

Pemetrexed (pemetrexát) – antifolátové cytostatikum na liečbu malígneho mezoteliómu pleury a nemalobunkového karcinómu pľúc

doc. PharmDr. Juraj Sýkora, CSc.

Katedra lekárenstva, Fakulta zdravotníckych špecializačných štúdií, Slovenská zdravotnícka univerzita a Národný onkologický ústav, Bratislava

Pemetrexed je antifolátové cytostatikum (antagonista kyseliny listovej, ktorý inhibuje tymidylátsyntetázu (TS), dihydrofolátreduktázu (DHFR) a glycinamidribonukleotidformyltransferázu (GARFT) a blokuje tak na folátoch závislú biosyntézu tymidínu a purínových nukleotidov. Pemetrexed je indikovaný u pacientov s nerezekovateľným malígnym mezoteliómom pleury, a to v kombinácii s cisplatinou u pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie, v monoterapii na liečbu v druhej línii s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc okrem prevažne skvamóznej bunkovej histológie, v prvej línii v kombinácii s cisplatinou na liečbu pacientov s neoperovateľným, lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc okrem prevažne skvamóznej bunkovej histológie, ktorí sa predtým nepodrobili chemoterapeutickej liečbe tohto stavu.

Kľúčové slová: pemetrexed, antifolát, malígný mezotelióm pleury, nemalobunkový karcinóm pľúc.

Pemetrexed - antifolate cytostatic drug for treatment of malignant pleural mesothelioma and non-small cell lung cancer

Pemetrexed, a pyrriol (2,3-d) pyrimidine antifolate, is unique among the folate antagonists in that it is a powerful inhibitor of not only thymidylate synthase (TS) but also dihydrofolate reductase (DHFR) and the purine synthetic enzyme, glycinamide ribonucleotide formyltransferase (GARFT). Pemetrexed is indicated in combination with cisplatin for the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma whose disease is unresectable or who are otherwise not candidates for curative surgery. Pemetrexed is indicated in combination with cisplatin therapy for the initial treatment of patients with locally advanced or metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer, for the maintenance treatment of patients with locally advanced or metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer whose disease has not progressed after four cycles of platinum-based first-line chemotherapy and as a single-agent for the treatment of patients with locally advanced or metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer after prior chemotherapy.

Key words: pemetrexed, pyrimidine antifolate, malignant pleural mesothelioma, non-small cell lung cancer.

Onkológia (Bratisl.), 2009; roč. 4 (4): 246–248

Úvod

Lieky, ktoré ovplyvňujú na folátoch (na kyseline listovej (folovej) a jej derivátoch) závislé reakcie, majú už dlhodobú históriu v liečbe rakoviny. Farmakologicky sa zaraďujú do skupiny antimetabolitov – antagonistov kyseliny listovej a sú tiež označované ako antifoláty. Používajú sa na liečbu viacerých hematologických malignít a solídnych nádorov. Cytotoxický účinok týchto látok je založený na inhibícii špecifických na folátoch dependentných enzýmov podieľajúcich sa na syntéze DNK. Medzi antagonistov kyseliny listovej (antifoláty) patrí už v klinickej praxi nepoužívaný aminopterín a stále významný metotrexát, medzi antagonistov pyrimidínových báz patrí napríklad 5-fluorouracil a novšie liečivá ako kapecitabín (perorálny prodrug fluorouracilu). Metotrexát, analóg kyseliny listovej, je silným inhibítorom dihydrofolát reduktázy (DHFR). Fluorouracil, pyrimidínový analóg, inhibuje tymidylát syntetázu (TS). Pemetrexed je jedinečný tým, že inhibuje

najmenej tri dôležité enzýmy začlenené do metabolismu folátov a syntézy DNK (1, 2, 3, 4).

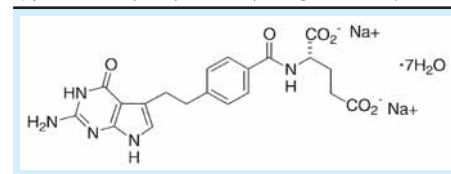
Mechanizmus účinku

Pemetrexed, menej často označovaný ako pemetrexát (5), je antifolátové cytostatikum pôsobiace na viaceré enzymatické systémy. Pôsobí narušením rozhodujúcich metabolických procesov závislých na folátoch, ktoré sú nevyhnutné pre replikáciu buniek. Štúdie *in vitro* ukázali, že pemetrexed sa správa ako antifolát pôsobiaci na viaceré enzymatické systémy tým, že inhibuje tymidylátsyntetázu (TS), dihydrofolátreduktázu (DHFR) a glycinamidribonukleotidformyltransferázu (GARFT), ktoré sú kľúčovými enzýmami závislými na foláte pre de novo biosyntézu tymidínu a purínových nukleotidov. Pemetrexed je transportovaný do buniek redukovaným folátovým nosičom aj membránovým folátovým väzbovým proteínovým transportným systémom. V bunke je pemetrexed rýchlo a efektívne zmenený na polyglutamátové formy enzýmom

