

Koncentracija imatiniba v plazmi – nov laboratorijski podatek pri spremljanju zdravljenja slovenskih bolnikov s kronično mieloično levkemijo

Imatinib plasma concentration – a new laboratory parameter for monitoring the treatment of Slovenian patients with chronic myeloid leukemia

Jernej Mlakar,¹ Irena Preložnik Zupan,¹ Eva Kralj,² Jurij Trontelj,² Lara Lusa,³ Mateja Grat,⁴ Nataša Fikfak,⁵ Irena Umek-Bricman,⁶ Marija Čeh,⁷ Vlasta Petric,⁸ Tadej Pajic¹

¹ Klinični oddelek za hematologijo, SPS Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

² Katedra za biofarmacijo in farmakokinetiko, Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana

³ Inštitut za biostatistiko in medicinsko informatiko, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1104 Ljubljana

⁴ Interni oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova 5, 3000 Celje;

⁵ Oddelek za hematologijo in revmatologijo, Splošna bolnišnica dr. Franca Derganca Nova Gorica, Ul. padlih borcev 13, 5290 Šempeter pri Novi Gorici

⁶ Oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska 1, 2380 Slovenj Gradec

⁷ Interni oddelek, Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska cesta 1, 8000 Novo mesto

⁸ Interni oddelek, Splošna bolnišnica Murska Sobota, Ul. dr. Vrtnjaka 6, 9000 Murska Sobota

Izvleček

Izhodišča: V zadnjih desetih letih je imatinib (IM) močno izboljšal napoved izida bolezni pri bolnikih s kronično mieloično levkemijo (KML). Toda 30 % bolnikov še vedno ne doseže želenih ciljev zdravljenja ali pa se po določenem času od njih ponovno oddalji. V zadnjih treh letih v literaturi kot možni dejavnik uspešnosti oz. neuspešnost zdravljenja KML omenjajo koncentracijo IM v plazmi (KIP). Zato smo prvič v Sloveniji analizirali povezavo KIP z uspešnostjo zdravljenja KML in jo opredelili kot glavni molekularni odgovor (MMR) do 18. meseca zdravljenja.

Bolniki in metode: Vključili smo 75 bolnikov s KML, ki so se v proučevanem obdobju zdravili z IM in so imeli ob diagnozi kronično oziroma pospešeno obdobje KML. Vzorce krvi za določanje KIP smo pošiljali v referenčni laboratorij v Bordeauxu. Vzpostavili smo metodo določanja KIP v Sloveniji.

Rezultati: KIP pri bolnikih, ki so prejeli 400 mg IM ni bila statistično značilno povezana z doseganjem MMR do 18. meseca zdravljenja ($p = 0,30$). Starost in čas od predzadnjega odmerka IM nista bila statistično značilno povezana s plazemsko koncentracijo IM ($p = 0,47$ oz. $0,80$). Spol in odmerek sta bila statistično značilno povezana s koncentracijo (za oba $p < 0,01$).

Zaključki: Jasne povezave med KIP in doseganjem MMR do 18. meseca zdravljenja nismo do-

kazali. Menimo, da bi bilo določanje koncentracije smiselno pri bolnikih, ki ne dosegajo splošno sprejetih meril za uspešen potek zdravljenja, pri bolnikih, ki imajo močno izražene stranske učinke IM in pri bolnikih, ki ob jemanju IM prejemajo druga zdravila s klinično pomembnimi farmakokinetičnimi interakcijami.

Abstract

Background: In past ten years imatinib (IM) has greatly improved the prognosis of patients with chronic myeloid leukemia (CML). However, 30 % of patients still fail to achieve treatment goals or cannot maintain them later. In the last three years, Imatinib plasma concentration (IPC) has been mentioned as a possible influence on treatment success. Therefore, for the first time in Slovenia, we searched for possible connection between IPC and treatment success defined as a major molecular response (MMR) until 18 months of treatment.

Patients and methods: We included 75 patients with CML who had been receiving IM at that time of the study and were diagnosed in a chronic or accelerated phase of CML. Blood samples for IPC determination were sent to a reference laboratory in Bordeaux. We set up a method of IPC determination in Slovenia.

Results: Association between IPC and MMR achievement until 18 months of treatment was not statistically significant in patients receiving 400

**Korespondenca/
Correspondence:**

Jernej Mlakar
Klinični oddelek za
hematologijo
SPS Interna klinika
Univerzitetni klinični
center Ljubljana
Zaloška 7, 1525 Ljubljana
e-mail: jernej.mlakar1@
gmail.com
tel.: 01/5223562
fax: 01/5222722

Ključne besede:

kronična mieloična
levkemija, zdravljenje,
imatinib, koncentracija v
plazmi

Key words:

chronic myeloid
leukemia, treatment,
imatinib, plasma
concentration

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2011;
80: 163–70

Prispelo: 28. apr. 2010,
Sprejeto: 9. sept. 2010

mg of imatinib ($p = 0.30$). Age and time from the second to last dose of IM were not associated with IPC ($p = 0.47$ and 0.80 , respectively), while gender and dose were (p for both < 0.01).

