

Hiperglikemia u pacjentki z rakiem jajnika leczonej olaparybem – opis przypadku

Olaparib-induced hyperglycemia in patient with ovarian cancer – case study

Joanna Stanisławiak-Rudowicz^{1,2}, Aneta Adamiak³, Edyta Szalek²

¹ Oddział Ginekologii Onkologicznej Szpitala Klinicznego im. Heliodora Świącickiego, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

² Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

³ Koło Naukowe Farmacji Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp. Olaparyb jest pierwszym zarejestrowanym inhibitorem PARP (ang. *poly ADP-ribose polymerase*), którego jednym ze wskazań jest terapia raka jajnika u pacjentek, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny. Lek jest podawany doustnie, co niewątpliwie poprawia komfort terapii pacjentki. Dodatkowo wykazuje korzystny profil bezpieczeństwa. W niektórych przypadkach olaparyb może jednak przyczynić się do hiperglikemii, dlatego istotna jest kontrola poziomu glukozy we krwi podczas systematycznego monitorowania chorego. **Material i metody.** W opisie przedstawiono przypadek 46-letniej pacjentki z rakiem jajnika, u której w trakcie terapii olaparybem pojawiło się działanie niepożądane w postaci hiperglikemii, tj. nieprawidłowej glikemii na czczo (5,6-6,9 mmol/L). W ramach terapii monitorowanej wykonano także 8 oznaczeń stężenia olaparybu we krwi. **Wyniki.** U analizowanej pacjentki wystąpiła hiperglikemia w trakcie terapii olaparybem (5,6-6,4 mmol/L), jednak nie zaobserwowano wyższych stężeń leku we krwi w tym czasie. **Wnioski.** Przedstawiony przypadek pacjentki wskazuje na możliwość zaburzenia homeostazy glukozy i wystąpienia hiperglikemii podczas terapii olaparybem. Potwierdza to także przydatność systematycznego pomiaru stężenia glukozy we krwi podczas terapii olaparybem, celem wdrożenia właściwego postępowania terapeutycznego i udzielenia odpowiedniej informacji farmaceutycznej pacjentce. (*Farm Współ* 2022; 15: 171-175) doi: 10.53139/FW.20221518

Słowa kluczowe: olaparyb, hiperglikemia polekowa, nieprawidłowa glikemia na czczo, rak jajnika

Abstract

Introduction. Olaparib is the first approved PARP (poly ADP-ribose polymerase) inhibitor used for treating ovarian cancer in patients who have responded completely or partially after finishing first-line platinum-based chemotherapy. The drug is administered orally, which undoubtedly improves the patient's comfort during treatment. Apart from that, it also has a favourable safety profile. However, in some cases, olaparib may contribute to hyperglycaemia. Therefore, it is important to control the patient's blood glucose level during systematic monitoring. **Material and methods.** The case study describes a 46-year-old patient with ovarian cancer, who was treated with olaparib and developed hyperglycaemia, i.e. impaired fasting glucose (5.6-6.9 mmol/L) as an adverse reaction. The concentration of olaparib was measured 8 times during the monitored therapy. **Results.** The patient developed hyperglycaemia during the olaparib therapy (5.6-6.4 mmol/L). There were no increased concentrations of the drug in the patient's blood in that time. **Conclusions.** The case study showed that glucose homeostasis may be disturbed and patients may develop hyperglycaemia during olaparib therapy. It also confirmed the usefulness of systematic measurements of the blood glucose level during olaparib therapy in order to implement the right therapeutic procedures and provide relevant pharmaceutical information to patients. (*Farm Współ* 2022; 15: 171-175) doi: 10.53139/FW.20221518

Keywords: olaparib, hyperglycemia, impaired fasting glucose, ovarian cancer

Wstęp

Olaparyb jest pierwszym zarejestrowanym inhibitorem PARP (ang. *poly ADP-ribose polymerase*), którego jednym ze wskazań jest terapia raka jajnika u pacjentek, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny. Olaparyb jest stosowany w monoterapii, jak i w skojarzeniu z bewacyzumabem. Lek jest z powodzeniem stosowany także u pacjentów z rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi, z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji BRCA1/2, z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością mutacji BRCA1/2 [3].

