

# Klinická farmakologie a farmacie

2023

3

www.solen.cz | www.klinickafarmakologie.cz | ISSN 1803-5353 | Ročník 37 | 2023

## EDITORIAL

The importance of a fast-track pharmacology for the proper management of antibiotic therapy in intensive care units

## PŮVODNÍ PRÁCE

Assay of Colistin A, B and Colistin Methanesulfonate in Human Plasma by LC-MS/MS and short-term plasma stability

## HLAVNÍ TÉMA – KLINICKÁ FARMAKOLOGIE

Individuální farmakokinetické modelování a terapeutické monitorování léků  
Populační přístup ve farmakokinetické analýze

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Liečba dny, využitie klasickej a novej farmakoterapie

Inklisiran – nový reprezentant biologické léčby dyslipidemie

Lokálna liečba bazocelulárneho karcinómu – súčasný stav a nové perspektívy

## KAZUISTIKY

Nivolumab v kombinaci s chemoterapií nebo ipilimumabem v první linii paliativní léčby zhoubných nádorů jícnu, gastroezofageální junkce a žaludku

Dlouhodobá léčebná odpověď na léčbu nivolumabem a chemoterapií u pacientů s adenokarcinomem žaludku a gastroezofageální junkce

# Obsah

## EDITORIAL

- 86** Dario Cattaneo, Jessica Cusato  
**The importance of a fast-track pharmacology for the proper management of antibiotic therapy in intensive care units**

## PŮVODNÍ PRÁCE

- 89** Vendula Kubičková, Jan Soukop, Jitka Rychlíčková  
**Assay of Colistin A, B and Colistin Methanesulfonate in Human Plasma by LC-MS/MS and short-term plasma stability**

## HLAVNÍ TÉMA – KLINICKÁ FARMAKOLOGIE

- 93** Blanka Kořístková  
**Individuální farmakokinetické modelování a terapeutické monitorování léků**
- 102** Jan Hlaváč, Martin Šíma, Ondřej Slanař  
**Populační přístup ve farmakokinetické analýze**

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 108** Ján Kamenický, Monika Laššánová  
**Liečba dny, využitie klasickej a novej farmakoterapie**
- 112** David Karásek  
**Inklisiran – nový reprezentant biologické léčby dyslipidemie**
- 115** Paula Ďuríková  
**Lokálna liečba bazocelulárneho karcinómu – súčasný stav a nové perspektívy**



**FACEBOOK**

<https://www.facebook.com/SolenMedicalEducation/>

@SolenMedicalEducation



**X**

<https://twitter.com/MedicalSolen>

@MedicalSolen



**LINKEDIN**

<https://www.linkedin.com/company/solen-medical-education/>

#solenmedicaleducation

- » ODEMČENÉ **AKTUÁLNÍ ČLÁNKY**
  - » **PŘEHLED** O VZDĚLÁVACÍCH AKCÍCH
  - » UPOZORNĚNÍ NA **ZVÝHODNĚNÉ CENY**
  - » **SOUTĚŽE** O VSTUPENKY NA KONGRESY
  - » INFORMACE O **ON-LINE** KURZECH
  - » NOVINKY V **E-SHOPU**
- ... a mnoho dalšího

... **nenechte si ujít aktuální informace**  
o možnostech medicínského vzdělávání

Revoluce v léčbě mnohočetného myelomu\*

# MOŽNOST ZMĚNY JE VE VAŠICH RUKÁCH<sup>1</sup>

Pro široké spektrum pacientů s relabujícím  
a refrakterním mnohočetným myelomem,  
kteří již byli léčeni třemi třídami léčiv\*\*<sup>2,3</sup>

---

Ve své třídě první bispecifická protilátka  
proti BCMAxCD3 schopná přesměrování  
T-lymfocytů pro R/R MM<sup>2,3</sup>

BCMA, antigen zrání B-lymfocytů; CD, diferenciační skupina; R/R MM, relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem.

ZJISTIT VÍCE





## Vysoká účinnost<sup>3</sup>

ORR  
**63%**

mPFS  
**11,3**  
měsíce

mTTR  
**1,2**  
měsíce



**Zvládnutelný  
bezpečnostní profil<sup>3</sup>**



**Jednoduché,  
subkutánní podání<sup>2,3</sup>**

ORR, celková míra odpovědi; mPFS, medián přežití bez progresce; mTTR, medián času do první odpovědi.

### Zkrácená informace o léčivém přípravku

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. **Název přípravku a léčivé formy:** TECVAYLI 10 mg/ml injekční roztok, TECVAYLI 90 mg/ml injekční roztok. **Léčivá látka:** Teklistamab. **Indikace:** Přípravek indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabující a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří dostali nejméně tři předchozí terapie zahrnující imunomodulační látku, inhibitor proteazomu a protilátku proti CD38, a při poslední terapii vykázali progresi onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu přípravkem TECVAYLI mají zahajovat a mají na ni dohlížet lékaři se zkušenostmi s léčbou mnohočetného myelomu. Přípravek TECVAYLI se má podávat ve zdravotnickém zařízení s odpovídajícím způsobem proškolenými zdravotníky a příslušným lékařským vybavením, aby bylo možno zvládnout závažné reakce, včetně syndromu z uvolnění cytokinů (cytokine release syndrome, CRS) (viz bod 4.4). Před každou dávkou přípravku TECVAYLI podávaném v postupném (step-up) dávkovacím schématu je třeba podat premedikační léčivé přípravky (viz níže). Přípravek TECVAYLI v step-up dávkovacím schématu se nemá podávat pacientům s aktivní infekcí (viz tabulka 3 a bod 4.4). Doporučené dávkovací schéma přípravku TECVAYLI je uvedeno v tabulce 1. Doporučené dávky přípravku TECVAYLI jsou 1,5 mg/kg subkutánní injekcí (s.c.) každý týden, jimž předchází step-up dávky 0,06 mg/kg a 0,3 mg/kg. Léčbu přípravkem TECVAYLI je nutno zahajovat podle step-up dávkovacího schématu uvedeného v tabulce 1, aby se snížila incidence a závažnost syndromu z uvolnění cytokinů. Kvůli riziku syndromu z uvolnění cytokinů musí být pacienti poučeni, aby setrvali v blízkosti zdravotnického zařízení a aby denně po dobu 48 hodin po podání všech dávek v rámci step-up dávkovacího schématu přípravku TECVAYLI sledovali známky a příznaky tohoto syndromu (viz bod 4.4). Nedodržení doporučených dávek nebo dávkovacího schématu při zahajování léčby nebo při opětovném zahájení léčby po zpoždění dávek může vést ke zvýšené četnosti a závažnosti nežádoucích účinků souvisejících s mechanismem účinku, zejména syndromu z uvolnění cytokinů (viz bod 4.4). Pacienti se mají léčit přípravkem TECVAYLI do progresi onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. V rámci step-up schématu podávání přípravku TECVAYLI (viz tabulka 1) se 1 až 3 hodiny před každou dávkou musí podat následující premedikační léčivé přípravky, aby se snížilo riziko syndromu z uvolnění cytokinů (viz body 4.4 a 4.8). U pediatrické populace nemá přípravek TECVAYLI při léčbě mnohočetného myelomu žádné relevantní použití. Starší osoby (65 let a starší) Úprava dávkování není nutná (viz bod 5.2). U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin se úprava dávkování nedoporučuje (viz bod 5.2). U pacientů s lehkou poruchou funkce jater se úprava dávkování nedoporučuje (viz bod 5.2). Přípravek TECVAYLI je určen pouze k subkutánnímu podání. Více viz SmPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. **Zvláštní upozornění:** Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. U pacientů léčených přípravkem TECVAYLI se může objevit syndrom z uvolnění cytokinů, včetně život ohrožujících a fatálních reakcí. Klinické známky a příznaky CRS mohou zahrnovat, včetně tím však není omezen, horečku, hypoxii, zimnici, tachykardii, bolest hlavy a zvýšené jaterní enzymy. Potenciálně život ohrožující komplikace CRS mohou zahrnovat srdeční dysfunkci, syndrom dechové tísně dospělých, neurologickou toxicitu, selhání ledvin a/nebo jater a diseminovanou intravaskulární koagulaci. Ke snížení rizika CRS je třeba léčbu přípravkem TECVAYLI zahajovat podle step-up dávkovacího schématu. Ke snížení rizika CRS se mají před každou dávkou přípravku TECVAYLI podávanou v step-up dávkovacím schématu podat premedikační léčivé přípravky (kortikosteroidy, antihistaminikum a antipyretika) (viz bod 4.2). Následující pacienti mají být poučeni, aby setrvali v blízkosti zdravotnického zařízení, a mají být sledováni každý den po dobu 48 hodin: • pokud pacient dostal jakoukoli dávku přípravku TECVAYLI v rámci step-up dávkovacího schématu (ohledně CRS), • pokud pacient dostal přípravek TECVAYLI poté, co měl CRS stupně 2 nebo vyššího. Pacientům, u kterých se po předchozí dávce vyvine CRS, mají být před další dávkou přípravku TECVAYLI podány premedikační léčivé přípravky. Po léčbě přípravkem TECVAYLI se mohou objevit závažné nebo život ohrožující neurologické toxicity včetně syndromu neurotoxicity asociované s imunitními efektorovými buňkami (ICANS). Pacienti je třeba během léčby sledovat s ohledem na známky nebo příznaky neurologických toxicit a bezodkladně léčit. Pacienti je nutno poučit, aby v případě výskytu známk nebo příznaků neurologické toxicity vyhledali lékařskou pomoc. Při prvních známkách neurologické toxicity, včetně ICANS, mají být pacienti ihned vyšetřeni a léčeni podle závažnosti. Pacienti, u kterých se po předchozí dávce přípravku TECVAYLI vyvine ICANS stupně 2 nebo vyššího, nebo u kterých dojde k prvnímu výskytu ICANS stupně 3, musí být poučeni, aby setrvali v blízkosti zdravotnického zařízení, a mají u nich být denně po dobu 48 hodin sledovány známky a příznaky tohoto syndromu. U pacientů léčených přípravkem TECVAYLI byly hlášeny závažné, život ohrožující nebo fatální infekce (viz bod 4.8). Během léčby přípravkem TECVAYLI se objevily nové virové infekce nebo došlo k reaktivaci virových infekcí. Během léčby přípravkem TECVAYLI se rovněž objevila progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Před léčbou a během léčby přípravkem TECVAYLI je nutno pacienty sledovat s ohledem na známky a příznaky infekce a příslušně je léčit. Podle pokynů pracoviště je nutno podávat profylaktické antimikrobiální látky. U pacientů léčených přípravkem TECVAYLI byla hlášena hypogamaglobulinémie (viz bod 4.8). Imunitní odpověď na vakcíny může být během podávání přípravku TECVAYLI snížena. Bezpečnost imunizace živými virovými vakcínami během léčby přípravkem TECVAYLI nebo po ní nebyla hodnocena. Vakcinace živými virovými vakcínami se nedoporučuje nejméně 4 týdny před zahájením léčby, během léčby a nejméně 4 týdny po skončení léčby. U pacientů, kteří dostávali přípravek TECVAYLI, byla hlášena neutropenie a febrilní neutropenie (viz bod 4.8). Více viz SmPC. **Interakce:** S přípravkem TECVAYLI nebyly provedeny žádné studie interakcí. Počáteční uvolnění cytokinů spojené s nasazením léčby přípravkem TECVAYLI může suprimovat enzymy CYP450. Nejvyšší riziko interakcí se očekává na období od zahájení step-up dávkovacího schématu přípravku TECVAYLI do 7 dní po první udržovací dávce nebo během příhody CRS. U pacientů, kteří jsou současně léčeni substráty CYP450 s úzkým terapeutickým indexem, se má v tomto období sledovat toxicita nebo koncentrace léčivého přípravku (např. cyklosporin). Dávka současně podávaného léčivého přípravku se má podle potřeby upravit. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Před zahájením léčby přípravkem TECVAYLI je nutno u žen ve fertilním věku ověřit, zda nejsou těhotné. Ženy ve fertilním věku mají během léčby a 3 měsíce po poslední dávce přípravku TECVAYLI používat účinnou antikoncepci. V klinických studiích pacienti (muži) s partnerkou ve fertilním věku používali během léčby a 3 měsíce po poslední dávce teklistamabu účinnou antikoncepci. O použití teklistamabu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje ani údaje získané na zvířatech, aby bylo možno vyhodnotit riziko teklistamabu u těhotenství. Je známo, že lidský IgG prostupuje po prvním trimestru těhotenství placentou. Proto má teklistamab, což je humanizovaná protilátka založená na IgG4, potenciál být přenesen z matky do vyvíjejícího se plodu. Přípravek TECVAYLI se u těhotných žen nedoporučuje. Přípravek TECVAYLI je spojen s hypogamaglobulinémií, proto je nutno u novorozenců matek léčených přípravkem TECVAYLI zvážit vyšetření hladin imunoglobulinů. Není známo, zda se teklistamab vylučuje do lidského mléka nebo mléka zvířat, zda ovlivňuje kojení nebo tvorbu mléka. Kvůli potenciálu k závažným nežádoucím účinkům přípravku TECVAYLI u kojenců je nutno pacienty poučit, aby během léčby přípravkem TECVAYLI a nejméně tři měsíce po poslední dávce nekojily. O účinku teklistamabu na fertilitu nejsou žádné údaje. Účinky teklistamabu na samčí a samičí fertilitu nebyly ve studiích na zvířatech hodnoceny. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek TECVAYLI má na schopnost řídit a obsluhovat stroje velký vliv. V důsledku potenciálu k ICANS jsou pacienti léčení přípravkem TECVAYLI ohroženi sníženou úrovní vědomí (viz bod 4.8). Pacienti je nutno poučit, aby se během step-up dávkovacího schématu přípravku TECVAYLI a 48 hodin po jeho dokončení a v případě nového nástupu jakýchkoli neurologických příznaků vyhybali řízení dopravních prostředků a obsluze těžkých nebo potenciálně nebezpečných strojů (tabulka 1) (viz bod 4.2 a bod 4.4). **Nežádoucí účinky:** U pacientů byly nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoli stupně hypogamaglobulinémie (75 %), syndrom z uvolnění cytokinů (72 %), neutropenie (71 %), anémie (55 %), muskuloskeletální bolest (52 %), únava (41 %), trombocytopenie (40 %), reakce v místě injekce (38 %), infekce horních cest dýchacích (37 %), lymfopenie (35 %), průjem (28 %), pneumonie (28 %), nauzea (27 %), bolest hlavy (24 %), kašel (24 %), zácpa (21 %) a bolest (21 %). Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 65 % pacientů, kteří dostávali přípravek TECVAYLI, včetně pneumonie (16 %), COVID-19 (15 %), syndromu z uvolnění cytokinů (8 %), sepse (7 %), pyrexie (5 %), muskuloskeletální bolesti (5 %), akutního poškození ledvin (4,8 %), průjmu (3,0 %), celulitidy (2,4 %), hypoxie (2,4 %), febrilní neutropenie (2,4 %) a encefalopatie (2,4 %). Více viz SmPC. **Předávkování:** Maximální tolerovaná dávka teklistamabu nebyla stanovena. V klinických studiích byly podávány dávky až 6 mg/kg. Při předávkování je nutno pacienta sledovat s ohledem na známky a příznaky nežádoucích účinků, přičemž ihned musí být nasazena příslušná léčba. **Název a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie. **Registrační čísla:** EU/1/22/1675/001 (10 mg/ml), EU/1/22/1675/002 (90 mg/ml). **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původní krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Doba použitelnosti 18 měsíců. **Velikost balení:** 3 ml injekčního roztoku v injekční lahvičce ze skla třídy 1 s elastomerným uzávěrem a hliníkovým odtrhovacím krytem obsahující 30 mg teklistamabu (10 mg/ml). Velikost balení je 1 injekční lahvička, 1,7 ml injekčního roztoku v injekční lahvičce ze skla třídy 1 s elastomerným uzávěrem a hliníkovým odtrhovacím krytem obsahující 153 mg teklistamabu (90 mg/ml). Velikost balení je 1 injekční lahvička. **Datum poslední revize textu:** 14. 10. 2022 **Vydej a úhrada léčivého přípravku:** Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Dříve, než začnete přípravek předepisovat, seznamte se s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku (SmPC).

**ZJISTIT VÍCE**



SmPC je dostupné na vyžádání na adrese: **Janssen-Cilag s.r.o.**, Walterovo náměstí 329/1, 158 00 Praha 5 – Jinonice; tel.: +420 227 012 227; [www.janssen.com/czech](http://www.janssen.com/czech)

\* Přípravek TECVAYLI® je moderní imunoterapie nové generace pro léčbu mnohočetného myelomu<sup>4</sup>

\*\* Pacienti, kteří dostali nejméně tři předchozí terapie zahrnující imunomodulační látku, inhibitor proteazomu a protilátku proti CD38,

a při poslední terapii vykázali progresi onemocnění<sup>2</sup>

▼ Roztok připravený k použití pro subkutánní podání<sup>2</sup>

† Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. Je proto důležité hlásit jakékoli podezření na nežádoucí účinky týkající se přípravku TECVAYLI®.

1. Kumar S et al. Blood Cancer J 2022; 12:98.

2. Souhrn údajů o přípravku TECVAYLI®

3. Moreau P et al. N Engl J Med 2022; 387(6):495–505.

4. Sunder-Plassmann V et al. Expert Opin Pharmacother 2022; doi:10.1080/14656566.2022.2101362

## KAZUISTIKY

119 Ondřej Kubeček

**Nivolumab v kombinaci s chemoterapií nebo ipilimumabem v první linii paliativní léčby zhoubných nádorů jícnu, gastroezofageální junkce a žaludku**

125 Peter Grell

**Dlouhodobá léčebná odpověď na léčbu nivolumabem a chemoterapií u pacientů s adenokarcinomem žaludku a gastroezofageální junkce**

## ABSTRAKTA

133 Vybraná abstracta z 23. české konference klinické farmakologie

## INFORMACE O KONFERENCI

142 Rostislav Večeřa

**23. česká konference klinické farmakologie**  
Olomouc, 7.–9. září 2023

## KLINICKÁ FARMAKOLOGIE A FARMACIE ROČNÍK 37, 2023, ČÍSLO 3

TIRÁŽ

**Šéfredaktor:** doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.**Redakční rada:** prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc., Olomouc, doc. MUDr. Regina Demlová, Ph.D., Brno, PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D., Praha, prof. MUDr. Milan Grundmann, CSc., Ostrava, MUDr. Helena Glasová, Ph.D., Bratislava, doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc, doc. Ing. Jaroslav Chládek, Ph.D., Hradec Králové, doc. MUDr. Ivana Kacířová, Ph.D., Ostrava, prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D., Olomouc, prof. MUDr. Jan Krejsek, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Milan Kříška, DrSc., Bratislava, prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc., Olomouc, prof. Momir Mikov, MD, Ph.D., Novi Sad, prof. MUDr. Jaroslav Opavský, CSc., Olomouc, MUDr. David Suchý, Ph.D., Plzeň, doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D., Olomouc, doc. MUDr. Jitka Patočková, Ph.D., Praha, prof. MUDr. Martin Wawruch, Ph.D., Bratislava.**Poradní sbor:** prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc., Plzeň, prof. MUDr. Jozef Glasa, CSc., Bratislava, doc. MUDr. Ladislav Hess, DrSc., Praha, doc. MUDr. Jiří Hovorka, CSc., Praha, prof. MUDr. Jaroslav Jezdinský, CSc., Olomouc, PharmDr. Blanka Kořistková, Ph.D., Ostrava, doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc., Brno, doc. MUDr. Karel Němeček, CSc., Praha, doc. MUDr. Zoltán Paluch, Ph.D., MBA, Praha, doc. MUDr. Petr Petr, Ph.D., České Budějovice, doc. MUDr. Jan Příborský, CSc., Praha, doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc., Brno, MUDr. Jan Strojil, Ph.D., Olomouc, MUDr. Klára Soboňová, Ph.D., Nové Zámky, MUDr. Josef Šedivý, CSc., Praha, prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc., Praha, prof. MUDr. Tomáš Trnovec, DrSc., Bratislava, prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., Brno, prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Pavel Weber, CSc., Brno**Vydavatel:**

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc, IČ 25553933

**Adresa redakce:**SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc  
tel: 582 397 407, fax: 582 396 099, www.solen.cz**Redaktorka:**

JUDr. Klára Černošková, cernoskova@solen.cz

**Grafická úprava a sazba:**

DTP SOLEN, Aneta Děrešová

**Obchodní oddělení:**Ing. Lenka Mihulková, mihulkova@solen.cz,  
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6, tel.: 233 340 201**Citační zkratka:****Klin. farmakol. farm.****Registrace MK ČR pod číslem E 7223****ISSN 1803-5353 (online)****Časopis je indexován v:**

Embase, Scopus, Bibliographia Medica Českoslovacca.

