

Terapijsko praćenje lijekova kao način poboljšanja ishoda onkološke terapije

Turković, Lu; Mlinarić, Zvonimir; Silovski, Tajana; Šekerija, Mario; Sertić, Miranda

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2022, 78, 551 - 565**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:002852>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-23**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Terapijsko praćenje lijekova kao način poboljšanja ishoda onkološke terapije

LU TURKOVIĆ¹, ZVONIMIR MLINARIĆ¹, TAJANA SILOVSKI²,
MARIO ŠEKERIJA^{3,4}, MIRANDA SERTIĆ¹

¹ Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet,
Zavod za analitiku i kontrolu lijekova, Ante Kovačića 1, 10 000 Zagreb

² Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za onkologiju, Kišpatičeva 12,
10 000 Zagreb

³ Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Odjel za maligne bolesti,
Rockefellerova 7, 10000 Zagreb

⁴ Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar“, Katedra za medicinsku
statistiku, epidemiologiju i medicinsku informatiku, Rockefellerova 4,
10000 Zagreb

Uvod

Rak je, nakon kardiovaskularnih bolesti, drugi vodeći uzrok smrtnosti u svijetu. Procjene o učestalosti i smrtnosti za 10 najčešćih sijela raka u 2020. godini na temelju podataka populacijskih registara za rak (uključujući i hrvatski Registar za rak) prikazane su u tablici 1. U Hrvatskoj je, prema istom izvoru, rak dojke u 2020. godini bio na trećem mjestu po incidenciji s 2 894 nova slučaja (svaki četvrti novodijagnosticirani rak u žena bio je rak dojke), iza raka debelog i završnog crijeva (3 678) i raka pluća (3 235) (1). U novije vrijeme ipak se pravovremenom dijagnostikom i primjenom ciljane terapije produljuje životni vijek i kvaliteta života bolesnika te se neki tipovi raka čak svrstavaju u kronične bolesti (2,3), što povećava broj ljudi koji žive s dijagnozom raka.

Prema anatomske-terapijsko-kemijske (ATK) klasifikaciji antitumorski lijekovi svrstavaju se u skupinu L – Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori. Ovoj skupini pripadaju antineoplastici (citostatici), endokrina terapija i imunomodulatori. Citostatici se dijele na alkilirajuće citostatike, anti-metabolite, podofilinske derivate i biljne alkaloidne, citostatske antibiotike te

Tablica 1. ► Procjene broja novih slučajeva, broja smrti i broja osoba koje žive s dijagnozom raka za 2020. godinu u svijetu (1).

Sijelo raka	Incidencija*	Mortalitet	Prevalencija**
Dojka	2 261 419	684 996	1 835 883
Pluća	2 206 771	1 796 144	1 170 519
Debelo i završno crijevo	1 931 590	935 173	1 451 431
Prostata	1 414 259	375 304	1 193 715
Želudac	1 089 103	768 793	640 850
Jetra	905 677	830 180	449 222
Grlić maternice	604 127	341 831	410 809
Ždrijelo	604 100	544 076	320 916
Štitnjača	586 202	43 646	469 802
Mjehur	573 278	212 536	454 015

* Incidencija – broj slučajeva novodijagnosticirane bolesti u određenom vremenskom razdoblju

**5-godišnja prevalencija – broj osoba koje su žive na određeni datum, a da je dijagnoza raka bila postavljena u zadnjih 5 godina

ostale citostatike. Ostalim citostaticima pripadaju noviji lijekovi specifičnih mehanizama djelovanja, poput inhibitora signalnih putova i monoklonskih protutijela (4).

Konvencionalni citostatici uzrokuju neselektivno odumiranje stanica koje se ubrzano dijele, uključujući i zdrave stanice poput stanica koštane srži, korijena kose ili gastrointestinalnog epitela. Novija, ciljana terapija djeluje na odabranu metu na ili u tumorskim stanicama pa dovodi do manje učestalosti teških nuspojava (5). Endokrina terapija koristi se za liječenje hormon-ovisnih tumora, pri čemu je često praćena nuspojavama uzrokovanim promijenjenim razinama pojedinog hormona, odnosno pretjeranom aktivacijom ili antagonizmom hormonskih receptora u različitim tkivima. Selektivna endokrina terapija ima prilagođeno parcijalno agonističko/antagonističko djelovanje čime se do određene mjere smanjuju nuspojave (6).

Unatoč velikom napretku u razvoju i istraživanju novih lijekova, i dalje ostaje prisutan problem neučinkovitosti i toksičnosti terapije, kao i pojave rezistencije. Osim izbjegavanja toksičnih učinaka na zdrave stanice, nužno je postići odgovarajuću djelotvornost, odnosno spriječiti progresiju bolesti (7,8). Ovisno o tipu i stadiju raka, djelotvorne doze mogu se znatno razlikovati, kao i trajanje terapije (9).

Također, brojni su citostatici podložni intenzivnom metabolizmu enzima ili prijenosu u stanice ili izvan stanica transportnim proteinima, pri čemu su utvrđene bitne interindividualne razlike. Iz tog razloga jednaka doza može unutar populacije prouzročiti vrlo različite učinke (8,10). Čak i isti bolesnik tijekom vremena može pokazati drugačiji odgovor na liječenje uslijed interakcija antitumorskog lijeka s novopropisanom terapijom ili dodacima prehrani, napretka bolesti, promjena u statusu organa odgovornih za metabolizam i izlučivanje, ili neadherencije prema terapiji (11,12). Iz tih razloga se već tijekom kliničkih ispitivanja novih lijekova rade provjere navedenih utjecaja kako bi se pravilno odredio režim doziranja, a za neke lijekove je potreban i nastavak kontroliranja koncentracija u tkivu postupkom terapijskog praćenja (engl. *therapeutic drug monitoring*, TDM) (8).

