

Fakta om imatinibresistens

Utebliven effekt inte detsamma som resistens

Sedan sju år behandlas patienter med cancersjukdomen kronisk myeloisk leukemi, KML, framgångsrikt med tyrosinkinashämmaren Glivec (imatinib). De flesta patienter uppnår så kallad komplett cytogenetisk respons, vilket är behandlingens viktigaste mål. Det innebär att man inte längre kan spåra några cancersjuka celler i benmärgen.

Glivec är det första läkemedlet i sitt slag och angriper specifikt cancercellerna, till skillnad från andra cancerbehandlingar.

Om effekten ej blir fullgod, sviktar eller uteblir

Hos ett fåtal patienter har behandlingen med Glivec inte förväntad effekt – i Sverige kan det handla om ett 20-tal personer om året. En låg koncentration av läkemedlet i patientens blod har visat sig vara kopplat till sämre behandlingseffekt (*Larsson R. et al. Blood 2008; 111: 4022–4028.*). Detta kan i sin tur ha flera orsaker. För varje patient utreds vad som ligger bakom, och ofta kan behandlingen efter ytterligare åtgärder ge önskat resultat.

I de få fall där behandlingen med Glivec inte ger önskad effekt utreder man först ett antal faktorer.

- Ändrad **dos** kan behövas för att få effekt
- Man säkerställer att patienten tar sin medicin enligt ordination (**följsamhet**)
- Upptaget av läkemedlet kan påverkas av annan medicin eller föda (**interaktioner**)

Dos

Patienten får inte optimal dos av Glivec. Glivec är i dag godkänt för doser på 400 - 800 mg per dag, beroende på vilken fas av sjukdomen patienten befinner sig i. En justering av dosen kan innebära att patienten återfår full effekt av behandlingen.

Följsamhet

Bristande följsamhet till behandlingen, alltså att patienterna inte tar sitt läkemedel enligt ordination, förekommer även vid behandling av svåra tillstånd som cancer. Bristande följsamhet kan inte bara leda till att sjukdomen får nytt spelrum, det påverkar också möjligheterna till effektiv behandling framöver.

Socialstyrelsen konstaterar att "följsamheten till läkemedelsbehandling är överraskande låg, även bland cancerpatienter (...). Trots att det är ett hot mot patientsäkerheten diskuteras problemet sällan och bredare åtgärder för att motverka fenomenet saknas. Mot bakgrund av de ofta minutiösa överväganden som ligger bakom terapirekommendationer behöver motsvarande kraft läggas på information till och dialog med patienterna kring vikten av följsamhet till ordinerad läkemedelsbehandling".

Källa: Cancervården i Sverige. Kvalitet, struktur och aktuella utmaningar, Socialstyrelsen, april 2007.

En undersökning kring läkemedelsföljsamhet genomförd av med dr Chris Bingefors vid Uppsala universitet visar att cirka hälften (51 procent) någon gång glömt ta sin medicin medan 20 procent på egen hand ändrat dosen. Nästan var fjärde patient (23 procent) har valt att avsluta en behandling på egen hand.

Bristande följsamhet är en reell riskfaktor ifall ett läkemedel (likt Glivec) har god effekt – patienten uppfattar sig som frisk och tror att behandlingen är överflödig.

Interaktioner

För vissa patienter kan kombinationen av Glivec och ett annat läkemedel eller något födoämne innebära att Glivec inte fungerar som förväntat.

Medel mot epilepsi kan t ex öka nedbrytningen av Glivec så att läkemedelskoncentrationen i serum halveras. Vanlig grapefruktjuice innehåller ett enzym som kan minska nedbrytningen av Glivec och flera andra läkemedel.

Resistens

Resistens talar man om först när ovanstående faktorer uteslutits som orsaker till att behandlingen inte fungerat. Det handlar om ett fåtal patienter med kronisk myeloisk leukemi.

Primär resistens är när patienten inte svarar på Glivec med *hematologisk respons* efter högst tre månader eller *cytogenesisk respons* efter högst sex månader.

Sekundär resistens innebär att patienten först svarat på behandlingen med komplett hematologisk eller cytogenetisk respons men sedan sviktar och får återfall i sin sjukdom.

Resistens uppstår hos ett fåtal patienter med kronisk myeloisk leukemi, varje år 2-4 personer per 100 Glivecbehandlade.

Tasigna (nilotinib)

För att även dessa patienter ska kunna behandlas har forskarna vid Novartis utvecklat läkemedlet Tasigna (nilotinib) – en andra generationens tyrosinkinashämmare. Tasigna bygger på erfarenheter från utvecklingen av Glivec. Tasigna godkändes i november 2007 av det europeiska läkemedelsverket EMEA. Godkännandet bygger på en studie med 320 patienter med sjukdomen i kronisk fas som inte tålde eller inte längre fick någon effekt av Glivec. Tasigna visade sig minska eller helt stoppa den sjukliga processen bakom KML hos hälften av patienterna.

Tasigna bedöms vara 20 till 30 gånger kraftfullare än Glivec eftersom det binder ännu effektivare till Bcr-Abl, inklusive de flesta muterade former av enzymet som kan orsaka resistens mot Glivec. Laboratoriestudier vid bland annat Dana-Farber Cancer Institute i Boston har visat att Tasigna är aktivt mot icke-mutant Bcr-Abl och även mot 32 av de 33 muterade former av Bcr-Abl som främst förknippas med olika grader av resistens mot imatinib. Totalt finns nu över 50 olika mutationer beskrivna

Kontaktuppgifter

För mer information, kontakta:

Bengt Gustavsson, medicinsk chef Norden, Novartis Onkologi

Mobil 0708-89 33 97

bengt.gustavsson@novartis.com