folylpolyglutamátsyntetázou. Polyglutamátové formy sa zdržujú v bunkách a sú ešte účinnejšie inhibítory TS a GARFT. Polyglutamácia je proces závislý na čase a koncentrácii, ku ktorému dochádza v nádorových bunkách a v menšej miere v normálnych tkanivách. Polyglutamátové metabolity majú zvýšený intracelulárny polčas, čoho výsledkom je prolongovaný účinok lieku v malígnych bunkách (2, 3, 4, 6, 7).

Štruktúra a chemický názov podľa IUPAC (8)

Obrázok 1. Pemetrexed (pemetrexát). Heptahydrát disodnej soli kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutamovej.



Terapeutické indikácie

Malígný mezotelióm pleury: pemetrexed v kombinácii s cisplatinou je indikovaný na liečbu pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie s neresekovateľným malígnym mezoteliómom pleury.

Nemalobunkový karcinóm pľúc: pemetrexed v kombinácii s cisplatinou je indikovaný ako liečba prvej línie pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc okrem prevažne skvamóznej bunkovej histológie.

Pemetrexed je indikovaný v monoterapii na liečbu druhej línie pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc okrem prevažne skvamóznej bunkovej histológie (2, 3, 6, 7, 8).

Terapeutické indikácie v Slovenskej republike

20. septembra 2004 vydala Európska komisia povolenie na uvedenie lieku Alimta plc ifo (prášok na infúzny koncentrát) 1 x 100 mg a 1 x 500 mg na trh platné v celej Európskej únii spoločnosti Eli Lilly Nederland BV, Holandské kráľovstvo (6, 7). Pemetrexed (pemetrexát), ATC kód: L01BA04, je v Slovenskej republike hrađený z verejného zdravotného poistenia ako prípravok Alimta® plc ifo (prášok na infúzny koncentrát) 1 x 500 mg (9).

Podľa Opatrenia Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky, ktorým sa vydáva *Zoznam liečiv a liekov plne uhrádzaných alebo čiastočne uhrádzaných na základe verejného zdravotného poistenia* s účinnosťou od 1. 7. 2009 (9), sa môže hrađená liečba prípravkom Alimta indikovať u pacientov:

- s neresekovateľným malígnym mezoteliómom pleury, a to v kombinácii s cisplatinou u pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie,
- v monoterapii na liečbu v druhej línii s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc okrem prevažne skvamóznej bunkovej histológie,
- v prvej línii v kombinácii s cisplatinou na liečbu pacientov s neoperovateľným, lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc okrem prevažne skvamóznej bunkovej histológie, ktorí sa predtým nepodrobili chemoterapeutickej liečbe tohto stavu.

Liek môže prepisovať lekár, ktorý poskytuje zdravotnú starostlivosť v špecializačnom odbore klinická onkológia alebo v špecializačnom odbore radiačná onkológia alebo v subšpecializačnom odbore pediatrika hematológia a onkológia (9).

Hrađená liečba sa môže indikovať v Národnom onkologickom ústave Bratislava, v Onkologickom ústave sv. Alžbety s. r. o., vo Východoslovenskom onkologickom ústave, a. s., Košice, na onkologickom

oddelení Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica, na onko-pneumologickom oddelení Fakultnej nemocnice s poliklinikou Bratislava Nemocnica Ružinov, v Špecializovanej nemocnici sv. Svorada Zobor, n. o., Nitra (9).

Hrađená liečba podlieha predchádzajúcemu schváleniu revíznym lekárom na základe predloženého protokolu o začatí a kontrole liečby podľa vzoru č. 3: Protokol o začatí a kontrole liečby karcinómu pľúc uvedeného v Časti J „VZORY PROTOKOLOV O ZAČATÍ A KONTROLE LIEČBY“ (9).