Conclusions: There was no clear correlation between IPC and MMR achievement until 18

months of treatment. We conclude that IPC determination would be rational in patients who fail to meet the generally accepted criteria for treatment success, in patients who experience severe side effects of IM, or patients receiving drugs that cause a pharmacokinetic interference with IM.

Uvod in cilji raziskave

Kronična mieloična levkemija (KML) je neoplastična bolezen pluripotentne krvotvorne matične celice.¹ Ključna za nastanek KML je translokacija med kromosoma 9 in 22, $t(9;22)(q34;q11)$, njen rezultat pa je kromosom Philadelphia.² Nastane fuzijski gen BCR-ABL1, ki je odgovoren za sintezo proteina bcr-abl1. Ta ima lastnosti tirozin kinaze, ki s fosforilacijo aktivira znotrajcelične signalne poti in s tem sproži razmnoževanje matičnih celic, moti dozorevanje in preprečuje celično smrt.³ Zaradi vse boljšega poznavanja molekularnih poti pri KML je raziskovalcem uspelo razviti prvo tarčno zdravljenje v onkologiji, imatinib (IM), ki z vezavo na mesto za adenozintrifosfat (ATP) proteina bcr-abl1 zavre njegovo delovanje in tako preprečuje razrast rakavih celic.^{4–6}

V letu 2002 smo tudi v Sloveniji za zdravljenje KML začeli uporabljati IM, kar je močno izboljšalo napoved izida boleznih pri bolnikih s to boleznijo. Pred obdobjem IM smo bolnike zdravili z busulfanom, hidrokisuro in interferonom-alfa v kombinaciji s citarabinom, pri mlajših bolnikih v dobrem zdravstvenem stanju pa je bila možna tudi presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC).^{7,8,9} Kasneje so se pojavili novejši zaviralci tirozin kinaze, od katerih so v Sloveniji trenutno na voljo dasatinib, nilotinib in bosutinib (zadnji zaenkrat le v raziskovalne namene). Uporabljamo jih, kadar bolniki IM ne prenašajo zaradi neželenih učinkov, ob primarni neučinkovitosti IM ali izgubi učinkovitosti IM po predhodnem uspešnem zdravljenju.^{10–13} Leta 2006 je Bacarani s sodelavci pod okriljem Evropskega združenja za levkemijo (European LeukemiaNet) sestavil prva priporočila za zdravljenje KML in opredelil optimalen in suboptimalen odgovor na zdravljenje ter neuspešno zdravljenje KML.¹⁴ Priporočila so bila konec leta 2009

posodobljena. Po priporočilih začnemo bolnike v zgodnji kronični fazi KML zdraviti s 400 mg imatiniba na dan.¹⁵ 30 % bolnikom, ki se zdravijo z IM, ne uspe doseči meril optimalnega odgovora boleznih na IM ali pa doseženi odgovor kasneje izgubijo. Opisanih je več vzrokov in dejavnikov tveganja suboptimalnega in neuspešnega zdravljenja KML z IM: pojav novih mutacij, napredovalo obdobje boleznih ob diagnozi, visoka indeksa tveganja po Sokalu ali Hasfordu ob odkritju boleznih in vplivi na farmakokinetiko IM.¹⁶ Kot dejavnik uspešnosti oz. neuspešnosti zdravljenja vse večkrat omenjajo tudi koncentracijo IM v plazmi (KIP), ki pa še nima jasno postavljenega mesta v diagnostično-terapevtskem algoritmu.^{17,18} Zato smo se odločili za sistematično določanje KIP na vzorcu slovenskih bolnikov s KML, da bi preverili njeno povezavo z uspešnostjo zdravljenja, ki smo jo opredelili kot dosežek glavnega molekularnega odgovora (*angl.* major molecular response, MMR) v 18. mesecih od začetka zdravljenja z IM. Dosežek MMR do 18. meseca zdravljenja z IM je povezan z večjim odstotkom šestletnega preživetja brez napredovanja boleznih (98 % pri tistih, ki dosežejo MMR do 18. meseca, in 88 % pri tistih, ki ga ne).¹⁹ Raziskali smo tudi povezanost spola, starosti, odmerka in časa od predzadnjega odmerka IM do določanja KIP s KIP. Sočasno smo na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani (FFA UL) vzpostavili metodo določanja KIP za Slovenijo, saj je referenčni laboratorij v Bordeauxu pod sponzorstvom Evropskega združenja za levkemijo in podjetja Novartis našim bolnikom omogočal meritve KIP le do sredine leta 2010.