Farmakokinetičke i farmakodinamičke studije

Jedan od ključnih koraka tijekom razvoja novog lijeka jest njegova prva primjena na ljudima u prvoj fazi kliničkih ispitivanja (13). U slučaju većine lijekova, radi se o zdravim dobrovoljcima. No, kod antitumorske terapije se zbog specifičnosti i lijekova i bolesti već od samog početka u ispitivanja na ljudima uključuju bolesnici. Pri tome se poseban naglasak stavlja na planiranje i dizajn studije, kako bi se osigurala učinkovitost terapije za sve uključene ispitanike, a novi se lijek ne uspoređuje s placebom, već s nekom od uobičajenih terapijskih opcija za tu bolest (14).

Jedan od brojnih izazova u translaciji rezultata iz pretkliničkih ispitivanja na životinjskim modelima na čovjeka jest određivanje prikladne doze (14). Tradicionalni način ekstrapolacije sa životinjskog modela uključuje izračun ukupne površine tijela (engl. *body surface area*, BSA) formulom koja obuhvaća tjelesnu masu i visinu čovjeka, međutim, ovdje se ne uzimaju u obzir parametri poput funkcije metaboličkih enzima i drugih čimbenika interindividualne varijabilnosti (10,15). Ispitivanja utjecaja osobina poput visine, tjelesne mase ili BSA pokazala su slabu povezanost s klirensom citostatskih lijekova. Uzimanje u obzir ovih parametara kod odabira doze pokazalo je podjednaku terapijsku učinkovitost primjeni jednake doze za sve. Stoga je za lijekove za koje postoji dokaz o interindividualnoj varijabilnosti potrebno odluku o doziranju temeljiti na prikladnijim parametrima (10).

U prošlosti se tijekom kliničkih studija s citostaticima najveći naglasak stavljaao na izbjegavanje toksičnosti, dok se učinkovitost utvrđivala s vremenom, s obzirom na to da konvencionalni citostatici imaju vrlo uzak raspon između terapijskih i toksičnih koncentracija, odnosno uske su terapijske širine (14).

Međutim, razvojem ciljane terapije koja djeluje selektivno na tumorsko tkivo s manje toksičnih učinaka na zdravim stanicama, ukazala se potreba za određivanjem djelotvornih terapijskih doza, odvojeno od štetnih učinaka (8). Učinkovitost liječenja pritom se najčešće prati kompjuteriziranom tomografijom (engl. *computed tomography*, CT). Također se može pratiti preko specifičnih biomarkera, ukoliko postoje. Treći način praćenja je bilježenje vremena do progresije bolesti, što je složenije za provesti u praksi od uočavanja akutne toksičnosti terapije jer u pravilu nema jasnih, neposrednih i brzih pokazatelja (8,15).

Dva su najčešće korištena principa za utvrđivanje optimalne doze lijeka u ranim kliničkim studijama: prvi temeljen na prethodno osmišljenom pravilu, poput primjerice „3+3“ te drugi temeljen na modelu koji koristi Bayesov teorem (14).

Princip temeljen na pravilu podrazumijeva empirijsko ispitivanje postupnim povećavanjem doza svakoj sljedećoj kohorti prema unaprijed određenom pravilu, do pojave znakova toksičnosti. Najčešće se koristi pristup „3+3“, gdje se ispitivanja vrše na kohortama s po tri bolesnika. Ako se pri nekoj dozi pojave ograničavajući štetni učinci (engl. *dose limiting toxicity*, DLT) na unaprijed određenom udjelu ispitanika (najčešće između 20 i 33 %, odnosno kod jednog od tri ispitanika), ta se doza uzima kao prag toksičnosti te se prethodna doza, maksimalna podnošljiva doza (engl. *maximum tolerated dose*, MTD) uobičajeno preporuča za primjenu u sljedećim fazama (14).

Princip temeljen na modelu obuhvaća određivanje doze uz procjenu relevantnih parametara bolesnika te primjenu Bayesovog teorema. Model se isprva temelji na pretkliničkim ispitivanjima te uključuje ekstrapolaciju krivulje doza-toksičnost sa životinjskog modela, a uzimanjem u obzir i podataka povezanih s bolesnikom dobiva sve bolju sposobnost predviđanja (14).

U kliničkoj praksi se zbog jednostavnosti najčešće koristi princip „3+3“. Ovaj pristup ima svoje nedostatke, napose u slaboj sposobnosti predviđanja konačne doze, zbog čega je često potrebno provesti velik broj eksperimenata (14). Uvođenje statističkog modela bi zbog svoje sveobuhvatnosti moglo dati bolji uvid u odgovor različitih bolesnika na terapiju već i u ranijim fazama ispitivanja, ali je znatno kompliciranije za implementaciju (16).

Nakon utvrđivanja okvirne MTD, slijede druga i treća faza kliničkih ispitivanja, koje obuhvaćaju veći broj ispitanika sa svrhom provjeravanja farmakokinetičkog i farmakodinamičkog profila lijeka (13).

