

# Správné léčivo, správný pacient, nesprávná dávka?

MARC BEISHON

Nastavte příliš vysoké dávkování a pacientovi spíše uškodíte, než pomůžete, nastavte příliš nízké a lék nebude účinkovat. Může se onkologie od ostatních lékařských oborů naučit, jak využívat farmakokinetiku, aby dokázala u každého pacienta určit správnou dávku?

**C**ílem personalizované medicíny je přizpůsobit léčbu a péči individuálním potřebám pacientů a jejich specifickému onemocnění. Onkologie však doposud intenzivně vzdorovala představě, že by měla přizpůsobovat dávky léků jednotlivým pacientům, bez ohledu na to, co víme o velkých rozdílech v individuální farmakokinetice, která řídí absorpci, metabolismus, distribuci a eliminaci léčiv v lidském organismu.

Obvykle se dávkování onkologických léčiv určuje na základě výpočtu povrchu

těla, jež je možné odhadnout na základě hmotnosti a výšky pacienta, případně pouze jeho hmotnosti.

Vůdčí osobnosti na poli farmakologie, jako je např. Silvio Garattini z Mario Negri Institute v Itálii, již delší dobu opakovaně zdůrazňují, že by onkologové měli více přihlížet k farmakokinetice (např. *EJC* 2007, 43: 271–281). Domnívají se, že nedostatečná odpověď na léčbu či dokonce nečekaně vážné nežádoucí účinky mohou být výsledkem ignorování individualizovaného přístupu k dávkování

léků. Jedním z důsledků je pak vysazení léku, který by v optimální dávce byl pro pacienty prospěšný. Dalším je skutečnost, že mohou být chybně vyřazeny potenciálně hodnotné experimentální léky z důvodu nedostatečné účinnosti či vysoké toxicity.

Po onkologích se stále více požaduje, aby jako podstatný element do personalizované léčby zařadili monitorování hladin léků cirkulujících v lidském těle. Monitorování hladin léků (*Therapeutic drug monitoring*, TDM) se běžně užívá





testů jsou přizpůsobeny chování konkrétních léků a jejich aplikaci.

TDM se využívá hlavně v případech léků s úzkým terapeutickým oknem (tj. látek s malým rozmezím dávek, při nichž pozitivní účinky převažují nad negativními) a s výraznými interindividuálními rozdíly ve farmakokinetice. Měla by rovněž existovat silná korelace mezi hladinou léčiva v krvi a jeho terapeutickým účinkem (onkologové by jistě rádi znali hladiny léčiv v nádoru, což je mnohem ambicióznější úkol), k dispozici samozřejmě musí být příslušné testy a zařízení.

Dalším důvodem použití TDM může být nutnost monitorovat změny dávkování léčiva u konkrétního pacienta v průběhu času, např. proto, aby mu pomohlo s udržováním adherence k léčbě v průběhu dlouhodobé terapie. Klasickým příkladem je chronická myeloidní leukémie, imatinib (Glivec) je prozatím jediným cíleným lékem, u něž se rutinně doporučuje monitorování hladiny léku.

### Omezené klinické využití

Klinická aplikace monitorování hladin léčiv byla dosud omezena na cytotoxické látky, včetně metotrexátu (indikovaný pro onemocnění, jako je akutní lymfoblastická leukémie) a 5-fluorouracilu (Indikovaného u některých relativně častých nádorových onemocnění, jako je kolorektální karcinom a karcinom hlavy a krku. 5-fluorouracil se stal objektem studia v jedné z několika málo významných kontrolovaných studií monitorování hladin léčiv). Využívá se rovněž v případě léčby dětí vysoce toxickými látkami, jako je karboplatina.

V poslední době však došlo k obnovení zájmu o možnost častějšího vy-

užívání monitorování hladin léků u onkologických pacientů, jež podnítila celoevropská skupina farmakologů shromážděná na podnět French Society of Oncology Pharmacy. *European Journal of Cancer* ze srpna 2014 např. uveřejnil sérii textů věnovaných tomuto tématu. Hlavní článek je na téma: „Terapeutické monitorování léků u pacientů s rakovinou: neuniká nám něco?“ (*EJC* 2014, 50: 2005–09).

Farmakologové možná postrádají zkušenosti se zaváděním nových technologií do klinické praxe, nechybí jim však specializované poznání a mají pro své názory velmi dobré důvody.