Články prochází dvojitou recenzí.

Vydavatel nenes odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.

Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit či stylisticky upravovat. Na otištění rukopisu není právní nárok.

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION

# The importance of a fast-track pharmacology for the proper management of antibiotic therapy in intensive care units

Dario Cattaneo<sup>1</sup>, Jessica Cusato<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Infectious Diseases, ASST Fatebenefratelli Sacco University Hospital, Milan, Italy

<sup>2</sup>Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacogenetics, Department of Medical Sciences, University of Turin, Amedeo di Savoia Hospital, Turin, Italy

## Introduction

Multidrug-resistant (MDR) organisms are common in patients in intensive care units (ICU) (1). As a result, these patients have substantial mortality rates (40–65%), particularly if they have a high severity of illness score, sepsis and septic shock (2, 3).

Given this background, immediate and appropriate antibiotic therapy – defined as timely commencement of pharmacologic treatment with appropriate spectrum for the pathogen(s) – is mandatory to improve the clinical outcome of ICU patients (4). Antibiotic therapy for ICU patients is initially empirical, but it is revised when the results of the microbiological tests are available. Previously, results were obtained in 48–96 hours after collection of specimens, however, in recent years, a number of novel technologies for the microbiological diagnosis of infections have been developed, providing results in a shorter time frame compared with conventional diagnostic approaches (5, 6). They include multiplex polymerase chain reaction (PCR), matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) and lateral flow assays or immuno-chromatographic methods. These technological improvements opened the era of „fast-track microbiology“, a concept firstly introduced by Mulatero et al. in 2011 (6).

He proposed the following definition: “fast microbiology is based on a premise of faster results, reducing the time needed for a result, to allow earlier and optimized patient management”. There is no universal consensus on the definition of ‘fast’, but it is reasonable to describe it as obtaining the result within a working day shift (i. e. 8 h).

## Pharmacologic issues of antibiotics in ICU patients

Beyond microbiology, successful treatment of severe infections in ICU is based on a proper antimicrobial stewardship program (7). This includes the selection of the most appropriate antibiotic agent(s), ensuring the adequate exposure, whilst taking into consideration both pathophysiologic changes of ICU patients and physicochemical properties of the antimicrobial agent(s) administered to reach optimal pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) targets (8–10).

Indeed, a basic understanding of PK is important for clinicians when prescribing drugs. This is particularly true for antibiotics since under-dosing may result in treatment failure, increasing the likelihood of the development of antimicrobial resistance (9). The achievement of optimal antibiotic exposure is difficult in clinical practice because most

of these drugs are administered according to standard dosing regimens. They do not take into account pathophysiologic and/or iatrogenic factors that are likely to affect the PK in ICU patients. This makes the management of antibiotic therapy extremely challenging in these patients (9, 10). The main effects of altered pathophysiology in ICU patients on the antibiotics PK are summarized in Table 1.

## Therapeutic drug monitoring: analytical aspects

Therapeutic drug monitoring (TDM) is the clinical practice of measuring drugs with the aim of optimizing the individual dosage regimens. This approach is usually adopted in patients treated with narrow therapeutic index drugs, such as the aminoglycoside antibiotics. However, there is increasing evidence of TDM use for drugs with a wide therapeutic index, especially in the ICU setting. Nevertheless, in order to consider TDM clinically useful, validated bioanalytical assays with a rapid turnaround time for the quantification of anti-infective drugs in biological matrices are essential. Historically, the analytical approach for TDM in serum or plasma used gas chromatography or high performance liquid chromatography (LC)

**Tab. 1.** Factors that could potentially alter the pharmacokinetics and clinical response of antibiotics in intensive care unit patients

Changes	Effect on drug pharmacokinetics
Impaired drug absorption	Reduced bioavailability of orally administered antibiotics (not frequent in critically ill patients)
Hypoalbuminemia	Increased drug clearance and higher risk to fail PK/PD target attainment (most relevant for renally excreted antibiotics with protein binding > 80%)
Obesity	Changes in the Vd, hepatic drug metabolism and renal excretion for hydrophilic antibiotics (i.e. beta-lactams, vancomycin)
Renal insufficiency	Reduced clearance of hydrophilic drugs with increased risk to reach supra-therapeutic plasma concentrations and to develop drug-related toxicity (i.e. beta-lactams, aminoglycosides; glycopeptides)
Hepatic insufficiency	Increased risk of accumulation of antibiotics with high hepatic extraction rate. For the remaining, the effects on drug pharmacokinetics are less predictable
Augmented renal clearance (acute hyperdynamic phase)	Increased clearance of hydrophilic antibiotics with increased risk of sub-therapeutic plasma concentrations (i.e. beta-lactams, linezolid)
Altered fluid balance (increased capillary permeability)	Expansion of extracellular fluid volume leading to increased drug Vd and lower plasma drug concentrations. This effect is particularly relevant for hydrophilic antibiotics with low Vd (i.e. aminoglycosides, beta-lactams)
Extracorporeal clearance for organ support (RRT, ECMO)	increased Vd and clearance of hydrophilic antimicrobials with increased risk of drug underexposure
PK-driven drug-drug interactions	Increased risk of suboptimal exposure of antibiotics when co-administered with drugs affecting the ADME phases

*Vd: volume of distribution; RRT: renal replacement therapy; ECMO: extra corporeal membrane oxygenation; ADME: absorption, distribution, metabolism, elimination.*

usually coupled with ultraviolet (UV), photo-diode array (PDA) or fluorescence detector (Table 2). This approach further evolved towards immunoassay analysis to accommodate minimal sample preparation and faster turnaround times. However, the immunoassay technique is only available for a restricted range of antibiotics. Recently, commercial kits for the quantification of antibiotics using LC coupled with mass spectrometry (MS/MS) have been developed (11). These kits may overcome previous limitations on the widespread use of LC-MS/MS methods in hospital laboratories, such as the need for dedicated personnel with expertise in the field.

### Therapeutic drug monitoring to limit antibiotic toxicity

The TDM of antimicrobial agents has been clearly proven to be of clinical relevance for the management and prevention of drug-related toxicity. Indeed, extensive evidence is available demonstrating that aminoglycoside-associated nephrotoxicity or ototoxicity, vancomycin-associated nephrotoxicity, colistin-related nephrotoxicity and teicoplanin-associated neutropenia are dependent on the absolute drug concentrations and the duration of exposure. This provides a solid rationale for the adoption of trough-based TDM as mandatory tool to optimize the use of these antibiotics in clinical practice (12).

Beta-lactam antibiotics are usually well tolerated. Drug-related toxicity is generally ascribed to hypersensitivity reactions, regardless of drug dose or drug overexposure.

**Tab. 2.** Available analytical techniques for the TDM of antibiotics

Separation techniques	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Gas chromatography (GC)</li> <li>■ High performance liquid chromatography (HPLC, LC)</li> <li>■ Ultra-high performance liquid chromatography (UPLC/UHPLC)</li> <li>■ Capillary electrophoresis (CE)</li> </ul>
Identification/quantification techniques	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Mass spectrometry (MS)</li> <li>■ Mass spectrometry, single quadrupole (SIM, SRM, MS)</li> <li>■ Mass spectrometry, multiple quadrupoles (MS/MS)</li> <li>■ High resolution mass spectrometry (HRMS)</li> </ul>
Combined technologies	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ LC-MS/MS</li> <li>■ GC-MS/MS</li> <li>■ LC-HR-MS/MS</li> <li>■ CE-MS/MS</li> <li>■ CE-HR-MS/MS</li> </ul>
Immunoassays (FPIA, MELA, EIA, etc)	

However, a retrospective analysis by Imani et al. documented significant associations between toxic concentrations of piperacillin, meropenem, flucloxacillin and drug-related neurotoxic/nephrotoxic effects (13). Similarly, consistent and significant associations have been reported between high cefepime trough concentrations and drug-related toxicity (14).

The oxazolidinone antibiotic linezolid is associated with severe adverse effects, including thrombocytopenia, peripheral neuropathy, lactic acidosis and optic neuropathy. Without accurate management, the toxicity of linezolid may outweigh the benefits of continuing treatment for extended periods of time, as the risk of adverse effects increases with exposure and duration of treatment. Monitoring trough concentrations is used to prevent linezolid toxicity. Decreasing the linezolid dose and/or frequency, whenever trough concentrations exceed a pre-established toxicity threshold (usually set at 8 mg/L), can

decrease the risk of toxicity, primarily thrombocytopenia (15).

### Matching fast-track microbiology with fast-track pharmacology: new timings of PK/PD assessments at the bedside

The significant variations in the PK of antibiotics in critically ill patients and how the TDM can help to quantify the individual variations have been reported in the previous sections. Nevertheless, the PK of antibiotics may have limited clinical consequences if not adequately matched with their PD, which reflects the relationship between the drug concentrations and the antimicrobial effect. The primary measure of antibiotic activity is the minimum inhibitory concentration (MIC) that prevents the pathogen growth *in vitro*. When the MIC is not available, international breakpoints can be used as surrogates for the actual MIC. However, it is important to highlight that the MIC value simply reflects

the potency of the given drug and provides no information regarding the time-course of antibiotic effect, nor whether the rate of bacterial killing may be altered *in vivo* by inadequate drug exposure (16). Accordingly, the best way to categorize an antibiotic is through the combination of the PK/PD characteristics, as it defines the individualized drug exposure necessary to ensure the optimal drug effectiveness for a given pathogen. In the past, this was considered merely a theoretical concept. Anyway, thanks to the identification of clinically relevant PK/PD targets measurable in hospital laboratories, individualized dosing strategies have been recently proposed [12]. Beta-lactam agents are examples of time dependent antibiotics ( $T > MIC$ ), where the rate of killing is determined by the length of time necessary to kill, whereas aminoglycosides, daptomycin and fluoroquinolones are concentration-dependent antibiotics ( $C_{max}/MIC$ ), where killing is dependent on increasing concentrations of

the drug. Some antimicrobial agents such as azithromycin, clindamycin, vancomycin, oxazolidinones and tetracycline exhibit mixed time-dependent and concentration dependent properties (AUC/MIC).

A growing body of literature has been published in the last 2–3 years showing that licensed standard doses of antibiotics are often insufficient to achieve PK/PD targets in ICU patients. This has been demonstrated for linezolid, meropenem, ceftriaxone, piperacillin-tazobactam, and daptomycin. Patients at risk of not attaining these targets would benefit from drug dose intensification, with significant improvements in the clinical cure rates (12).

## Conclusions

The current scenario of persisting poor outcomes for ICU patients with infection, as well as the documented association between suboptimal antimicrobial exposure and treatment failure, calls for an urgent and

rapid optimization of drug dosing in this clinical setting. We, therefore, propose fast-track pharmacology as a branch of clinical pharmacology by direct analogy with what has been achieved in microbiology and enabled by improvements in analytical techniques. The concept of fast-track pharmacology facilitates the application of pharmacologic concepts at the bedside with the goal of improving the safety and efficacy of antimicrobial therapy for ICU patients.

A fast pharmacology could help to address this issue by providing TDM results with a short turnaround time and by guiding physicians in the rational adjustment of antibiotic doses by proper identification and weight of the clinical variables eventually affecting drug PK in ICU (17). However, prospective clinical trials are required to determine whether a fast pharmacology-based approach (ideally combined with a fast microbiology to reach PK/PD targets) can significantly improve the treatment of infections in ICU patients.

## REFERENCES

- Kollef MH, Bassetti M, Francois B, et al. The intensive care medicine research agenda on multidrug-resistant bacteria, antibiotics, and stewardship. *Intensive Care Med.* 2017;43:1187-1197.
- Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315:775-777.
- Law AC, Stevens JP, Walkey AJ. National Trends in Timing of Death Among Patients With Septic Shock, 1994–2014. *Crit Care Med.* 2019;47:1493-1496.
- MacArthur RD, Miller M, Albertson T, et al. Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: experience from the MONARCS trial. *Clin Infect Dis.* 2004;38:284-288.
- Özenci V, Rossolini GM. Rapid microbial identification and antimicrobial susceptibility testing to drive better patient care: an evolving scenario. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74 (Supplement\_1) :i2-i5.
- Mulatero F, Bonnardel V, Micolaud C. The way forward for fast microbiology. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:661-667.
- De Waele JJ, Dhaese S. Antibiotic stewardship in sepsis management: toward a balanced use of antibiotics for the severely ill patient. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2019;17:89-97.
- Leone M, Roberts JA, Bassetti M, et al. Update in antibiotic therapy in intensive care unit: report from the 2019 Nimes International Symposium. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2019;38:647-656.
- Sumi CD, Heffernan AJ, Lipman J, et al. What Antibiotic Exposures Are Required to Suppress the Emergence of Resistance for Gram-Negative Bacteria? A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58:1407-1443.
- Heffernan AJ, Sime FB, Taccone FS, Roberts JA. How to optimize antibiotic pharmacokinetic/pharmacodynamics for Gram-negative infections in critically ill patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2018;31:555-565.
- Mula J, Chiara F, Manca A, et al. Analytical validation of a novel UHPLC-MS/MS method for 19 antibiotics quantification in plasma: Implementation in a LC-MS/MS Kit. *Biomed Pharmacother.* 2023;163:114790.
- Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med.* 2020;46:1127-1153.
- Imani S, Buscher H, Marriott D, et al. Too much of a good thing: a retrospective study of  $\beta$ -lactam concentration-toxicity relationships. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72:2891-2897.
- Lau C, Marriott D, Gould M, et al. A retrospective study to determine the cefepime-induced neurotoxicity threshold in hospitalized patients. *J Antimicrob Chemother.* 2020; 75:718-725.
- Cattaneo D, Marriott DJ, Gervasoni C. Hematological toxicities associated with linezolid therapy in adults: key findings and clinical considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2023;16:219-230.
- Onufrak NJ, Forrest A, Gonzalez D. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles of Anti-infective Dosing. *Clin Ther.* 2016;38:1930-1947.
- Gatti M, Cojutti PG, Bartoletti M, et al. Expert clinical pharmacological advice may make an antimicrobial TDM program for emerging candidates more clinically useful in tailoring therapy of critically ill patients. *Crit Care.* 2022;26:178.

# Assay of colistin A, B and colistin methanesulfonate in human plasma by LC-MS/MS and short-term plasma stability

Vendula Kubíčková<sup>1</sup>, Jan Soukop<sup>1</sup>, Jitka Rychlíčková<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Ústav farmakologie, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci

<sup>2</sup>Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

<sup>3</sup>International Clinical Research Center, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

A simple liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) assay for the determination of colistin A and colistin B in human plasma was developed and validated. Plasma extraction was performed using Oasis HLB 1 ml cartridges, analysis was performed using Arion® Polar C18 (250 × 4,6 mm; 5 mm) column at 35 °C. Mobile phases consisted of water containing 0,1% formic acid and methanol containing 0,1% formic acid (40:60, v/v) delivered at a flow rate of 0,8 ml/minute. Eluent was detected in the positive ion mode using electrospray ionization at the following transitions of mass to charge (m/z): colistin A 585,55 → 101,05; colistin B 578,5 → 101,15; and IS 602,4 → 101,1; 120,15; 86,15. Short-term stability tests of colistin and CMS were performed, at room temperature and 37 °C, where the stability of both components decreases with increasing temperature. The presented paper is part of the Pharmacokinetics of Colistin in Critically Ill Patients With Extracorporeal Membrane Oxygenation (COL-ECMO2022) study in which further results will be presented.

**Key words:** colistin, CMS, quantification methods, clinical samples, critically ill.

## Stanovení kolistinu A, B a kolistin-methanesulfonátu v lidské plazmě pomocí LC-MS/MS a jejich krátkodobá stabilita v plazmě

Byla zavedena a validována jednoduchá metoda s použitím kapalinové chromatografie a tandemové hmotnostní spektrometrie (LC-MS/MS) pro stanovení kolistinu A a kolistinu B v plazmě. Extrakce proteinů z plazmy byla provedena pomocí 1 ml kazet Oasis HLB a chromatografická separace byla provedena na koloně Arion® Polar C18 (250 × 4,6 mm; 5 mm) při 35 °C. Mobilní fáze se skládala z vody obsahující 0,1 % kyseliny mravenčí a methanolu obsahujícího 0,1 % kyseliny mravenčí v poměru 40:60 (v/v), při průtoku 0,8 ml/minutu. Eluent byl detekován v režimu pozitivních iontů pomocí ionizace elektrosprejem s následujícími iontovými přechody m/z: kolistin A 585,55 → 101,05; kolistin B 578,5 → 101,15; a IS 602,4 → 101,1; 120,15; 86,15. Byly provedeny testy krátkodobé stability kolistinu a CMS, a to při pokojové teplotě a 37 °C, kdy se stabilita obou složek se zvyšující se teplotou snižuje. Předložený příspěvek je součástí studie Pharmacokinetics of Colistin in Critically Ill Patients With Extracorporeal Membrane Oxygenation (COL-ECMO2022), v níž budou prezentovány další výsledky.

**Klíčová slova:** kolistin, CMS, kvantifikační metody, klinické vzorky, kriticky nemocní.

## Introduction

Colistin (COL), also known as polymyxin E, is classified as a polypeptide antibiotic produced by *Bacillus polymyxa*. Colistin is usually used as a last-resort antibiotic for

the treatment of multidrug-resistant gram-negative infections (mainly *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*), especially where new antibiotics (ceftazidime/avibactam, meropenem/vabor-

bactam, plasmomycin) are not available or are not preferred (1, 2, 3, 4).

As a product of fermentation, colistin is a mixture of more than thirty components that are not in a constant ratio. Therefore, its

Mgr. Vendula Kubíčková

Ústav farmakologie, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci

Vendula.kubickova@upol.cz

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2023;37(3):89-92

Článek přijat redakcí: 11. 8. 2023

Článek přijat k publikaci: 24. 8. 2023

molecular weight is not precisely determined. The main components of this mixture are colistin A and colistin B, whose molecular weights are 1169,5 and 1155,4, respectively (5, 6). The base of the colistin molecule consists of a decapeptide with seven amino acid residues in a cyclic formation and a fatty acid tail attached to the tripeptide end (4, 7). Due to the toxic side effects, colistin is used as an inactive prodrug, colistin methanesulphonate (CMS). CMS is hydrolyzed spontaneously in an aqueous solution *in vivo* and *in vitro* to a series of partially methanesulfonated derivatives and colistin (1, 8).

To find the most optimal conditions for the determination of CMS and colistin, various methods have been published that differ in sample preparation, analytical conditions, and measured concentrations in patients' plasma samples (8, 9). The method described below is based on already published and established methods, which we have adapted to our instrumental conditions to follow up with a study focusing on the pharmacokinetics of colistin used in critically ill patients. Colistin plasma concentrations in critically ill patients generally range from 0,6–13 mg/L (3).