Bolniki in metode

Bolniki

Vključili smo bolnike, ki se zdravijo v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (UKC LJ), Splošni bolnišnici (SB) Celje, SB Novo mesto, SB Murska Sobota, SB Nova Gorica in SB Slovenj Gradec. Merila za vključitev v raziskavo so bila: kronično oziroma pospešeno obdobje KML ob diagnozi in zdravljenje z IM v času naše raziskave. Izključitvena merila so bila: blastna preobrazba KML ob diagnozi in trenutno zdravljenje KML z drugimi zdravili. Morebitno predhodno zdravljenje (citostatiki, interferon-alfa, PKMC) ni bilo merilo za izključitev. Merilom za vključitev v raziskavo je ustrezalo 91 bolnikov. Dve bolnici sta zavrnila sodelovanje. Naknadno smo izključili še 14 bolnikov, ki IM niso vzeli dogovorjenih 21 do 27 ur pred odvzemom krvi za določanje KIP.¹⁷ Pri vrednotenju rezultatov je tako sodelovalo 75 bolnikov. Pri preučevanju povezanosti med KIP in dosežkom MMR do 18. meseca zdravljenja z IM sta bila dodatni vključitveni merili zdravljenje z IM vsaj 18 mesecev in prejetje 400 mg IM v času raziska-

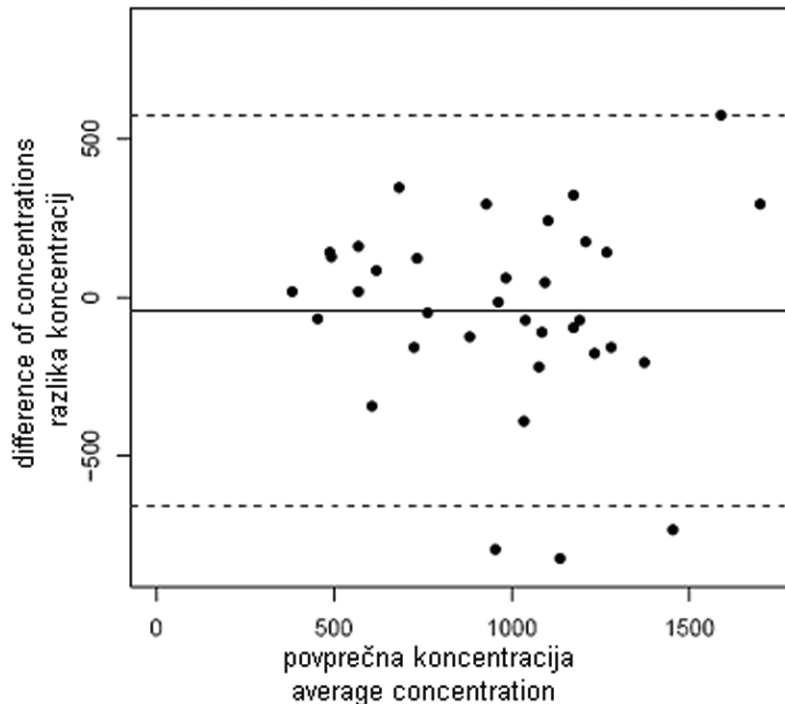
ve. Izključitveno merilo je bilo zdravljenje z IM manj kot 18 mesecev in prejetje drugačnega odmerka IM od 400 mg. Merila je izpolnjevalo 47 bolnikov. Ponovljivost določanja koncentracije IM v plazmi smo s ponovnim odvzemom krvi ocenjevali pri 35 naključno izbranih bolnikih, ki se zdravijo v UKC LJ in med odvzemoma krvi niso spremenili odmerka IM. Osnovne značilnosti 72 bolnikov, ki so IM prejeli vsaj 18 mesecev, so podane v Tabeli 1. V tabeli ni treh bolnikov, ki so v času raziskave prejeli 400 mg IM in se z IM še niso zdravili 18 mesecev, saj pri njih dosežka MMR ne moremo ocenjevati. Bolniki so prostovoljno sodelovanje v raziskavi potrdili s podpisom informiranega pristanka. Raziskava je bila odobrena s strani Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko.

Metode

Za potrebe določanja KIP smo bolnikom odvzeli 5 ml krvi v epruveto z litijevim heparinom, ki smo jo poslali v Laboratorij za klinično farmakologijo in toksikologijo Univerzitetnega kliničnega centra v Bordeauxu, kjer je analiza KIP potekala z me-

Tabela 1: Značilnosti 72 bolnikov, ki so se z imatinibom zdravili vsaj 18 mesecev. + MMR – dosežen glavni molekularni odgovor do 18. meseca zdravljenja z imatinibom; –MMR glavni molekularni odgovor ob 18. mesecu zdravljenja z imatinibom ni dosežen; št. – število; KIP – koncentracija imatiniba v plazmi; SD – standardni odklon; PKMC – presaditev krvotvornih matičnih celic; KML – kronična mieloična levkemija.

