutisches Drug-Monitoring
P-gp p-Glykoprotein

Die Abteilung der Klinischen Pharmakologie und Toxikologie des CHUV hat von Novartis finanzielle Unterstützung zur unabhängigen wissenschaftlichen Forschung erhalten. TB hat einen unabhängigen finanziellen Zuschuss (grant-in-aid) von Novartis für die Durchführung zur Studie über das Monitoring von Imatinib erhalten; LAD hat einen finanziellen Zuschuss zu Ausbildungszwecken (educational grant) erhalten; VG, NW, TB haben finanzielle Unterstützung für die Teilnahme an einem themenbezogenen Seminar von Novartis erhalten.

einem solchen «mechanismusbasierten» Biomarker und klinisch relevanten Outcomes bestätigen. Solch ein «klinisches Korrelat» kann jedoch noch nicht als Surrogat-Marker bezeichnet werden: Zum einen ist zusätzlich ein ausreichender Abstand zwischen Signal und Hintergrundrauschen nötig, um langsame, klinisch relevante Veränderungen von Kurzzeitschwankungen oder Messfehlern zu unterscheiden. Zum anderen sollten Veränderungen des gemessenen Markers idealerweise (1.) dem klinischen Outcome auch vorausgehen, (2.) diesen vorhersagen und (3.) auf Therapieänderungen ansprechen. Die Belegung des klinischen Nutzens eines Markers zum Therapie-Monitoring – seine Validierung – muss daher in einer *prospektiven* kontrollierten interventionellen Studie erfolgen, bevorzugt mit randomisierter (zufälliger) Behandlungszuweisung und verblindeter Behandlungsbeurteilung. Jedoch werden Therapiemarker nur selten validiert, und die Tatsache, dass sich die Validität eines Therapiemarkers auf eine bestimmte Intervention oder Patientengruppe beziehen kann, wird oft wenig beachtet (siehe z.B. Erhöhung des kardiovaskulären Risikos unter der Behandlung mit Glitazonen trotz HbA1c-Kontrolle).

Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM)

Wenn zur frühzeitigen Therapiebeurteilung keine brauchbaren klinischen oder biologischen Wirksamkeits- bzw. Toxizitätsmarker zur Verfügung stehen, kann im Rahmen einer Pharmakotherapie die Plasmakonzentration des Arzneistoffes als Surrogat-Marker in Betracht gezogen werden.
Hintergrund ist, dass als Hauptursache für die Heterogenität des Ansprechens auf eine Medikamententherapie die pharmakokinetische Variabilität des Arzneimittels erachtet wird, d.h. die Variabilität der Absorption, Verteilung, des Metabolismus und der Eliminierung des Arzneistoffes. Dies führt zu variierenden Plasmakonzentrationen und kann somit leicht gemessen werden, wenn eine entsprechende analytische Methode zur Verfügung steht. Das Ziel eines solchen Therapeutischen Drug-Monitorings (TDM) ist es anschliessend, die Dosierung des Medikamentes so anzupassen, dass eine bestimmte Plasmakonzentration erreicht wird, bei der eine gute Wirkung bei gleichzeitig geringem Nebenwirkungsrisiko für die meisten Patienten erwartet wird. Grundvoraussetzung für diesen Ansatz des Monitorings ist eine im Vergleich zur Dosis-Wirkungs-Beziehung stärkere Blutkonzentration-Wirkungs-Beziehung des Arzneistoffs. Arzneimittel mit starker pharmakokinetischer (d.h. Dosis-Blutkonzentrations-)Variabilität bei gleichzeitig geringer pharmakodynamischer (d.h. Blutkonzentration-Wirkungs-)Variabilität sind daher interessant für das TDM. Sinnvoll eingesetzt werden kann das TDM jedoch nur, wenn die *inter*-individuelle pharmakokinetische Variablilität signifikant grösser ist als die *intra*-individuelle. Dies trifft auf Arzneimittel zu, bei denen eine gegebene Dosierung von einem Patienten zum anderen zu unterschiedlichen Blutkonzentrationen führt, während die Variabilität beim einzelnen Patienten begrenzt ist [2, 3]. Insbesondere Langzeitbehandlungen, bei denen sowohl der therapeutische Erfolg als auch das Nebenwirkungsprofil von der Plasmaexposition abhängt, können von dieser Art des Monitorings profitieren. Das TDM ist daher gängige Praxis für viele antiretrovirale Pharmaka, Antiepileptika und Immunsuppressiva [4].