Mechanizm działania leku polega na hamowaniu naprawy pęknięć pojedynczej nici DNA (SSB, ang. *single strand breaks*) poprzez wycięcie pojedynczych zasad, w którym w normalnych warunkach pośredniczy polimeraza poli(ADP-ryboza) (PARP) [4]. PARP są to grupy enzymów, które w procesie odwracalnej modyfikacji potranslacyjnej, transportują monomeryczne, krótkie lub długie, rozgałęziające się łańcuchy ADP-rybozy z NAD⁺ na białka docelowe (w tym czynniki naprawy DNA i na same PARP w mechanizmie automodyfikacji). Proces ten nazywa się PARylacją [5-7]. Olaparyb łączy się z domeną katalityczną PARP-1 i 2, skutecznie hamuje PARylację przy niskich stężeniach. Nie dochodzi więc do naprawy uszkodzonego DNA [8]. Pęknięcia pojedynczej nici powodują powstanie pęknięć dwuniciowych (DSB, ang. *double strand breaks*). Są one preferencyjnie naprawiane przez rekombinację homologiczną, w której pośredniczy *BRCA 1/2*. Mutacja tych genów uniemożliwia naprawę DNA, co powoduje znaczną toksyczność i śmierć komórki nowotworowej [9].

Olaparyb jest lekiem przeciwnowotworowym o korzystnym profilu bezpieczeństwa. Działania niepożądane olaparybu można podzielić na hematologiczne i niehematologiczne. Wśród tych pierwszych może wystąpić neutropenia i niedokrwistość. Spośród niehematologicznych działań niepożądanych wyróżnia się: biegunki, nudności i wymioty, dyspepsję i dysgeuzję oraz zmęczenie. W badaniu SOLO2 wykazano, że najczęściej występujące zdarzenia niepożądane to nudności (76%), zmęczenie (66%), niedokrwistość (43%), wymioty (38%) oraz biegunka (33%) [10].

Wśród zaobserwowanych działań niepożądanych wymienia się także możliwość wystąpienia hiperglikemii [2], brakuje jednak dokładnych informacji na temat częstości występowania tego działania niepożądanego. Efekt ten może przyczynić się do wystąpienia objawów, takich jak np. uczucie zmęczenia, senność, zwiększone pragnienie, problemy z koncentracją. Wpływ na gospodarkę węglowodanową, poprzez wywołanie hipo- czy hiperglikemii, wykazują także inne leki, takie jak: inhibitory ACE, β -adrenolityki, chloramfenikol, chlorochina, chinolony, dizopiramid, pentamidyna i salicylany [1].

Opis przypadku

W październiku 2020 roku na Oddział Ginekologii Onkologicznej Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu została przyjęta 46-letnia pacjentka z podejrzeniem raka jajnika.

W dniu 14 października 2020 roku u chorej wykonano zabieg operacyjny, w trakcie którego usunięto macicę z przydatkami i siecią większą oraz resekcję odbytnicy z zespoleniem koniec do końca: kikut odbytnicy–esica. Zabieg był subradykałny – pozostawiono makroskopowo resztki nowotworowe poniżej 1cm. Na podstawie badania histopatologicznego rozpoznano raka jajnika *high grade* w stopniu zaawansowania FIGO III C (FIGO, fr. *Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique*, Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa). Następnie u pacjentki wdrożono leczenie pierwszego rzutu wg schematu paklitaksel w dawce 175 mg/m² z karboplatiną AUC 6,0. Pacjentka otrzymała 6 kursów leczenia co 3 tygodnie. Zakończyła chemioterapię z częściową odpowiedzią (PR, ang. *partial remission* wg RECIST 1.1 – *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*).

Pacjentka z chorób przewlekłych zgłaszała nadciśnienie tętnicze i z tego powodu przyjmowała metoprolol o przedłużonym działaniu, 25 mg jeden raz dziennie. Wywiad rodzinny był obciążony – ojciec chorował na raka trzustki.

U pacjentki wykonano także badania genetyczne, które potwierdziły mutację germinálną w obrębie genu BRCA1. Ze względu na brak możliwości w Polsce, w tamtym czasie, podania olaparybu w ramach leczenia podtrzymującego po pierwszej linii leczenia platynorazliwego raka jajnika, wystąpiono do Ministerstwa Zdrowia z wnioskiem RDTL (Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowej). Pacjentka otrzymała zgodę

i 30 kwietnia 2021 roku rozpoczęła leczenie podtrzymujące olaparybem w dawce 2×300 mg doustnie w tabletkach. Od maja 2021 roku leczenie to otrzymuje w ramach programu lekowego i kontynuuje je w dawce dotychczasowej do chwili obecnej.

