

Farmaci antitumorali nei pazienti oncologici dializzati: ruolo del farmacologo clinico

Gianluigi Lunardi
UOC Oncologia Medica
Osp. Sacro Cuore Don Calabria
Negrar

Farmacologia Clinica

- Disciplina di frontiera tra clinica e laboratorio
- Ha un ruolo fondamentale nella Ricerca Clinico Sperimentale
- Studia i vari effetti dei farmaci sull'uomo
 - Farmacocinetica
 - Farmacodinamica
 - Farmacogenetica

Farmacocinetica

- Assorbimento, Distribuzione, Metabolismo
Escrezione (ADME) dei farmaci

Applicazioni

- Biofarmaceutica
- Interazioni cinetiche tra farmaci, cibo/farmaci
- Monitoraggio Terapeutico di Farmaci (TDM)
- ADME in popolazioni differenti
 - Funzionalità epatica
 - Funzionalità renale
 - Polimorfismi genetici
 - Etnia

Studio della Farmacocinetica in pazienti emodializzati

Ruolo del Farmacologo Clinico

- Studiare la teoria
- Definire attentamente tutti i dettagli tecnici
- Mettere in pratica

La teoria

- Valutazione della via di somministrazione
- Valutazione dei parametri farmacocinetici
 - Metabolismo ed Escrezione
 - Clearance
 - $T_{1/2}$ di eliminazione
 - Volume di distribuzione
 - Legame proteico
 - Presenza di metaboliti attivi
- Problemi connessi all'insufficienza renale
- Problemi connessi alla mancata escrezione
- Presenza di dati di farmacocinetica in letteratura
- Presenza di metodiche di analisi descritte in letteratura

Definire attentamente tutti i dettagli tecnici

- Disegno
 - Quando eseguire lo studio
 - Quando somministrare il farmaco rispetto all'emodialisi
 - Quando eseguire i prelievi
 - Come eseguire i prelievi
 - Come trattare il campione
 - Come conservare il campione

Definire attentamente tutti i dettagli tecnici

- Decidere quale metodica utilizzare per il dosaggio del farmaco
 - Sensibilità
 - Economicità
 - Commerciabilità
 - Si (Kit, consumabili, ecc.)
 - No.....è possibile costruirselo?
 - Disponibilità della strumentazione
 - Presente nella propria struttura lavorativa
 - Presente in una struttura lavorativa "conosciuta"
 - Presente in una struttura lavorativa "non conosciuta"

La pratica

- Logistica dei prelievi
- Raccolta/trattamento/conservazione dei campioni
- Analisi strumentale dei campioni
- Valutazione dei parametri farmacocinetici
- Analisi e Confronto dei dati farmacocinetici
 - Intradialisi
 - Intraciclo
 - Con una popolazione campione
 - Con i dati di popolazione presenti in letteratura

La pratica

- Descrizione ai clinici dei dati ottenuti
- Discussione con i clinici dei dati ottenuti
- Produzione di un lavoro scientifico
 - Stesura
 - Sottomissione
 - Revisione

Esempio 1: Temsirolimus

- Farmaco mTOR inibitore utilizzato nel carcinoma renale
- Somministrato per via endovenosa
- Metabolizzato a livello epatico
- Sirolimus come metabolita attivo
- Non dati presenti in letteratura su pazienti in emodialisi
- Dosaggio su sangue intero con metodica HPLC/MS

Temsirolimus in Patients With Renal Cancer on Hemodialysis

TO THE EDITOR: In a recent correspondence, Brugarolas et al¹ reported a case of a man affected by renal cell carcinoma (RCC) treated with oral sirolimus. The authors found that oral sirolimus achieved trough levels comparable with those found after the administration of temsirolimus, and that sirolimus treatment was associated with a marked decrease in the rate of tumor progression.