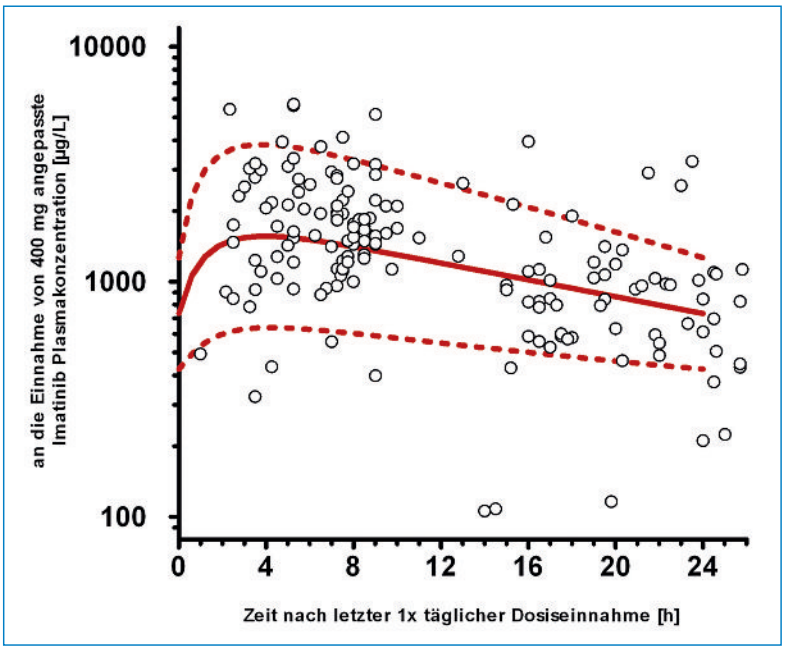

Abbildung 1
Gemessene Plasmakonzentrationen von Patienten nach der Einnahme von Imatinib, zusammen mit der Vorhersage für die erwarteten Mittelwerte der Population (durchgezogene Linie) und 90%igem Vorhersageintervall (gestrichelte Linien).

Imatinib: Kandidat für ein Routine-TDM?

Imatinib, die erste oral verfügbare und zielgerichtete Substanz gegen das konstitutiv aktive Onkoprotein BCR-ABL (bekannt als Ursache unkontrollierter myeloischer Proliferation), hat die Therapie und Prognose der Philadelphia-Chromosom-positiven (Ph+) CML entscheidend revolutioniert. Im Gegensatz zu seiner beeindruckenden zielgerichteten Pharmakodynamik zeigt sich seine Pharmakokinetik jedoch erheblich variabel. So führt die empfohlene Standard-Dosierung von 400 mg/Tag zu höchst unterschiedlichen Plasmaspiegeln von einem Patienten zum anderen, mit über 6fachen Konzentrationsunterschieden zu einem gegebenen Zeitpunkt (Abb. 1). Die *intra*-individuellen Schwankungen beschränken sich dagegen auf nur etwa 30% [5, 6].
Die starke *inter*-individuelle pharmakokinetische Variabilität ist hauptsächlich auf Unterschiede in Verteilung und Metabolismus des Arzneistoffs zurückzuführen. Absorption und renale Elimination spielen dagegen nur eine untergeordnete Rolle: Die orale Bioverfügbarkeit liegt bei ca. 98% und wird nur wenig von gleichzeitiger Nahrungsaufnahme beeinflusst, die Ausscheidung ist fast unabhängig von der Nierenfunktion (Abb. 2). Die Verteilung wird vorwiegend durch die Plasmaproteinkonzentration beeinflusst, da ca. 95% des Arzneistoffs an Plasmaproteine – hauptsächlich an Albumin