Several pitfalls can be encountered in the determination of CMS and colistin. One problem is the adsorption of colistin to a range of materials, including plastics and glass in labware. If colistin adsorbs to materials used in sample collection, processing, or storage, its concentrations may be incorrectly evaluated. Another problem is the stability of both substances, CMS and colistin. The hydrolysis of CMS to colistin and colistin stability itself depends on concentration, time, temperature, and the matrix containing the substance (7, 9, 10).

## Experimental

### Chemical and reagents

Colistin sulfate, Colistinmethate Sodium and Polymyxin B sulfate (internal standard, IS) were purchased from Sigma–Aldrich (St. Louis, MO, USA). MS grade water, Formic acid ≥ 99%, and Sulphuric acid 96% were purchased from VWR (Radnor, PA, USA). MS grade Methanol was purchased from J. T. Baker (Avantor,

Gliwice, Poland), and Sodium hydroxide was obtained from Lach-Ner (Neratovice, Czech Republic).

### Chromatographic conditions

The liquid chromatography was performed using the Prominence LC–20A HPLC system (Shimadzu, Kyoto, Japan), and an analytical column Arion® Polar C18 column (250 × 4,6 mm; 5 mm) purchased from Chromservis (Prague, Czech Republic) and tempered at 35 °C. The detector was a triple quadrupole mass spectrometer LCMS-8045 (Shimadzu, Kyoto, Japan) with electrospray ionization (ESI). The mobile phases consisted of water containing 0,1% formic acid and methanol containing 0,1% formic acid (40:60, v/v). The flow rate was 0,8 ml/minute. Ions were generated using electrospray ionization and detected in the positive ion mode at the following transitions of mass to charge (m/z): colistin A 585,55 → 101,05; colistin B 578,5 → 101,15; and IS 602,4 → 101,1; 120,15; 86,15. The total analysis time was 3 minutes and the LabSolutions software (ver. 5,93; Shimadzu, Kyoto, Japan) was used for instrument control, data acquisition, and processing.

### Sample preparation

#### Colistin

The volume of 140 µl of human plasma was treated with 20 µl of a solution containing 0,1 mg/ml of IS. Further preparation of all samples was performed with Oasis HLB 1 ml cartridges with 30 mg of sorbent (Waters, Prague, Czech Republic). The SPE extraction consisted of conditioning of cartridges with 1 mL of methanol, equilibration of cartridges with 1 ml of water containing 0,1 % formic acid, 160 µl of sample loading, washing away of interferences with 1 ml of water containing 0,1 % formic acid, and finally eluting of COL and IS with 0,5 ml of methanol containing 0,1 % formic acid. An amount of 10 µl of the sample obtained from the elution step was injected into HPLC.

#### CMS

The volume of 140 µl of human blood plasma was treated with 20 µl of a solution containing 0,1 mg/ml of IS. Acid hydrolysis was

performed by adding 15 µl of 1 M sulfuric acid to a plasma sample containing CMS. After 30 minutes, 30 µl of 1M sodium hydroxide was added to stop hydrolysis. The subsequent sample treatment was the same as for the colistin samples.

### Validation

Calibration curves for colistin and CMS were constructed in the range of 0,15–30 mg/L, where each calibration point of the curve was measured at least six times. All points in the calibration series were used to determine the precision and accuracy of the inter-day (intraday) measurements. Samples at 2, 10, and 30 mg/L were prepared for intraday (inter-day) precision and accuracy measurements. Plasma samples with colistin and CMS concentrations of 0,07; 0,1; 0,15; 0,5; 1; and 2 mg/L were prepared for limit of quantification (LOQ) and limit of detection (LOD) determination.

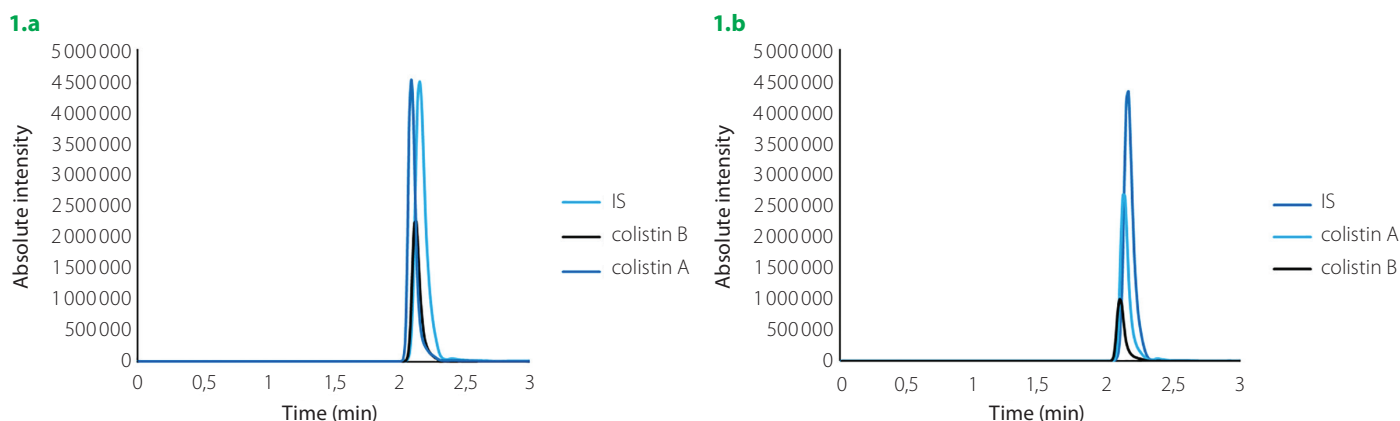
### Stability of COL and CMS samples testing

Studies for short-term, long-term, and freeze-thaw stability were also performed on the samples. The validation procedure was derived from the European Medicines Agency (EMA) recommendations. Control plasma samples from three female and three male donors obtained from the Transfusion Department of the Olomouc University Hospital were used for calibration and validation.

## Results and discussion

No pure colistin A and B reference standards were available. Therefore, the pharmaceutical secondary standard of colistin sulfate was used for the method determination. The purity of the standard was determined by the manufacturer (11) to be 91 % by HPLC-UV analysis, which contained 30,46 % colistin A and 53,8 % colistin B.

As shown in Figure 1.a, the retention time of colistin A and B and IS are 2,11; 2,09, and 2,1 minutes, respectively. Calibration curves were constructed in the 0,15–30 mg/L range. Plotting the peak area versus concentration, linear calibration curves were obtained with a confidence value of  $R^2 = 0,9997$  for colistin A and  $R^2 = 0,9989$  for colistin B. In the case of hydrolysed CMS to COL, the confidence value

**Fig. 1.** Representative chromatograms of calibration point 10 mg/L (1.a) and patient sample (1.b)

of  $R^2 = 0,9995$  for colistin A and  $R^2 = 0,9982$  for colistin B. The results of the inter-day and intraday measurements for method validation are accurate and precise, with an error not exceeding 15 % with the LOQ set at 0,15 mg/L. The validation confirmed the reliability of the LC-MS method for measuring concentrations of colistin in human plasma. Summary information on the analysis parameters is given in Table 1.

The CMS concentration was measured indirectly by acid hydrolysis, for which we found it most useful to use 15  $\mu$ l of 1 M sulfuric acid. After 30 minutes, the hydrolysis was stopped by adding 30  $\mu$ l of 1M sodium hydroxide. As this is an indirect method, it is necessary to back-calculate the CMS concentrations from the difference:

$$CMS = COL_{total} - COL_{before\ hydrolysis}$$

where  $COL_{total}$  is the concentration after hydrolysis of CMS to colistin and  $COL_{before\ hydrolysis}$  is the circulating concentration of colistin formed by endogenous transformation of the prodrug to its active form.

Long-term stability studies of colistin showed no degradation in stock solutions and patient plasma samples stored at  $-70^\circ\text{C}$  for at least 90 days. Also, no degradation was observed in three freeze-thaw cycles (data not shown). The short-term stability of colistin was measured for three concentration points at room temperature (RT) and  $37^\circ\text{C}$  (Table 2). After 24 hours at RT, the degradation of the samples reached almost 10%. However, the degradation of colistin was more significant at  $37^\circ\text{C}$ . Already after 30 minutes, degradation reaching up to 25% was observed, the average degradation for all samples was 11%.

**Tab. 1.** Summary information on the analysis parameters

Chromatographic conditions		
HPLC:	Shimadzu, Prominence LC-20A	
Column:	Arion® Polar C18 (250 × 4,6 mm; 5 mm)	
Mobile phase A:	0,1% formic acid in water	(40:60, v/v)
Mobile phase B:	0,1% formic acid in methanol	
Flow rate:	0,8 ml/minute	
Column temperature:	35°C	
The volume of injection:	10 $\mu$ l	
Analysis time:	3 minutes	
MS/MS detection		
Mass spectrometer:	Shimadzu, LCMS-8045	
Ionization mode:	ESI positive	
Ion transition monitored:	Colistin A 585,55 → 101,05	
	Colistin B 578,5 → 101,15	
	IS 602,4 → 101,1; 120,15; 86,15	
Validation parameters		
Calibration curve range (mg/l)	0,15–30	
Limit of quantification – LOQ (mg/l)	0,2	
Limit of detection – LOD ( $\mu$ g/l)	4,7	
Recovery (%)	81	

**Tab. 2.** Stability of colistin A and B (%) at three concentration levels (2; 10; 20 mg/L) in human plasma

	Time	Colistin A			Colistin B		
		2 mg/L	10 mg/L	20 mg/L	2 mg/L	10 mg/L	20 mg/L
RT	0,5 h	99,28	101,28	100,18	107,01	105,14	103,41
	1 h	98,90	97,86	99,05	92,93	97,28	104,80
	2 h	96,92	97,66	96,08	92,15	95,31	99,89
	5 h	93,28	92,16	95,64	92,22	94,15	96,57
	24 h	90,57	92,71	91,37	90,15	93,93	96,46
37°C	30 min	91,65	92,76	91,21	74,96	92,76	92,17

RT – room temperature

**Tab. 3.** Stability of CMS (%) at 10 mg/L concentration level in human plasma

Time	37°C		RT °C	
	COL A	COL B	COL A	COL B
0,5 h	103,7	103,1	100,1	100,6
1 h	108,0	109,2	102,0	105,6
2 h	114,0	116,3	108,1	110,3
3 h	117,6	119,9	111,7	113,8

RT – room temperature

CMS stability in plasma samples at a selected concentration of 10mg/L was studied at room temperature and  $37^\circ\text{C}$ . As expected, the con-

version of CMS to colistin is more significant at  $37^\circ\text{C}$  than at RT. At elevated temperatures, we observe the conversion of CMS into its colistin

components after 30 min. After 3 hours, the average conversion of CMS is about 13% at RT and 19% at 37 °C (Table 3). The stability of CMS in a matrix other than plasma was not tested. However, as there is evidence of lower stability of CMS in aqueous solutions or infusion solutions, this stability needs to be studied more closely before further measurement (7, 12).

This analytical method for determining both COL and CMS in plasma samples is applied in the ongoing phase IV clinical trial „Pharmacokinetics of Colistin in Critically Ill Patients With Extracorporeal Membrane Oxygenation (COL-ECMO2022)” (EudraCT

Number 2022-000291-19; NCT05542446) (13, 14). This study is designed to assess the influence of extracorporeal membrane oxygenation on the pharmacokinetics of colistin and CMS.

### Conclusion

A rapid method for measuring colistin in human plasma has been introduced and validated. The described method is sensitive and selective for the analysis of colistin in plasma and it was applied to the measurement of patient samples. The presented paper is part of the Pharmacokinetics of Colistin in Critically Ill Patients With Extracorporeal

Membrane Oxygenation (COL-ECMO2022) study in which further results will be presented. The study has been approved by the Ethics Committee of St. Anne’s University Hospital Brno (Number 10ML/2022-AM). EudraCT Number of the study is 2022-000291-19, registered on June 21, 2022. The study was registered at the Clinical Trials register <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05542446> on September 15, 2022.

*Podpořeno ze státního rozpočtu prostřednictvím MŠMT projektem VVI CZECRIN (LM2023049) a IGA\_LF\_2023\_004.*

### REFERENCES

- Rychlíčková J, Kubičková V. Fyzikálně-chemické vlastnosti kolistinu a jejich dopady do klinické praxe. *Klin Farmakol Farm.* 2022;36(1):29-33.
- Qi B, Gijzen M, Van Brantegem P, et al. Quantitative determination of colistin A/B and colistin methanesulfonate in biological samples using hydrophilic interaction chromatography tandem mass spectrometry. *Drug Test Anal.* 2020;12(8):1183-1195.
- Rychlíčková J, Kubičková V. Farmakologické vlastnosti kolistinu. *Klin Mikrobiol Inf Léč.* 2022;28(2):59-64.
- Gikas E, Bazoti FN, Katsimardou M, et al. Determination of colistin A and colistin B in human plasma by UPLC–ESI high resolution tandem MS: Application to a pharmacokinetic study. *J Pharm Biomed Anal.* 2013;83:228-236.
- Mercier T, Tissot F, Gardiol C, et al. High-throughput hydrophilic interaction chromatography coupled to tandem mass spectrometry for the optimized quantification of the anti-Gram-negatives antibiotic colistin A/B and its pro-drug colistimethate. *J Chromatogr A.* 2014;1369:52-63.
- Gobin P, Lemaître F, Marchand S, Couet W, et al. Assay of Colistin and Colistin Methanesulfonate in Plasma and Urine by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(5):1941-1948.
- Jansson B, Karvanen M, Cars O, et al. Quantitative analysis of colistin A and colistin B in plasma and culture medium using a simple precipitation step followed by LC/MS/MS. *J Pharm Biomed Anal.* 2009;49(3):760-767.
- Zabidi MS, Abu Bakar R, Musa N, et al. Analytical methodologies for measuring colistin levels in pharmacokinetic studies. *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* 2020;43(15-16):671-686.
- Dagla I, Karkoula E, Baira E, et al. Analytical methodologies used for the determination of colistin in biological fluids. Is it still a challenge? *J Pharm Biomed Anal.* 2019;164:777-788.
- Karvanen M, Malmberg C, Lagerbäck P, et al. Colistin Is Extensively Lost during Standard In Vitro Experimental Conditions. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(11):e00857-17.
- Certificate of Analysis – Colistin sulfate (version LRAC9149.02). Merck (Sigma-Aldrich) [online]. [cit. 19-07-2023]. <https://www.sigmaaldrich.com/CZ/en/product/sial/phr1605>.
- Mercier T, Tissot F, Gardiol C, et al. High-throughput hydrophilic interaction chromatography coupled to tandem mass spectrometry for the optimized quantification of the anti-Gram-negatives antibiotic colistin A/B and its prodrug colistimethate. *J Chromatogr A.* 2014;1369:52-63.
- Pharmacokinetics of Colistin in Critically Ill Patients With Extracorporeal Membrane Oxygenation (COL-ECMO2022). *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT05542446. Updated 28.12.2022 [online]. [cit. 19.7.2023]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05542446>.
- Suk P, Rychlíčková J, Součková L, et al. Changes of colistin pharmacokinetics in critically ill patients due to the extracorporeal membrane oxygenation: protocol for the COL-ECMO2022 trial – a prospective, non-randomised, open-label phase IV pharmacokinetic clinical trial. *BMJ Open.* 2023;13(7):e071649.

# Individuální farmakokinetické modelování a terapeutické monitorování léků

Blanka Kořístková<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

<sup>2</sup>Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava

Terapeutické monitorování léků umožňuje úpravu dávkování u pacienta na základě stanovení koncentrace léčiva v krvi. Software pro farmakokinetické modelování umožňuje predikovat průběh koncentrací při pravidelném i nepravidelném dávkování, při nestandardních odběrových časech, před dosažením ustáleného stavu nebo při měnící se funkci eliminačních orgánů, zejména ledvin. Příčinou neočekávaných výsledků může být chyba odběru (při odběru ze stejného místa, jako je léčivo aplikováno, nebo odběru z centrálního žilního katétru), neúplná léková anamnéza při změnách dávkování před odběrem, chybějící informace o použití nasycovací dávky, nebo léková interakce. Specifickým případem je podávání léčiva dialyzovaným pacientům, kdy při intermitentní dialýze je nezbytná výrazná redukce dávek, zatímco u kontinuální dialýzy je dávkování úměrné hodnotám sérového kreatininu. Ke správné interpretaci výsledků jsou nezbytné správné a úplné vstupní údaje pacienta a zejména správná dávková anamnéza.

**Klíčová slova:** PK/PD modelování, farmakokinetická analýza, MW\Pharm, TDM.

## Individual pharmacokinetic modelling and therapeutic drug monitoring

Therapeutic drug monitoring allows the adjustment of the patient's dosage based on the drug concentration. Pharmacokinetic modelling software enables to predict the concentrations with regular and irregular dosing, with non-standard sampling times, before reaching a steady state or with changing function of elimination organs, in particular kidneys. Unexpected results can be caused by a sampling error (esp. when sample was taken from the same site as the drug was administered, or sampling from a central venous catheter), an incomplete drug history during dosage changes before sampling, missing information on the use of a loading dose, or a drug interaction. A specific case is the administration of the drug to dialysis patients, where a significant dose reduction is necessary in intermittent dialysis, while in continuous dialysis the dosage is proportional to serum creatinine values. To correctly interpret the results, correct and complete input data of the patient and, in particular, a full dose history are necessary.

**Key words:** PK/PD modelling, pharmacokinetic analysis, Mw\Pharm, TDM.

## Úvod

Terapeutické monitorování léků (TDM) umožňuje optimalizaci farmakoterapie pacienta na základě stanovení koncentrace léčiva v krvi (1). Farmakokinetická analýza umožňuje navrhnout úpravu dávkování při pravidelném i nepravidelném dávkování, při nestandardních odběrových časech, před dosažením ustáleného stavu nebo při měnící se funkci eliminačních orgánů, zj. ledvin. K dispozici je více softwarových zařízení (2), v ČR se používá

program MW\Pharm (1, 3), jehož první verze byla uvedena do praxe již v 1992.

Po zadání vstupních údajů pacienta (věk, pohlaví, hmotnost, výška, sérový kreatinin) a dávkování léčiva (dávka, čas podání, dávkovací interval, délka infuze) program nejprve vytvoří model průběhu koncentrace na základě populačních dat – populační křivku. Jedná se o tzv. a-priori modelování. Pokud máme již k dispozici změřenou koncentraci, pak je dalším krokem tzv. fitování křivky, kdy

s využitím tzv. Bayesiánské metody program upraví výchozí model tak, aby zohlednil naměřenou koncentraci – vytvořil individuální křivku. Modelování na základě změřené koncentrace se nazývá a-posteriori modelování. V případě, že koncentrace léčiva nedosahuje požadovaného terapeutického rozmezí, provedeme návrh dávkování tak, aby koncentrace dosahovala požadovaných hodnot. Při následujících kontrole pak provádíme další fitování s využitím historie koncentrací.

Abychom mohli výsledky TDM správně interpretovat, musíme používat validované metody. U analytických metod je toto samozřejmostí, potřeba ověřit spolehlivost predikce by měla platit také pro farmakokinetické modelování. Ačkoliv MW\Pharm (či jiný farmakokinetický software) umožňuje navrhnout dávkování léčiva pro pacienta na základě populačních dat, model nemusí být dostatečně přesný pro populaci pacientů v naší spádové oblasti.