Moreover, the lack of available information about temsirolimus pharmacokinetics in patients on hemodialysis (HD) induced Brugarolas et al to suggest that “because temsirolimus is typically dosed weekly, the effects of hemodialysis on circulating drug levels are likely to be more profound with temsirolimus than for oral sirolimus, which is administered daily.” Intravenous temsirolimus, a novel inhibitor of mammalian target of rapamycin, is approved for the treatment of advanced RCC. The principal metabolite of temsirolimus in humans is sirolimus, which also displays mammalian target of rapamycin inhibitory activity. Clinically relevant

Table 1. Pharmacokinetic Parameters of Tem and Sir

Parameter	Tem						Sir							
	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hour)	t _{1/2elim} (hour)	AUC _{0-∞} (ng × hour/mL)	CL (L/hour)	Vd _{ss} (L)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hour)	t _{1/2elim} (hour)	AUC _{0-∞} (ng × hour/mL)	CL (L/hour)	Vd _{ss} (L)	AUC _{sum} (ng × hour/mL)	AUC _{ratio} (Sir/Tem)
Mean	425	0.5	28.2	1,917	13.0	235	76	2.5	53.2	4,955	5.6	293	6,872	2.6
Standard deviation	21		3.5	55	0.4	16	23		1.5	2,277	2.6	140	2,222	1.3

Abbreviations: Tem, temsirolimus; Sir, sirolimus; C_{max}, the peak observed concentration; t_{max}, the time to C_{max}; t_{1/2}, terminal half-life; AUC, area under the concentration versus time curve from 0 to infinity; CL, total body clearance; Vd_{ss}, steady-state volume of distribution; AUC_{sum}, the algebraic sum of temsirolimus and sirolimus; AUC_{ratio}, AUCs the uncorrected ratio of sirolimus to temsirolimus AUCs.

Gianluigi Lunardi and Maria Ornella Vannozzi
National Institute for Cancer Research, Genova, Italy

Andrea Armirotti
Advanced Biotechnology Center, Genova and Center of Excellence for Biomedical Research, University of Genova, Italy

Maurizio Nicodemo and Marco Venturini
Sacro Cuore Don Calabria Hospital- Negrar, Verona, Italy

Lucia Cavallini
Socio-Sanitary Local Unity 22 – Bussolengo, Verona, Italy

Case Series

Comparison of Temsirolimus Pharmacokinetics in Patients With Renal Cell Carcinoma Not Receiving Dialysis and Those Receiving Hemodialysis: A Case Series

Gianluigi Lunardi, PhD¹; Andrea Armirotti, PhD²; Maurizio Nicodemo, MD³; Lucia Cavallini, MD⁴; Gianluca Damonte, PhD²; Maria O. Vannozzi, PhD¹; and Marco Venturini, MD³

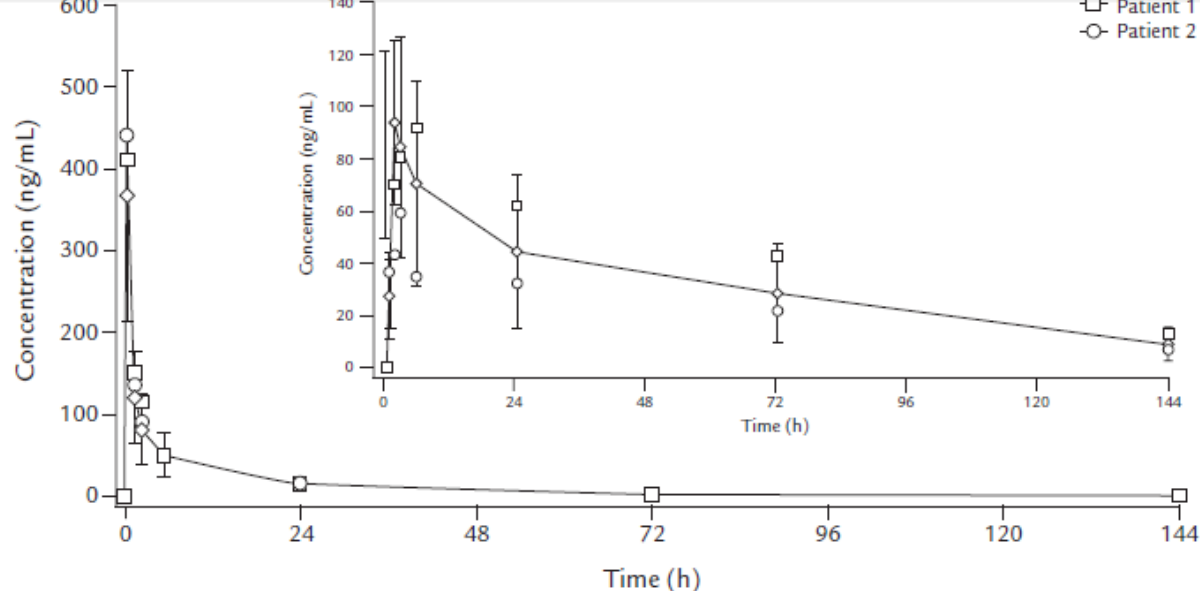


Figure. Blood concentration-versus-time curves of (A) temsirolimus and (B) sirolimus in patients not receiving dialysis (n = 11) and patients receiving hemodialysis (n = 2). Diamonds are the mean (SD) of patients not receiving dialysis.

