

Kliniske studier på organtransplanterte pasienter

– eksempler på utprøverinitiert forskning

TEKST:

Anders Åsberg¹ og Stein Bergan^{1,2}, e-post: anders.asberg@farmasi.uio.no

1) Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo

2) Avdeling for farmakologi, Oslo universitetssykehus

SAMMENDRAG

Kliniske studier er et viktig verktøy innen klinisk forskning. For å sikre at data fra kliniske studier er valide, er en god studiedesign helt nødvendig. I denne oversiktsartikkelen blir et utvalg av studier initiert av forfatterne gjennomgått for å illustrere noen utfordrende aspekter vedrørende studiedesign. Studiene er utført på organtransplanterte pasienter, men det meste som diskuteres vil være relevant også for andre pasientgrupper.

Kliniske studier er et tverrfaglig samarbeid der farmasøyer har en sentral plass. Flere farmasøytinitierte kliniske studier må utføres for å dokumentere nytte av ulike farmasøytiske intervensjoner i fremtiden.

HOVEDBUDSKAP

Studiedesign som er tilpasset pasientgruppen er essensielt for en vellykket klinisk studie.

Kliniske studier er lagarbeid og godt tverrfaglig samarbeid er viktig.

Farmasøyer har relevant bakgrunn for å bidra vesentlig i alt fra planlegging til gjennomføring og resultatvurdering av kliniske studier.

Farmasøyer bør vurdere bruken av kliniske studier for å dokumentere ulike former for farmasøytisk intervensjon.

studie (1). Det er derfor nødvendig å ha godt samarbeid med leger eller tannleger som er interessert i forskning for å kunne utføre egeninitiert klinisk farmasøytisk forskning. Når det gjelder forskning på organtransplanterte, har Nyrrefysiologisk laboratorium ved Rikshospitalet i en årrekke samarbeidet med Farmasøytisk institutt om ulike hovedfagsprosjekter. Samarbeidet startet med professor Knut Joachim Berg som var sjef for laboratoriet frem til 1997, og har fortsatt med nåværende sjef for laboratoriet, professor Anders Hartmann. Begge har også vært professor II ved Farmasøytisk institutt. Til nå har nærmere 40 farmasistudenter utført sitt hovedfagsarbeid ved laboratoriet.

Avdeling for medisinsk biokjemi, etter hvert også Avdeling for farmakologi og Kirurgisk avdeling ved Rikshospitalet har vært andre gode samarbeidspartnere for farmasøyer som er interessert i klinisk forskning på legemiddelrelaterte problemstillinger knyttet til organtransplantasjon. Samarbeidet mellom disse gruppene har pågått i opp mot 20 år og har under årene materialisert seg i åtte farmasøytiske doktorgrader, og for to år siden ble *Centre for Immunopharmacology in Transplantation* (IMUP, www.imup.uio.no) etablert.

Hensikten med denne artikkelen er å presentere et utvalg av kliniske studier på organtransplanterte pasienter der farmasøyer har vært sentrale i utforming og gjennomføring av studiene. Studiene som presenteres er valgt ut for å illustrere sentrale områder som er avgjørende for at man skal lykkes med å gjennomføre utprøverinitierte kliniske studier.

MATERIALE OG METODER

Kliniske studier utført på organtransplanterte pasienter der forfatterne har vært

sentralt involverte i alt fra planlegging, utførelse og resultatvurdering, er gjennomgått. Materialet er selektert for å trekke frem og beskrive sentrale aspekter ved gjennomføring av kliniske studier.

RESULTATER OG DISKUSJON

Kliniske studier er svært omfattende prosjekter. Det er mange forskjellige typer oppgaver som skal utføres, alt fra studiedesign, pasientrekruttering, blodprøvetaking, analysearbeid, datahåndtering og statistiske analyser. I store industri-sponsede studier har man ofte en spesialist som tar seg av hver enkelt oppgave, mens det i mindre, utprøverinitierte studier ofte er én og samme person som utfører mange forskjellige oppgaver. Uansett er kliniske studier i stor grad et lagarbeid, og det er viktig å få etablert et arbeidsmiljø der hver enkelte spør seg hva man kan bidra med istedenfor å være for opptatt av å se hva man personlig får ut av det på kort sikt. Et godt samarbeid har vært en av de største styrkene med forskningen på organtransplanterte pasienter ved Rikshospitalet. Hva kan så en farmasøyt bidra med i et slikt lagarbeid?