Farmakokinetika kao grana farmakologije prati utjecaj organizma na lijek, opisan parametrima apsorpcije, raspodjele, metabolizma i izlučivanja, a prati se najčešće mjerenjem koncentracije lijeka u plazmi u određenim vremenskim

točkama nakon primjene doze (13,17). Dobivena krivulja ovisnosti izmjerene koncentracije o vremenu izvor je važnih informacija o izloženosti lijeku s obzirom na individualne osobine svakog bolesnika. Kasnijim populacijskim farmakokinetičkim ispitivanjima velik broj podataka uvrštava se u statistički model te se s obzirom na karakteristike različitih podpopulacija takvi modeli mogu koristiti za određivanje primjerene doze bolesnika sličnih osobina. Pritom se prate i srednje vrijednosti (parametri općenite populacijske farmakokinetike) i odstupanja od njih (parametri pojedinačnih nasumičnih učinaka). Općenito, tijekom druge faze kliničkih ispitivanja provjerava se farmakokinetički profil lijeka, dok se u trećoj fazi može dodatno pratiti ovisnost farmakokinetičkih parametara o različitim čimbenicima bolesnika (18).

Navedeni principi doziranja temelje se na pretpostavci o linearnoj međuovisnosti doze, učinkovitosti i toksičnosti te ideji da je za postizanje povoljnog terapijskog ishoda potrebna najveća podnošljiva doza (14). Međutim, ovisno o stadiju i tipu bolesti, kao i karakteristikama bolesnika, moguće je da će učinkovite doze biti i znatno niže od MTD, ili pak da niti doze iznad kojih se javlja značajnija toksičnost neće dovesti do odgovarajućeg učinka. Spoznaje o tome mogu se dobiti praćenjem farmakodinamičkih markera (9).

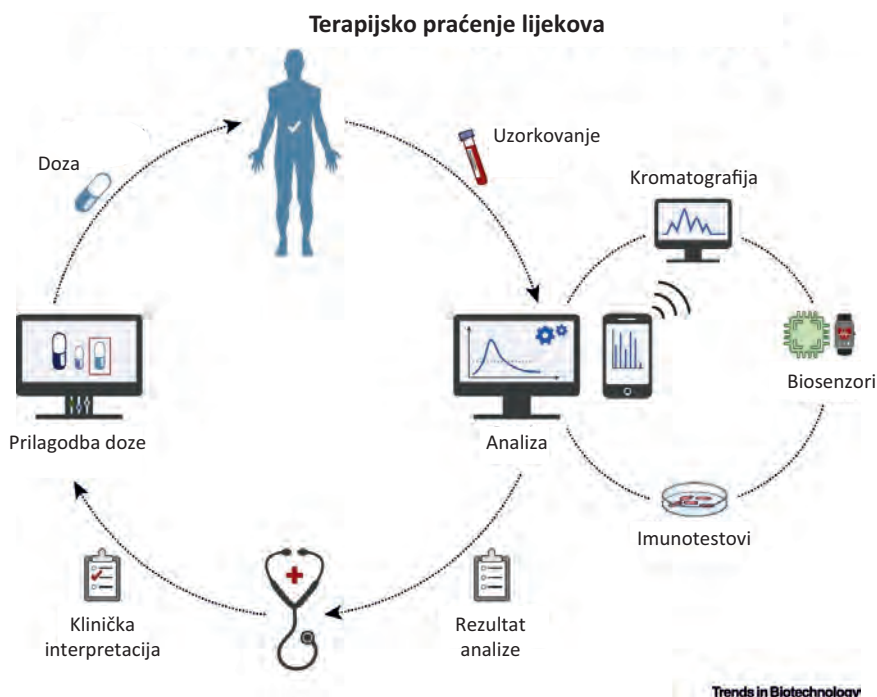
Farmakodinamika kao grana farmakologije istražuje učinak lijeka na organizam. Nakon vezanja na određeno vezno mjesto (receptor) u tkivu i posljedične promjene u signalizacijskim putovima dolazi do terapijskog učinka, za što je važna koncentracija lijeka na ciljnom mjestu (17). Praćenje farmakodinamike *in vivo* je često karakterizirano diskretnim kategoričkim vrijednostima, učinak se ne kvantificira, već se uočava njegovo postojanje ili izostanak, eventualno na nekoj normiranoj skali, zbog čega je za modeliranje potrebno provesti složene transformacije dobivenih rezultata (18).

Terapijsko praćenje lijekova

Uvođenje terapijskog praćenja u kliničku praksu

Nakon registracije lijeka, u većini slučajeva prestaje i mjerenje njegovih koncentracija u krvi. No, za neke lijekove bolesnici bi mogli imati koristi od terapijskog praćenja – postupka mjerenja koncentracije lijeka u krvi radi utvrđivanja nalazi li se unutar terapijskog raspona (raspona koncentracija u kojima se očekuje terapijski odgovor). Postupak terapijskog praćenja lijekova odvija se u nekoliko koraka, kao što je prikazano na slici 1. Nakon primjene određene doze lijeka, uzima se uzorak koji se analizira prikladnom analitičkom metodom. Najčešće se primjenjuju selektivne i osjetljive kromatografske tehnike spregnute s detektorom niza dioda, detektorom fluorescencije ili masenim spektrometrom,

ali i jednostavni, ekonomski prihvatljivi i učinkoviti imunotestovi te u novije vrijeme različiti biosenzori koji ujedinjuju postupke uzorkovanja i analize. Dobi-
veni rezultati se zatim interpretiraju s obzirom na cjelokupno zdravstveno stanje
pacijenta te se donosi klinička odluka o prilagodbi doze.