und alpha-1-saures Glykoprotein – gebunden vorliegen [7, 8]. Zusätzlich sind aktive Transportmechanismen sowohl für die Aufnahme ins Gewebe (über den humanen organischen Kationentransporter hOCT-1) als auch für den Efflux aus dem Gewebe und den Zellen (über das p-Glykoprotein [PGP]) verantwortlich [7, 9, 10]. Die Aktivität der beteiligten Transporter ist von genetischen Faktoren wie auch von bestimmten Ko-Medikationen abhängig.

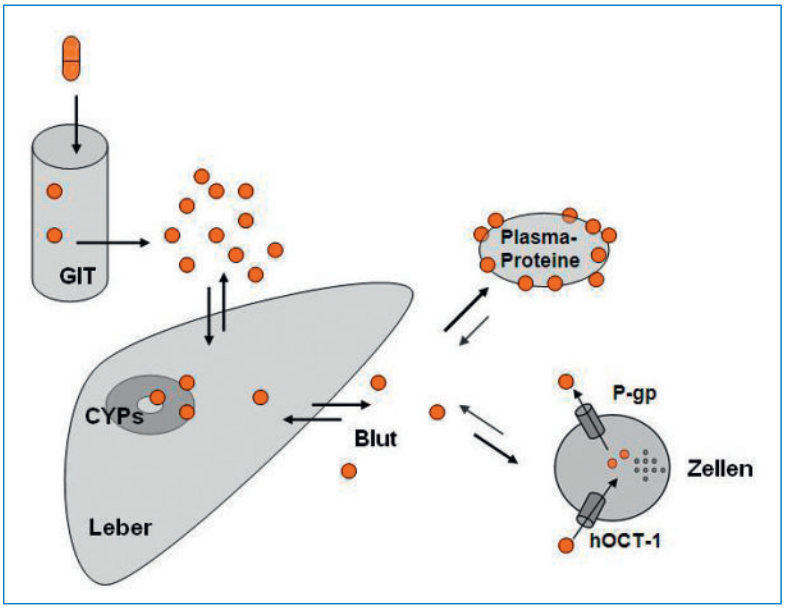

Abbildung 2
Ursachen der pharmakokinetischen Variabilität von Imatinib. Nach Aufnahme des Imatinibs aus dem Gastrointestinaltrakt *(GIT)* hängt die Blutkonzentration hauptsächlich vom Ausmass des Arzneistoffmetabolismus in der Leber über das Cytochrom-P450-System ab *(CYPs)* sowie von dem Ausmass der Bindung an Plasmaproteine und von der Aktivität von Medikamententransportern (*P-gp* P-Glykoprotein: verantwortlich für Medikamenten-Efflux; *hOCT-1* humaner Organischer Kationentransporter 1: verantwortlich für Medikamentenaufnahme in die Zellen, insbesondere in die weissen Blutzellen).