Den klassiske oppgaven til farmasøyer i kliniske studier er å håndtere studiemedikamentene, alt fra oppbevaring, produksjon og utlevering til estimering av compliance (etterlevelse). Men vår spisskompetanse på legemidlers virkning og farmakokinetikk, gode kunnskaper vedrørende ulike typer av analysemetoder og en god tverrfaglig forståelse er alle nyttige egenskaper i forbindelse med kliniske studier. Det er imidlertid viktig å være klar over at man i tillegg til gode kunnskaper innen legemiddelrelaterte områder generelt også må ha god kjennskap til det spesifikke terapiområdet man skal studere.

BAKGRUNN OG HENSIKT

I henhold til forskrift om klinisk utprøving av legemidler til mennesker (FOR 2009-10-30 nr 1321) kan man som farmasøyt ikke selv virke som *utprøver* i en klinisk



Omfattende: Kliniske studier er svært omfattende prosjekter. Det er mange forskjellige typer oppgaver som skal utføres, alt fra studiedesign, pasientrekruttering, blodprøvetaking, analysearbeid, datahåndtering og statistiske analyser. Foto: Monica Bjermeland

Finansiering

Det koster mye å gjennomføre kliniske studier, men med kreative ideer kan man komme langt også med begrensede midler. Egen arbeidsinnsats reduserer total-kostnaden betraktelig, men det trengs fortsatt midler til å dekke ulike typer av analyser og ikke minst studielegemidler. Når det gjelder studier på organtransplanterte pasienter har vi hatt et veldig godt samarbeid med legemiddelindustrien som er virksom innenfor dette terapiområdet. Noen studier som vi har utført er substudier av store multinasjonale kliniske studier initiert av industrien (2, 3). Dette er en god måte å få gjort interessante undersøkelser innenfor rammene av en studie som allikevel utføres ved senteret. En begrensning er likevel at det ikke alltid er nok pasienter inkludert akkurat ved vårt senter. I multinasjonale studier er det vanlig at hvert senter kun bidrar med 10–12 pasienter hver.

Ideen til fem studier har initialt kommet fra oss, men så blitt utført som lokale enkeltcenterstudie i regi av ulike legemiddelfirmaer, eller som en internasjonal multisenterstudie styrt av oss i Oslo. En annen måte å organisere denne type studier på er at firmaet gir et økonomisk bidrag og/eller fritt studielegemiddel. I fem tilfeller har vi håndtert finansiering av studiene på den måten og utført studien helt selvstendig. Det vanligste er imidlertid

at vi selv dekker alle utgifter til studiene via interne driftsmidler og stipend fra ulike legater og fond. Denne formen for finansiering er brukt i over ti tilfeller, men vi har også fått dekket studielegemiddel av Rikstrygdeverket via forskrivning på blåresept i et prosjekt.

Pasientrekruttering

Transplanterte pasienter er generelt opptatt av at det blir utført forskning som kan føre utviklingen på dette terapiområdet fremover, og de er positive til å selv delta i kliniske studier. Utsagn som «... om ingen før meg hadde stilt opp på forskning, hadde ikke jeg hatt muligheten til å bli transplantert ...» er vanlige. Det er dermed ikke sagt at det er en enkel oppgave å rekruttere pasienter til en studie. Det er helt essensielt at man har med engasjerte leger som har evnen til å kommunisere godt med pasientene for å få et reelt informert samtykke. Dette er ikke minst viktig for å ikke inkludere pasienter som stiller opp i kliniske studier basert på feil premisser. Man kan ikke se bort fra at noen kan føle at de står i «gjeld» til legene som har gjort livet deres så mye bedre i forbindelse med transplantasjonen, og derfor føler et visst press til å bli med i studier. På den annen side kan det nevnes at vi har opplevd flere episoder der pasienter som har vært med i ulike kliniske studier senere kommer og spør om det

ikke finnes noen nye studier som de kan være med i. Dette tolker vi som et kvalitetsstempel på at vi utfører studiene på en god og redelig måte.