Farmakokinetické modelování funguje na základě matematické rovnice pomocí které program vytvoří grafický výstup – křivku průběhu koncentrací léčiva v čase. Matematický vzorec používá také limited sampling strategy (LSS) k výpočtu AUC pomocí omezeného počtu vzorků. David a Johnston při hodnocení spolehlivosti výpočtu AUC u cyklosporinu A použili procentuální chybu predikce počítanou jako (predikovaná – změřená)/změřená (4), za přijatelnou byla považována 35% chyba u 95% predikcí. Ve své práci shrnuli různé rovnice pro LSS cyklosporinu A. Protože bylo známo, že imunoanalytické metody nadhodnocují výsledky vyšetření cyklosporinu A, autoři předpokládali, že LSS budou správné pouze při použití stejné analytické metody. Provedli jsme validaci metod (5) s odběrem ve stejných odběrových časech a zjistili jsme, že dostatečně přesný výsledek byl dosažen rovnicemi s různou analytickou metodou, dokonce i s použitím odlišné lékové formy. Všechny tyto metody však měly jedno společné – byly validovány, čili ověřeny na jiné skupině pacientů. Metody, které validovány nebyly, dostatečně přesný výsledek neposkytly.

Stejnou metodu jsme použili k výběru vhodného modelu pro vankomycin ve starší DOS verzi MW\Pharm 3:30 a ve Windows verzi a zjistili jsme, že apriori modely jsou zatíženy značnou chybou. Procentuální chyba predikce dosahovala 44–76% (6). Důvodem je, že populace použitá pro vytvoření modelů měla odlišné vlastnosti než naši pacienti: pro populační modely byly použity výsledky pacientů s horšími renálními funkcemi. Model byl navíc vytvořen na základě dat získaných v ustáleném stavu. Při aposteriori modelování, tj. na základě změřené koncentrace, byla predikce přesnější, s procentuální chybou 4,5–8,5% (7). Nesoulad mezi populační křivkou a naměřenou

koncentrací je patrný zejména při použití nasycovací dávky viz níže.

V našem článku se zaměříme na situace, se kterými se při terapeutickém monitorování běžně potýkáme – jako je:

- odběr mimo standardní odběrový čas,
- neočekávaná koncentrace,
- odběr před dosažením ustáleného stavu,
- použití nasycovací dávky,
- lékové interakce,
- úprava dávkování u dialyzovaných pacientů.

### Odběr mimo standardní odběrový čas

Odběr na hladinu např. aminoglykosidových antibiotik je doporučen před aplikací a 30 min po skončení infuze. V praxi se však setkáváme s tím, že z nejrůznějších důvodů není odběrový čas, zejména před podáním, přesně dodržen. Nejčastěji se jedná o odběr několik hodin před aplikací, pokud je antibiotikum podáváno dopoledne, nebo v polovině dávkového intervalu, pokud je antibiotikum podáváno v intervalu delším, než co 24 hod. Na obr. 1 jsou demonstrovány oba případy.

Pacientka 83 let, hmotnost 77 kg, výška 164 cm, sérový kreatinin 171  $\mu\text{mol/l}$ .

Aminoglykosidové antibiotikum amikacin bylo nasazeno v 10:00 h v dávce amikacin 1 g/24 h inf. Odběr koncentrací byl proveden 3. den v 6:00 ráno s rutinními odběry. Na obr. 1 je patrný rozdíl mezi populační křivkou při normální renální funkci (1a) a při zhoršené renální funkci (1b). (Terapeutické rozmezí amikacinu pro odběr před podáním (< 5 mg/l) a po podání (30–80 mg/l) (1) je na grafech vyznačeno přerušovanou čarou). Údaj o hodnotě sérového kreatininu je zde zásadní pro správnou interpretaci výsledku. Po fitování křivky (1c) bylo doporučeno amikacin v den odběru již neaplikovat a následující den upravit dávkování na 500 mg/36 h inf. (tj. další dávka plánována za 48 h po poslední dávce). Další odběr z oddělení byl však zaslán již za 24 h po aplikaci doporučené dávky (1d), přičemž u pacientky došlo ke zhoršení renálních funkcí (vzestup sérového kreatininu na 205  $\mu\text{mol/l}$ ). Vzhledem k tomu, že podle použitého farmakokinetického modelu by koncentrace v původně doporučeném intervalu neklesla do požadovaného rozmezí, bylo doporučeno prodloužit dávkový interval na 48 h. Bohužel

kromě toho, že odběr byl proveden dříve, byla po odběru aplikována další dávka, což bylo zjištěno až při další kontrole (1e). Následující dávka již byla aplikována v intervalu co 48 h. U pacientky došlo k vzestupu kreatininu na 219  $\mu\text{mol/l}$ . Bylo doporučeno pokračovat v aplikaci amikacin 500 mg/48 h inf. Další odběr byl proveden za 27 h po podání (před víkendem) (1f) a dávkování bylo doporučeno ponechat.

### Neočekávané výsledky

Dalším problémem při farmakokinetickém modelování je, že naměřená koncentrace je odlišná než předpokládaná při uvedené dávce. Nezvykle vyšší koncentrace jsou zpravidla důsledkem chybně provedeného odběru, který byl proveden ze stejného místa, jako je lék aplikován nebo z centrálního žilního katétru (případně PICC – periferně zavedený centrální katétr). Optimálním způsobem odběru je proto venepunkce. V případě špatného venózního přístupu lze provést odběr z vícecestného centrálního žilního katétru, musí být však proveden z jiného vstupu, než je lék aplikován. V případě kontinuální aplikace např. amiodaronu je vhodné přerušit aplikaci na 15 min před odběrem. Odběry z PICC, který byl použit i pro aplikaci, jsou zatíženy značnou chybou. Výsledek není validní a nelze použít. Odběr arteriální krve může rovněž vykazovat nadhodnocené výsledky. V praxi však také nastává opačná situace, kdy je koncentrace nižší než předpokládaná – viz obr. 2.

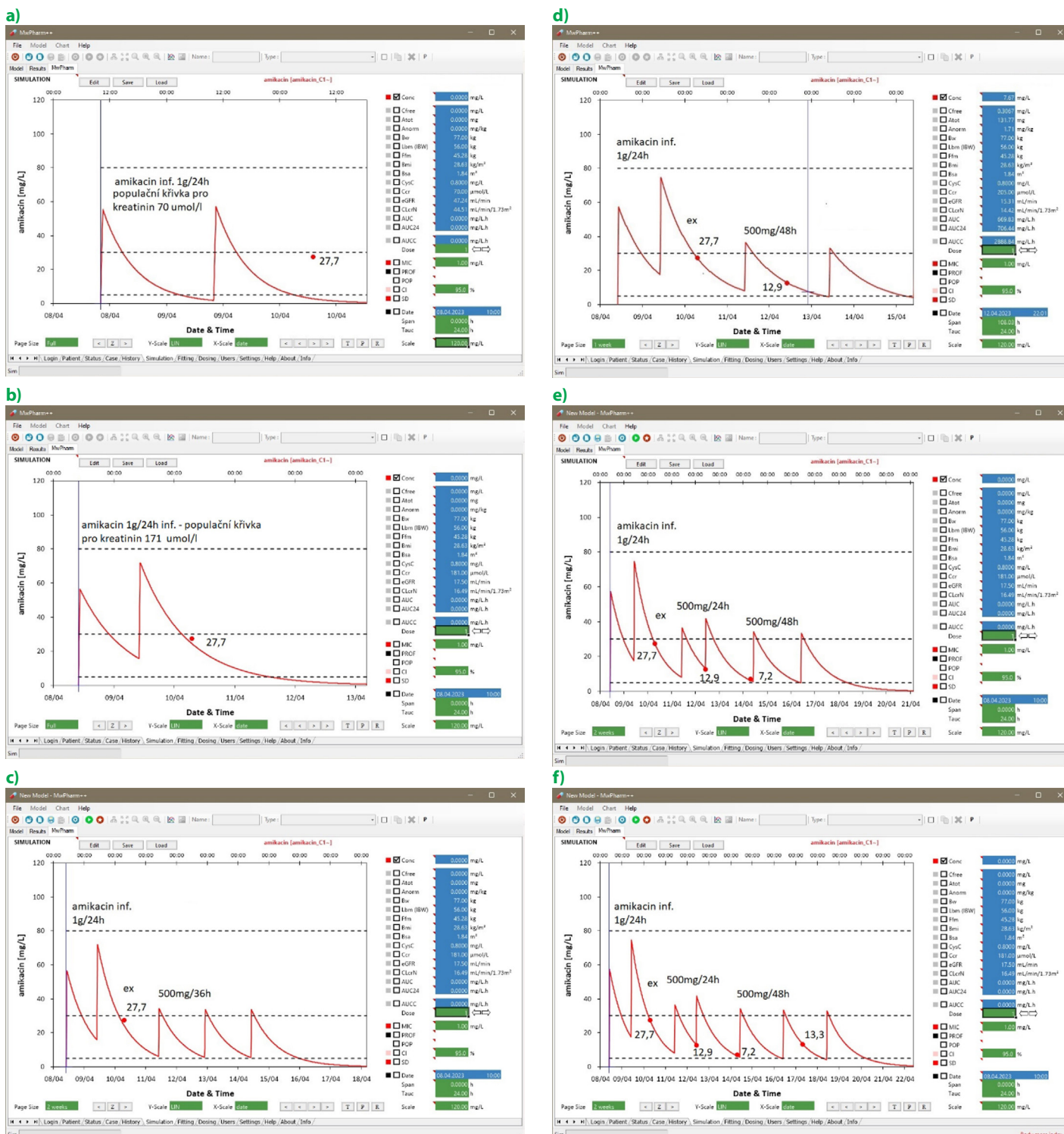
Pacientovi 70 let, hmotnost 67 kg, výška 180 cm, sérový kreatinin 54  $\mu\text{mol/l}$ , CRP 231 mg/l, byl aplikován gentamicin 240 mg/24 h inf. Odběr byl proveden 3. den po nasazení. Mezi koncentracemi před a po podání byl neobvykle nízký rozdíl (2a). Vzhledem k vysokým zánětlivým parametrům bylo doporučeno zvýšení dávky na 480 mg/24 h inf. Při následující kontrole byla hladina po podání vyšší než předpokládaná, při předchozím vyšetření v.s. nebyla aplikována celá uvedená dávka. Bylo doporučeno podle klin. stavu dávkování ponechat, příp. snížit na gentamicin 400 mg/24 h inf.

### Odběr před dosažením ustáleného stavu

Bez využití farmakokinetického software by bylo nutné počkat s odběrem až po dosa-

**Obr. 1.** Odběr mimo standardní odběrový časa) populační křivka koncentrací amikacinu pro normální renální funkce – 70  $\mu\text{mol/l}$ .b) populační křivka koncentrací amikacinu při sérovém kreatininu pacientky – 171  $\mu\text{mol/l}$ 

c) fitovaná křivka

d) úprava dávkování na základě 2. odběru provedeného za 24 h po aplikaci doporučené dávky při vzestupu kreatininu na 205  $\mu\text{mol/l}$ . Kolmice znázorňuje koncentraci v původně doporučeném intervalu za 36 h po aplikacie) nedrženo doporučení, po minulém odběru aplikováno 500 mg v intervalu co 24 h místo co 48 h, další dávka již podána v nově doporučeném intervalu co 48 h, kreatinin stoupl na 219  $\mu\text{mol/l}$ f) odběr v nestandardním čase odběru – za 27 h po podání, kreatinin klesl na 206  $\mu\text{mol/l}$ 

žení ustáleného stavu. Což je snad dosažitelné u aminoglykosidových a betalaktamových antibiotik, u vankomycinu při odběru 2–3 den,

avšak u digoxinu by bylo třeba čekat nejméně týden (8) u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin ještě déle, a u amiodaronu měsíce.

Nehledě na proměnlivou clearance u pacientů v kritickém stavu, kdy se mění stav během několika hodin.

## HLAVNÍ TÉMA

INDIVIDUÁLNÍ FARMAKOKINETICKÉ MODELOVÁNÍ A TERAPEUTICKÉ MONITOROVÁNÍ LÉKŮ

Příklad predikce dávkování před dosažením ustáleného stavu u pacienta s měnící se renální funkcí je demonstrován na obr. 3.

Pacient 74 let, hmotnost 64 kg, výška 162 cm, dle žádanky užíval Digoxin 0,25 mg 1-0-0 tbl. Dle dokumentace v této dávce

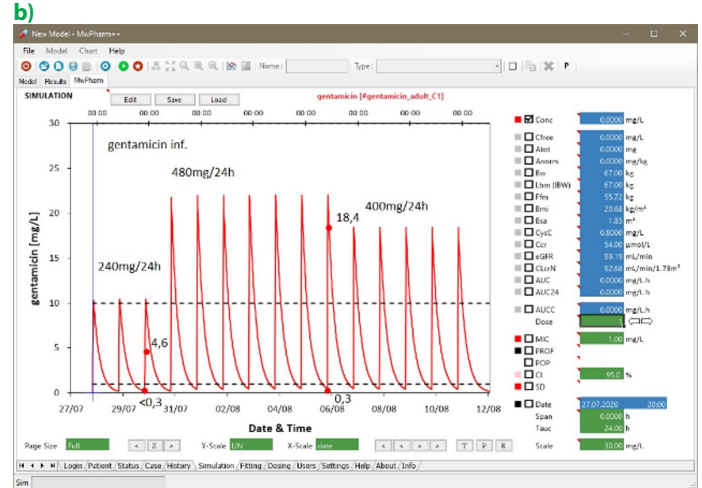
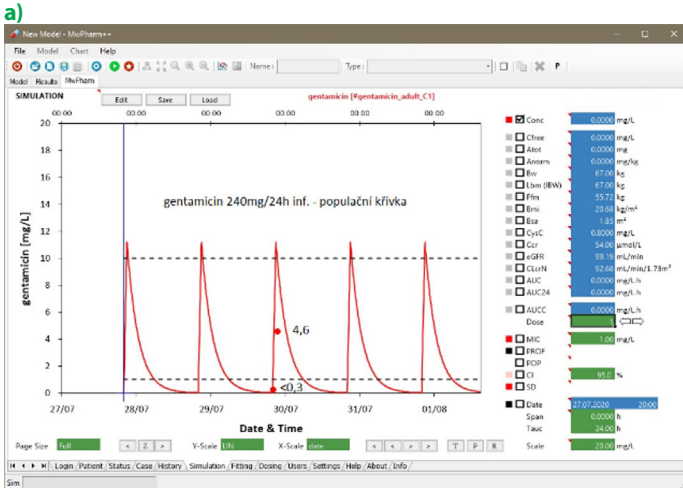
užíval již před příjmem, který byl 13. 6. 2023. Koncentrace digoxinu byla výrazně nižší než predikovaná. Křivka na obr. 3a zobrazuje

### Obr. 2. Neočekávané koncentrace

a) nezvykle malý rozdíl mezi koncentracemi gentamicinu před a po podání

b) z důvodu vysokých zánětlivých parametrů (CRP = 231 mg/l) doporučeno zvýšení dávky na dvojnásobek

c) při další kontrole došlo k vyššímu vzestupu hladiny, než bylo předpokládáno, doporučeno s ohledem na klin. stav pacienta dávkování ponechat, případně snížit na gentamicin 400 mg/24 h inf



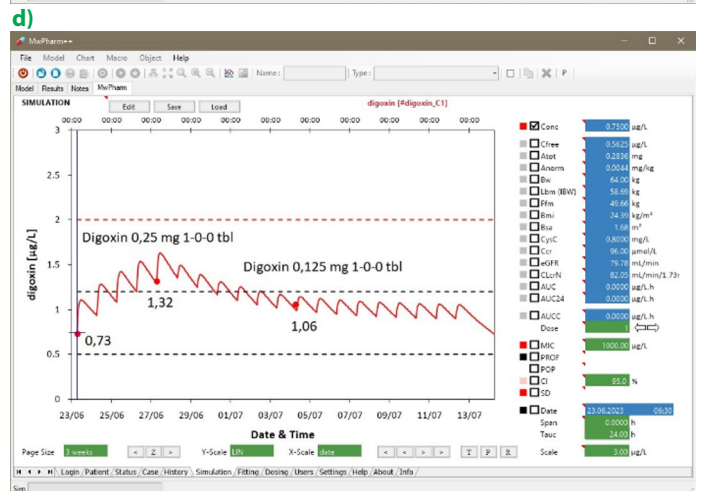
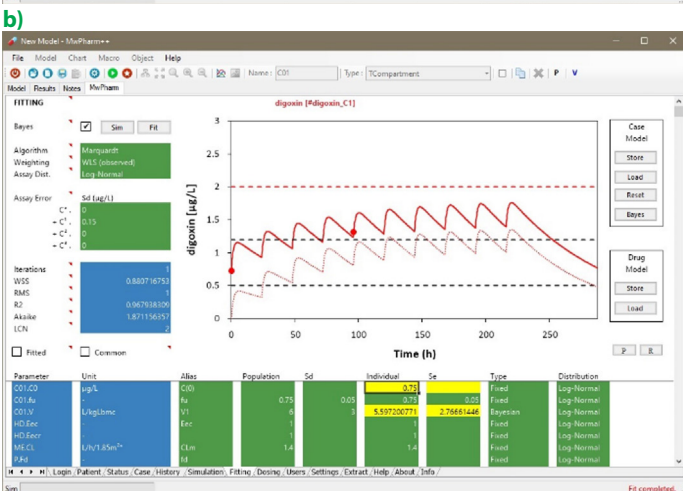
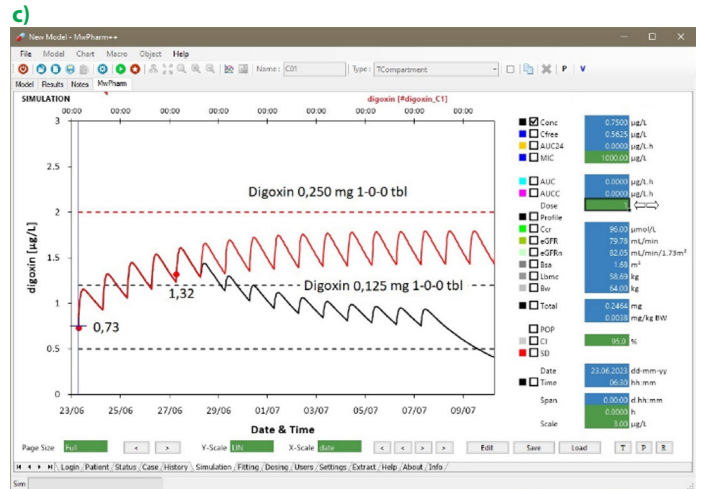
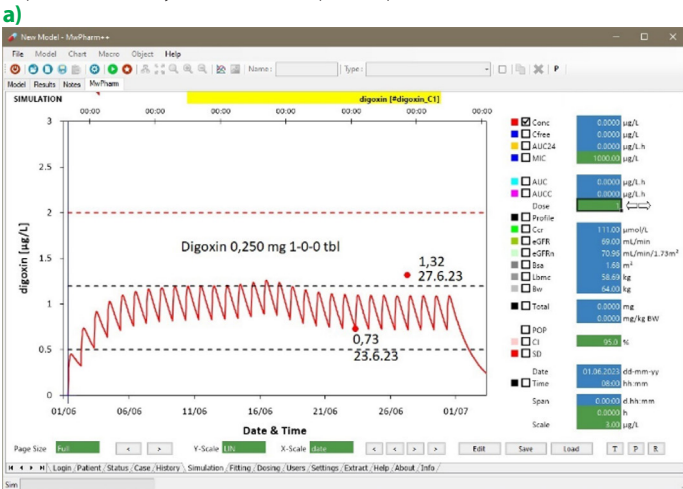
### Obr. 3. Odběr před dosažením ustáleného stavu

a) křivka odráží kolísání koncentrace digoxinu v důsledku kolísání hodnoty sérového kreatininu, vzestup koncentrace digoxinu při opakovaném vyšetření za 4 dny

b) model se zadanou výchozí koncentrací

c) průběh koncentrací při pokračování v podávání v původní dávce a při snížení dávky

d) po snížení dávky koncentrace odpovídá predikci



kolísání koncentrace při změnách kreatininu 111 (13. 6. 2023) – 128 (16. 6. 2023) – 105 (17. 6. 2023) – 96 (19. 6. 2023)  $\mu\text{mol/l}$ . Po fitování na naměřenou koncentraci bylo doporučeno dávkování zatím ponechat s kontrolou po víkendy. Při odběru za 4 dny došlo k vzestupu koncentrace téměř dvojnásobně. Jednalo se o v.s. non-compliance před příjmem. Model (3b) byl proveden z výchozí koncentrace stanovené při 1. odběru a fitován na koncentraci při 2. odběru. Při stávající dávce by došlo k dalšímu vzestupu koncentrace, bylo proto doporučeno snížení dávky na Digoxin 0,125 mg 1-0-0 tbl. Na grafu (3c) je zobrazen průběh koncentrací pro obě varianty. Při kontrole po snížení dávky byla koncentrace již v referenčním rozmezí (3d).