Farmakolog z University of Pittsburgh Cancer Institute Jan Beumer předloni napsal článek s provokujícím titulkem „Bez monitorování hladin léků neexistuje žádná personalizovaná péče“ (Without therapeutic drug monitoring, there is no personalized care, *Nature Clin Pharm Ther* 2013, 93: 228–230). Autor píše, že farmakokinetiku – vědu s dlouhou historií – dnešní boom vyhledávání a financování různých „omik“ v onkologii vytlačil zcela na okraj. „Genetika samozřejmě hraje určitou roli. Víme, že bez některých mutací, jako je BRAF v případě melanomu, by léky nepůsobily. Působení léčiv závisí na celé řadě proměnných a koncentrace v krvi by mohla být mnohem informativnější.“

Beumer zmiňuje 5-fluorouracil (5-FU) jako dobrý příklad. Lék má požadované úzké terapeutické okno, navíc jeho farmakokinetika je u různých pacientů výrazně odlišná. Tato variabilita je z větší části důsledkem působení enzymu DPD (dihydropyrimidin dehydrogenáza), jenž odbourává 5-FU, a jeho nedostatek může

u celé řady z nich, včetně antikonvulsiv (antiepileptik), antikoagulancií, jako je warfarin, antiarytmik (porucha srdečního rytmu), lithia, některých antibiotik a imunosupresiv. Obvykle se provádí prostřednictvím měření koncentrace léčiv v krvi, načasování a analýza těchto

## Faktory zahrnují věk, pohlaví, funkce jater a ledvin, interakci s ostatními léčivy, potravu a kouření

## Jestliže se objeví toxické účinky, snižujeme dávku, nikdy ji však nezvyšujeme, pokud se toxicita neprojeví

mít pro organismus fatální následky. Existují testy odhalující mutace genů zodpovědné za nedostatek DPD, podle autora jsou však u většiny lidí, u nichž se vyskytly vážné nežádoucí účinky, negativní. Monitorování hladiny léku by podle jeho názoru mohlo být způsobem řešení farmakokinetických odlišností (aniž by je muselo vysvětlovat).

Klinický onkolog Eric Gamelin společně se svými spolupracovníky provedl ve Francii randomizovanou studii monitorování hladiny 5-FU, jež byla vzhledem ke svému využití v onkologii průlomová. Výsledky byly publikovány v roce 2008 v časopise *Journal of Clinical Oncology* (JCO 2008, 26: 2099–2105). Autoři deset let před publikací článku zjistili, že při standardním dávkování zarážející počet pacientů – 43 % – nedostal správnou dávku léčiva; 33 % dostalo dávky příliš vysoké, 10 % pacientů zase příliš nízké. S přihlédnutím ke skutečnosti, že celá řada studií prokázala souvislost mezi koncentrací 5-FU v krvi a terapeutickým oknem, rozdělili více než 200 pacientů do dvou skupin. Jedna skupina dostávala standardní dávky léků, druhá měla dávky individuálně upravené na základě farmakokinetiky. Výsledky ukázaly výrazně zvýšenou příznivou odezvu na léčbu, což přispívá ke zvýšené četnosti přežití a snížení počtu vážných toxických reakcí.

Klinický onkolog a farmakolog Ron Mathijssen, profesor individualizované onkologické chemoterapie na Erasmus Medical Centre v Rotterdamu, se domnívá, že velká vlna entuziasmu pro monitorování hladiny léků do značné míry závisí na pochopení role, již hrají koncentrace léků, práh účinnosti a výrazné rozdíly mezi pacienty.

„Po mnoho let jsme o těchto faktorech jednoduše nevěděli,“ říká a připomíná, že zvláště v případě perorálních léčiv existuje kromě genetiky celá řada fyziologických faktorů ovlivňujících působení. Tyto faktory mohou zahrnovat věk, pohlaví, funkci jater a ledvin, interakci s dalšími léčivy a potravinami, kouření a rozdíly v absorpci perorálních přípravků. Jídlo s vysokým obsahem tuků může výrazně posílit účinek v případě léčiv, jako je lapatinib, používaný v léčbě karcinomu mammy, připomíná Mathijssen.