Liek Alimta® plc ifo (prášok na infúzny koncentrát) 1 x 500 mg je v spôsobe úhrady lieku a (Liek podaný pri poskytovaní ambulatnej starostlivosti v ambulancii lekára, pri lekárskej službe prvej pomoci a rýchlej zdravotnej pomoci ako súčasť zdravotného výkonu. Vykazuje sa zdravotnej poisťovni poistenca na osobitnom zúčtovacom doklade). Maximálna úhrada zdravotnou poisťovňou za jedno balenie lieku v eurách je 1503,02 EUR (9). Návrh Opatrenia MZ SR, ktorým sa vydáva *Zoznam liečiv a liekov plne uhrádzaných alebo čiastočne uhrádzaných na základe verejného zdravotného poistenia* s účinnosťou od 1. 10. 2009 predpokladá zníženie maximálnej úhrady zdravotnou poisťovňou za jedno balenie lieku v eurách na 1 338,56 EUR (10), t. j. takmer o 11 %.

Farmakokinetika

Farmakokinetické vlastnosti pemetrexedu po podaní lieku v monoterapii boli hodnotené u 426 pacientov s rozličnými malígnymi solídnymi tumormi v dávkach od 0,2 do 838 mg/m² podaných v infúzii po dobu 10 minút. Distribučný objem pemetrexedu v ustálenom stave je 9 l/m². Štúdie *in vitro* ukazujú, že približne 81 % pemetrexedu sa viaže na plazmatické proteíny. Táto väzba nebola výrazne ovplyvnená rôznymi stupňami renálneho poškodenia. Pemetrexed sa podrobuje v obmedzenej miere pečenejovému metabolizmu. Pemetrexed je primárne eliminovaný močom, pričom 70 % až 90 % dávky sa vylúči močom v nezmenenej forme v priebehu prvých 24 hodín od podania. Celkový systémový klírens pemetrexedu je 91,8 ml/min a eliminačný polčas plazmy je 3,5 hodín u pacientov s normálnou obličkovou funkciou (klírens kreatinínu 90 ml/min). Variabilita v klírense medzi pacientmi je mierna, a to 19,3 %. Celková systémová expozícia pemetrexedu (AUC) a maximálna plazmatická koncentrácia sa proporcionálne zvyšujú s dávkou. Farmakokinetika pemetrexedu je rovnaká aj po viacerých liečebných cykloch.

Farmakokinetické vlastnosti pemetrexedu nie sú ovplyvnené súčasným podávaním cisplatinou. Suplementácia perorálnou kyselinou listovou a intramuskulárnym vitamínom B12 neovplyvňujú farmakokinetiku pemetrexedu (6, 8).

Dávkovanie a spôsob podávania

Pemetrexed v kombinácii s cisplatinou

Odporúčaná dávka pemetrexedu je 500 mg/m² telesného povrchu (BSA) podávaná ako intravenózna infúzia po dobu 10 minút v prvý deň každého 21-dňového cyklu. Odporúčaná dávka cisplatinu je 75 mg/m² BSA, podávaná infúziou po dobu 2 hodín približne 30 minút po ukončení infúzie s pemetrexedom v prvý deň každého 21-dňového cyklu. Pacientom musí byť podaná primeraná antiemetická liečba a primeraná hydratácia pred podaním cisplatinu, a/alebo aj po jej podaní.

Pemetrexed v monoterapii

U pacientov liečených pre nemalobunkový karcinóm pľúc po predchádzajúcej chemoterapii je odporúčaná dávka pemetrexedu 500 mg/m² BSA podávaná ako intravenózna infúzia po dobu 10 minút v prvý deň každého 21-dňového cyklu.

Režim premedikácie

Na zníženie výskytu a závažnosti kožných reakcií sa podá kortikosteroid deň pred podaním pemetrexedu, v deň podania a deň po podaní pemetrexedu. Kortikosteroid by mal byť ekvivalentom 4 mg dexametazónu perorálne podávaného dvakrát denne.

Na zníženie toxicity musia pacienti liečení pemetrexedom dostávať tiež vitamínovú suplementáciu. Pacienti musia denne užívať perorálne kyselinu listovú alebo multivitamíny obsahujúce kyselinu listovú (od 350 do 1 000 mikrogramov). Aspoň päť dávok kyseliny listovej musí byť podaných počas 7 dní pred prvou dávkou pemetrexedu a dávkovanie musí pokračovať v priebehu celej liečby a ďalších 21 dní po poslednej dávke pemetrexedu. Pacienti musia tiež dostať intramuskulárnu injekciu vitamínu B₁₂ (1 000 mikrogramov) v týždni pred prvou dávkou pemetrexedu a potom jedenkrát každé 3 cykly. Nasledujúce injekcie s vitamínom B₁₂ sa môžu podávať v rovnaký deň ako pemetrexed (2, 6, 8).

Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok. Dojčenie musí byť počas liečby pemetrexedom prerušené. Súbežná vakcinácia proti žltej zimnici (6, 7, 8)

Nežiaduce účinky

Nasledujúce veľmi časté ($\geq 1/10$) alebo časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) nežiaduce reakcie boli

hlásené u pacientov v klinických skúšaních s pemetrexedom:

Ochorenia krvi a lymfatického systému: veľmi časté – pokles neutrofilov/granulocytov, pokles leukocytov, pokles hemoglobínu, pokles trombocytov.

Ochorenia oka: časté – konjunktivitída.

Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu: veľmi časté – hnačka, vracanie, stomatitída/faryngitída, nauzea, anorexia, zápcha; časté – dyspepsia.

Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania: veľmi časté – únava.

Poruchy metabolizmu a výživy: časté – dehydratácia.

Poruchy nervového systému: veľmi časté – neuropatia – senzorická; časté – porucha chuti.

Poruchy obličiek a močovej sústavy: veľmi časté – vzostup kreatinínu, znížený klírens kreatinínu.

Poruchy kože a podkožného tkaniva: veľmi časté – vyrážka, alopecia (6, 7, 8).

Liekové a iné interakcie

Pemetrexed sa vylučuje v nezmenenej forme hlavne obličkami, a to tubulárnou sekréciou a v menšom množstve glomerulárnou filtráciou. Súbežné podávanie nefrotoxických liekov (napr. aminoglykozidy, kľučkové diuretiká, zlúčeniny platiny, cyklosporín) môže viesť k oneskorenému klírensu pemetrexedu. Táto kombinácia sa musí používať s opatrnosťou. Ak je to nevyhnutné, musí byť klírens kreatinínu prísne monitorovaný.

Súbežné podávanie látok, ktoré sa vylučujú taktiež tubulárnou sekréciou (napr. probenecid, penicilín) môže viesť k oneskoreniu klírensu pemetrexedu. V prípade kombinovaného podania týchto liekov a pemetrexedu je nutné postupovať s opatrnosťou. V prípade potreby musí byť klírens kreatinínu starostlivo monitorovaný.

U pacientov s normálnymi renálnymi funkciami (klírens kreatinínu ≥ 80 ml/min) môžu vysoké dávky nesteroidových antiflogistík (NSA, ako je ibuprofén > 1600 mg/deň) a vysokodávkovaná kyselina acetylsalicylová ($\geq 1,3$ g denne) znížiť elimináciu a následne zvýšiť výskyt nežiaducich účinkov pemetrexedu. Preto sa pri súbežnom podávaní vyšších dávok NSA alebo vysokodávkovanej kyseliny acetylsalicylovej s pemetrexedom u pacientov s normálnymi renálnymi funkciami (klírens kreatinínu ≥ 80 ml/min) musí postupovať s opatrnosťou.

Pacienti s miernou až stredne závažnou renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu 45 – 79 ml/min) sa musia vyvarovať súbežného podávania pemetrexedu s NSA (napr. ibuprofén)

alebo vysokodávkovanou kyselinou acetylsalicylovou 2 dni pred, v deň a 2 dni po podaní pemetrexedu. Vzhľadom na nedostatok dát ohľadom potenciálnej interakcie s NSA s dlhšími polčasmi, ako sú piroxikam alebo rofekoxib, je potrebné vyvarovať sa súbežného podávania s pemetrexedom najmenej 5 dní pred, v deň a najmenej 2 dni po podaní pemetrexedu.

Pemetrexed prechádza obmedzeným pečňovým metabolizmom. Výsledky z *in vitro* štúdií s ľudskými pečňovými mikrozómami ukázali, že sa nedá predpokladať, že pemetrexed spôsobuje klinicky významnú inhibíciu metabolického klírensu liekov metabolizovaných CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, a CYP1A2.

Interakcie bežné u všetkých cytotoxických liekov

Vzhľadom na zvýšené riziko trombózy u pacientov s rakovinou je použitie antikoagulačnej liečby časté. Vysoká intraindividuálna variabilita stavu koagulácie počas choroby a možnosť interakcie medzi perorálnymi antikoagulanciami a protinádorovou chemoterapiou vyžaduje zvýšenú frekvenciu monitorovania INR (*International Normalised Ratio*), pokiaľ sa lekár rozhodne liečiť pacienta perorálnymi antikoagulanciami.

Kontraindikované súbežné podávanie

Vakcína proti žltej zimnici: riziko fatálnej generalizovanej postvákinačnej reakcie.