Lastnosti	MMR +	MMR -
Število bolnikov	48 /66,7/	24 /33,3/
Spol/Gender	moški (št., /%/)	28 /58,3/
	ženski (št., /%/)	20 /41,7/
Starost ob določanju KIP (leta, povprečje ± 2 SD)	53,8 ± 15,9	58,2 ± 13,9
Predhodno zdravljenje z interferonom-alfa (št., /%/)	7 /14,6/	5 /20,8/
Predhodna PKMC (št., /%/)	3 /6,3/	1 /4,2/
Faza KML ob diagnozi	zgodnja kronična (št., /%/)	46 /95,8/
	pospešena (število, /%/)	2 /4,2/
Odmerek imatiniba	200 mg (št., /%/)	0 /0,0/
	300 mg (št., /%/)	6 /12,5/
	400 mg (št., /%/)	35 /72,9/
	600 mg (št., /%/)	7 /14,6/
	800 mg (št., /%/)	0 /0,0/
		4 /16,7/



Slika 1: Altman-Blandov diagram meritev vrednosti KIP ob dveh različnih časih zdravljenja z IM. Polna črta prikazuje povprečno razliko med meritvami KIP, prekinjeni črti pa vrednost 2 standardnih odklonov od povprečja. Enote so v ng/ml.

todo tekočinske kromatografije s tandemsko masno spektrometrijo (LC-MS-MS).²⁰ Podoben postopek določanja KIP je bil vpeljan tudi na FFA UL. Z namenom ovrednotenja postopka določanja KIP na FFA UL smo iz Bordeauxa prejeli 11 kontrolnih vzorcev, ki pokrivajo celoten razpon KIP, in opravili analizo. Postopek določanja KIP v laboratoriju na FFA UL se od laboratorija v Bordeauxu razlikuje v uporabi etilendiaminotetraoetne kisline (EDTA) kot antikoagulant (namesto heparina) ter klozapina kot internega standarda (namesto z devterijem označenega imatiniba – imatiniba-d8).^{20,21} Za optimalni odgovor smo vzeli MMR do 18. meseca zdravljenja, ki je po definiciji ustrežal starejšim ali prenovljenim smernicam. Po starejših smernicah ustreza MMR zmanjšanju razmerja števila kopij komplementarne DNK genov BCR-ABL1 in ABL1, določenega s pomočjo reverzne kvantitativne verižne reakcije s polimerazo (RT-qPCR), za tri desetiške logaritme glede na standardno vrednost. Ta standardna vrednost je mediana razmerij med BCR-ABL1 in ABL1, dobljenih na vzorcu še nezdravljenih bolnikov v kroničnem obdobju KML.¹⁴ Po prenovljenih smernicah ustreza MMR zmanjšanju razmerja med BCR-ABL1 in ABL1 na 0,1 % mednarodne številčne skale.¹⁵

Podatke o razmerju smo dobili iz medicinske dokumentacije bolnikov.

Statistična analiza podatkov

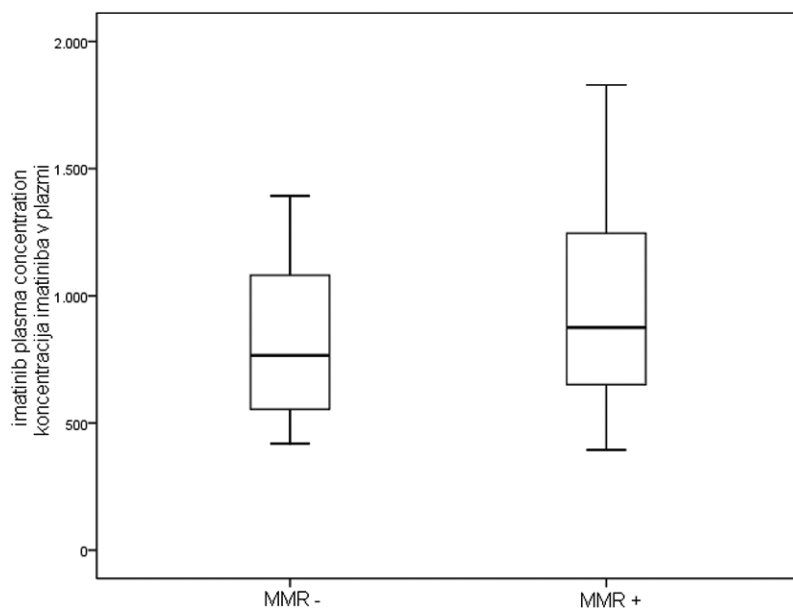
Za statistično analizo podatkov smo uporabili program SPSS Statistics 17.0[®]. Za izračun ponovljivosti določanja plazemske koncentracije IM smo uporabili postopek Blanda in Altmana in določali 95 odstotne meje skladnosti. S pomočjo multiple linearne regresije smo ugotavljali, ali obstaja povezanost med KIP in različnimi dejavniki (spol, starost, odmerek, čas od predzadnjega odmerka IM do določanja KIP). Za določanje deleža KIP, ki ga lahko pojasnimo s preiskovanimi spremenljivkami, smo izračunali popravljeni determinacijski koeficient (R^2). S pomočjo t-testa za dva neodvisna vzorca smo ugotavljali, ali obstaja povezanost med KIP in dosežkom MMR do 18. meseca zdravljenja.