Jelikož je ve hře příliš mnoho faktorů, existuje pouze pár biomarkerů schopných předpovědět působení léčiv u onkologických onemocnění na rozdíl od jiných stavů (jako je hladina cholesterolu v případě statinů). „Při používání léčiv, jako je karboplatina, sledujeme činnost ledvin, v současné praxi to představuje jedinou možnost,“ říká autor. „Vyskytly se pokusy využít genotypizačních testů pro určité enzymy ve snaze zjistit, zda působí rozdíly v koncentracích léčiv, jsou však příliš komplikované. Pokud se objeví variace v genech kódujících nějaký enzym (jako v případě UGT1A1\*28 a irinotekanu), je mnohem pravděpodobnější, že onkolog zvolí jiné léčivo, lépe odpovídající pacientovu stavu. Není to právě šťastné řešení, neboť to znamená, že léčiva neužíváme optimálním způsobem.“

### Určení dávkování

Nemají-li onkologové k dispozici monitorování hladiny léčiv či jiné biomarkery pro sledování cytotoxických látek, spoléhají se na stanovení dávkování léčiva na základě povrchu těla (BSA),

jako v případě kontrolní větve studie 5-FU. Beumer podotýká, že při vývoji nových léčiv se dávkování stanovuje v rámci studií I. fáze a upřesňuje během studií II. fáze zjištěním maximální tolerované dávky (MTD) pro celou populaci pouze na základě testů u několika málo pacientů. „Pouze jeden ze šesti pacientů ve fázi I, u něž se projeví toxicita, určuje MTD,“ upozorňuje Beumer.

Počáteční dávkování pro testy se určují na základě mezidruhové extrapolace BSA – od myši až po člověka –, která dobře odpovídá metabolické kapacitě. „V rámci jednoho druhu to však neplatí,“ říká Beumer. „Předpokládá se, že člověk s většími játry metabolizuje lépe, takže může dostat vyšší dávku léku, ve skutečnosti ale šedesátiletá žena může vykazovat výrazně vyšší metabolickou aktivitu než já, mnohem mladší muž s výškou překračující 1,8 metru.“ Beumer s kolegy napsali, že dávkování založené na BSA „vytváří falešnou představu, že praktikujeme personalizovanou medicínu, neboť vycházíme z číselných údajů specifických pro každého pacienta“.

Podle Beumera vedl tento přístup k tomu, že mnohá léčiva např. paklitaxel a kapecitabin, byly schváleny v dávkách, jež jsou pro většinu lidí příliš vysoké, a onkologové vědí, že je musí snižovat. Beumer společně s Mathijssenem tvrdí, že onkologové jsou samozřejmě rádi, když se jejich pacienti v průběhu terapie cítí dobře. „Jakmile se projeví toxicita, snižujeme dávku o 25 či 50 %, nikdy však dávku nezvyšujeme – řekneme o 50 % –, když se toxicita neprojeví. Jako farmakolog to nepovažuji za správné, je těžké to však změnit, protože většina



## OCENĚNÁ SLUŽBA PRO DĚTSKÉ PACIENTY

Gareth Veal, spoluautor série *European Journal of Cancer* věnované terapeutickému monitorování léčiv (2014, vol 50, s. 2005–2009), je vedoucím farmakologického výzkumu na Northern Institute for Cancer Research v britském Newcastleu. Specializuje se na farmakologii dospělých a dětí a byl vedoucím oceněného projektu zavedení terapeutického monitorování léků u dětí léčených karboplatinou. Říká, že třebaže se u mnoha léčiv podávaných dětem setkáváme s příznivou odpovědí na léčbu, mohou být toxická a nevhodná pro děti s vyvíjejícími se orgány. Mnoho léčebných protokolů se proto snaží zachovat příznivou reakci a současně minimalizovat nežádoucí účinky léčby. Právě zde by se mohlo uplatnit terapeutické monitorování léků.

„Ve Velké Británii běžně provádíme v našem referenčním centru v Newcastleu terapeutické monitorování karboplatiny, založené na souboru dat získaných během let ze sledování léčby a z dobře navržených klinických studií. Dva nebo tři vzorky krve odebrané dvě hodiny po aplikaci léku se posílají k nám a my onkologům dáváme výsledky testů druhý den ráno. Testy provádíme u pacientů s vysokým rizikem toxicity nebo nereagujících na léčbu a u novorozenců a kojenců, u nichž se obtížněji odhaduje působení léčiva.“



SIOPE

Veal si není vědom, že by v Evropě tuto službu monitorování hladiny karboplatiny poskytoval ještě někdy jiný, existují však obdobná centra zaměřená na jiné důležité léky pro děti, např. na busulfan v Gustave Roussy v Paříži.

onkologů je ráda, když si pacienti na nic nestěžují. Výsledkem však je, že vlastně dochází k poddávkování u většiny pacientů,“ říká Mathijssen.