Slika 1. ► Ciklus terapijskog praćenja lijekova. Prilagođeno prema (17).

Lijekovi koji su dobri kandidati za TDM zadovoljavaju sljedeće zahtjeve (19):

- 1) postoji značajna interindividualna farmakokinetička varijabilnost koja se teško može objasniti pomoću drugih parametara bolesnika (poput npr. serumskog kreatinina), uslijed čega standardna doza dovodi do širokog raspona koncentracija među različitim bolesnicima,
- 2) prihvatljiva je farmakokinetička stabilnost i ograničena intraindividualna varijabilnost kroz vrijeme – mjerenje dobiveno TDM-om je reprezentativno za stupanj izloženosti u bilo kojem trenutku,
- 3) dosljedni su farmakodinamički odnosi između koncentracije i djelovanja/toksičnosti te reverzibilnost tih učinaka ovisno o dozi – preduvjet da se promjenom doze može utjecati na odgovor na liječenje,

- 4) uski je terapijski raspon koji onemogućuje upotrebu visokih i sigurno djelotvornih standardnih doza kod svih bolesnika,
- 5) nedostatak farmakodinamičkih markera pomoću kojih se može pratiti učinak terapije umjesto mjerenja koncentracije lijeka, te
- 6) dovoljno dugotrajno liječenje da se podešavanjem doze može utjecati na kvalitetu terapije.

Razvoj ovog procesa zahtjevan je na više razina. Za lijek od interesa prvo treba utvrditi ciljni raspon koncentracija u biološkom uzorku povezan s dokazanom djelotvornošću i sigurnošću. Također valja odabrati uzorak u kojem će se provoditi praćenje – najčešće je to plazma, ali zbog invazivnosti postupka sakupljanja uzorka nastoje se pronaći alternativna rješenja, poput sline, znoja, suzne tekućine, kose i noktiju ili kapilarne krvi (15,17,19,20,21,22). Nekad plazmatska koncentracija nije najbolji prediktor učinkovitosti, već je potrebno pratiti koncentraciju lijeka primjerice u cerebrospinalnoj tekućini, ne bi li se utvrdilo u kojoj mjeri prolazi krvno-moždanu barijeru bolesnika kako bi mogao djelovati na svoju metu u središnjem živčanom sustavu (15). Pitanja koja dodatno treba uzeti u obzir su, primjerice, koliko se lijek veže i ulazi u kompetitivne interakcije s proteinima plazme, raspodjeljuje li se u eritrocite, dolazi li tijekom vremena do promjena u koncentraciji ciljnog receptora na kojeg djeluje, ili do razvoja nekog drugog mehanizma rezistencije tumora (16). Upravo farmakodinamička interindividualna varijabilnost može biti uzrok različitim odgovorima bolesnika na liječenje uz istu koncentraciju lijeka u plazmi. Iz tog razloga je važno osim izmjerenih vrijednosti koncentracije lijeka kontinuirano pratiti učinkovitost terapije i preko nekog drugog parametra (23). Određivanje koncentracije lijeka u biološkom uzorku treba biti svrsishodno, a dobivene se informacije moraju pravilno interpretirati u kontekstu cjelokupnog zdravstvenog stanja bolesnika, kako bi se izbjeglo „liječenje laboratorijskih parametara“ (24).

Naposljetku, korist primjene TDM-a mora se opravdati randomiziranom prospektivnom studijom (8).

Terapijsko praćenje antitumorskih lijekova

Za neke je lijekove u antitumorskoj terapiji utvrđena objektivna korist terapijskog praćenja, za neke su istraživanja još u tijeku, uz određene naznake povoljnog ishoda, dok je za velik broj novih lijekova tek potrebno prikupiti prve podatke. U tablici 2. navedeni su lijekovi sa zadovoljavajućim razinama dokaza o koristi/izostanku koristi TDM-a te lijekovi za koje se navodi potencijalna korist (8).

Tablica 2. ► Lijekovi za koje postoje istraživanja o primjenjivosti TDM-a (8).

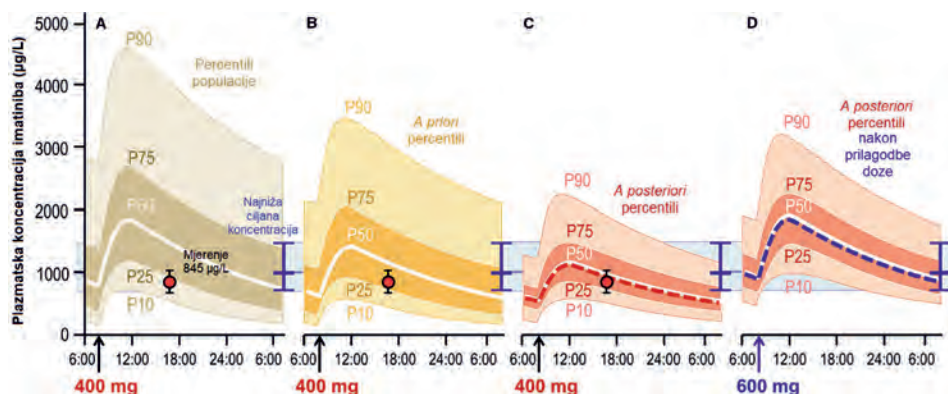
Status TDM	Skupina	Lijekovi
TDM se već provodi ili su provedene potrebne prospektivne studije s pozitivnim ishodom	Inhibitori Tyr-kinaza	aksitinib, gefitinib, imatinib, pazopanib, sunitinib, trametinib
	Antiestrogeni	tamoksifen
	Antiandrogeni	abirateron
	Inhibitori mTOR	everolimus
TDM potencijalno koristan	Inhibitori Tyr-kinaza	alektinib, krizotinib, erlotinib, glitertinib, nilotinib, vemurafenib
	Inhibitori aromataze	letrozol
Nema koristi od TDM-a	Antiandrogeni	bikalutamid, darolutamid, enzalutamid
	Inhibitori Tyr-kinaza	duvelisib, entrectinib, idelalisib, kobimetinib larotrectinib
	Inhibitori aromataze	eksemestan
	Inhibitori drugih signalnih puteva	venetoklaks, vismodegib
	Inhibitori histonske deacetilaze	vorinostat