## Použití nasycovací dávky

U léčiv s dlouhým biologickým poločasem (amiodaron, fenobarbital) nebo při podávání vankomycinu kontinuální infuzí se pro rych-

lejší dosažení referenčního rozmezí používá nasycovací dávka (příp. dávky). Tento údaj však často na žádance není uveden. Při odběru krátce po zahájení léčby pak neúplná dávková anamnéza může vést k nesprávným závěrům.

Obr. 4. Pacientka věk 25 dnů, hmotnost 3,6 kg, výška 50 cm, dle žádanky dostávala Luminal 7 mg co 12 h inf., po odběru byla převedena na Phenaemaletten 7-0-7 mg cps perorálně. Na žádance, ani v elektronické dokumentaci není uvedeno podání nasycovací dávky, která se u těchto pacientů podává ve výši 20 mg/kg. Model koncentrací fenobarbitalu bez použití nasycovací dávky je na obr. 4 a), c), model koncentrací při podání nasycovací dávky 70 mg na obr. 4 b), d). Populační křivka u obou modelů předpokládá vzestup koncentrace. Apriori predikce je však zde velmi nepřesná – populační křivka bez nasycovací dávky (4a) lépe koreluje s naměřenou hodnotou, zatímco populační křivka s nasycovací dávkou (4b) predikuje výrazně

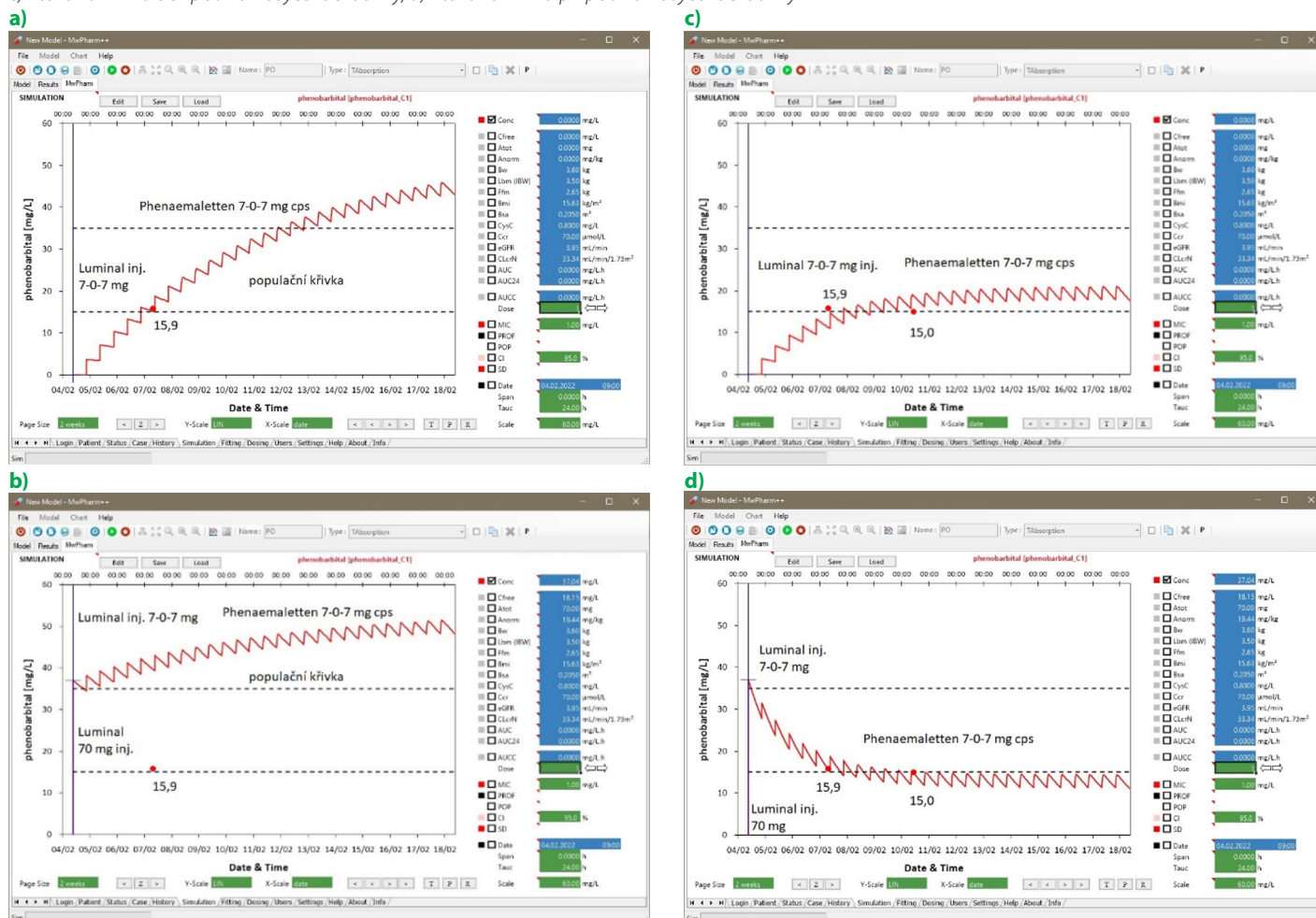
vyšší hodnotu, než byla naměřena. Po fitování model s nasycovací dávkou předpokládá pokles koncentrace, čemuž odpovídá naměřená koncentrace při další kontrole (4d). Naopak model bez použití nasycovací dávky predikuje vyšší hodnoty, než byly naměřené při 2. kontrole a po fitování (4c) očekává spíše vzestup koncentrace. Informace o podání či nepodání nasycovací dávky je tak téměř týden po zahájení léčby stále důležitá.

Obdobná situace nastala při podávání vankomycinu v kontinuální infuzi, viz obr. 5.

Pacient 66 let, hmotnost 120 kg, výška 176 cm, kreatinin 163  $\mu\text{mol/l}$ , CRP 68 mg/l. Zde byla dle žádanky podána nasycovací dávka 2 g vankomycinu inf. a dále bylo pokračováno v aplikaci v rychlosti 2 g/24 h kontinuálně. I v tomto případě je apriori predikce nepřesná – v modelu s nasycovací dávkou (5a) je populační křivka výrazně vyšší než koncentrace, která byla naměřena. Zatímco populační křivka bez použití nasycovací dávky naměřenou

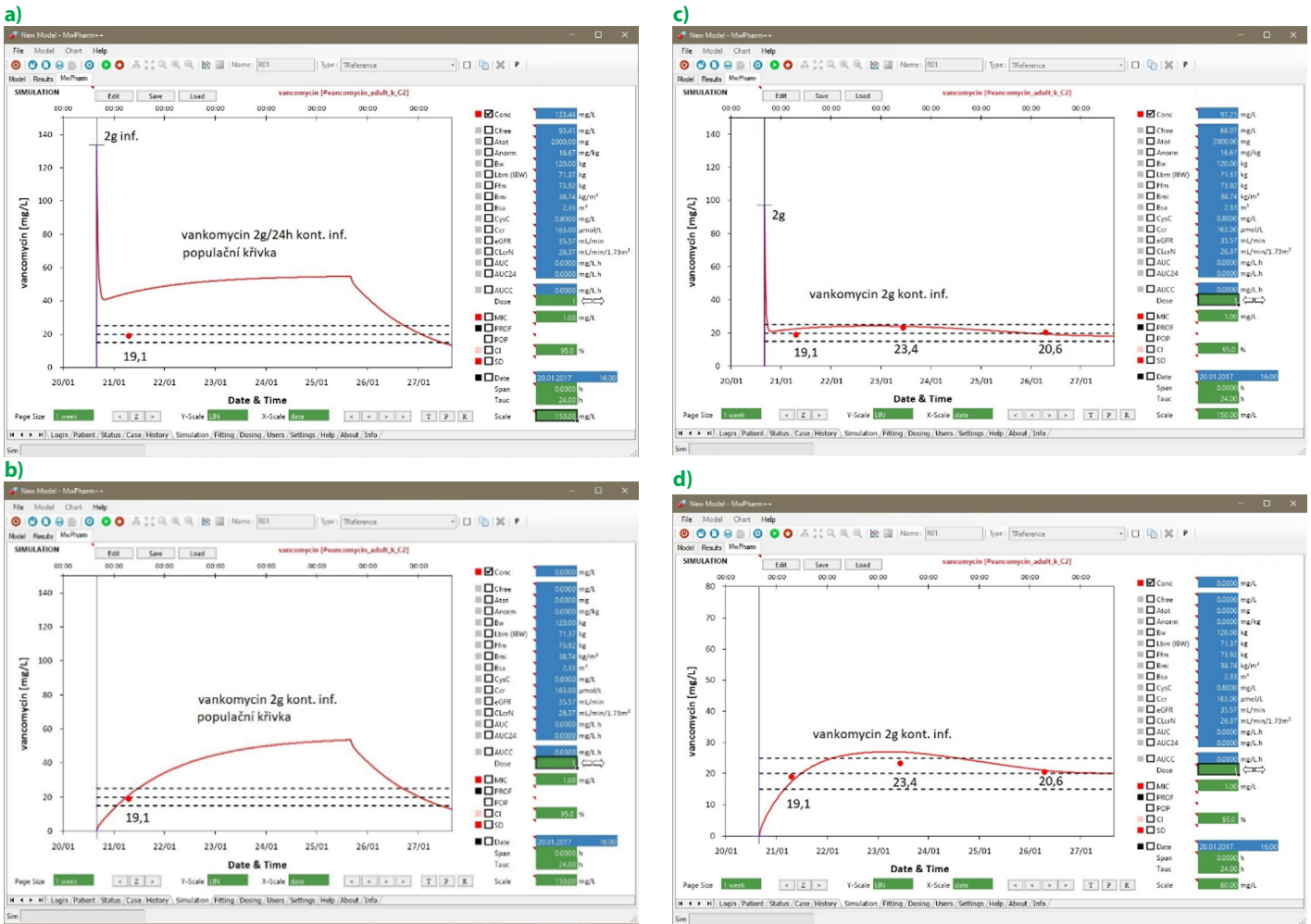
### Obr. 4. Použití nasycovací dávky

a) populační křivka koncentrace fenobarbitalu bez použití nasycovací dávky, b) populační křivka koncentrace fenobarbitalu s použitím nasycovací dávky, c) fitovaná křivka bez použití nasycovací dávky, d) fitovaná křivka při použití nasycovací dávky



**Obr. 5.** Kontinuální infuze vankomycinu s nasycovací dávkou

a) populační křivka koncentrace vankomycinu s použitím nasycovací dávky, b) populační křivka bez použití nasycovací dávky, c) model koncentrace vankomycinu při použití nasycovací dávky, d) model koncentrace vankomycinu bez nasycovací dávky



koncentrací prochází (5b). Po fitování model s nasycovací dávkou predikuje průběh koncentrací celkem spolehlivě (5c), zatímco model bez nasycovací dávky je přesný až při 3. kontrole, která byla provedena 7. den aplikace již v ustáleném stavu (5d).

**Kdy provádět kontrolní odběr**

U aminoglykosidových nebo betalaktamových antibiotik by měl být odběr optimálně proveden 2.–3. den po nasazení. Vankomycin má při normální funkci ledvin biologický poločas 4–6 h (9), predikce tak bývá zpravidla přesnější při odběru 3. den. V každém případě je však potřebné odběr provést. Obr. 6 demonstruje průběh hladin vankomycinu u pacienta 80 let, hmotnost 110 kg, výška 180 cm, kreatinin 89 μmol/l, urea 15,6 mmol/l, CRP 93 mg/l, u kterého byl odběr proveden až 5. den po nasazení. Ačkoliv podávaná dávka 1 g/12 h inf. byla dle populační křivky přiměřená (6a), renální

funkce pacienta byly horší než odpovídalo hodnotě sérového kreatininu (viz vyšší urea) a naměřené koncentrace vankomycinu byly vysoké. Telefonicky byla vyloučena chyba odběru – byl proveden z periferie. Bylo proto doporučeno vynechání večerní dávky a snížení na 750-0-500 mg inf (6b). U pacienta došlo ke zhoršení renálních funkcí (kreatinin 108 μmol/l, urea 17,1 mmol/l), ošetřující lékař proto vysadil i ranní dávku a od večerní dávky pokračoval v podávání 500-0-750 mg (tj. večer před odběrem bylo podáno 750 mg a ráno po odběru podáno 500 mg). Vlivem zmíněného zhoršení renálních funkcí byla hladina před podáním vyšší než předpokládaná (6c), bylo proto doporučeno snížení na 500 mg/24 h inf (6d). Při následující kontrole byla hladina sice stále vyšší než předpokládaná, model však predikuje klesající tendenci, dávkování proto bylo doporučeno ponechat. Další kontrola již nebyla provedena.

**Léková interakce**

Další příčinou neočekávaných koncentrací je léková interakce. Např. při současném podávání teofylinu nebo digoxinu s verapamilem nebo teofylinu s alopurinolem dochází vlivem enzymatické inhibice k vzestupu koncentrace léčiva. Na obr. 7 je demonstrována léková interakce teofylinu s verapamilem. Pacient věk 70 let, hmotnost 80 kg, výška 175 cm, užívá teofylin – Euphyllin 200 mg 1-0-1 cps a verapamil – Tarka 180 mg/2 mg 0-1-0 tbl. Populační křivka teofylinu je výrazně nižší než naměřená hodnota (7a) a křivka zůstává nižší i po fitování (7b).

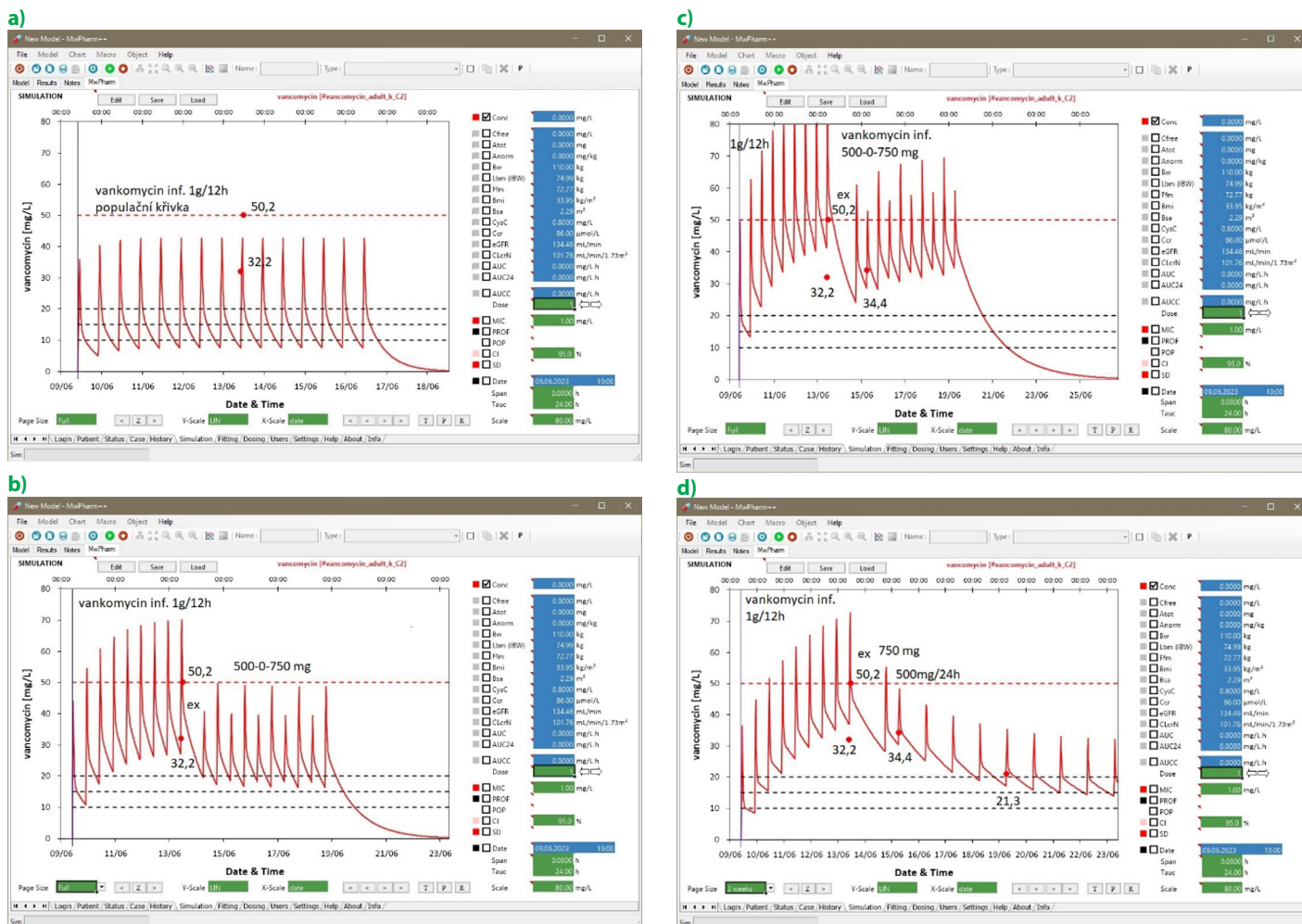
**Úprava dávkování u dialyzovaných pacientů**

Při kontinuální eliminační metodě provádíme modelování s použitím hodnot sérového kreatininu – viz obr. 8.