Beumer podotýká, že když pacient užívající léčiva, jako je 5-FU, trpí toxickými nežádoucími účinky, snížení dávkování nutně neznamená, že je organismus začne lépe snášet; pacient tak může léčbu přerušit, aniž by léčiva dostala šanci zabrat. „Zkoušeli jsme zvyšovat dávkování až do projevů toxicity během testů, nebylo to ale úspěšné. Když tedy podáváte nízké dávky léčiv, organismus je toleruje, ale tumor nadále roste a vy sáhnete po dalších možnostech, což může znamenat použití mnohem dražších léčiv.“

**Praktické problémy**

Do cesty využívání terapeutického monitorování léčiv v onkologii se staví celá řada překážek. Jaap Verweij, onkolog a děkan na Erasmus MC v Rotterdamu, tvrdí, že praktické problémy brání aplikaci TDM v současné klinické praxi. „V akademickém prostředí můžeme provádět krásné studie, jež nám na naše otázky poskytují téměř okamžité odpovědi. Většina klinických praktiků však tyto možnosti nemá, a pokud by měli čekat několik dní na výsledky testů, značně by je to omezovalo.“

Rovněž management pacientů může být svízelný, říká Beumer. „Mí kolegové onkologové přiznávají, že terapeutické monitorování léků je úžasná věc, když se

však pokoušejí zavést ho do praxe, zjišťují, že mnozí pacienti žijí velmi daleko a nebude snadné přimět je dostavit se k dalšímu odběru krve na zjištění hladiny např. 5-FU.“

Ve hře jsou také finanční náklady a existují i regulační bariéry, jež mohou být jedním z důvodů, proč farmakologické firmy nepodporují využití TDM. Beumer připomíná varovný dopis zasláný v roce 2010 americkou lékovou agenturou FDA společnosti Novartis kvůli výročkům na webových stránkách sponzorovaných touto firmou. Šlo o terapeutické monitorování hladiny imatinibu, kdy stránky „nabádaly lékaře, aby měřili plazmatickou koncentraci inhibitoru tyrosinkinázy v krvi pacientů a posléze

## Nebude snadné přimět vzdálené pacienty dostavit se k dalšímu odběru krve na zjištění hladiny např. 5-FU

## Budou nezbytné prospektivní randomizované studie zaměřené na verifikaci důležitých účinků pozorovaných v současných retrospektivních studiích

tyto informace využili pro určení individuálních dávek léku pro každého konkrétního pacienta.“

FDA uvádí v dopise, že agentura si není vědoma „podstatných důkazů či významných klinických zkušeností, jež by podpořily korelaci mezi zdravotním stavem pacienta a plazmatickou koncentrací imatinibu“, a že předepsané informace neposkytují prostor monitorování hladiny léku a zvyšování dávkování, pouze jeho snižování či ukončení podávání léku kvůli nežádoucím účinkům.

### Vytváření báze pro klinickou evidenci

Od té doby jsme získali celou řadu dalších poznatků, avšak využití monitorování hladiny léčiv v širší klinické praxi bude zřejmě vyžadovat prospektivní randomizované studie zaměřené na verifikaci důležitých účinků pozorovaných v současných retrospektivních studiích. Vzbudit zájem o tyto testy a získat potřebné finanční prostředky však nebude jednoduché, zvláště v případě starších nepatenovaných chemoterapeutik.

Větší šanci na testování mají perorální cílená léčiva, především díky vysokým nákladům; je pravděpodobné, že si zdravotní pojišťovny budou klást otázku, zda jsou tato nákladná léčiva využívána skutečně efektivně. Verweij poznamenává, že studie působení léčiva po prvních dávkách mohou např. v případě imunoterapie melanomu ipilimumabem ušetřit značné částky peněz včasnou identifikací pacientů, kteří patří mezi 20 % těch, již na léčbu pozitivně reagují.