Table II. Pharmacokinetic parameters of temsirolimus and its metabolite, sirolimus, after administration of 25-mg intravenous infusion of temsirolimus in patients with renal cell cancer not receiving dialysis and those receiving hemodialysis (HD). Data of patients not receiving dialysis are expressed as mean (SD).

	Temsirolimus						Sirolimus							
	C _{max} , ng/mL	T _{max} , h	t _{1/2} , h	AUC _{0-∞} , ng · h/mL	CL, L/h	Vd _{ss} , L	C _{max} , ng/mL	T _{max} , h	t _{1/2} , h	AUC _{0-∞} , ng · h/mL	CL, L/h	Vd _{ss} , L	AUC Ratio	AUC Sum
Patients not receiving dialysis (n = 11)	366 (153)	1.5 (0)	25.1 (5.5)	1752 (760)	17.8 (9.7)	301 (178)	101 (36)	1.9 (0.5)	65.5 (40.0)	5602 (2764)	5.9 (3.5)	265 (148)	3.5 (1.8)	7354 (3300)
Patients receiving HD (n = 2)														
P1	439	1.5	30.7	1878	13.3	246	92	2.5	52.1	6565	3.8	194	3.5	8443
P2	409	1.5	25.7	1956	12.8	224	59	2.5	54.3	3345	7.5	393	1.7	5301

CL = total body clearance; Vd_{ss} = volume of distribution at steady state; AUC ratio = the ratio of sirolimus to temsirolimus AUCs; AUC sum = the algebraic sum of temsirolimus and sirolimus AUCs; P1 = patient 1; P2 = patient 2.

Esempio 2: Trastuzumab

- Anticorpo monoclonale umanizzato per il trattamento di tumori HER-2 positivi
- Somministrato per via endovenosa
- Destino metabolico simile alle IgG umane
- Non dati presenti in letteratura (escluso un report con soli dati clinici)
- Dosaggio su siero con metodica immunoenzimatica (ELISA)
- Non metodiche commercialmente disponibili per il dosaggio

NOTE

Trastuzumab quantification in serum: a new, rapid, robust ELISA assay based on a mimetic peptide that specifically recognizes trastuzumab

Barbara Cardinali • Gianluigi Lunardi • Enrico Millo • Andrea Armirotti •
Gianluca Damonte • Aldo Profumo • Stefania Gori • Giuseppina Iacono • Alessia Levaggi •
Lucia Del Mastro