Primjer primjene terapijskog praćenja antitumorskih lijekova

Za individualizaciju terapije TDM-om najčešće se primjenjuje pristup temeljen na modelu. Određivanje prvotne doze lijeka za pojedinog bolesnika specifičnih karakteristika obično se provodi analizom farmakokinetičkih parametara podpopulacije koja ga najbolje karakterizira s obzirom na dob, spol, tjelesnu masu, etničku pripadnost, klirens kreatinina, brzinu glomerularne filtracije i slično (*a priori* pristup). Tijekom vremena, sakupljaju se podaci o izloženosti koji se unose u Bayesov statistički model kako bi se iz dobivenih koncentracija u plazmi dizajnirala personalizirana shema doziranja (*a posteriori* pristup) (19,25), kao što je ilustrirano slikom 2, gdje se primjenom terapijskog praćenja prilagođava doziranje imatiniba promatranom bolesniku.

Vjerojatnost nalaženja određene koncentracije imatiniba u populaciji nakon primjene određene doze iskazuje se percentilima populacije, P10 – P90 (slika 2A). Pritom P10 označava koncentraciju nižu od onih u preostalih 90 % populacije, P90 koncentraciju višu od onih u preostalih 90 % populacije, a P50 medijan. Uz pretpostavku normalne razdiobe većina izmjerenih koncentracija nalazi se raspršena oko medijana. Za promatranog bolesnika određuje se odgovarajuća podpopulacija, u kojoj je također određen pripadajući profil ovisnosti očekivane koncentracije imatiniba o vremenu (iskazana *a priori* percentilima, slika 2B), što daje uvid u vrijednosti koje se mogu očekivati kod ovog bolesnika.

Vidljivo je da su u promatranom primjeru očekivane koncentracije u podpopulaciji nešto niže od onih u cjelokupnoj populaciji. Nadalje, promatranom bolesniku primjenjuje se standardna doza imatiniba od 400 mg i mjeri koncentracija u jednoj točki – 10 h nakon primjene doze izmjerena koncentracija iznosi 845 µg/L. Ovi se podaci uvrštavaju u model te se računa karakteristična krivulja koncentracija-vrijeme koja se poklapa s medijanom, uz pripadajuće individualne, *a posteriori* percentile vjerojatnosti (slika 2C). *A posteriori* percentili raspršeni su znatno užo oko medijana budući da se radi o mjerenjima pojedinca. Vidljivo je također da se većim dijelom medijan krivulje koncentracija-vrijeme nakon primjene doze od 400 mg nalazi ispod definiranog terapijskog raspona. Djelotvorne koncentracije imatiniba u plazmi tijekom čitavog dozirnog intervala za ovog bolesnika postižu se prilagodbom doze na 600 mg (slika 2D).



Slika 2. ► Proces prilagodbe doze imatiniba bolesniku primjenom terapijskog praćenja. Bijela linija označava medijan krivulje koncentracija-vrijeme, dok isprekidana crvena i plava linija prikazuju predviđene krivulje za promatranog bolesnika nakon primjene doze od 400 odnosno 600 mg. Plavom površinom obuhvaćen je terapijski raspon najnižih ciljanih koncentracija imatiniba (75 – 1500 µg/L). Prilagođeno prema (19).

Praktična provedba TDM-a

Uzimanje uzorka plazme za TDM provodi se najčešće u stanju ravnoteže, kad je izjednačena brzina nakupljanja i izlučivanja lijeka, što se postiže nakon isteka barem pet vremena polueliminacije lijeka ($t_{1/2}$). Za lijekove dugih $t_{1/2}$ može biti potrebno ranije uzorkovanje radi sprječavanja štetnih učinaka pri vršnim koncentracijama (24). Uglavnom se uzorkuje u fazi izlučivanja, odnosno netom prije davanja iduće doze lijeka, kad varijabilnosti u apsorpciji i raspodjeli više nemaju utjecaja na plazmatsku koncentraciju (26,27). Međutim, primjenom statističkih

modela, moguće je i uzorkovanje u bilo kojoj vremenskoj točki te ekstrapolacija dobivenih vrijednosti, ali je potrebno pažljivo bilježenje svih relevantnih parametara, od osobina bolesnika preko režima doziranja do točnog vremena uzimanja uzorka (18,24).