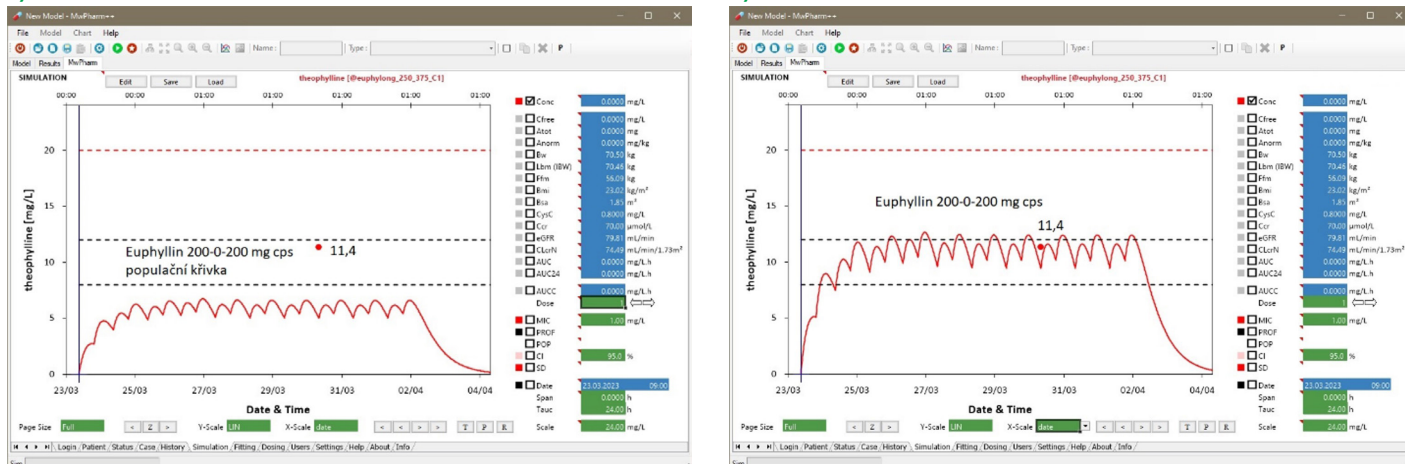
Pacient věk 40 let, hmotnost 112,5 kg, výška 185 cm. Z důvodu akutního renálního selhá-

**Obr. 6.** Odběr na koncentraci vankomycinu – pozdě, ale přece

a) populační křivka, b) úprava dávkování po fitování, c) vlivem zhoršení renálních funkcí – kreatinin 108  $\mu\text{mol/l}$ , urea 17,1  $\text{mmol/l}$  je koncentrace opět vyšší než předpokládaná d) doporučeno snížení na 500 mg/24 h inf, při 3. kontrole je koncentrace opět vyšší než předpokládaná, model více zohledňuje i dříve naměřené koncentrace

**Obr. 7.** Léková interakce – vyšší koncentrace teofylinu při současně léčbě verapamilem

a) populační křivka, b) fitovaná křivka



ní v rámci MODS napojen na kontinuální eliminační metodu (CVVHD). Vývoj s-kreatininu: 402 (7. 10. 22) – 413 (8. 10. 22) – 217 (9. 10. 22) – 140 (10. 10. 22) – 86 (14. 10. 22)  $\mu\text{mol/l}$ , dg. sepse, ileokolitida, v kultivaci *Clostridium difficile*, podáván vankomycin 1 g/12 h.

U intermitentní dialýzy (iHD) lze modelovat buď podle kreatininu, nebo zadáme pouze první kreatinin (v MW\Pharmu povinný údaj) a rozpis dialýzy. Dialýzy na grafu jsou znázorněny malými obdélníky nad osou x (viz Obr. 9 a 10). U dialyzovaných pacientů

požadujeme, aby se v referenčním rozmezí 10–20 mg/l pohybovala koncentrace před iHD. U hospitalizovaných pacientů s akutním renálním selháním s nepravidelnými dialýzami indikovanými podle stavu se zpravidla snažíme doporučit pravidelnou dávku dle zbytkové

renální funkce (obvykle co 24 h) a po každé dialýze přidání bolusu (dle před podkládaného distribučního objemu/hmotnosti pacienta), obvykle 250 mg vankomycinu, viz Obr. 9. Tento přístup nám zpravidla pomůže vyřešit situaci, kdy není známo, zda dialýza bude denně, ob den nebo již nebude indikována, a to bez nutnosti provádět denní odběry koncentrací vankomycinu nebo zajištění mimořádné víkendové služby.

Na obr. 9 je model koncentrací vankomycinu při akutním selhání ledvin.

Pacient věk 54 let, hmotnost 97 kg, výška 169 cm, kreatinin 442  $\mu\text{mol/l}$ , dg. pneumonie, v kultivaci ve sputu *Enterococcus faecium* s vysokou minimální inhibiční koncentrací (MIC) = 2,0 mg/l. Úvodní dávka vankomycin 1 g byla aplikována v 11:40 v délce infuze 60 min, ihned po skončení infuze byl proveden kontrolní odběr a zahájena iHD. Po skončení iHD bylo doporučeno podat 500 mg vankomycinu a dále pokračovat v dávkování 500 mg/24 h

inf., v případě další iHD přidat 250 mg po iHD. Pacient byl anurický, prosáklý, proto byla iHD prováděna denně. Vankomycin byl aplikován ráno v 8 h, dialýzy byly prováděny odpoledne. Kontrola z 27. 2. 2023 byla provedena po podání, další kontroly již ve standardním odběrovém čase před podáním.

U ambulantních pacientů na chronické dialýze zpravidla je navrženo aplikovat vankomycin po každé dialýze, viz obr. 10.

Obr. 10 pacient 52 let, hmotnost 83,7 kg, výška 168 cm, kreatinin 409  $\mu\text{mol/l}$ , iHD po-st-pá. Léčba byla zahájena podáváním 1 g vankomycinu inf. po iHD, při 3. iHD byly provedeny kontrolní odběry před iHD, po iHD a po podání. Dle farmakokinetické analýzy byla doporučena redukce dávky na 750 mg inf po iHD.

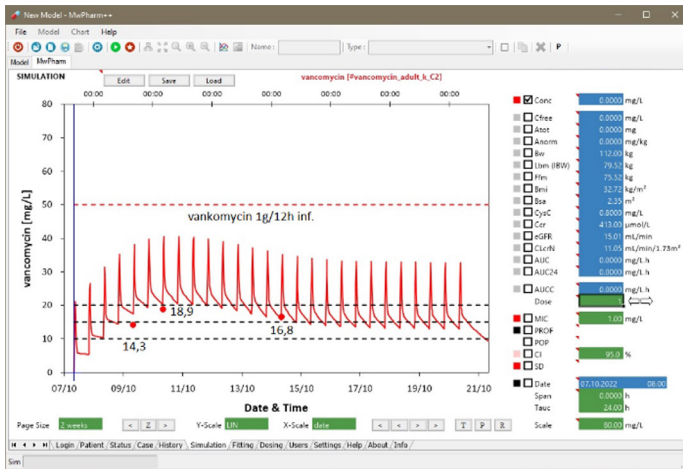
### Cílová koncentrace

Při úpravě dávkování často volíme z více možností. U aminoglykosidových antibiotik

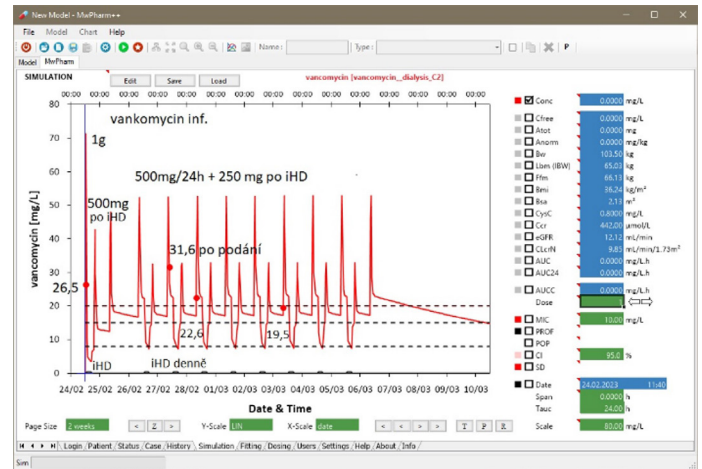
požadujeme, aby koncentrace před podáním ( $c_{\text{min}}$ ) klesla pod stanovenou mez a po podání dosahovala 8–10 $\times$  MIC (1). Při neznámém původci má být koncentrace po podání vyšší než dolní mez referenčního rozmezí. Při výborné citlivosti se koncentrace nesnižuje – má rovněž dosahovat referenčního rozmezí. U pacientů se zhoršenou renální funkcí máme možnost prodloužit dávkový interval, snížit dávku (10, 11) a případně obojí, jak bylo demonstrováno na obr 1.

U léčiv, kde je určeno referenční rozmezí pro  $c_{\text{min}}$ , se klinici zpravidla snaží dosáhnout koncentrace na dolní mezi referenčního rozmezí. Toto bylo popsáno např. u antiepileptika karbamazepinu (12, 13). Výsledkem je, že histogram koncentrací dosahuje maximum četnosti okolo dolní hranice (viz Obr. 11), což nemusí být vždy optimální. U vankomycinu je proto vhodnější zvolit dávkování s předpokládanou cílovou koncentrací ve středu referenčního rozmezí. Bude-li totiž naše cí-

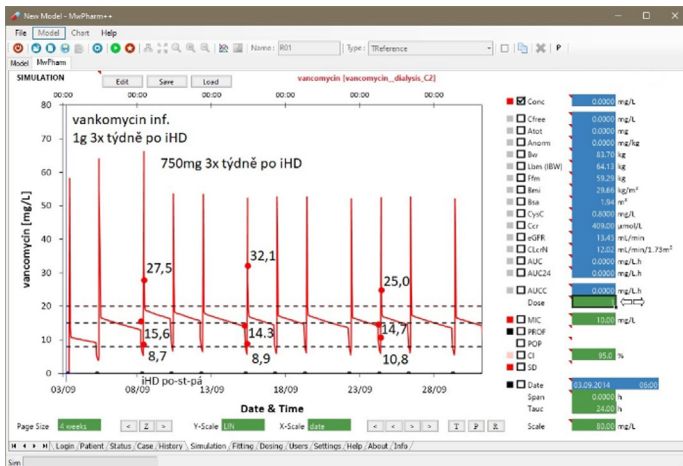
Obr. 8. Průběh koncentrace vankomycinu u pacienta na CVVHD



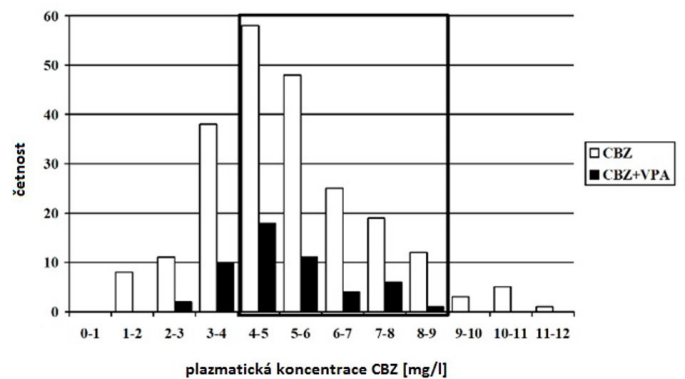
Obr. 9. Průběh koncentrace vankomycinu u pacienta na iHD dle stavu



Obr. 10. Průběh hladin koncentrace u ambulantního pacienta na pravidelné iHD



Obr. 11. Histogram koncentrací karbamazepinu (CBZ) v monoterapii a v kombinaci s kys. valproovou (VPA). Obdélník ohraničuje referenční rozmezí – upraveno podle (13)



lová koncentrace při intermitentním podávání 15 mg/l, pak se při započtení již zmíněné akceptovatelné chyby  $\pm 30\%$  bude skutečná koncentrace nacházet v rozmezí 10–20 mg/l, čili v referenčním rozmezí (14). Zvolíme-li jako cílovou koncentraci dolní nebo horní mez, máme větší šanci, že výsledná koncentrace v rozmezí nebude.

## Závěr

Farmakokinetická analýza umožňuje navrhnout úpravu dávkování při pravidelném i nepravidelném dávkování, při nestandardních odběrových časech, před dosažením ustáleného stavu nebo při měnící se funkci eliminačních orgánů, zj. ledvin. Ke správné interpretaci výsledků jsou zásadní validní

vstupní údaje – hmotnost, výška, kreatinin, dávková anamnéza, správné provedení odběru optimálně ve správném čase. Porovnání nálezů s populační křivkou může být pouze orientační. V případě interpretace neobvyklých výsledků je nutná i dostatečná zkušenost erudovaného klinického farmakologa/farmaceuta.

## LITERATURA

- Kacirova I, Grundmann M. Terapeutické monitorování léčiv – review. *Klin Farmakol Farm.* 2020;34(2):47-55.
- Avent ML, Rogers BA. Optimising antimicrobial therapy through the use of Bayesian dosing programs. *Int. J. Clin. Pharm.* 2019;41:1121-1130.
- Mw\Pharm 3:30 a MediWare Product in cooperation with: University Center for Pharmacy, Dept of Pharmacokinetics and Drug Delivery, University of Groningen, The Netherlands. Supervision DKF Meier, JH Proost. MediWare.
- David OJ, Johnston A. Limited sampling strategies for estimating cyclosporin area under the concentration-time curve: review of current algorithms. *The Drug Monit.* 2001;23(2):100-114.
- Koristkova B, Grundmann M, Brozmanova H, et al. Validation of sparse sampling strategies for estimating cyclosporine A area under the concentration-time curve when analyzed with specific RIA and HPLC method. *Ther Drug Monit.* 2010;32(5):586-593.
- Koristkova B, Vavreckova E, Schön K, et al. Comparison of MwPharm 3.30 and MwPharm ++ (Windows version) software for PK/PD monitoring of vancomycin: A priori modeling. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2021;60(7):299-305.
- Schön K, Koristkova B, Kacirova I, et al. Comparison of Mw\Pharm 3.30 and Mw\Pharm ++, a Windows version of pharmacokinetic software for PK/PD monitoring of vancomycin. Part 1: A-posteriori modelling. *Comput Methods Programs Biomed.* 2022;214:106552.
- Aonuma K, Shiga T, Atarashi H, et al. Guidelines for therapeutic drug monitoring of cardiovascular drugs clinical use of blood drug concentration monitoring (JCS 2015) – Digest version. *Circ J.* 2017;24(4):581-612.
- SPC Edicin, sp.zn. suks25384/2021, datum revize 3. 2. 2021. Available from: [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).
- SPC Amikacin Fresenius Kabi, sp. zn. suks112236/2023, datum revize 4.5.23. Available from: [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).
- SPC Gentamicin B. Braun, Sp. zn. suks25392/2023 datum revize 9.3.23. Available from: [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).
- Potter JM, Donnelly A. Carbamazepine-10,11-epoxide in therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit.* 1998;20(6):652-657.
- Kořístková B, Grundmann M, Kacířová I, Brozmanová H. The effect of valproic acid on plasma level of carbamazepine and carbamazepine-10, 11-epoxide in long-term treatment with slow-release drug formulations in pediatric patients; the importance of TDM. *Klin farmakol farm.* 2021;35(2):49-53.
- Rybak MJ, Le J, Lodise T, et al. Executive summary: therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review of the American society of health-system pharmacists, the Infectious diseases society of America, the Pediatric infectious diseases society, and the Society of infectious diseases pharmacists. *Pharmacotherapy.* 2020;40(4):363-367.

# Populační přístup ve farmakokinetické analýze

Jan Hlaváč, Martin Šíma, Ondřej Slanař

Farmakologický ústav, 1. lékařská fakulta Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Populační farmakokinetika je oblast farmakologie, jejímž cílem je tvorba matematického modelu popisujícího farmakokinetiku léčiva v populaci včetně její variability. Tento článek přináší vhled do této problematiky a osvětluje terminologii pro lepší orientaci ve studiích. V úvodu je představena metoda v rámci farmakologie jako celku s důrazem na farmakokinetiku a využití statistických modelů pro optimální dávkování. Další část je rychlým shrnutím historie farmakokinetiky po vytvoření programu NONMEM s navázáním na počítačové zpracování dat v současnosti. Následující část je zaměřena na tvorbu modelu, různé přístupy odhadu parametrů včetně Bayesovské metody, na to navazují metody validace, a dále krátká část týkající se kovariance parametrů. V závěru jsou shrnuty přínosy a pozitiva populační farmakokinetiky a diskuse o jejich limitacích a perspektivách.

**Klíčová slova:** populační farmakokinetika, nelineární modelování smíšených efektů, Bayesovská statistika, farmakokinetický model.

## Population approach in pharmacokinetic analysis

Population pharmacokinetics is a field of pharmacology that aims to create a mathematical model describing the pharmacokinetics of a drug in a population, including its variability. This article provides an insight into this field and explains the terminology to better understand the studies. The method is introduced in the context of pharmacology as a whole, with an emphasis on pharmacokinetics and the use of statistical models for optimal dosing. The next section is a quick summary of the history of pharmacokinetics after the creation of NONMEM with a follow-up on computerized data processing today. The following section focuses on model building, various approaches to parameter estimation including the Bayesian method, and continues with validation methods, followed by a short section on parameter covariance. Finally, the benefits and positives of population pharmacokinetics are summarized and a discussion of its limitations and perspectives is provided.

**Key words:** population pharmacokinetics, non-linear mixed-effects modeling, Bayesian statistics, pharmacokinetic model.

## Úvod

Farmakokinetika (PK) je obor zabývající se tím, co se děje s léčivem v organismu od jeho podání až po vyloučení. Jedná se o procesy absorpce, distribuce, metabolismu a exkrece léčiva (ADME). Ty mohou být ovlivněny různými faktory, jako jsou věk, pohlaví, hmotnost, genetické dispozice, funkční stav eliminačních orgánů, patologické stavy, lékové interakce aj. Hlavním cílem PK studií je získat informace o časovém průběhu hladin léčiva v jednotlivých kompartmentech organismu, díky čemuž je následně možné optimalizovat dávky pro

dosažení požadovaného terapeutického účinku při minimalizaci vedlejších účinků a rizik. Populační PK se zabývá studiem variability hladin léčiva (a následně tedy i jeho účinku) v populaci. Modelování populační PK se stává běžnou součástí vývoje léků, zejména ve fázích III a IV, a pomáhá nalézt optimální dávkování pro danou populaci. Aplikace matematických a statistických nástrojů tak umožnila revoluci v procesu vývoje léků. Statistické modely jsou ostatně v současnosti využívány při rozhodování v každé fázi vývoje léku a zahrnují oblasti PK, farmakodynamiky (PD), ale i far-

makoekonomiku nebo plán studie. Metoda nelineárního modelování smíšených efektů (NLME, non-linear mixed effects) umožňuje porozumět vztahu mezi expozicemi a odpovědí na lék z omezeného množství koncentrací (sparse sampling data) z klinických PK a PD studií s velkým počtem subjektů. Regulační orgán, jako je EMA, podporuje rozvoj modelově založeného vývoje léku (MBDD, model-based drug design) (1).

Za výchozí bod pro zrod PK můžeme považovat rok 1847 a publikaci A. Buchanana, který zkoumal vztah mezi koncentrací éteru v krvi,

potazmo mozku, a stupněm anestezie. V roce 1913 publikovali L. Michaelis a M. Mentenová matematickou rovnici popisující rychlost enzymatické reakce, tato rovnice se využívá i k popisu rychlosti metabolizace (eliminace) některých léků. V období 20. a 30. let 20. století se výzkumníci zaměřovali na problematiku absorpce, distribuce a eliminace různých látek, například ethanolu či diethyl etheru. Pro kvantifikaci eliminace byla používána barviva, jež byla vylučována močí. Ve své práci z roku 1931 prvně použil koncept renální clearance H. Smith. Spektrum i přesnost analytických metod té doby byly však omezené. V roce 1937 publikoval T. Teorell články týkající se matematického modelování farmakokinetiky. Hlavním výstupem studie bylo, že výpočtem plochy pod křivkou (AUC), a to buď pomocí lichoběžníkové metody, nebo integrálního výpočtu, lze stanovit farmakokinetické parametry, jako např. distribuční objem (ten definoval r. 1934 R. Dominguez) nebo rychlost eliminace. Tyto metody se staly standardem a výrazně přispěly k dalšímu rozvoji farmakokinetiky jako vědeckého oboru. Roku 1945 B. Oser poprvé použil termín biologická dostupnost. V 50. letech se dále zkoumaly parametry ADME již přesnějšími laboratorními metodami, v této době se také objevila myšlenka, že celková tělesná voda může být rozdělena na vícero kompartmentů založených na fyziologii. V roce 1954 T. Butler vydal článek týkající se farmakokinetiky fenobarbitalu, kde poukazuje na jeho možnou akumulaci při nesprávném dávkování. V 60. letech začali E. Garrett, R. Wiegand a J. Taylor využívat analogový počítač k tzv. fitování a simulaci PK dat a k tvorbě modelů. Roku 1963 J. Burns odhalil, že chronické podávání některých látek zrychluje metabolismus jiných. V této době se také výrazně zkoumaly různé typy vícekompartmentových modelů a jejich matematická podoba. C. Metzler představil na přelomu 60. a 70. let první program pro digitální počítače, který umožňoval odhad pomocí nelineární regrese – NONLIM, ten měl ovšem určité limity a nebylo možné jej použít na ojedinělá data. Výsledkem dlouhodobé práce L. Sheinera a jeho týmu z Kalifornské univerzity byl program NONMEM vytvořený v roce 1979 (2). NONMEM (Nonlinear Mixed Effects Modeling) je software pro analýzu

populačních PK a PD dat na základě odhadu modelu metodou MLE (Maximum Likelihood Estimation) (3). Cílem tohoto přístupu je využít statistické metody k vytvoření takového modelu populační PK, který povede k lepší predikci a pochopení variability parametrů. Program se postupně vyvíjel a byly přidávány další funkce a vylepšení, jako například možnost pracovat s kategoričnými daty anebo implementace Bayesovských metod. V následujících letech bylo publikováno mnoho článků zaměřujících se na aplikaci populační PK v klinické praxi. NONMEM se stal standardním nástrojem pro analýzu PK a PD dat a jeho vývoj dále pokračuje. Mezi nejpoužívanější software mimo NONMEM patří Monolix, Phoenix nebo Pmetrics. V současné době umožňují tyto programy například simulaci různých dávkovacích režimů nebo modelování rozličných populací. Jednotlivé programy se od sebe liší uživatelským rozhraním, a také použitým algoritmem (např. FOCE – First-order conditional estimation vs. SAEM – Stochastic Approximation Expectation-Maximization; viz. dále), výstupy a používaná terminologie je však prakticky totožná.