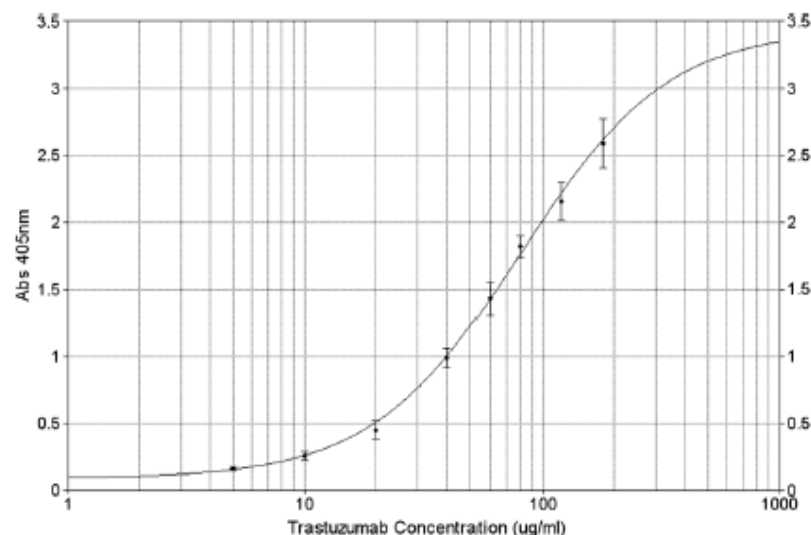
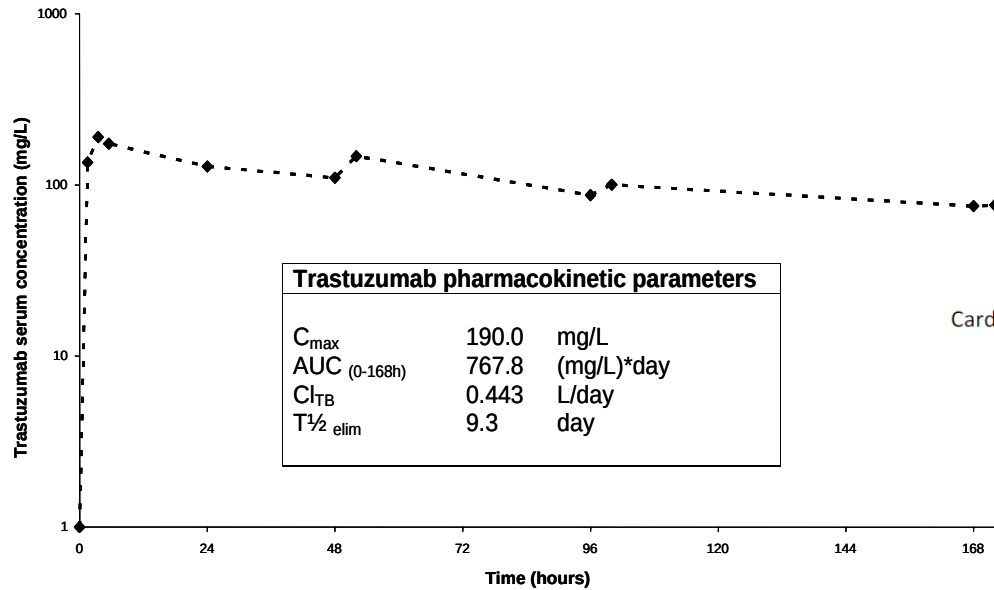


Fig. 1 Calibration curve obtained from the mean values (*bars* show standard deviation) of eight independent experiments. The fitting was performed with a four-parameter logistic equation $y = a + b/(1 + (x/c)^d)$

Fig.1A

Trastuzumab pharmacokinetics at first cycle in dialyzed patient



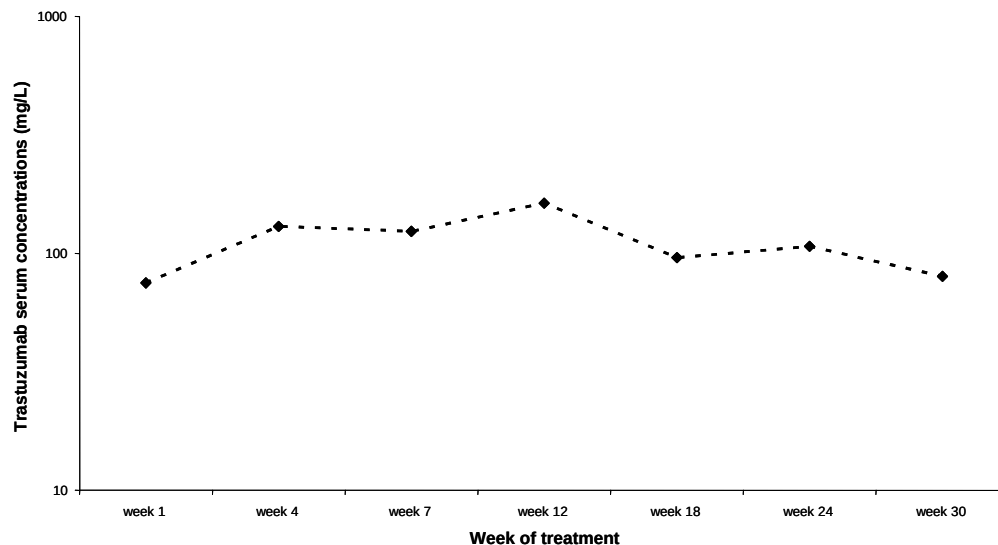
Pharmacokinetics of trastuzumab in haemodialysis

Stefania Gori¹, Jennifer Foglietta², Gianluigi Lunardi¹, Alessandro Inno¹, Barbara Cardinali³, Enrico Millo^{4,5}, Lucia Del Mastro³, Emidio Giovanni Nunzi⁶, Lucio Crinò².