Rikshospitalet er eneste transplantasjons-senter i Norge og alle nyretransplanterte pasienter følges opp der i ca. tre måneder etter transplantasjonen. Dermed er det mulig å oppnå høy inklusjonsrate i kliniske studier i denne tidlige fasen etter transplantasjon. Etter denne perioden flytter mange av pasientene til hjemsteder langt unna, og lang reisevei kan da gjøre oppfølgingsbesøk vanskelig. I de tilfeller hvor man kun rekrutterer pasienter fra nærområdet må man nøye vurdere om den seleksjonen man vil få i pasientmaterialet er klinisk relevant.

Studiedesign

Ideelt sett skal kliniske studier være randomisert og blindet for å unngå ulike former for bias. Randomisering er som regel ikke problematisk å få til, og vi bruker ofte prefabrikerte randomiseringskonvolutter i våre utprøverinitierte studier. I industrisponsede studier er det mer vanlig med telefon- eller internettbaserte grensesnitt for å randomisere pasientene.

Blindede studier på transplanterte er imidlertid mer komplisert å få gjennomført. Generelt er det vanskelig å få tak i placebomedisin hvis man ikke utfører studier på oppdrag for industrien. Det

koster ofte svært mye for firmaene å produsere placebomedisin, spesielt om de ikke er i den tidlige fasen av produktutviklingen der det er vanlig at de må bruke placebo. I fase IV-studier er det generelt vanskelig å få tak i placebo, men vi har klart det også i noen tilfeller (4). Andre opplagte årsaker til at studiene ikke kan være blindet, er om man som i en av våre studier sammenlikner en oral og en intravenøs behandling og samtidig vil samle inn data på livskvalitet og hvilken administrasjonsform pasientene foretrekker (5). En annen situasjon hvor blinding er vanskelig, er der hvor selve den farmakologiske monitoreringen skal utprøves og dokumenteres. Et eksempel på dette er en stor studie som inkluderte 360 nyretransplanterte som ble randomisert til to armer, som begge fikk samme legemidler (6). I intervensjonsarmen ble azatioprin dosert i henhold til målte konsentrasjoner av aktiv metabolitt (6-tioguaninnukleotider, 6-TGN), mens kontrollarmen fikk samme legemiddel, men i standard dose uten monitorering. Det finnes metoder for blinding av utprøver og pasient i slike studier også, for eksempel ved at alle pasienter får et fast antall tabletter, hvor noen er placebo og noen er aktive, men dette er både kostbart og komplisert, såpass komplisert at metoden i seg selv vil være et risikomoment. Dette må allikevel ikke forhindre at slike studier blir utført. Det er viktig at man med «harde» endepunkter får dokumentert eventuell nytte av terapeutisk legemiddelmonitorering (TDM) og andre former for tiltak som skal forbedre farmakoterapien. I dette tilfelle klarte man faktisk å vise at monitorering av 6-TGN hos nyretransplanterte ga signifikant færre avstøtningsepisoder med den øvrige immunsuppresjon som da var i bruk.

En stor utfordring når man utfører interaksjonsstudier på immundepende legemidler er at transplanterte pasienter oftest ikke kan tas av denne behandlingen. Vi må derfor mange ganger nøye oss med å sammenlikne farmakokinetiske data med historiske ikke-transplanterte kontrollere. Dette er langt fra optimalt i og med at det er mange parametere som skiller kontrollene fra de transplanterte pasientene i slike tilfeller, ikke bare om de bruker et immundepende legemiddel eller ikke. I slike situasjoner må man skaffe så gode data som mulig å sammenlikne med, for eksempel ved å bruke historiske kontroller med samme grad av nyrefunksjonsnedsettelse hvis det er relevant for farmakokinetikken til legemidlet som undersøkes (7).