Celoevropská skupina ve svém přehledu terapeutického monitorování

léčiv pro časopis *European Journal of Cancer* (EJC 2014, 2020–36) udává, že by TDM mohlo vzhledem ke klinickému hodnocení poskytnout další informace o účinnosti, adherenci a bezpečnosti léčiv. Většina studií se až dodnes zaměřovala na inhibitory tyrosinkinázy (TKI), což v případě imatinibu dospělo v rámci Evropské společnosti pro lékařskou onkologii k doporučením naznačujícím, že terapeutické monitorování léků může být důležité u všech pacientů a doporučuje se v případě některých z nich (např. u pacientů se suboptimální odezvou na léčbu).

Mathijssen poznamenává, že imatinib má velmi dobře určený práh účinnosti, což jej předurčuje k tomu, aby se stal objektem těchto doporučení. Studie se zaměřují na minimální hladiny koncentrace TKI, které se posuzují snáz než intenzivnější monitorování nezbytné v případě cytotoxických látek.

Verweij má jisté pochybnosti ohledně možnosti klinické aplikace terapeutického monitorování chemoterapeutik a je si jistý, že má jen omezené využití v případě 5-FU. „5-FU má krátký poločas, takže testy je nutné provádět pokud možno u lůžka pacienta, jsou velmi drahé, ekonomický zisk je malý a účinnost omezená. Navíc se testy nepoužívají pouze pro 5-FU, takže je velmi obtížné říci, na co pacient vlastně reaguje.“ (Mathijssen přesto tvrdí, že je důležité určit optimální kombinované dávky.)

Michèle Boisdron-Celle, farmakoložka a kolegyně Ericka Gamelina, však nesouhlasí a zastává názor, že pokud se použijí správné prostředky, je terapeutické monitorování léků relativně jednoduchou a nepřiliš nákladnou procedurou.

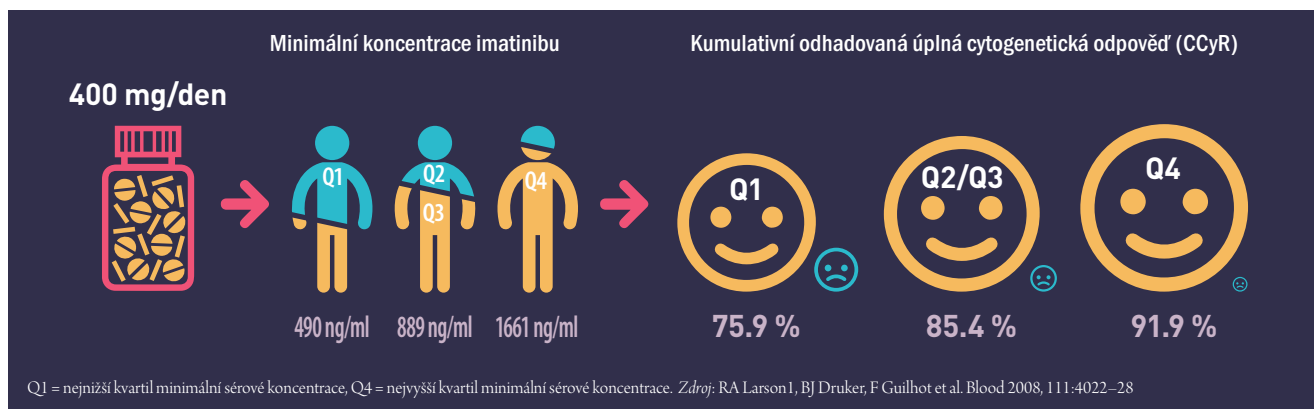
Boisdron-Celle a Gamelin ve Francii založili společnost ODPM, vyrábějící přístroje předpovídající riziko toxicity pro fluoropyrimidinová cytostatika (5-FU, kapecitabin apod.) a umožňující nastavení dávkování léčiv, což podle nich dává lékařům do ruky nástroj pro lepší péči o pacienty, díky němuž také mohou snížit riziko úmrtí způsobované toxickými účinky léků.

„Co se nás týče, jsou závěry studií ohledně terapeutického monitorování léků dobře podložené,“ říká Boisdron-Celle. „Randomizované kontrolované studie (RCT) by mohly poskytnout další chybějící data, pokud však máme k dispozici klinicky prověřenou metodu snižování rizik, je eticky sporné, zda bychom měli požadovat další RCT.“

Mathijssenův tým v Rotterdamu se zabývá testy proveditelnosti terapeutického monitorování léků pro další fluoropyrimidinové deriváty, jako je sunitinib a pazopanib, a v rámci nové studie prováděné ve Švýcarsku, Rakousku a Německu se věnují sledování koncentrace kabazitaxelu, nového taxanu užívaného v chemoterapii karcinomu prostaty. Dobrým kandidátem je podle Mathijssena i dlouho známý tamoxifen, používaný v léčbě karcinomu prsu.