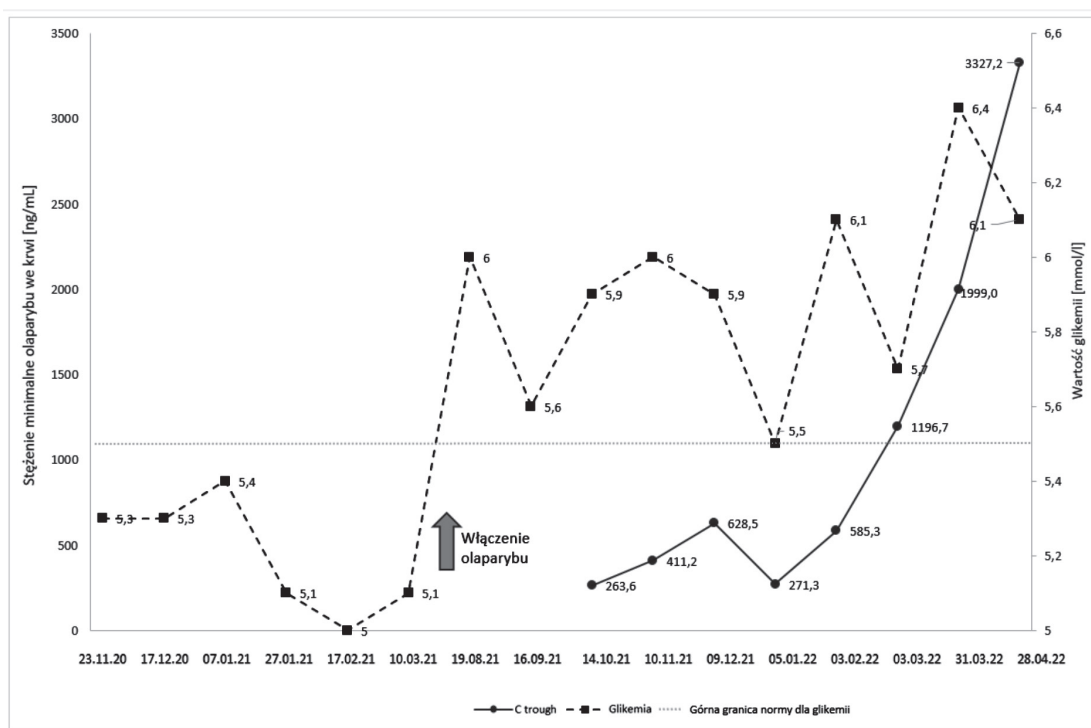
Pacjentka zarówno przed każdym kursem chemioterapii paklitaksel z karboplatiną, jak i w trakcie pobierania olaparybu – raz w miesiącu – miała wykonane kontrolne badania morfologii i biochemiczne – w tym badanie poziomu glukozy na czczo (norma 3,9-5,5 mmol/L). Na rycinie 1 przedstawiono zmiany wartości glikemii u pacjentki, przed włączeniem olaparybu oraz w trakcie terapii.

U pacjentki wykonano także pomiary stężenia minimalnego w stanie stacjonarnym olaparybu (C_{trough}) we krwi (zgoda Komisji Bioetycznej nr 697/20). Stężenia olaparybu we krwi pacjentki oznaczono za pomocą metody wysokosprawnej chromatografii ciekowej (HPLC, ang. *High-Performance Liquid*

Chromatography) z detekcją UV-VIS, $\lambda = 254$ nm. Rozdział chromatograficzny zachodził w odwróconym układzie faz (RP-HPLC, ang. *reverse phase*) z elucją gradientową. Jako wzorzec wewnętrzny zastosowano paracetamol. Metoda została zwalidowana zgodnie z zaleceniem wytycznych EMA (ang. *European Medicines Agency*): Wytyczna ICH M10 dotycząca walidacji metod bioanalitycznych EMA/CHMP/ICH/172948/2019, w Katedrze i Zakładzie Farmacji Klinicznej i Biofarmacji Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Omówienie