I en studie der vi skulle undersøke ulike doseringsstrategier for ciklosporin, utnyttet vi rutineene rundt oppfølging av nyretransplanterte pasienter ved Rikshospitalet i den tidlige fasen etter transplantasjon da vi designet studien (8). Pasientene i denne studien ble randomisert til enten å få styrt ciklosporindoseringen ved hjelp av et dataprogram vi har utviklet (9) eller å følge standard prosedyre for ciklosporindosering. Basert på målte blodkonsentrasjoner øker eller reduserer legen doseringen utfra tidligere klinisk erfaring. I og med at det er et team av nefrologer ved Rikshospitalet som utfører oppfølgingen av de nyretransplanterte pasientene de første tre månedene etter transplantasjon, kunne oppfølgingen av kontrollgruppen dobbeltblindes ved at det ikke var samme klinikere som sto for henholdsvis inkludering og oppfølging av pasientene. Med denne studiedesign sikret vi at kontrollpasientene ikke ble fulgt opp ekstra nøye.

En viktig erfaring fra alle disse studiene er at man må sikre tilstrekkelig materiale i form av blod eller plasma, og eventuelt biopsimateriale, ved tidspunkter der viktige endepunkter evalueres. Utviklingen innenfor dette feltet er rask og i forbindelse med våre mer eksplorative studier dukker det ofte opp nye parametere som det er interessant å få analysert, også etter at studien er godkjent og påbegynt. Vi ser det som viktig at man kan bruke innsamlede materialer fra disse studiene optimalt. Hvis man må starte en ny studie for å få svart på alle slike nye muligheter, vil det være å betrakte som sløseri med ressurser og uetisk med tanke på at unødvendig mange pasienter utsettes for en belastning. Derfor er det også viktig å lage det informerte samtykket «bredt» slik at fremtidige analyser kan gjennomføres. Dette har også de etiske komiteene åpnet opp for i det siste.

Spesielle farmasøytiske vinklinger på studier

Hva kan en farmasøyt tilføre i forbindelse med utprøverinitierte kliniske studier?

Kunnskap om tilberedning og oppbevaring av legemidler har selvfølgelig en sentral plass ved utføring av kliniske studier. Ellers er vår generelle kunnskap om legemidlers virkning og farmakokinetikk ofte en viktig ressurs når en ny studie skal designes. Ved utprøverinitierte eller forskerinitierte studier, som man også kaller det, kan det også være en farmasøyt som er den forsker som initierer studien, i samarbeid med et klinisk miljø. Våre grupper

har hatt fokus på farmakokinetikk og utført en rekke interaksjonsstudier på immundepende legemidler (10–14). I slike studier er det spesielt viktig å sikre at man får tatt prøver på riktige tidspunkter for å ha nok informasjon til å beskrive og vurdere de ulike komponentene av legemidlenes farmakokinetikk. Ellers vil farmasøytens kunnskap om interaksjonsmekanismer kunne bidra til at man ser muligheter for interessante studier som kanskje ikke vil være like opplagt sett fra det kliniske miljøet. Vi har for eksempel fått undersøkt nye metabolismeveier for diltiazem med utgangspunkt i en klinisk interaksjonsstudie der vi også målte metabolitter, ikke kun modersubstans som ofte er vanlig i denne type studier (15, 16). Tilsvarende i en studie av mykofenolat, der måling av hovedmetabolitten mykofenolatglukuronid bidro til å påvise og forklare mekanismen for interaksjon mellom ciklosporin og mykofenolat (17).

Den tverrfaglige kunnskapen som farmasøyt har innen både bioanalyse og farmakoterapi åpner også for muligheter som å måle legemiddelkonsentrasjoner i annet prøvemateriale enn blod. Vi har for eksempel utført en studie der intracellulære konsentrasjoner av ciklosporin ble målt i T-lymfocytter, basert på at det er der immundepende legemidler utøver sin farmakologiske effekt (18).

God kunnskap om farmakokinetikk åpner også muligheter for å studere nye metoder for TDM. Standard monitorering av ciklosporin utføres for eksempel i dag ved at det blir målt blodkonsentrasjoner av ciklosporin rett før neste dose eller to timer etter at dosen er gitt. Legene justerer dosen opp eller ned basert på disse blodkonsentrasjoner i forhold til terapeutiske referanseverdier. Denne justeringen av ciklosporindosen utføres mer eller mindre etter skjønn, uten at man vet nøyaktig hvor mye som skal til for å komme innenfor det terapeutiske vinduet igjen. Som en mulig forbedring har vi utviklet en populasjonsmodell for ciklosporin og testet den ut klinisk (8, 9).