## Farmakokinetické modelování

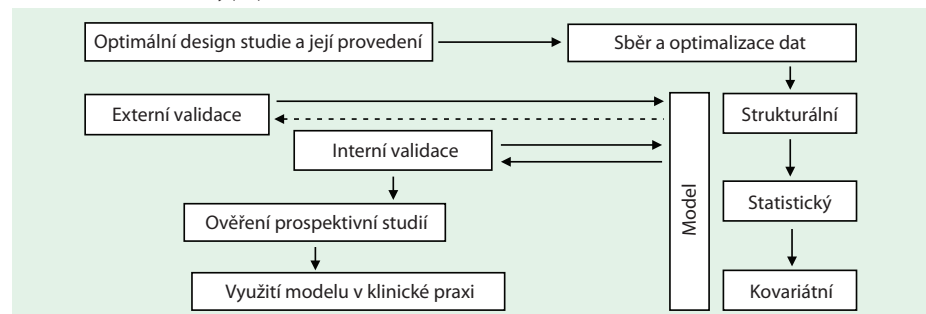
Termínem „model“ je míněn matematický model popisující PK příp. PD léčiva. Součástí modelu jsou proměnné, které lze během experimentu změřit. Ty se dělí na nezávislé (např. čas) a závislé (např. koncentrace). Model pracuje také s parametry. Primární parametry odrážejí fyziologickou funkci organismu (např.

clearance – CL nebo distribuční objem – Vd). Parametry sekundární jsou od primárních odvozené (např. maximální dosažená koncentrace léčiva  $C_{max}$ , eliminační poločas  $t_{1/2}$  apod.).

Populační PK model se skládá ze tří základních komponent (viz Obr. 1). První z nich je strukturální model, který slouží jako základ pro další části modelu. Tento model popisuje eliminaci, distribuci, příp. absorpci a další klíčové PK parametry, a zároveň definuje počet kompartmentů. Strukturální model může být lineární nebo nelineární a představuje matematický popis PK modelu a jeho parametrů (viz Obr. 2.1). Druhou komponentou je model statistický, jenž se používá k popisu variability dat získaných od subjektů. Tento model může zahrnovat náhodné efekty, jako je variabilita mezi subjekty (IIV – inter-individual variability) nebo variabilita v různých časových bodech náběrů od jednoho subjektu (tzv. IOV – inter-occasional variability). Účelem statistického modelu je určit vliv náhodných efektů na naměřených datech. Poslední a neopomenutelnou složkou je model kovariátní, v jehož rámci dochází k výběru vhodných kovariát, které ovlivňují variabilitu PK parametrů mezi jednotlivými subjekty. Případně je možné provést analýzu kovariance jednotlivých PK parametrů za cílem zjištění, zdali nejsou vzájemně souvztažné.

V rámci PK experimentu se po podání dávky léčiva od jedince v různých časech odebírají vzorky plazmy. Podle naměřených dat se následně upravuje model (viz Obr. 2.1), aby se zlepšila predikční hodnota modelu pro

Obr. 1. Schéma tvorby populační PK studie



Obr. 2.1. Strukturální model pro IV bolus

Obr. 2.2. Statistický model (bez kovariát)

$$c_j = \frac{D}{Vd} e^{-\frac{CL}{Vd}t}$$

$$c_{ij} = \frac{D}{Vd} e^{-\frac{CL}{Vd}t} + \varepsilon_{ij}$$

*c* – koncentrace léčiva, *D* – dávka, *Vd* – distribuční objem, *CL* – clearance léčiva, *t* – čas,  $\varepsilon$  – odchylka od individuální predikce, *i* – *i*-tý subjekt, *j* – *j*-tý časový bod

odhad jednotlivých PK parametrů (např. CL a Vd). Toto se obvykle provádí pomocí optimalizačních metod, jako je například metoda nejmenších čtverců nebo MLE (metoda maximální věrohodnosti). Cílem je tedy získat co možná nejlepší model, který nejvíce odráží pozorovaná data. Poté, co je na data „fitován“ vhodně upravený PK model a jsou odhadnuty PK parametry, lze model použít k simulaci PK profilů v populaci na základě různých vstupů (tj. dávky a frekvence dávkování).

### Variabilita, efekty a kovariáty

Mezi jedinci v populaci jsou rozdíly v PK parametrech, které jsou důsledkem vnitřních i vnějších faktorů. Mezi vnitřní faktory patří např. hmotnost, věk, pohlaví nebo genetická výbava. K vnějším faktorům se řadí zejména ovlivnění léky nebo jídlem. Na rozdíl od individuální PK, u populační PK je nutné brát v úvahu i variabilitu. Parametry variability jsou v zásadě dva, a to interindividuální (IIV) a intraindividuální variabilita (IOV) – mezi jednotlivými odběry u jednoho subjektu.

Efekty jsou faktory, které přispívají k variabilitě, lze je rozdělit na fixní a náhodné (4). Fixní efekty jsou ty, jež je možné během experimentu kvantifikovat, což zahrnuje dávky a dále kovariáty jako je např. věk, pohlaví nebo funkční stav ledvin (vyjádřen pomocí eGFR, estimated glomerular filtration rate). Náhodné efekty zahrnují nepředvídatelnou odchylku, jsou zdrojem tzv. reziduální nevysvětlitelné variability (RUV, residual unexplained variability), která vzniká i např. vlivem chyb v měření, v odběru atd.

### Metody odhadu

Oproti populačnímu přístupu, tradiční (individuální) PK metody vyžadují set mnoha vzorků od každého subjektu. Dále vyžadují balancovaná data, tzn. že není žádoucí variabilita (viz Tab. 1) (5).

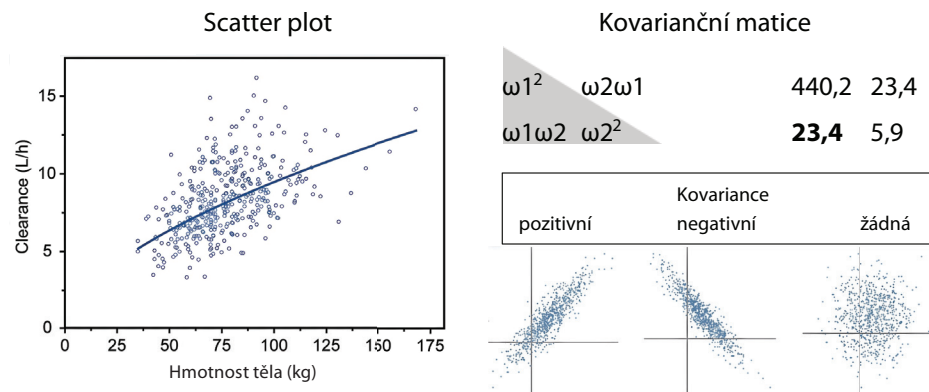
PK parametry každého subjektu jsou odhadnuty (estimate) a parametry populace jsou definovány centrální tendencí, např. průměrem nebo mediánem a dále tzv. kovarianční maticí (viz. Obr. 3), kde je možné najít rozptyly parametrů a jejich kovariance.

Pro tradiční PK modely platí, že rozdíl mezi modelem a daty subjektu je reziduální chyba a nepočítá se s ní. Mezi hlavní zástupce

Tab. 1. Srovnání tradičních a populačních metod PK (upraveno podle (5))

Tradiční (individuální) metody PK	Populační metody PK
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Malý počet subjektů</li> <li>■ Jednodušší výpočty</li> <li>■ Menší prostor pro chyby při odebírání vzorku</li> <li>■ Testování často nereprezentují populaci (např. data na zdravých dobrovolnících)</li> <li>■ Mnoho odběrů</li> <li>■ Minimalizace variability/ kvantifikace kovariát</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Značně velký počet subjektů</li> <li>■ Složitější výpočty</li> <li>■ Časově náročná úprava vstupních dat</li> <li>■ Testování často lék užívají a jsou relevantní zástupci populace</li> <li>■ Několik málo odběrů (např. při TDM)</li> <li>■ Lépe reflektuje reálnou populaci a vysvětluje variabilitu</li> </ul>

Obr. 3. Příklad znázornění kovariance (upraveno podle (13, 14))



tradičních metod patří Standardní dvoufázový přístup (tzv. standard two-stage; STS) nebo tzv. Naive pooled data method (NPD) (6). STS využívá v první fázi odhad PK parametrů jedince z naměřených plazmatických koncentrací nejčastěji metodou nelineární regrese nejmenších čtverců. V druhé fázi jsou tyto parametry sdruženy (pooled), aby zajistili míry centrálních tendencí (např. průměr, medián) a variability dané populace. NPD je přístup jednofázový, tedy individuální data jsou rovnou sdružena, jako by byla od jednoho subjektu.

Novější přístup, který bere v potaz smíšené efekty (fixní + náhodné), je založený na principu NLME (nelineární modelování smíšených efektů). Většina metod NLME využívá pro odhad parametrů metodu maximální věrohodnosti (MLE). První použitou metodou aproximace populačních parametrů byla FO (first order) založená na Taylorových řadách. V současnosti se již využívá minimálně, zcela ji nahradila FOCE (First-order conditional estimation) nebo novější metody jako například SAEM (Stochastic Approximation Expectation-Maximization) nebo MCMC (Markov Chain Monte Carlo). SAEM se používá hlavně k porovnání různých modelů mezi sebou a následně pomůže vybrat ten, který nejlépe odpovídá datům. Jeho předností je především rychlost. MCMC je vhodný pro typy dat, jejichž distribuce není úplně jasná a pro parametry se

složitějšími interakcemi, je však náročnější na výpočetní kapacitu (7). Odhady náhodných efektů u jednotlivce se v NLME stanovují pomocí Bayesovské statistiky (Bayesův teorem, viz Obr. 4) a označují se EBEs (Empirical Bayesian Estimates), které vlastně kombinují populační model s individuálními daty. EBEs jsou následně použity k výpočtu IPRED (Individual Predictions) a určení vlivu kovariát na PK parametry u jednotlivých subjektů (8).

### Kovariance

Koncentrace léčivých látek v plazmě závisí na různých PK parametrech, které mají rozdílné (normální) distribuce, jež se navzájem kombinují. Tyto parametry jsou reprezentovány kovarianční maticí. Ta kvantifikuje náhodné efekty a poskytuje informaci o vzájemné závislosti parametrů (např. hmotnost těla a CL). Eta  $\eta$  představuje náhodnou variabilitu parametru modelu a předpokládá se u ní normální distribuce s nulovou střední hodnotou a rozptylem (variancí)  $\omega^2$ . Příkladem (viz Obr. 3) může být populační model obsahující kovarianční matici, kde  $\omega^2$  a  $\omega^2$  reprezentují rozptyly, resp. interindividuální variabilitu pro dva různé fixní efekty tělesnou hmotnost a CL v populaci. Kovariance se značí  $\omega_1\omega_2$ , a pokud je její hodnota kladná, tak je kovariance pozitivní. Je-li hodnota záporná, je negativní. Kovariance může nabývat hodnoty jakéhokoliv reálného čísla. Normalizovanou

**Obr. 4.** Bayesův teorém (upraveno podle (15))**Věřohodnost** –

pravděpodobnost, s jakou modelem předpovězená data odpovídají pozorovaným datům.

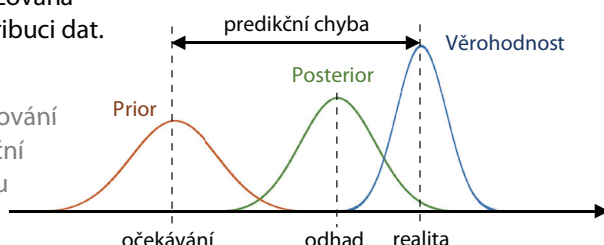
**Prior** – předpokládaná, apriorní distribuce populačních dat (může se jednat jak o data, tak i modely).

$$P(\theta|Y) = \frac{P(Y|\theta) \times P(\theta)}{P(Y)}$$

Normalizační konstanta

**Posterior** – aktualizovaná informace pro distribuci dat.

Y – všechna pozorování  
 $\theta$  – střední populační hodnota parametru



formou kovariance je korelace, která nabývá hodnot mezi -1 a 1 a udává tak i míru souvztáhnosti (v našem případě je její hodnota 0,46 – pozitivní korelace).

### Popis populačního PK modelu v NONMEM

Fixní efekty jsou reprezentovány hodnotami theta ( $\theta$ ), které jsou středními, typickými hodnotami parametrů nebo kovariát pro danou populaci, ale nepředstavují průměr či medián hodnot (viz Obr. 5.1).

Náhodné efekty – eta ( $\eta$ ) a epsilon ( $\epsilon$ ) (viz Obr. 6)

Eta ( $\eta$ ) – reprezentuje náhodnou variabilitu parametru modelu mezi jednotlivými subjekty, v populaci má střední hodnotu 0. Model IIV má nejčastěji formu exponenciální odchylky (viz Obr. 5.2), ale používají se i modely aditivní, s konstantním koeficientem nebo jejich kombinace (7). Omega ( $\omega$ ) – st. odchylka eta, ( $\omega^2$ ) – rozptyl hodnot eta (použití  $\omega$  v kovariančních maticích, viz níže).

Epsilon ( $\epsilon$ ) – popisuje rozdíl mezi hodnotou závislé proměnné predikovanou pomocí modelu a hodnotou pozorovanou, jinak také reziduální variabilita, reprezentuje IOV (9). Sigma ( $\sigma^2$ ) – rozptyl hodnot epsilon (viz Obr. 2.2).

Reziduální chyba modelu – reziduum je definováno jako rozdíl mezi individuální koncentrací léčiva předpokládanou populačním modelem a pozorovanou koncentrací léčiva, v této základní podobě se značí RES. V současnosti se preferují vážená rezidua, protože lépe reflektují realitu. WRES (Weighted Residuals)

udává váhu na základě variance, resp. čím je hodnota vzdálenější od střední hodnoty, tím má menší váhu. CWRES (Conditional Weighted Residuals) je pokročilejší variantou, která lépe předpovídá nepřesnosti modelu (10).

### Metody hodnocení predikční kvality modelu (evaluation)

Goodness-of-fit (GOF) plots jsou grafy používané v populační farmakokinetice pro hodnocení přesnosti modelů v predikci farmakokinetických

parametrů jednotlivých subjektů. Následující krátké definice k jednotlivým GOF grafům:

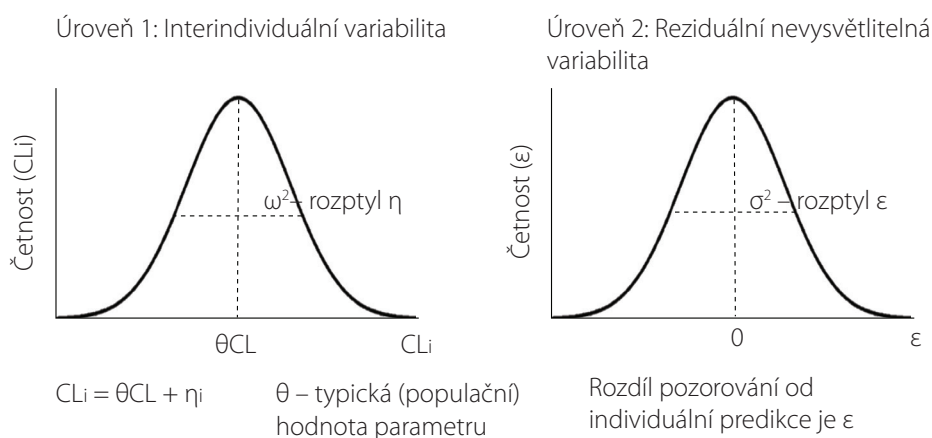
- Predicted vs. observed: graf, který porovnává odhadované populační hodnoty PK parametrů s pozorovanými hodnotami u jednotlivých subjektů (viz Obr. 7.1 A).
- Individual predictions vs. observed: graf, který porovnává IPRED (individuální predikce) s hodnotami pozorovanými (viz Obr. 7.1 B).
- Residuals vs. predicted DV: graf, který porovnává reziduální chyby s hodnotami závislé proměnné (DV) predikované modelem. Tento graf pomáhá odhalit systematickou chybu v modelu (viz Obr. 7.1 C).
- Residuals vs. time: graf, který zobrazuje reziduální chyby modelu v čase, díky čemuž je možné odhalit trend v chybách (viz Obr. 7.1 D).
- Eta distribution: graf, který zobrazuje distribuci náhodné chyby modelu (eta) (viz Obr. 7.2).
- Q-Q (quantile-quantile) plot: grafická metoda používaná k porovnání rozdělení pozorovaných a teoretických (odhadnutých) dat (viz Obr. 7.3).
- Normalized prediction distribution errors (NPDE): metoda založená na simulaci, při

**Obr. 5.1.** Př. kovariátního modelu**Obr. 5.2.** Př. kovariátního modelu s vyjádřenou IIV

$$Vd_i = \theta Vd \times \frac{WT_i}{70}$$

$$Vd_i = \theta Vd \times \frac{WT_i}{70} \times e^{\eta_{1i}}$$

Vd – distribuční objem,  $\theta$  populační hodnota, WT – hmotnost,  $\eta_1$  – odchylka od populační hodnoty, i – i-tý subjekt

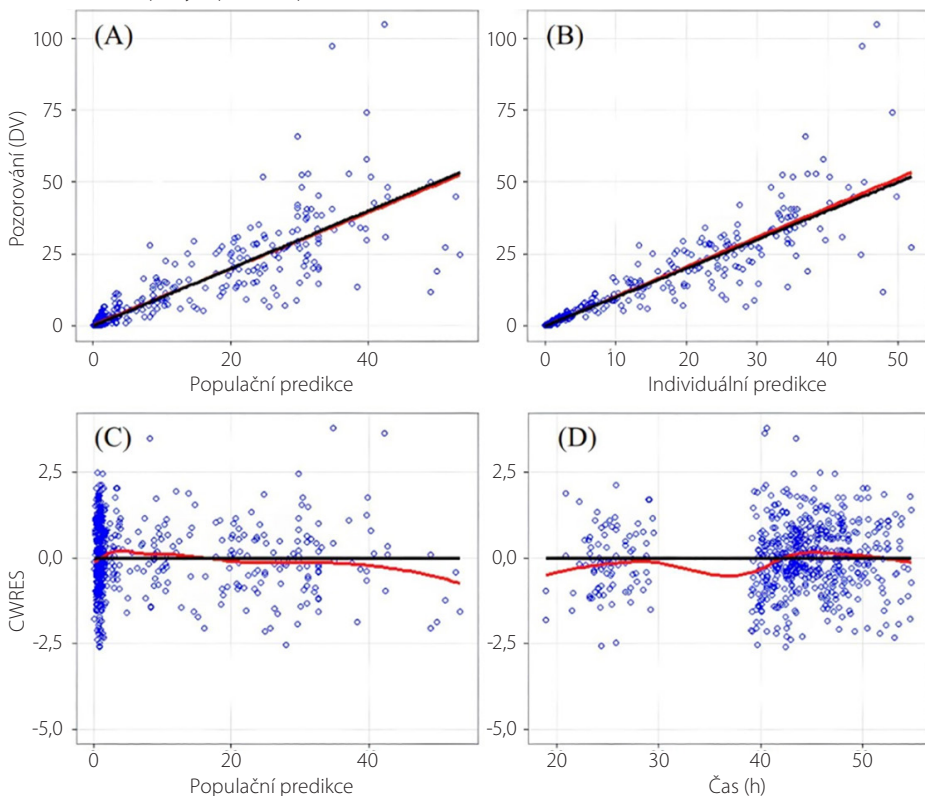
**Obr. 6.** Grafické znázornění variability (upraveno podle (9))

Interindividuální rozdíl od populačních parametrů značíme eta ( $\eta$ ).