Po wprowadzeniu leku na rynek lekowy do stosowania w szerszej, niż w badaniach klinicznych, grupie chorych dochodzi do rozpoznania działań niepożądanych, których częstość występowania jest niższa. Polekowe zaburzenia gospodarki węglowodanowej mogą prowadzić zarówno do hipoglikemii



Rycina 1. Stężenia minimalne w stanie stacjonarnym olaparybu we krwi (C_{trough}) oraz wartości glikemii u pacjentki w trakcie kolejnych pomiarów

Figure 1. Steady-state trough concentrations of olaparib in blood and patient's blood glucose levels during subsequent measurements

(<3,9 mmol/L), jak i hiperglikemii. Pierwsze z działań jest szczególnie niebezpieczne w przypadku pacjentów chorujących na cukrzycę, leczonych lekami hipoglikemicznymi (np. pochodne sulfonylomocznika). Synergizm w aspekcie działania hipoglikemicznego, leku przeciwcukrzycowego i leku przeciwnowotworowego, może doprowadzić do zagrażającej życiu śpiączki, szczególnie przy braku kontroli stężenia glukozy we krwi przez pacjenta. Hiperglikemia polekowa, która w niektórych przypadkach może doprowadzić do wystąpienia cukrzycy wtórnej, jest działaniem niepożądanym, opisywanym dla wielu leków np. z grupy przeciwzapalnych, przeciwnowotworowych i immunomodulujących, takich jak: sunitynib, glikokortykosteroidy, takrolimus, sirolimus, cyklosporyna, asparaginaza, bazyliksymab. Wśród leków neurologicznych i psychiatrycznych można wyróżnić: kwas walproinowy, fenytoinę, kwetiapinę, klonidynę. Hiperglikemię polekową powodują również leki wskazane w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego i moczowego, np.: β -blokery, amiodaron, diuretyki tiazydowe, jak również antykoncepcja hormonalna, fluorochinolony czy witamina B₃ [11,12]. Objawy hiperglikemii polekowej (np. uczucie zmęczenia, senność, zwiększone pragnienie, problemy z koncentracją) mogą nasilać objawy związane z samą chorobą nowotworową. Podstawowe mechanizmy hiperglikemii polekowej obejmują niszczenie komórek β trzustki z powodu autoimmunizacji wysepek Langerhansa, stanu zapalnego i bezpośredniej cytotoksyczności, co powoduje zaburzenia w zdolności organizmu do syntezy i uwalniania insuliny. Ponadto, niektóre leki zmniejszają wrażliwość na insulinę w tkankach docelowych (komórki mięśniowe, hepatocyty i adipocyty) przez mechanizmy pośrednie, takie jak przyrost masy ciała, co prowadzi do insulinooporności wywołanej otyłością. Leki, które zwiększają glikogenezę lub glukoneogenezę również mogą powodować hiperglikemię [11,13]. Działanie diabetogenne niektórych leków najczęściej ustępuje po ich odstawieniu, jednak w niektórych przypadkach podczas dłuższej farmakoterapii, taki stan może wymagać wdrożenia leczenia przeciwcukrzycowego (np. metforminą).

U analizowanej pacjentki poziom glikemii na czczo przed przyjęciem olaparybu (30 kwietnia 2021 roku) pozostaje w zakresie normy. Pacjentka w trakcie chemioterapii poprzedzającej przyjmowanie leków cytostatycznych w premedykacji otrzymywała stero-

idy, jednak nie miało to wpływu na poziom glikemii na czczo. Przy wizycie kontrolnej 19 sierpnia 2021 roku, a więc po 16 tygodniach terapii olaparybem, stwierdzono podwyższony poziom glikemii na czczo (tj. 6,00 mmol/L). Nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG, ang. *impaired fasting glucose*), tj. glikemia w zakresie 5,6-6,9 mmol/L, utrzymuje się u pacjentki przez niemal cały analizowany okres terapii olaparybem, do czasu ostatniej wizyty 18.08.2022 roku (rycina 1). Pacjentka nie zgłaszała żadnych objawów mogących sugerować nieprawidłowy poziom glikemii. Wartość 9,70 mmol/L zarejestrowano tylko w okresie okołooperacyjnym (15 października 2020 r.). Co warte odnotowania, program B.50 Ministerstwa Zdrowia: Leczenie podtrzymującego inhibitorem PARP chorych na niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2 olaparybem, nie przewiduje ani w badaniach kwalifikujących, ani w badaniach monitorujących w trakcie leczenia, badanie poziomu glikemii u chorych. Jak przedstawia powyższy przypadek badanie tej wartości lub informacja na temat takiego powikłania powinna być przedstawiona wszystkim chorym. U pacjentki wykonano także pomiary stężenia minimalnego w stanie stacjonarnym olaparybu (C_{trough}) we krwi. Wyniki przedstawiono na rycinie 1. Stężenia te nie odbiegały istotnie od wartości u innych pacjentek.