Farmacocinetica del
Trastuzumab valutata al
primo ciclo di
chemioterapia

Fig.1B

Trastuzumab serum trough concentrations in dialyzed patient



Successivamente valutati
i livelli di valle fino al
raggiungimento dello
steady state

Esempio 3: Oxaliplatino

- Farmaco derivato del platino utilizzato in diversi setting terapeutici
- Piccola molecola eliminata per via renale
- Riportati 3 “Case report” in letteratura in pazienti asiatici
- Valutazione del Platino (Pt) su plasma e su ultrafiltrato
- Metodo di spettroscopia atomica

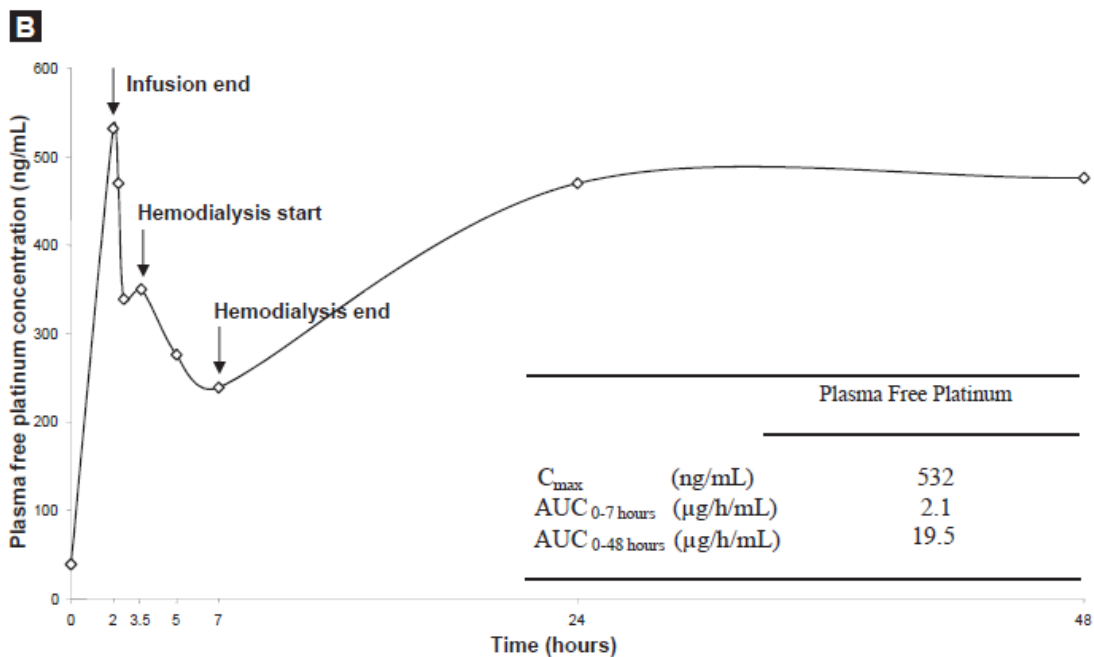
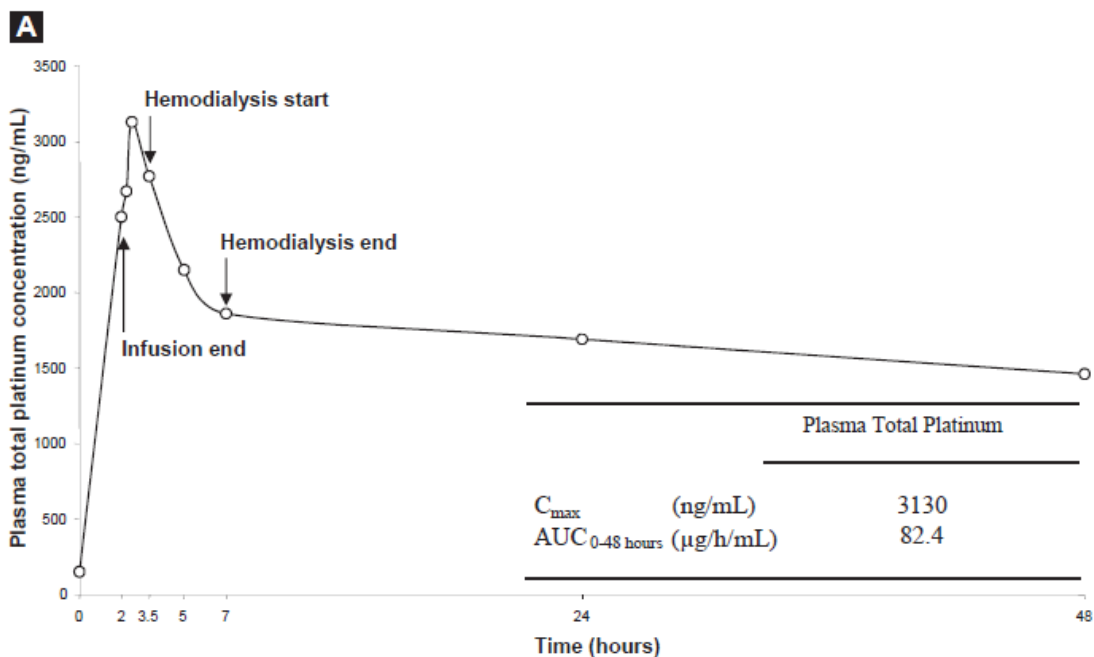
Pharmacokinetics of Oxaliplatin in a Hemodialyzed Patient: Chemotherapy Dose Adjustment and Timing of Dialysis