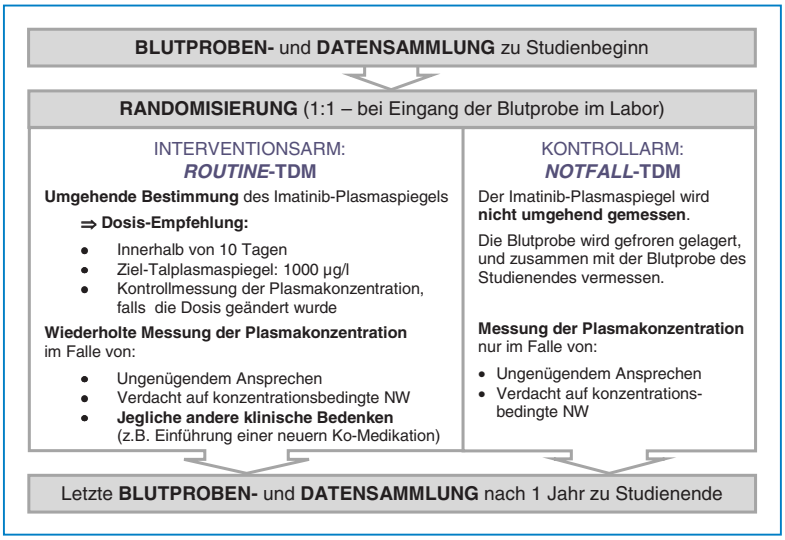

Abbildung 3
Design der Schweizer Studie zur Evaluierung des Konzentrationsmonitorings von Imatinib, welche zum Ziel hat, den klinischen Nutzen eines systematischen «Routine»-TDM zu evaluieren. Patienten werden mit dem Erhalt ihrer Blutprobe randomisiert und damit entweder einem *Routine*- oder einem *Notfall*-TDM für die Dauer eines Jahres zugeteilt. NW = Nebenwirkungen.

Der Metabolismus von Imatinib erfolgt im Wesentlichen über das Cytochrom-P450-3A4/5-System in der Leber, dessen Aktivität ebenfalls genetisch bedingt ist und auch von Umweltfaktoren, wie Nahrung und Ko-Medikation, beeinflusst wird. Dies wiederum bestimmt die Clearance des Arzneimittels und damit das Ausmass der Plasmaexposition. CYP3A4/5-Induktoren (wie z.B. Erythromycin, Azol-Antimykotika oder Grapefruitsaft) sollten daher bei CML-Patienten mit Vorsicht angewendet werden [7].
Letztlich stellt auch eine schlechte Compliance der regelmässigen Medikamenteneinnahme eine Quelle pharmakokinetischer Variabilität dar [13].

Derzeitiges Monitoring der Imatinib-Therapie und Ausblick

Derzeit besteht das Monitoring der Imatinib-Therapie – im Rahmen der CML-Behandlung – in der regelmässigen Messung des hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Ansprechens auf die Medikation (d.h. in der Überwachung der Leukozytenzahl, der Anzahl Ph+-Zellen und der *BCR-ABL*-mRNA-Transkripte) [11, 12]. Aufgrund seiner pharmakokinetischen Variabilität und den Ergebnissen mehrerer Beobachtungsstudien, welche eine starke Plasmakonzentration-Wirkungs-Beziehungen aufzeigen, wird zusätzlich auch die Überwachung der Plasmakonzentration von Imatinib immer häufiger empfohlen [13–16]. Eine signifikante Korrelation zwischen niedrigen Plasmaspiegeln und ungenügendem Therapieansprechen bzw. sehr hohen Plasmaspiegeln und verstärkten Toxizitätszeichen wurde beobachtet, und mehrere unabhängige Autoren ermittelten daraus einen optimalen Talspiegel (C_{min}) von ~1000 µg/l [14–16].
Aufgrund dieser Beobachtung bieten bereits mehrere europäische Labors (darunter auch das Labor der Klinischen Pharmakologie und Toxikologie des CHUV, Lausanne) die Plasmaspiegelbestimmung von Imatinib an. Die optimale Anwendung des TDM von Imatinib ist jedoch noch unklar:
Soll die Überprüfung des Plasmaspiegels – mit eventueller Dosisanpassung – nur im Einzelfall bei klinischen Problemen durchgeführt werden (z.B. bei ungenügendem Therapieansprechen oder Verdacht auf expositionsbedingte Nebenwirkungen), oder sollten *alle* CML-Patienten bereits von einem *präventiven* «Routine»-Monitoring profitieren? Dies würde bedeuten, einen therapeutischen Bereich für den Imatinib-Plasmaspiegel als Surrogat-Parameter für den klinischen Outcome von CML-Patienten zu verwenden.
Die Annahme scheint plausibel, dass eine erhöhte Blutkonzentration des Wirkstoffes zu einer quantitativ höheren Aufnahme in die Blutzellen, d.h. in die Zielzellen, führt. Ebenfalls kann man annehmen, dass die Zellkonzentration wiederum das Ausmass der Inhibition des Zielenzyms (BCR-ABL-Tyrosinkinase) bestimmt. Während solche pharmakolgischen Argumente («mechanistische Evidenz») und beobachtete Korrelationen mit dem klinischen Outcome («Parallelevidenz») bereits bestehen, bleibt noch die Frage nach der Kausalität