Mnoho lidí je rozhořčeno nezájmem a nepochopením významu terapeutického monitorování léčiv mezi poskytovateli zdravotní péče, onkology a farmaceutickými firmami. Boisdron-Celle nejvíce zaráží přístup farmaceutického průmyslu: „Výhody TDM jsou více než 20 let známy všem farmakobiologům a farmakogenetikům. Pro farmaceutický průmysl je prostě jednodušší naordinovat všem stejnou dávku.“

## PROČ PROVÁDĚT TERAPEUTICKÉ MONITOROVÁNÍ INHIBITORŮ TYROSINKINÁZY U CHRONICKÉ MYELOIDNÍ LEUKÉMIE



Studie z roku 2008 (Blood 2008, 111: 4022–28) prokázala 25násobnou variaci hodnoty minimální koncentrace imatinibu (Glivec) u 351 pacienta léčeného na chronickou myeloidní leukémii (rozmezí 153–3910 ng/ml). U pacientů s nejlepší úplnou cytogenetickou odpovědí byla zjištěna výrazně vyšší hodnota minimální koncentrace imatinibu v porovnání s ostatními ( $P = 0,01$ ). Pacienti s vysokou expozicí imatinibu vykazovali lepší poměr molekulární odpovědi a přežití bez příhod (event-free survival).

Třebaže některé vážné nežádoucí účinky narůstaly (stupeň 3/4) se zvýšenou expozicí imatinibu, jiné se zmenšovaly. Během pěti let se u pacientů v kvartilu nejvyšší expozice (Q4) vyskytovala silná únava, retence tekutin, myalgie a anémie běžněji než u pacientů v kvartilu nejnižší expozice (Q1), pacienti s nižší expozicí však trpěli vážnější

bolestí kloubů, hemoragií, vyrážkou, neutropenií a trombocytopenií. Studie představovala retrospektivní subanalýzu studie IRIS (NEJM 2003, 348: 994–1004), jež před pěti lety srovnávala imatinib s interferonem a nízkými dávkami cytarabinu u pacientů s nově diagnostikovanou myeloidní leukémií v chronické fázi.

Americká léková agentura (FDA), odpovědná mimo jiné za kontrolu a regulaci léčiv, varovala společnost Novartis před tím, aby lékařům doporučovala monitorování plazmatické koncentrace imatinibu a ti podle toho upravovali dávkování. Jako důvod FDA uvedla, že si není vědoma „podstatných důkazů či významných klinických zkušeností, jež by podpořily korelaci mezi zdravotním stavem pacienta a plazmatickou koncentrací imatinibu“. Zdá se, že zpráva od FDA zní: zahrňte tyto farmakokinetické studie do designu klíčových studií.

V USA se neméně intenzivně ozývá hlas Salvatore Salmoneho, ředitele společnosti s názvem Saladax, která v současné době nabízí testy pro 5-FU, docetaxel a paklitaxel. Rovněž Salmone vychází ze solidních dat získaných z farmakokinetické literatury, která onkologové často přehlížejí.

Beumer, jenž spolupracoval se společností Saladax, podotýká, že na významných onkologických konferencích se sekce zaměřené na terapeutické monito-

rování léků většinou odsouvají na vedlejší kolej. Věřící, že Mezinárodní kongres terapeutického monitorování léků a klinické toxikologie (International Congress of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology, ICTDMCT), malá organizace, jejíž onkologickou sekci pomáhal založit, přispěje ke zlepšení této situace.

K pokroku podle Mathijssena dojde v okamžiku, kdy se testy a protokoly lépe přizpůsobí potřebám klinické

praxe. „Věřím, že se stanou součástí praxe do deseti let, protože do té doby bude možné v nejbližší laboratoři analyzovat jeden vzorek levnější testovací soupravou. Myslím si, že je to opravdu důležité. Třebaže zatím nevíme, kde se nachází přesný práh účinnosti pro velké množství látek, pokud naměříme koncentraci pod nejnižší hranici pro kvantifikaci, budeme vědět, že léčivo je mimo terapeutické rozmezí, a je proto neúčinné.“ ■

## Výhody TDM jsou více než 20 let známy všem farmakobiologům a farmakogenetikům