Rezultati

KIP smo določili 75 bolnikom, od tega smo 41 bolnikom določanje ponovili v presledku enega do 6 mesecev (v povprečno 2,75 meseca). Povprečna vrednost KIP pri bolnikih, ki so prejeli 400 mg IM, je bila 860 ng/ml, standardni odklon (SD) 313 ng/ml in mediana 774 ng/ml, najnižja KIP je bila 383 ng/ml, najvišja pa 1829 ng/ml. Povprečna vrednost KIP pri bolnikih s 300 mg je bila 864 ng/ml, SD 301 ng/ml in mediana 819 ng/ml, najnižja vrednost KIP je bila 557 ng/ml, najvišja pa 1255 ng/ml. Povprečna koncentracija pri bolnikih s 600 mg je bila 1347 ng/ml, SD 428 ng/ml in mediana 1333 ng/ml, najnižja vrednost KIP je bila 709 ng/ml, najvišja pa 1898 ng/ml.

Razliko med vrednostma KIP pri prvi in drugi meritvi smo izračunali pri 35 bolnikih. Povprečna razlika med določitvijo prve in druge KIP je bila 41 ng/ml, SD 308 ng/ml in mediana 16 ng/ml. Največja absolutna razlika med vrednostma KIP pri prvi in drugi meritvi je bila 825 ng/ml. 95-odstotne meje skladnosti so bile med -657 ng/ml in 574 ng/ml (Slika 1).

V analizo povezanosti med vrednostjo KIP in starostjo, spolom, odmerkom IM in



Slika 2: Kvartilni diagram prikazuje razporeditev koncentracije imatiniba v plazmi pri 35 bolnikih, ki so glavni molekularni odgovor (MMR-) do 18. meseca zdravljenja z imatinibom dosegli (MMR+) in pri 12 bolnikih, ki MMR do 18. meseca zdravljenja niso dosegli (- MMR-). Vsi bolniki so prejeli 400 mg imatiniba. Enote so v ng/ml. Prečna črta v vsakem okvirju prikazuje mediano, spodnji rob prvi kvartil, zgornji rob tretji kvartil, kljuki pa najmanjšo in največjo vrednost.

časom od predzadnjega odmerka IM do določanja vrednosti KIP je bilo vključenih vseh 75 bolnikov. Starost in čas od predzadnjega odmerka nista imela statistično značilnega vpliva na koncentracijo ($p = 0,47$ za starost, $p = 0,80$ za čas od predzadnjega odmerka). Statistično značilen vpliv sta imela spol in odmerek (pri obeh vrednost $p < 0,01$). Povprečen prirastek koncentracije čez celoten razpon odmerkov je bil 127 ng/ml za vsakih 100 mg povečanja odmerka. Ženske so imele povprečno za 274 ng/ml višjo koncentracijo IM kot moški. S temi spremenljivkami smo uspeli pojasniti 30,2 % variabilnosti vrednost KIP.

V analizo povezave med vrednostjo KIP in dosežkom MMR do 18. meseca zdravljenja je bilo vključenih 47 bolnikov, ki so v času študije prejeli 400 mg IM (Tabela 1). Razlika ni bila statistično značilna ($p = 0,30$)