(«direkte Evidenz») zu klären, um von einer evidenzbasierten Anwendung des TDM von Imatinib zu sprechen. Ob die Anpassung des Imatinib-Plasmaspiegels die Krankheitsentwicklung und das Nebenwirkungsprofil der Medikation verbessern kann, muss daher in einer prospektiven Studie evaluiert werden.

Schweizer Studie zur Evaluierung des klinischen Nutzens des TDM von Imatinib

Um die Fragen nach der direkten Evidenz zu beantworten, hat die Abteilung der Klinischen Pharmakologie und Toxikologie des CHUV in Lausanne in Zusammenarbeit mit mehreren Schweizer Experten der Hämatologie eine randomisierte kontrolliere Studie initiiert (Abb. 3 📷). Das primäre Studienziel ist die Evaluierung, ob ein «Routine»-TDM (d.h. ein auch in Abwesenheit von klinischen Problemen durchgeführtes TDM) im Vergleich zu einem «Notfall»-TDM den klinischen Outcome von CML-Patienten verbessern kann.

Bei Patienten, die nach der Randomisierung der Routine-TDM-Gruppe zugeteilt werden, wird der Plasmaspiegel bei ihrer Studienaufnahme bestimmt und die Dosierung ggf. so angepasst, dass der empfohlene Tal-Plasmaspiegel von ca. 1000 µg/l erreicht wird. Diese Interventionsgruppe wird mit einer Kontrollgruppe verglichen, die weiterhin mit ihrer derzeitigen Dosierung, ohne eine präventive Dosisanpassung, behandelt wird. Ein «Notfall»-TDM wird jedoch auch bei dieser Patientengruppe im Falle von klinischen Problemen möglich sein. Diese Form des TDM wurde als Kontrolle gewählt, um die Behandlung der Schweizer CML-Patienten nach der derzeitigen «Best Current Practice» zu gewährleisten.

Ist Imatinib ein Kandidat für ein routinemässiges therapeutisches Drug-Monitoring?

Während die Plasmaspiegelmessungen in Lausanne stattfinden, werden die Patienten weiterhin von ihrem Hämatologen behandelt und müssen daher keinen anderen Arzt oder ein bestimmtes Studienzentrum aufsuchen. Alle CML-Patienten in chronischer oder akzelerierter Phase, die seit weniger als 5 Jahren mit Imatinib behandelt werden, können in die Studie für den Zeitraum von einem Jahr aufgenommen werden und sollten von ihrem Hämatologen zur Teilnahme eingeladen werden. Die Studie wurde im Juli 2009 im Kanton Waadt begonnen und ist seit Anfang 2010 auf alle Schweizer Kantone ausgeweitet. Informationen und Kontaktdaten sind auf der Internetseite der Klinischen Pharmakologie und Toxikologie des CHUV verfügbar (www.chuv.ch/pcl unter «research projects») oder direkt via www.imatinib-monitoring.ch.