Ako se TDM-om odredi koncentracija lijeka izvan očekivanog raspona, to može biti posljedica niza mogućnosti: loša adherencija terapiji, primjena pogrešne doze, malapsorpcija, smanjena bioraspoloživost lijeka, farmakokinetičke interakcije, narušena funkcije jetre ili bubrega, genski polimorfizmi. Izrazito je važno prepoznati i isključiti uzroke povezane s pogreškama, poput loše dokumentiranog vremena uzorkovanja s obzirom na režim doziranja ili nastanak propusta u istome. Također, faktori koji utječu na koncentraciju lijeka i mogu dovesti do pogrešnih zaključaka su trajanje infuzije, stadij bolesti, starija dob, trudnoća, i drugi, nepredvidivi čimbenici (12). Na kraju, uvijek treba u obzir uzeti stanje samog bolesnika pri procjeni hoće li se doza lijeka mijenjati ili neće (27).

Podršavanje doze najjednostavnije se provodi ako se lijek primjenjuje intravenski. Većina antitumorskih lijekova novijih generacija se pak uzima peroralno, uz rijetku dostupnost različitih doza. Individualizacija doziranja stoga se u sklopu terapijskog praćenja može provoditi, primjerice, utjecanjem na farmakokinetiku lijeka u organizmu podjelom na više dnevnih doza, primjenom uz hranu ili natašte, ili čak namjernim, kontroliranim davanjem drugog lijeka koji ulazi u farmakokinetičku interakciju indukcijom ili inhibicijom glavnog metaboličkog enzima (8).

Budućnost TDM-a antitumorskih lijekova

Terapijsko praćenje antitumorskih lijekova čini se kao odličan način individualizacije terapije u svrhu produljenja i poboljšanja kvalitete života onkoloških bolesnika, no njegovo uvođenje u kliničku svakodnevicu suočeno je s brojnim preprekama, od infrastrukture (potreban je analitički laboratorij opremljen svim potrebnim instrumentima i priborom te zaposlenim posebno obrazovanim stručnjacima), preko uzorkovanja, pogotovo ako se radi o invazivnijim metodama, do interpretacije rezultata i provedbe odgovarajućih postupaka podešavanja doze uz suglasnost multidisciplinarnog tima (27). Ipak, financijska isplativost TDM-a zdravstvenom sustavu potencijalno je velika zbog smanjenja hospitalizacija onkoloških bolesnika uslijed nuspojava (18), kao i mogućnosti primjene jeftinijih lijekova poznatih svojstava u prikladnijoj dozi umjesto prebacivanja na novu terapiju, no njegova implementacija zahtijeva ulaganja koja na samom početku još nisu u domeni općeg interesa (19).

Budućnost TDM-a antitumorskih lijekova mnogi vide u razvoju jednostavnijih metoda praćenja, uz rasterećenje zdravstvenog sustava razvojem tehnika uzorkovanja koje bolesnik može sam provesti kod kuće, ili pak preko različitih biosenzora koji bi čak omogućili kontinuirano praćenje koncentracija lijekova (17,21). Naime, velike prepreke sadašnjem načinu su potreba za dolaskom bolesnika u zdravstvenu ustanovu radi uzorkovanja koje često nije učinjeno u pravom trenutku (21), neadherencija bolesnika (12) te nedovoljno korištenje dobivenih rezultata za promjenu doze (19). U prvom slučaju najveći je problem za bolesnike koji žive u mjestima udaljenima od bolnica te za djecu, kojoj je tipično uzorkovanje dosta stresno. Uzorkovanje kapilarne krvi (engl. *dried blood spot*, DBS) bi u tim slučajevima bilo odlična alternativa, budući da je minimalno invazivno, a dobiveni je uzorak vrlo stabilan i može se čak dostaviti u laboratorij poštom. Mogućnost je također i provođenje jednostavnijih postupaka TDM-a u ljekarnama ili kod liječnika obiteljske medicine, poput edukacija o uzorkovanju DBS-a te prikupljanja relevantnih podataka o nuspojavama, adherenciji, razvoju bolesti i drugim čimbenicima koji bi mogli utjecati na izmjerene koncentracije (21). U slučaju neadherencije liječenju, ona proizlazi iz nekoliko različitih čimbenika, a neki od njih svakako su razvoj toksičnosti kod primjene citostatske terapije, dugotrajnost primjene adjuvantne terapije te odnos samog bolesnika prema bolesti i liječenju, koje je često agresivno i teško podnošljivo. Razvojem telemedicine i različitih programskih alata dostupnih na pametnim telefonima, bolesnicima bi se omogućio uvid i sudjelovanje u procesu liječenja (19,21). Naposljetku, otvaranjem medicine prema novim tehnologijama te uključenjem kliničkih farmaceuta u multidisciplinarni tim odgovoran za terapijsko praćenje olakšala bi se primjena dobivenih rezultata u svrhu koristi za bolesnika (19), a to bi pomoglo smanjiti broj neželjenih događaja vezanih za terapiju antitumorskim lijekovima poput hospitalizacija zbog nuspojava i drugih medikacijskih pogrešaka (15).

Zaključak

Iako se svrstavaju u skupinu lijekova koja zahtijeva dodatno praćenje, implementacija TDM-a u antitumorskih lijekova proces je koji još traje. Nedostaju jasne kliničke smjernice za njegovo provođenje, kao i definirani ishodi za brojne lijekove (8,15). Bez obzira na to, nedvojbeni su benefiti terapijskog praćenja lijekova za bolesnike i zdravstveni sustav. Razvoj jednostavnijeg uzorkovanja radi određivanja koncentracije lijeka, otvaranje medicine novim tehnologijama te sudjelovanje kako kliničkih farmaceuta, tako i javnih ljekarnika u

multidisciplinarnom onkološkom timu pridonijeti će boljoj implementaciji terapijskog praćenja antitumorskih lijekova, a samim time i poboljšati ishode liječenja i kvalitetu života onkoloških bolesnika.