W badaniu dotyczącym analizy C_{trough} u pacjentek z rakiem jajnika leczonych olaparybem, wartość tego parametru u chorych bez odnotowanych działań niepożądanych wynosiła 238,9-4174,9 ng/mL [14]. Podwyższone wartości glikemii na czczo u analizowanej pacjentki obserwowano już przy bardzo niskich, jak i wyższych, stężeniach olaparybu we krwi, co oznacza, że wartość C_{trough} nie jest skorelowana z wartością glikemii.

Wnioski

Przedstawiony przypadek pacjentki wskazuje na możliwość zaburzenia homeostazy glukozy i wystąpienia nieprawidłowej glikemii na czczo podczas terapii olaparybem. Potwierdza to także przydatność systematycznego pomiaru stężenia glukozy we krwi podczas terapii olaparybem, celem wdrożenia właściwego postępowania terapeutycznego i udzielenia odpowiedniej informacji farmaceutycznej pacjentce. Warto pomiar poziomu glikemii wprowadzić do codziennej praktyki klinicznej w trakcie leczenia podtrzymującego olaparybem.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Praca została zrealizowana w ramach grantu naukowego nr 75 Studenckiego Towarzystwa Naukowego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Joanna Stanisławiak-Rudowicz
Katedra i Klinika Onkologii, Szpital Kliniczny
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
ul. Szamarzewskiego 82/84; 60-569 Poznań
☎ (+48 61) 854 90 16
✉ stanisl@interia.pl

Piśmiennictwo/References

1. Vue MH, Setter SM. Zaburzenia stężenia glukozy związane ze stosowaniem leków Część 1: hipoglikemia związana ze stosowaniem leków. *Diabetologia po Dyplomie* 2011;8(4):10-6.
2. <https://www.drugs.com/sfx/olaparib-side-effects.html> (data wejścia: 31.08.2022).
3. Lynparza 100 mg tabletki powlekane. Charakterystyka produktu leczniczego.
4. Javle M, Curtin NJ. The role of PARP in DNA repair and its therapeutic exploitation. *Br J Cancer*. 2011;105:1114-22.
5. Mateo J, Lord CJ, Serra V, et al. A decade of clinical development of PARP inhibitors in perspective. *Ann Oncol*. 2019;30(9):1439.
6. Langelier MF, Eisemann T, Riccio AA, et al. PARP family enzymes: regulation and catalysis of the poly(ADP-ribose) posttranslational modification. *Curr Opin Struct Biol*. 2018;53:187-98.
7. Murai J, Huang SY, Renaud A, et al. Stereospecific PARP trapping by BMN 673 and comparison with olaparib and rucaparib. *Mol Cancer Ther*. 2014;13:433-43.
8. Bochum S, Berger S, Martens UM. Olaparib. *Recent Results Cancer Res*. 2018;211:219-20.
9. Gouloze SC, Cohen AF, Rissmann R. Olaparib. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(1):171-3.
10. Mądry R., Stanisławiak-Rudowicz J. Postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych w trakcie terapii podtrzymującej olaparybem u chorych na raka jajnika. *Onkol Prakt Klin Edu*. 2018;4(3):167-78.
11. Tosur M, Viau-Colindres J, Astudillo M, et al. Medication-induced hyperglycemia: pediatric perspective. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e000801.
12. Fathallah N, Slim R, Larif S, et al. Drug-Induced Hyperglycaemia and Diabetes. *Drug Saf*. 2015;38(12):1153-68.
13. Chen J, Huang XF, Shao R, et al. Molecular Mechanisms of Antipsychotic Drug-Induced Diabetes. *Front Neurosci*. 2017;11:643.
14. Grzebałska M. Terapia monitorowana olaparybu w oparciu o osoczowe stężenie minimalne w stanie stacjonarnym u pacjentek z rakiem jajnika. Praca magisterska, 2021.