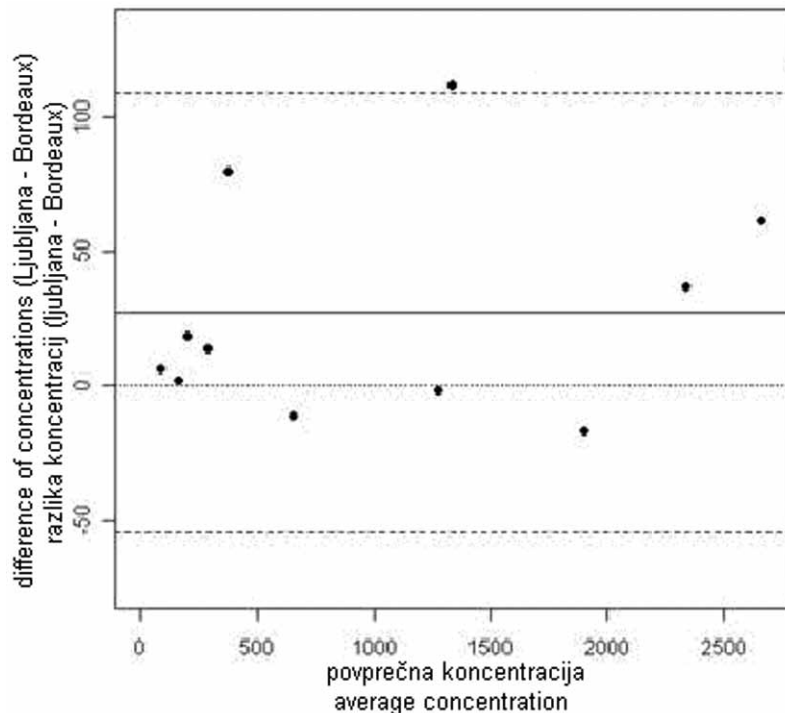
Povprečna razlika med meritvama KIP v Bordeauxu in na FFA UL je 27 ng/ml, standardni odklon razlike med meritvama KIP je bil 41 ng/ml. 95 % meje skladnosti so bile 27 ± 82 ng/ml. Altman-Blandov graf ni pokazal sistematičnih napak v meritvah (Slika 3).

Razpravljanje

IM ima zelo ugodne farmakokinetične značilnosti. Hitro se absorbira iz prebavil in ima skoraj popolno biološko razpoložljivost. Razpolovni čas KIP je 18 ur, kar omogoča

odmerjanje enkrat na dan, poleg tega pa dovoljuje tudi razmeroma enostavno ambulantno določanje vrednosti KIP.²² Kljub temu KIP še nima svojega mesta v spremljanju zdravljenja bolnika s KML. Ponovljivost določanja vrednosti KIP je sicer zadovoljiva (Slika 1), a težavo pri uveljavitvi preiskave predstavljajo velike razlike KIP med bolniki, ki prejema enak odmerek zdravila. Možni vzroki za to bi lahko bili: slabo sodelovanje bolnika pri določanju vrednosti KIP, variabilnost aktivnosti encimov iz skupine citokromov P450 (predvsem CYP3A4) in variabilnost koncentracije kislega glikoproteina-alfa 1 v plazmi.^{22,23,24} Značilnosti bolnika, kot so spol, starost, telesna masa in površina telesa, naj bi imeli po nekaterih dosedanjih raziskavah majhen vpliv, po nekaterih pa sploh nobenega.^{18,25} Povprečna vrednost KIP v naši raziskavi, ki znaša 864 ng/ml pri bolnikih, ki prejema 400 mg IM, je nižja kot v večini drugih raziskav, a ne v vseh.^{17,18,26} Zdravil in prehrane, ki so pomembni induktorji ali inhibitorji jetrnih encimov, bolniki, vključeni v raziskavo, niso prejeli niti ob odvzemu krvi za določanje KIP niti v prvih 18 mesecih zdravljenja z IM, kar smo preverili s pomočjo medicinske dokumentacije.^{22,27} To in pa dobra ponovljivost določanja KIP pri istem bolniku ublaži vpliv dejstva, da smo vrednost KIP določali ob različnih časovnih intervalih od začetka zdravljenja z IM in da je nismo določali ob začetku zdravljenja KML z IM.

Pri raziskovanju povezave med KIP in spolom, starostjo, časom od predzadnjega odmerka IM do določanja KIP ter velikostjo odmerka sta se kot pomembna dejavnika izkazala spol in odmerek, starost in čas od predzadnjega odmerka pa ne. Povezave s časom od zadnjega odmerka IM nismo raziskovali, ker je bila dovoljena časovna razdalja od zadnjega odmerka IM do določanja KIP v naši raziskavi postavljena na 21–27 ur. Ta časovni razpon naj ne bi imel pomembnega vpliva na KIP.^{17,22} Vpliva časa od predzadnjega odmerka na KIP do zdaj še nismo preučili. Potrdili smo, da časa od predzadnjega odmerka IM pri določanju KIP ni potrebno nadzorovati. Izkazalo se je, da na KIP pomembno vpliva spol. Možna razlaga je, da imajo ženske v povprečju manjšo tele-