Sažetak

Rak je trenutno jedan od vodećih uzroka smrti u svijetu, a za liječenje se koriste antitumorski lijekovi koji se dijele u više skupina. Tradicionalni citostatici osim na tumorske stanice djeluju i na neke zdrave stanice te tako pokazuju toksičan učinak. Unatoč razvoju novih, ciljanih lijekova, i dalje je prisutan problem neučinkovitosti i toksičnosti terapije. Uslijed velikih razlika u djelovanju i toksičnosti kako kod različitih pacijenata tako i kod svakog pojedinog pacijenta, poželjno je uvesti TDM. Već se u ranim fazama kliničkih ispitivanja farmakokinetičkim i farmakodinamičkim studijama utvrđuje terapijska i toksična doza lijeka. Međutim, ovisno o stadiju i tipu bolesti, kao i karakteristikama bolesnika, moguće je da će učinkovite doze biti i znatno niže od maksimalne podnošljive doze, ili da niti doze iznad kojih se javlja značajnija toksičnost neće dovesti do odgovarajućeg učinka. Unatoč tome što u većini slučajeva određivanje koncentracije lijekova u organizmu prestaje njihovom registracijom, za neke lijekove pacijenti bi mogli imati koristi od terapijskog praćenja. Lijekovi koji su dobri kandidati za TDM moraju zadovoljiti niz farmakokinetičkih i farmakodinamičkih uvjeta te je potrebno odabrati i optimalan uzorak za analizu, što je trenutno najčešće plazma. Korist terapijskog praćenja nekog lijeka mora se i dokazati randomiziranom prospektivnom studijom. Terapijsko praćenje antitumorskih lijekova čini se kao odličan način individualizacije terapije u svrhu produljenja i poboljšanja kvalitete života onkoloških bolesnika, no njegovo uvođenje u kliničku svakodnevicu suočeno je s brojnim preprekama. Budućnost TDM-a antitumorskih lijekova mnogi vide u razvoju jednostavnijih metoda praćenja, uz rasterećenje zdravstvenog sustava razvojem tehnika uzorkovanja koje bolesnik može sam provesti kod kuće, ili pak preko različitih biosenzora koji bi čak omogućili kontinuirano praćenje koncentracija lijekova. Konačno, otvaranje medicine prema novim tehnologijama, kao i sudjelovanje kliničkih farmaceuta, ali i javnih ljekarnika u multidisciplinarnom onkološkom timu zasigurno će olakšati implementaciju terapijskog praćenja antitumorskih lijekova u kliničku praksu, čime će se poboljšati ishodi liječenja, te povećati učinkovitost, uz smanjenje neželjenih učinaka terapije.

11-12
2022

Therapeutic drug monitoring as a means of improving the outcomes of cancer treatment

L. Turković, Z. Mlinarić, T. Silovski, M. Šekerija, M. Sertić

Abstract Cancer is currently one of the leading causes of death in the world, and different classes of antitumor drugs are used for the treatment. Traditional cytostatics act not only on tumor cells but also on some healthy cells and thus show a toxic effect. Despite the development of new, targeted drugs, the problem of ineffectiveness and toxicity of therapy is still present. Due to large differences in efficacy and toxicity both in different patients and in each individual patient, it is desirable to introduce therapeutic drug monitoring (TDM). Already in early clinical trials, the therapeutic and toxic doses of a drug is determined by pharmacokinetic and pharmacodynamic studies. However, depending on the stage and type of the disease, as well as the characteristics of the patient, it is possible that the effective doses will be significantly lower than the maximum tolerated dose, or that even the doses above which significant toxicity occurs will not lead to an adequate effect. Despite the fact that in most cases the determination of the concentration of drugs in the body ends with their registration, for some drugs patients could benefit from therapeutic monitoring. Drugs that are good candidates for TDM must meet a number of pharmacokinetic and pharmacodynamic conditions, and it is necessary to select an optimal sample for analysis, which is currently plasma in most cases. The benefit of therapeutic monitoring of a drug must also be proven by a randomised prospective study. Therapeutic monitoring of antitumor drugs appears to be an excellent way of individualising therapy in order to prolong and improve the quality of life of oncology patients, but its introduction into clinical everyday life is faced with numerous obstacles. Many see the future of antineoplastic TDM in the development of simpler monitoring methods, with the relief of the health system by developing sampling techniques that the patient can carry out at home, or through different biosensors that would even enable continuous monitoring of drug concentrations. Finally, the opening of medicine to new technologies and the involvement of clinical pharmacists, as well as public pharmacists in the multidisciplinary oncology team will surely ease the implementation of therapeutic drug monitoring in the clinical practice, thereby improving the therapeutic outcomes and increasing the therapeutic efficacy, while reducing the number of adverse events related to antitumor therapy.

Zahvala

Ovaj rad objavljen je u okviru projekata UIP-2019-04-8461 (Nova bioanalitička rješenja za personalizaciju terapije raka dojke) i DOK-2021-02-4595 (Projekt razvoja karijera mladih istraživača – izobrazba novih doktora znanosti) Hrvatske zaklade za znanost.