Neodporúčené súbežné podávanie

Živé oslabené vakcíny (okrem žltej zimnice, v tomto prípade je súbežné podávanie kontraindikované): riziko systémovej reakcie s možným fatálnym koncom. Riziko je zvýšené u jedincov, ktorí už majú pokles imunity spôsobený základným ochorením. Je potrebné použiť inaktivovanú vakcínu, pokiaľ je k dispozícii (poliomyelitída) (6, 7, 8).

Gravidita a laktácia

Neexistujú údaje o použití pemetrexedu u tehotných žien, avšak je podozrenie, že pemetrexed, tak ako iné antimetabolity, pravdepodobne spôsobuje závažné vrodené chyby, keď je použitý počas tehotenstva. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu. Pemetrexed sa nesmie používať v tehotenstve, pokiaľ to nie je nevyhnutné a po starostlivom zvážení potrieb liečby u matky a rizika pre plod. Ženy v plodnom veku musia v priebehu liečby pemetrexedom používať účinnú antikoncepciu. Pemetrexed môže mať geneticky škodlivý účinok. Pohlavne zrelým mužom sa neodporúča splodiť dieťa

počas liečby a do 6 mesiacov od ukončenia liečby. Odporúča sa používanie antikoncepčných metód alebo abstinencia. Vzhľadom na možnosť ireverzibilnej infertility spôsobenej liečbou pemetrexedom sa mužom odporúča, aby vyhľadali konzultáciu o možnosti trvalého uchovania spermii pred začiatkom liečby.

Nie je známe, či sa pemetrexed vylučuje do ľudského materského mlieka a nežiaduce reakcie na dojčené dieťa sa nedajú vylúčiť. Dojčenie musí byť počas liečby pemetrexedom prerušené (6, 7, 8).

Literatúra

- Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schäfer-Korting M. 12.1. Antimetaboliten. 12.1.1. Folsäureantagonisten, s. 919. In Mutschler Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2008. 1244 s.
- Longo-Sorbello GSA, Chen B, Budak-Alpdogan T, Bertino JR. Role of Pemetrexed in Non-Small Cell Lung Cancer. In Cancer Investigation. 2007; 25: 59–66.
- Gibbs D, Jackman A, Kirkpatrick P. Pemetrexed disodium. In Nature Reviews Drug Discovery. May 2005: 16–17.
- Orbaugh KK. Nursing Considerations for Administering Pemetrexed (Alimta®) in Combination With Cisplatin for Malignant Pleural Mesothelioma. In Clinical Journal of Oncology Nursing. 2004; 8(3): 242–247.
- Špánik S. XV. Princípy systémovej liečby v onkológii. Prostriedky systémovej protinádorovej liečby. 249 s. In: Kaušitz J, Altaner Č a kol. Onkológia. Bratislava: Veda SAV Bratislava 2003. 712 s.
- Alimta. Súhrn charakteristických vlastností lieku. Písomná informácia pre používateľov. Dostupné na <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/alimta/H-564-Pl-sk.pdf> dňa 22. 7. 2009.
- Alimta. Európska verejná hodnotiaci správa (EPAR). Súhrn správy EPAR pre verejnosť. EMEA/H/C/564. Dostupné na <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/alimta/102004sk1.pdf> dňa 22. 7. 2009.
- Alimta®, Full Prescribing Information, PV 5206 AMP, Eli Lilly and Company Indianapolis, IN 46285, USA, Copyright © 2004, 2009, Eli Lilly and Company. 21 p. Dostupné na <http://pi.lilly.com/us/alimta-pi.pdf> dňa 22. 7. 2009.
- OPATRENIE Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky zo 4. júna 2009 č. OPL0209-13213/2009 OL, ktorým sa vydáva Zoznam liečiv a liekov plne uhrádzaných alebo čiastočne uhrádzaných na základe verejného zdravotného poistenia s účinnosťou od 1. 7. 2009.
- Návrh OPATRENIA MZ SR, ktorým sa vydáva Zoznam liečiv a liekov plne uhrádzaných alebo čiastočne uhrádzaných na základe verejného zdravotného poistenia s účinnosťou od 1. 10. 2009. Dostupné na <https://lt.justice.gov.sk/Document/DocumentDetails.aspx?instEID=56&matEID=1724&docEID=69062&docFormEID=29&docTypeEID=21&langEID=1&tStamp=20090715152823013> dňa 22. 7. 2009.

doc. PharmDr. Juraj Sýkora, CSc.

Katedra lekárenstva FZŠŠ SZU a Interná klinika NOÚ, Bratislava
Klenová 1, 833 10 Bratislava
juraj.sykora@nou.sk