Slika 3: Altman-Blandov diagram meritev koncentracij imatiniba v plazmi na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani in v referenčnem laboratoriju v Bordeauxu. Neprekinjena črta prikazuje povprečno razliko med meritvama. Prekinjeni črti prikazujeta območje dveh standardnih odklonov od povprečja. Enote so v ng/ml.

sno maso kot moški.¹⁸ Toda po drugi strani je pri ženskah aktivnost CYP3A4 večja.²⁸ Zanimivo je, da se do zdaj ženski spol ni izkazal kot pomemben samostojni napovedni dejavnik pri zdravljenju KML z IM, čeprav vpliv spola na napoved izida bolezni verjetno še ni bil dovolj natančno opredeljen.^{29,30} Povezavo med velikostjo odmerka IM in KIP smo pričakovali. Za vsakih 100 mg povečanja odmerka se KIP poviša za 127 ng/ml. S približno takšno spremembo KIP lahko torej računamo pri spreminjanju odmerka IM. Predpostavljali smo, da sta odmerek in KIP linearno povezana, vendar je možno, da povezanost ni linearna preko celotnega razpona odmerkov. Zaradi velikosti vzorca v naši raziskavi nismo preučevali, ali morda obstaja med njima nelinearna povezanost.

Pri tolmačenju povezanosti KIP z dosežkom MMR do 18. meseca zdravljenja moramo upoštevati, da se je z IM v preteklosti zdravilo 20 bolnikov, ki bi merilom vključitve sicer ustrezali, a IM v času raziskave niso več prejeli zaradi neučinkovitosti, stranskih učinkov ali pa so zaradi KML umrli. Gre za bolnike, ki MMR do 18. meseca niso dosegli. Dodatnih 14 bolnikov, ki so bili sicer vključeni v raziskavo, a izključeni iz analize povezanosti med KIP in uspešnostjo zdravljenja, je zaradi neučinkovitosti 400

mg IM prejelo odmerke, višje od 400 mg.¹⁵ Bolniki, ki so bili vključeni v analizo povezanosti KIP z doseganjem MMR do 18. meseca zdravljenja, imajo torej boljše rezultate zdravljenja, kot tisti, ki v to analizo niso bili vključeni. Morda bi ob vključitvi teh bolnikov nastala statistično značilna razlika, ki so jo v nekaterih raziskavah dokazali.^{16,17} Na podlagi raziskav so priporočili vzdrževanje vrednosti KIP nad 1000 ng/ml, ki naj bi bila značilno povezana z dosežkom MMR do 18. meseca zdravljenja in popolnim citogenetskim odgovorom do 12. meseca zdravljenja.^{17,18} Vendar pa je takšen zaključek prezgoden, saj mnogo bolnikov doseže optimalen odgovor pri KIP pod 1000 ng/ml, mnogo bolnikov pa kljub KIP nad 1000 ng/ml ne doseže ciljev zdravljenja. Pri odločanju so še vedno pomembne klinične značilnosti.²⁴

Rezultati določanja KIP na istih vzorcih v Ljubljani in Bordeauxu so v veliki meri skladni (Slika 3). Uporaba EDTA in klozapina kot internega standarda po naših dosedanjih analizah ne zmanjšata kakovosti pridobljenih podatkov, kar smo tudi pokazali z visoko točnostjo meritev zunanjih kontrolnih vzorcev, ki je presegala zahtevano točnost s strani centra v Bordeauxu.

Potrebne bodo nadaljnje raziskave o vplivih na vrednost KIP in več prospektivnih študij glede povezanosti KIP s pokazatelji optimalnega odgovora. Glede na naše rezultate in na podatke iz literature menimo, da je določanje KIP smiselno predvsem pri bolnikih, ki ne dosegajo meril uspešnosti zdravljenja, pri bolnikih, pri katerih se pojavijo stranski učinki, ki otežujejo redno jemanje IM, in pri bolnikih, pri katerih sumimo na pojav interakcije IM z zdravili, ki jih zaradi njihove pomembnosti težko zamenjamo z drugimi.

Na vidiku je tudi določanje koncentracije IM v celicah. Koncentracija IM v celicah bi se lahko izkazala za klinično pomembnejšo od KIP. Poda namreč koncentracijo zdravila *in situ*, ki je odvisna tudi od aktivnosti prenašalnih proteinov na celični membrani. Transport IM v celico in iz celice je namreč posredovan s pomočjo ATP in ne vpliva na vrednost KIP.³¹⁻³³