TDM i sin tradisjonelle form er i dag en av flere muligheter for individualisering av legemiddelbehandlingen, eller «personalized medicine» som er blitt begrepet internasjonalt. Andre metoder og tilnæringer til dette er basert på ny kunnskap innen farmakogenomikk og farmakodynamikk. Vi har eksempler på dette i studier rundt mykofenolat og virkningsmekanismen via hemming av enzymet inosinmonofosfat-dehydrogenase (IMPDH).

Etter å ha utviklet metoder for måling av aktivitet og ekspresjon av IMPDH i lymfocytter, har vi gjennomført flere studier i samarbeid med klinikerne i transplantasjonsmiljøet. Dette har bidratt til en større forståelse rundt bruken av slike immunsuppressiva og ytterligere basalkunnskap om virkningsmekanismene til legemidlet. Tanken er også at man her kommer frem til prinsipper for farmakodynamisk monitorering som kan ta høyde for den betydelige individuelle variasjon som man ser i responsen på legemidler, etter at den farmakokinetiske variabilitet er kompensert eller forklart (3, 19–24).

Farmasøyer har en kunnskapsbakgrunn som kvalifiserer for å kunne videreutvikle slike typer av TDM, og vil på dette feltet sammen med de involverte klinikere kunne tilføye ny og nyttig kunnskap og erfaring til praktiseringen av individualisert behandling.

Klinisk farmasi er inne i en solid utvikling i Norge for tiden, og i den forbindelse er det viktig at farmasøyer benytter mulighetene som ligger i kliniske studier til å videreutvikle dette fagfeltet. I lengden holder det ikke bare å beskrive legemiddelrelaterte problemer, man må også kunne dokumentere effekter av ulike intervensjoner for å videreutvikle klinisk farmasi. Her er det farmasøyer som må ta initiativet til nye studier, og som denne artikkelen prøver å beskrive, er det absolutt mulig basert på et godt samarbeid med de andre profesjonene.

KONKLUSJON

I denne oversiktsartikkelen har vi vist at farmasøyer kan ha en sentral plass i utføring av kliniske studier. Fremtidig fokus på kliniske studier vil blant annet være et viktig verktøy for å dokumentere fordeler med ulike typer av farmasøytisk intervensjon i klinikken.

TAKK

En stor takk rettes til våre samarbeidspartnere innenfor organtransplantasjon ved Rikshospitalet for godt samarbeid gjennom mange år. Spesielt verdifullt har Nyrerfysiologisk laboratoriums lange erfaring med å gjennomføre kliniske studier vært. Innsatsen fra øvrige samarbeidspartnere som klinikere, sykepleiere, bioingeniører, stipendiater og hovedfagsstudenter har også vært helt avgjørende for gjennomføringene av de refererte studiene.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