Korrespondenz:
PD Dr. med. Thierry Buclin
Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV)
Hôpital Beaumont 6
CH-1011 Lausanne
thierry.buclin@chuv.ch

Empfohlene Literatur

– Glasziou P, Aronson J, Irwig L. Evidence-based medical monitoring: from principles to practice. Oxford: Blackwell/BMJI Books; 2008.
– Buclin T, Decosterd LA. Pharmakologie und Toxikologie: «Therapeutic Drug Monitoring» (TDM) – der Weg zu einer massgeschneiderten medikamentösen Behandlung. Schweiz Med Forum. 2005;5:1301–3.
– Widmer N, Decosterd LA, Csajka C, et al. Population pharmacokinetics of imatinib and the role of alpha-acid glycoprotein. Br J Clin Pharmacol. 2006;62:97–112.
– Gratwohl A, Chalandon Y, Heim D, et al. Behandlung der chronisch myeloischen Leukämie 2007 – Traitement de la leucémie myéloide chronique 2007. Schweiz Med Forum. 2007;7:934–49.
– Cortes JE, Egorin MJ, Guilhot F, Molimard M, Mahon FX. Pharmacokinetic/pharmacodynamic correlation and blood-level testing in imatinib therapy for chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2009.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

Therapeutisches Drug-Monitoring von Imatinib / Drug monitoring thérapeutique de l'imatinib

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

1 Glasziou P, Aronson J, Irwig L. Evidence-based medical monitoring**:** from principles to practice. Oxford: Blackwell/BMJI Books, 2008.

2 Buclin T, Decosterd LA. Pharmakologie und Toxikologie: «Therapeutic Drug Monitoring» (TDM) – der Weg zu einer massgeschneiderten medikamentösen Behandlung. Schweiz Med Forum. 2005;5:1301–3.

3 Widmer N, Csajka C, Werner D, Grouzmann E, Decosterd LA, Eap CB, et al. Suivi thérapeutique des médicaments (I). Les principes [Principles of therapeutic drug monitoring]. Rev Méd Suisse. 2008;4(165):1644–68.

4 Widmer N, Werner D, Grouzmann E, Eap CB, Marchetti O, Fayet A, et al. Suivi thérapeutique des médicaments (II). La pratique clinique [Therapeutic drug monitoring: clinical practice]. Revue médicale suisse 2008:4(165):1649–50, 1652–60.

5 Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. Blood. 2008;111:4022–8.

6 Widmer N, Decosterd LA, Csajka C, et al. Population pharmacokinetics of imatinib and the role of alpha-acid glycoprotein. Br J Clin Pharmacol. 2006;62:97–112.

7 Peng B, Lloyd P, Schran H. Clinical pharmacokinetics of imatinib. Clin Pharmacokinet. 2005;44:879–94.

8 Gambacorti-Passerini C, Zucchetti M, Russo D, et al. Alpha1 acid glycoprotein binds to imatinib (STI571) and substantially alters its pharmacokinetics in chronic myeloid leukemia patients. Clin Cancer Res. 2003;9:625–32.

9 Le CP, Kreuzer KA, Pursche S, et al. Pharmacokinetics and cellular uptake of imatinib and its main metabolite CGP74588. Cancer Chemother Pharmacol. 2004;53:313–23.

10 Wang L, Giannoudis A, Lane S, et al. Expression of the uptake drug transporter hOCT1 is an important clinical determinant of the response to imatinib in chronic myeloid leukemia. Clin Pharmacol Ther. 2008;83:258–64.

11 Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2006;108:1809–20.

12 Gratwohl A, Chalandon Y, Heim D, et al. Behandlung der chronisch myeloischen Leukämie 2007 - Traitement de la leucémie myéloide chronique 2007. Schweiz Med Forum. 2007;7:934–49.

13 Cortes JE, Egorin MJ, Guilhot F, Molimard M, Mahon FX. Pharmacokinetic/pharmacodynamic correlation and blood-level testing in imatinib therapy for chronic myeloid leukemia. Leukemia 2009

14 Picard S, Titier K, Etienne G, et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. Blood. 2007;109:3496–9.

15 Singh N, Kumar L, Meena R, Velpandian T. Drug monitoring of imatinib levels in patients undergoing therapy for chronic myeloid leukaemia: comparing plasma levels of responders and non-responders. Eur J Clin Pharmacol. 2009.

16 Widmer N, Decosterd LA, Leyvraz S, et al. Relationship of imatinib-free plasma levels and target genotype with efficacy and tolerability. Br J Cancer. 2008;98:1633–40.