Literatura

- Fialkow PJ, Jacobson RJ, Papayannopoulou T. Chronic myelocytic leukemia: clonal origin in a stem cell common to the granulocyte, erythrocyte, platelet and monocyte/macrophage. *Am J Med* 1977; 63: 125–30.
- Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 341: 164–72.
- Lugo TG, Pendergast AM, Muller AJ, Witte ON. Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. *Science* 1990; 247: 1079–82.
- Buchdunger E, Zimmermann J, Mett H, Meyer T, Müller M, Druker BJ, et al. Inhibition of the Abl protein-tyrosine kinase in vitro and in vivo by a 2-phenylaminopyrimidine derivative. *Cancer Res* 1996; 56: 100–4.
- Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 1996; 2: 561–6.
- Schwartz R. A molecular star in the wars against cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 462–3.
- O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348: 994–1004.
- Doti CA, Bullorsky EO. Hematopoietic stem cell transplantation in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Leuk Lymphoma* 2009; 50 Suppl 2: 27–31.
- Olsson-Strömberg U, Simonsson B, Ahlgren T. Comparison of busulphan, hydroxyurea and allogeneic bone marrow transplantation (BMT) in chronic myeloid leukaemia: BMT prolongs survival. *Hematol J* 2004; 5: 462–6.
- Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2006; 354: 2531–41.
- Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, Lipton JH, Apperley JF, Druker BJ, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007; 109: 2303–9.
- Hochhaus A, Baccarani M, Deininger M, Apperley JF, Lipton JH, Goldberg SL, et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia* 2008; 22: 1200–6.
- Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhalla K, O'Brien S, Wassmann B, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med* 2006; 354: 2542–51.
- Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, 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.
- Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of the European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6041–51.
- Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2408–17.
- Picard S, Titier K, Etienne G, Teilhet E, Ducint D, Bernard MA, 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.
- Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Riviere GJ, Krahnke T, 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.
- Hughes T, Hochhaus A, Branford S. Reduction of BCR-ABL transcript levels at 6, 12, and 18 months correlates with long-term outcomes on imatinib (IM) at 72 mo: an analysis from the international randomized study of interferon versus STI571 (IRIS) in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia (CML-CP). *Blood* 2008; 112: 129–30.
- Titier K, Picard S, Ducint D, Teilhet E, Moore N, Berthaud P, et al. Quantification of imatinib in human plasma by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Ther Drug Monit* 2005; 27: 634–40.
- Bowen RA, Hortin GL, Csako G, Otañez OH, Remaley AT. Impact of blood collection devices on clinical chemistry assays. *Clin Biochem* 2010; 43: 4–25.
- Peng B, Lloyd P, Schran H. Clinical pharmacokinetics of imatinib. *Clin Pharmacokinet* 2005; 444: 879–94.
- Gambacorti-Passerini C, Barni R, le Coutre P, Zucchetti M, Cabrita G, Cleris L, et al. Role of alpha1 acid glycoprotein in the in vivo resistance of human BCRABL(+) leukemic cells to the abl inhibitor STI571. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1641–50.
- Cortes JE, Egorin MJ, Guilhot F, Molimard M, Mahon F-X. Pharmacokinetic/pharmacodynamic correlation and blood-level testing in imatinib therapy for chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009; 23: 1537–44.
- Peng B, Hayes M, Resta D, Racine-Poon A, Druker BJ, Talpaz M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imatinib in a phase I trial with chronic myeloid leukemia patients. *J Clin Oncol* 2004; 22: 935–42.
- Li-Wan-Po A, Farndon A, Craddock C, Griffiths M. Integrating pharmacogenetics and therapeutic drug monitoring: optimal dosing of imatinib as a case-example. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 369–74.
- Smith P, Bullock JM, Booker BM, Haas CE, Berenson CS, Jusko WJ. The influence of St John's wort on the pharmacokinetics and protein binding of imatinib mesylate. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 1508–14.
- Waxman DJ, Holloway MG. Sex differences in the expression of hepatic drug metabolizing enzymes. *Mol Pharmacol* 2009; 76: 215–28.
- Marin D, Marktel S, Bua M, Szydlo RM, Franceschino A, Nathan I, et al. Prognostic factors for pa-

- tients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase treated with imatinib mesylate after failure of interferon alfa. *Leukemia* 2003; 17: 1448–53.
30. Hernandez-Boluda JC, Cervantes F. Prognostic factors in chronic myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009; 22: 343–53.
 31. Thomas J, Wang L, Clark RE, Pirmohamed M. Active transport of imatinib into and out of cells: implications for drug resistance. *Blood* 2004; 104: 3739–45.
 32. White DL, Saunders VA, Dang P, Engler J, Venables A, Zrim S, et al. Most CML patients who have a suboptimal response to imatinib have low OCT-1 activity: higher doses of imatinib may overcome the negative impact of low OCT-1 activity. *Blood* 2007; 110: 4064–72.
 33. Dulucq S, Bouchet S, Turcq B, Lippert E, Etienne G, Reiffers J, et al. Multidrug resistance gene (MDR1) polymorphisms are associated with major molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2008; 112: 2024–7.