REFERANSER

1. Forskrift om klinisk utprøving av legemidler til mennesker. Lovdatano. 2009; <http://www.lovdata.no/cgi-wift/wiftldl-es?doc=/app/gratis/www/docroot/for/sf/ho/ho-20091030-1321.html&emne=for-2009-10-30-1321&>.
2. Åsberg A, Holdaas H, Jardine AG et al. Fluvastatin reduces atherogenic lipids without any effect on native endothelial function early after kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2003; 17(4): 385–90.
3. Bremer S, Vethe NT, Rootwelt H et al. Mycophenolate pharmacokinetics and pharmacodynamics in belatacept treated renal allograft recipients – a pilot study. *J Transl Med.* 2009; 7: 64.
4. Åsberg A, Berg KJ, Hartmann A. Each administration of cyclosporin A enhances skin microvascular reactivity in renal transplant recipients. *Microvasc Res.* 2000; 60(2): 81–90.
5. Åsberg A, Humar A, Rollag H et al. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2007; 7(9): 2106–13.
6. Bergan S, Rugstad HE, Bentdal Ø et al. Monitored high-dose azathioprine treatment reduces acute rejection episodes after renal transplantation. *Transplantation.* 1998; 66(3): 334–9.
7. Åsberg A, Hartmann A, Fjeldsø E et al. Bilateral pharmacokinetic interaction between cyclosporine A and atorvastatin in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2001; 1(4): 382–6.
8. Åsberg A, Falck P, Undset LH et al. Computer-assisted cyclosporine dosing performs better than traditional dosing in renal transplant recipients: results of a pilot study. *Ther Drug Monit.* 2010; 32(2): 152–8.
9. Falck P, Midtvedt K, Van Le TT et al. A population pharmacokinetic model of cyclosporin applicable for assisting dose management of kidney transplant recipients. *Clin Pharmacokinet.* 2009; 48(9): 615–23.
10. Amundsen R, Åsberg A, Robertsen I et al. Rimonabant affects cyclosporine a, but not tacrolimus pharmacokinetics in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2009; 87(8): 1221–4.
11. Falck P, Åsberg A, Byberg KT et al. Reduced elimination of cyclosporine A in elderly (>65 years) kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2008; 86(10): 1379–83.
12. Falck P, Fiane A, Geiran O et al. Individual differences in cyclosporine A pharmacokinetics and its association with acute renal function following heart transplantation. *Open Transplant J.* 2009; 3: 9–13.
13. Hermann M, Åsberg A, Reubsæet JL et al. Intake of grapefruit juice alters the metabolic pattern of cyclosporin A in renal transplant recipients. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2002; 40(10): 451–6.
14. Midtvedt K, Fauchald P, Bergan S et al. C2 monitoring in maintenance renal transplant recipients: is it worthwhile? *Transplantation.* 2003; 76(8): 1236–8.
15. Åsberg A, Christensen H, Hartmann et al. Diltiazem modulates cyclosporin A induced renal hemodynamic effects but not its effect on plasma endothelin-1. *Clin Transplant.* 1998; 12(5): 363–70.
16. Molden E, Åsberg A, Christensen H. CYP2D6 is involved in O-demethylation of diltiazem. An in vitro study with transfected human liver cells. *European Journal of Clinical Pharmacology.* 2000; 56(8): 575–9.
17. Mandla R, Midtvedt K, Line PD et al. Mycophenolic acid clinical pharmacokinetics influenced by a cyclosporine C2 based immunosuppressive regimen in renal allograft recipients. *Transpl Int.* 2006; 19(1): 44–53.
18. Falck P, Åsberg A, Guldseth H et al. Declining intracellular T-lymphocyte concentration of cyclosporine a precedes acute rejection in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2008; 85(2): 179–84.
19. Bremer S, Vethe NT, Rootwelt H et al. Expression of IMPDH1 is regulated in response to mycophenolate concentration. *Int Immunopharmacol.* 2009; 9(2): 173–80.
20. Vethe NT, Bremer S, Rootwelt H et al. Pharmacodynamics of mycophenolic acid in CD4+ cells: a single-dose study of IMPDH and purine nucleotide responses in healthy individuals. *Ther Drug Monit.* 2008; 30(6): 647–55.
21. Bremer S, Rootwelt H, Bergan S. Real-time PCR determination of IMPDH1 and IMPDH2 expression in blood cells. *Clinical Chemistry.* 2007; 53(6): 1023–9.
22. Vethe NT, Bergan S. Determination of inosine monophosphate dehydrogenase activity in human CD4+ cells isolated from whole blood during mycophenolic acid therapy. *Ther Drug Monit.* 2006; 28(5): 608–13.
23. Bremer S, Mandla R, Vethe NT et al. Expression of IMPDH1 and IMPDH2 after transplantation and initiation of immunosuppression. *Transplantation.* 2008; 85(1): 55–61.
24. Vethe NT, Mandla R, Line PD et al. Inosine monophosphate dehydrogenase activity in renal allograft recipients during mycophenolate treatment. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation.* 2006; 66(1): 31–44.

Manuskriptet ble mottatt 13. september 2010 og godkjent 5. november 2010.

*Engelsk sammendrag finns på:
www.farmatid.no/id/4234*