Stefania Gori,¹ Gianluigi Lunardi,¹ Alessandro Inno,¹ Roberto Magarotto,¹ Simona Duranti,¹ Michele Giovanni Messa,² Claudio Mucchino,³ Massimo Cirillo¹

Clinical Practice Points

- There are no data on the optimal dose adjustment of oxaliplatin and timing of dialysis session when treating colorectal cancer patients who require hemodialysis.
- We report pharmacokinetics of oxaliplatin in a colorectal cancer patient who received the FLOX (5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin) regimen while hemodialysis-dependent. Oxaliplatin was administered with a dose reduction of 50% and a dialysis session was started 1.5 hours after the end of the oxaliplatin infusion. With these measures we observed a clinically meaningful exposure to the drug with no relevant toxicity and no need for dose delays.
- Based on our data, for colorectal cancer patients who are hemodialysis-dependent we suggest a 50% reduction of biweekly oxaliplatin, keeping the standard 2-week interval between infusions and performing a dialysis session on the same day of the oxaliplatin administration.

Figure 1 (A) Plasma Total Platinum Concentration Time Curve, and (B) Plasma Free Platinum Concentration Time Curve



**Cinetica valutata al
secondo ciclo di
chemioterapia**

Confronto con la letteratura disponibile

Table 1 Summary of Data Reported in the Case Reports

	Katsumata et al, 2008 ³	Watayo et al, 2010 ⁴	Horimatsu et al, 2011 ⁵	Our Patient
Sex	Male	Male	Male	Male
Age, Years	65	58	50	55
Treatment	mFOLFOX6	mFOLFOX6	mFOLFOX6	FLOX
Oxaliplatin Body Surface Area Adjusted Dose, mg/m ²	40	40-50	60-85	42.5
Total Dose, mg	68	68-85	—	85
Hemodialysis Start Time	30 Minutes after infusion	Immediately after infusion	Immediately after infusion	1.5 Hours after infusion
Hemodialysis Duration	3 Hours	4 Hours	4 Hours	3.5 Hours
Blood Flow Rate, mL/min	200	200	200	220
Number of Platinum Pharmacokinetics	1	3	3	1
Free Platinum C _{max} , µg/mL (Adjusted Dose, mg/m ²)	0.42 (40)	0.27 (40) 0.22 (40) 0.39 (50)	0.50 (60) 0.60 (70) 0.86 (85)	0.53 (42.5)
Free Platinum AUC _{0-48 Hours} , µg/h/mL (Adjusted Dose, mg/m ²)	Not evaluated	15.6 (40) 12.5 (40) 21.5 (50)	17.6 (60) 23.6 (70) 32.6 (85)	19.5 (42.5)

Abbreviations: AUC = area under the curve; C_{max} = maximum concentration; mFOLFOX6 = Modified FOLFOX6.

Confronto con dati di pazienti non dializzati

Table 2 Platinum Pharmacokinetic Data in Patients With Normal Renal Function and in the Hemodialyzed Patient		
Parameter	Free Platinum, %	
	Control Subjects, Mean (SD) [Range], (n = 6)	Hemodialyzed Patient
$C_{\max}$, $\mu\text{g/mL}$	1.0 (0.4) [0.5-1.4]	0.5
$\text{AUC}_{0-7 \text{ Hours}}$, $\mu\text{g/h/mL}$	2.6 (0.9) [1.5-3.6]	2.1

Abbreviations: AUC = area under the curve; $C_{\max}$ = maximum concentration.

Le grandi domande sono
cambiate

grazie

Cos'è un coraggio
e un coraggio?