1. <https://gco.iarc.fr/today/home>, datum pristupa: 23.7.2022.
2. Sudhakar A. History of Cancer, Ancient and Modern Treatment Methods. *J Cancer Sci Ther.* 2009;1(2):1–4.
3. Phillips JL, Currow DC. Cancer as a chronic disease. *Collegian.* 2010; 17(2):47–50.
4. <https://mediately.co/hr/atcs>, datum pristupa 3.3.2022.
5. Ibrahim M, Abuwatfa WH, Awad NS, Sabouni R, Husseini GA. Encapsulation, Release, and Cytotoxicity of Doxorubicin Loaded in Liposomes, Micelles, and Metal-Organic Frameworks: A Review. *Pharmaceutics.* 2022; 14(2).
6. Beus M, Rajić Z. Endokrina terapija hormonski ovisnog karcinoma dojke. *Farm Glas Hrvat Farm društva.* 2019; 75(6):445–464.
7. Carneiro RA, Caroline De Brito França A, Aleadynah Barbosa Da Silva S, Dillion I, Cavalcanti L, Guedes A, et al. Toxic effects of antineoplastic therapy in patients breast cancer in Caruaru-PE oncology center. *Ars Pharm.* 2018; 59(4):221–226.
8. Mueller-Schoell A, Groenland SL, Scherf-Clavel O, van Dyk M, Huisinga W, Michelet R, et al. Therapeutic drug monitoring of oral targeted antineoplastic drugs. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021; 77(4):441–464.
9. Hempel G. *Handbook of Analytical Separations.* 2. ed. Amsterdam: Elsevier, 2020.
10. Mathijssen RHJ, de Jong FA, Loos WJ, van der Bol JM, Verweij J, Sparreboom A. Flat-Fixed Dosing Versus Body Surface Area-Based Dosing of Anticancer Drugs in Adults: Does It Make a Difference? *Oncologist.* 2007; 12(8):913–923.
11. Nettles RE, Kieffer TL, Parsons T, Johnson J, Cofrancesco J, Gallant JE, et al. Marked intraindividual variability in antiretroviral concentrations may limit the utility of therapeutic drug monitoring. *Clin Infect Dis.* 2006; 42(8):1189–1196.
12. Enara M. Therapeutic Drug Monitoring (TDM) Pitfalls and Limitations. *MOJ Toxicol.* 2014; 1(1):9–10.
13. Malangu, N. *Pharmacokinetics and Adverse Effects of Drugs – Mechanisms and Risks Factors.* 1.ed. London: IntechOpen; 2018.
14. Le Tourneau C, Lee JJ, Siu LL. Dose escalation methods in phase I cancer clinical trials. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101(10):708–720.
15. Menz BD, Stocker SL, Verougstraete N, Kocic D, Galettis P, Stove CP, et al. Barriers and opportunities for the clinical implementation of therapeutic drug monitoring in oncology. *Br J Clin Pharmacol.* 2021; 87(2):227–236.

16. Cardoso E, Guidi M, Blanchet B, Schneider MP, Decosterd LA, Buclin T, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Targeted Anticancer Protein Kinase Inhibitors in Routine Clinical Use: A Critical Review. *Ther Drug Monit.* 2020; 42(1):33–44.
17. Ates HC, Roberts JA, Lipman J, Cass AEG, Urban GA, Dincer C. On-Site Therapeutic Drug Monitoring. *Trends Biotechnol.* 2020; 38(11):1262–1277.
18. Aarons L, Ogungbenro K. Optimal design of pharmacokinetic studies. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2010; 106(3):250–255.
19. Buclin T, Thoma Y, Widmer N, André P, Guidi M, Csajka C, et al. The Steps to Therapeutic Drug Monitoring: A Structured Approach Illustrated With Imatinib. *Front Pharmacol.* 2020; 11:177.
20. Niu Z, Zhang W, Yu C, Zhang J, Wen Y. Recent advances in biological sample preparation methods coupled with chromatography, spectrometry and electrochemistry analysis techniques. *Trends Anal Chem.* 2018; 102:123–146.
21. Taddeo A, Prim D, Bojescu E-D, Segura J-M, Pfeifer ME. Point-of-Care Therapeutic Drug Monitoring for Precision Dosing of Immunosuppressive Drugs. *J Appl Lab Med.* 2020; 5(4):738–761.
22. Tuzimski T, Petruczynik A. Review of Chromatographic Methods Coupled with Modern Detection Techniques Applied in the Therapeutic Drugs Monitoring (TDM). *Molecules.* 2020; 25(17):4026.
23. Veal GJ, Amankwatia EB, Paludetto MN, Möcklinghoff T, Thomson F, André N, et al. Pharmacodynamic therapeutic drug monitoring for cancer: Challenges, advances, and future opportunities. *Ther Drug Monit.* 2019; 41(2):142–159.
24. Gross AS. Best practice in therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;52(SUPPL. 1):5–10.
25. Rousseau A, Marquet P. Application of pharmacokinetic modelling to the routine therapeutic drug monitoring of anticancer drugs. *Fundam Clin Pharmacol.* 2002; 16(4):253–262.
26. Ghiculescu RA. Therapeutic drug monitoring: Which drugs, why, when and how to do it. *Aust Prescr.* 2008; 31(2):42–44.
27. Kang J-S, Lee M-H. Overview of therapeutic drug monitoring. *Korean J Intern Med.* 2009; 24(1):1–10.

Primljeno 27. srpnja 2022.