„typický subjekt“ má všechny eta = 0

DV = IPRED +  $\epsilon$       aditivní  
 DV = IPRED \* (1 +  $\epsilon$ )      proporční  
 DV = IPRED \* (1 +  $\epsilon_1$ ) +  $\epsilon_2$

Obr. 7.1. GOF ploty (upraveno podle (16))



CWRES (conditional weighted residuals) – pokročilá metoda znázornění rozdílu mezi individuálními daty a modelovou předpovědí těchto dat.

Přímka znázorňuje linii identity.

Červená křivka znázorňuje lokálně váženou vyhlazovací křivku rozptýlu (locally weighted scatterplot smoothing line). Vyhlazovací techniky poskytují prostředek ke snížení volatility koncentračních dat. Lze tak zřetelněji pozorovat trend v datech.

keré je pro každé pozorování generována normalizovaná referenční distribuce, která bere v potaz korelaci reziduí v rámci subjektu (viz Obr. 7.3).

### Metody validace

Validitu modelu můžeme posoudit s použitím interních nebo externích dat. Metody popsané níže tak můžeme využít při externí i interní validaci.

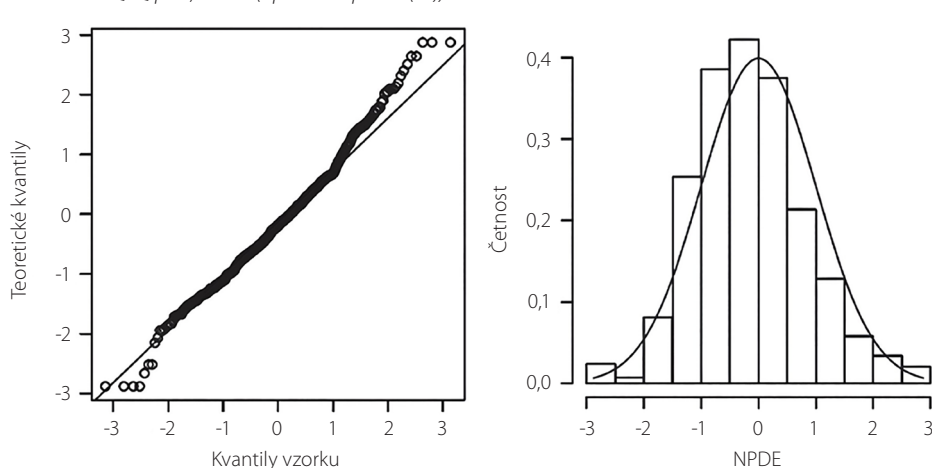
Bootstrap analýza se používá k odhadu zkreslení, standardních chyb a intervalů spolehlivosti parametrů modelu. Pomocí náhodného „převzorkování“ dat z původního zdrojového souboru se vytváří mnoho nových souborů dat, které se opakovaně „fitují“ na model. Tím se získají odhady parametrů modelu, které se dají numericky a graficky zobrazit. Tato analýza může také pomoci identifikovat subjekty s výraznými odchylkami ve zdrojových datech.

Monte Carlo simulace je metoda k posouzení přesnosti modelu, při které jsou generovány vzorky založené na náhodném

výběru hodnot z distribuce parametrů každého subjektu a v populaci. Tímto způsobem je vytvořeno velké množství simulovaných subjektů, na kterých se poté provádí analýzy. Jinak řečeno, vygenerovaná data se použijí k simulaci PK procesů (11).

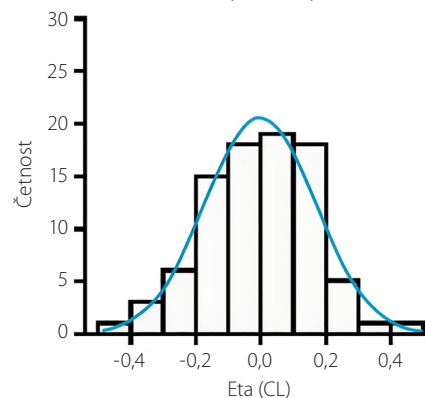
Visual/numerical predictive check (VPC/NPC) jsou nástroje pro hodnocení kvality mo-

Obr. 7.3. Q-Q plot, NPDE (upraveno podle (18))



Přímka znázorňuje linii identity.

Obr. 7.2. Eta distribuce (upraveno podle (17))



delu populační PK. Tyto metody se používají k ověření, zda model odpovídá skutečným datům o PK profilech subjektů. VPC/NPC umožňuje porovnat simulované PK profily s experimentálně získanými daty a poskytuje v případě VPC grafickou reprezentaci shody mezi modelem a daty. Tato porovnání mohou být provedena pro jednotlivé subjekty nebo pro celou populaci. VPC/NPC mohou pomoci identifikovat nesoulad mezi modelem a daty a poskytnout informace pro úpravu a vylepšení modelu (12) (viz Obr. 7.4).

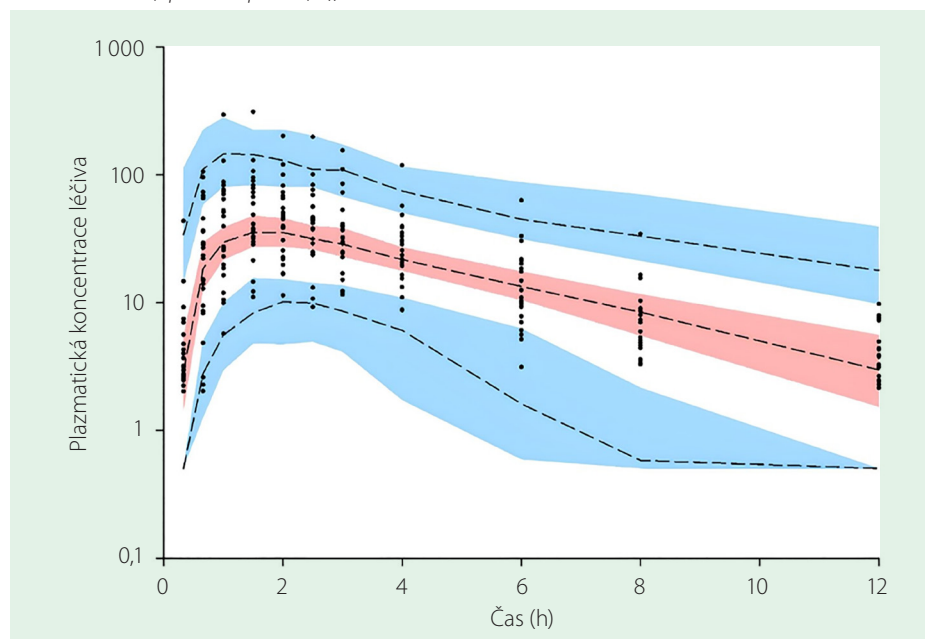
Objective Function Value (OFV) je hodnota funkce, která se používá k hodnocení kvality a přesnosti modelu. OFV se používá k měření rozdílu mezi skutečnými a predikovanými hodnotami. Pokud je hodnota OFV vysoká, znamená to, že model nedokáže přesně odhadnout skutečné hodnoty, a je třeba jej zlepšit. Naopak je-li hodnota OFV nízká, znamená to, že model má vysokou přesnost a může být považován za účinný. OFV se používá k popisu měření shody mezi modelovými predikcemi a expe-

rimentálními daty. Cílem je najít optimální parametry modelu, které minimalizují rozdíl mezi predikcemi a daty.

## Diskuze a závěr

Během několika posledních desetiletí zaznamenal populační přístup k PK analýze značný rozvoj. V současnosti je oprávněně považován za přesnější a sofistikovanější způsob, jak popsat a vysvětlit variabilitu farmakokinetiky ve zkoumané populaci. Populační PK modely se tak stávají častým nástrojem individualizace dávkování nejrůznějších léčiv v nejrůznějších demografických skupinách. Častou limitací této metody je však neporozumění matematicky složitých výstupů ze strany kliniků, čímž následně mohou tyto cenné informace vyjít naprázdno. Tento článek si klade za cíl alespoň částečně odstranit tuto bariéru popisem a stručným vysvětlením pojmů a veličin, často používaných v populační analýze. Dalším nedostatkem populačních analýz je fakt, že právě vzhledem ke své složitosti jsou často používány odborníky na matematickou analýzu, kterým ale může naopak chybět klinický náhled. Výsledkem pak mohou být modely, které jsou sice numericky validní, ale

Obr. 7.4. VPC (upraveno podle (19))



Visual predictive check (VPC) populačního PK modelu. Pozorované koncentrace jsou znázorněny tečkami. Černými přerušovanými čarami jsou znázorněny 95., 50. a 5. percentil předpovídaných koncentrací. Intervaly spolehlivosti (CI) 95 % pro předpovězený 5. a 95. percentil jsou znázorněny modře šrafovanými oblastmi. 95% CI pro předpovězený 50. percentil je znázorněn červeně šrafovanou oblastí. Hodnoty na ose y jsou logaritmy.

fyziologicky nepravděpodobné (např. nález markerů jaterního poškození coby kovariáty CL léčiva, které se vylučuje striktně renálně, je pravděpodobně artefaktem, byť by byl statisticky signifikantní). Pro generování skutečně

validních modelů je tedy zapotřebí multidisciplinární přístup.

Vznik této publikace byl podpořen projektem Karlovy univerzity Cooperatio (PHAR).

## LITERATURA

- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on reporting results from population pharmacokinetic analyses. Doc. Ref. CHMP/EWP/185990/06z. [Internet] 2007. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-reporting-results-population-pharmacokinetic-analyses\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-reporting-results-population-pharmacokinetic-analyses_en.pdf).
- Wagner JG. History of pharmacokinetics. *Pharmacol Ther*. 1981;12(3):537-562.
- Sheiner LB, Beal SL. Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetics parameters. I. Michaelis-Menten model: routine clinical pharmacokinetic data. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1980;8(6):553-571.
- Owen JS, Fiedler-Kelly J. Introduction to Population Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Analysis with Nonlinear Mixed Effects Models. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2014;3(12):e153.
- Alsultan A, Alghamdi WA, Alghamdi J, et al. Clinical pharmacology applications in clinical drug development and clinical care: A focus on Saudi Arabia. *Saudi Pharm J*. 2020;28(10):1217-1227.
- Chaturvedula A. Population Pharmacokinetics. In: Jann MW, Penzak SR, Cohen LJ, editors. *Applied Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Psychopharmacological Agents*. eBook: Adis Cham; 2016;71-90.
- Bonate PL. *Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation*. New York: Springer; 2011.
- Savic RM, Karlsson MO. Importance of shrinkage in empirical bayes estimates for diagnostics: problems and solutions. *AAPS J*. 2009;11(3):558-569.
- Carter AA, Rosenbaum SE, Dudley MN. Review of Methods in Population Pharmacokinetics. *Clinical Research and Regulatory Affairs*. 1995;12(1):21.
- Hooker AC, Staatz CE, Karlsson MO. Conditional weighted residuals (CWRES): a model diagnostic for the FOCE method. *Pharm Res*. 2007;24(12):2187-2197.
- Nomura K, Morikawa N, Ikawa K, et al. Optimized dosage and frequency of cefozopran for patients with febrile neutropenia based on population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(4):892-900.
- Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE, et al. Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models. *AAPS J*. 2011;13(2):143-151.
- Zhu M, Doshi S, Gieskog PO, et al. Population pharmacokinetics of ritotumumab, a fully human monoclonal antibody against hepatocyte growth factor, in cancer patients. *J Pharm Sci*. 2014;103(1):328-336.
- Kirsch S. Covariance and Correlation. *Mathematics for Machine Learning, Probability and Statistics* [Internet] 2021. Available from: <https://programmatically.com/covariance-and-correlation/>.
- Yanagisawa H, Kawamata O, Ueda K. Modeling Emotions Associated With Novelty at Variable Uncertainty Levels: A Bayesian Approach. *Front Comput Neurosci*. 2019;13:2.
- Lu C, Zhang Y, Chen M, et al. Population Pharmacokinetics and Dosing Regimen Optimization of Meropenem in Cerebrospinal Fluid and Plasma in Patients with Meningitis after Neurosurgery. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(11):6619-6625.
- Shemesh CS, Chanu P, Jansen K, et al. Population pharmacokinetics, exposure-safety, and immunogenicity of atezolizumab in pediatric and young adult patients with cancer. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):314.
- Ni SQ, Zhao W, Wang J, et al. Population pharmacokinetics of ciclosporin in Chinese children with aplastic anemia: effects of weight, renal function and stanozolol administration. *Acta Pharmacol Sin*. 2013;34(7):969-975.
- Jeong SH, Jang JH, Cho HY, et al. Population Pharmacokinetic Analysis of Tiropramide in Healthy Korean Subjects. *Pharmaceutics*. 2020;12(4):374.

# Liečba dny, využitie klasickej a novej farmakoterapie

Ján Kamenický, Monika Laššánová

Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK, Bratislava

Dna (arthritis urica) je chronické metabolické multifaktorové ochorenie, ktoré vzniká v dôsledku hyperurikémie. Ide o poruchu v metabolizme purínov. Patrí medzi liečiteľné reumatické ochorenia. Vzniká na hereditárnom podklade alebo pod vplyvom vonkajších faktorov. Medzi patologické prejavy dny patrí akútna dnová artritída, chronická dnová artritída, tvorba tofov, poškodenie obličiek a urolitiáza. Akútnemu dnovému záchvatu predchádza obdobie asymptomatickej hyperurikémie. Najdôležitejším laboratórnym nálezom je hyperurikémia. V liečbe dny sa využívajú nefarmakologické opatrenia a farmakoterapia. K nefarmakologickým opatreniam patrí nízkopurínová diéta a úprava životosprávy. Z farmakoterapie sa na liečbu dny používajú liečivá s protizápalovým účinkom (nesteroidné antiflogistiká (NSA), kolchicín, monoklonálne protilátky, glukokortikoidy) a liečivá znižujúce hyperurikémiu (urikostatiká, urikozuriká, urikázy). Urikozuriká sa momentálne v Slovenskej republike nepoužívajú, rovnako nie sú v súčasnosti dostupné ani v Českej republike, pegylovaná urikáza nie je aktuálne registrovaná v Európskej únii. Liekmi prvej voľby na zníženie zápalu a bolesti pri dne sú kolchicín a NSA, na zníženie hyperurikémie alopurinol. Liekom druhej voľby na zníženie hyperurikémie je febuxostat. Nové liečebné možnosti – monoklonálne protilátky a urikázy – sú liekmi druhej voľby. Lieky druhej voľby sú určené pre pacientov, ktorí netolerujú klasickú farmakoterapiu alebo trpia na ťažkú polyartikulárnu dnu.

**Kľúčové slová:** dna, hyperurikémia, arthritis urica, liečba dny, farmakoterapia dny.

## Treatment of gout, traditional and new pharmacotherapy use

Gout (arthritis urica) is chronic metabolic multifactor disease as a result of the hyperuricaemia. The disease is purine metabolism disorder. It belongs to treatable rheumatic diseases. Its origin is based on genetic or external factors. Gout's pathological manifestations are acute and chronic gouty arthritis, tophi formation, kidney impairment and urolithiasis. The asymptomatic hyperuricaemia period comes before acute gouty attack. Hyperuricaemia is the most crucial laboratory finding. In treatment management of gout there are used nonpharmacological measures and pharmacotherapy. To nonpharmacological measures there belong low purine diet and lifestyle modifications. Pharmacotherapy of gout is as follows: anti-inflammatory drugs (non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), colchicine, monoclonal antibodies, glucocorticoids) and hyperuricaemia decreasing drugs (uricostatics, uricosuric agents, uricasers). Uricosuric agents are not being presently used in the Slovak Republic just as in the Czech Republic, pegloticase is not being registered in the European Union at the moment. Colchicine and NSAIDs are first choice medicine for inflammation and pain reduction and allopurinol for hyperuricaemia reduction. Febuxostat is second choice medicine for hyperuricaemia reduction. Monoclonal antibodies and uricasers as a new treatment management are second choice medicine. Second choice medicine is recommended for the patients with traditional pharmacotherapy intolerance or suffering from severe polyarticular gout.

**Key words:** gout, hyperuricaemia, arthritis urica, treatment of gout, pharmacotherapy of gout.

## Úvod

Dna (arthritis urica) patrí medzi liečiteľné reumatické, kryštálmi indukované artropatie. Urátové kryštály sa ukladajú v kĺboch

a mäkkých tkanivách ako dôsledok chronickej hyperurikémie, čo spôsobuje zápalovú reakciu organizmu. Je to najčastejšia zápalová artritída u mužov a azda aj u všetkých

dospelých (1). Najdôležitejším laboratórnym nálezom je hyperurikémia. Je definovaná ako sérová koncentrácia kyseliny močovej vyššia ako 420  $\mu\text{mol/l}$  u mužov a vyššia ako

MUDr. Monika Laššánová, Ph.D.

Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK, Bratislava

[monika.lassanova@fmed.uniba.sk](mailto:monika.lassanova@fmed.uniba.sk)

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2023;37(3):108-111

Článok prijat redakci: 6. 3. 2023

Článok prijat k publikaci: 8. 9. 2023

360  $\mu\text{mol/l}$  u žien (2). Vzniká na hereditárnom podklade, alebo pod vplyvom vonkajších faktorov (alkohol, strava s vysokým obsahom purínov, lieky, olovo, trauma, chirurgický výkon). Hyperurikémiu a dnu možno deliť na dva typy: metabolickú a renálnu, pričom oba typy môžu byť primárne alebo sekundárne. Metabolická hyperurikémia je zapríčinená zvýšenou syntézou kyseliny močovej, renálna hyperurikémia zníženou schopnosťou vylučovať kyselinu močovú do moču. Primárne poruchy sú vyvolané hereditárnym defektom metabolizmu purínových nukleotidov alebo exkrécie kyseliny močovej v tubuloch obličiek. Podľa genetických štúdií existuje súvis medzi výskytom hyperurikémie a určitými genetickými polymorfizmami pre urátové prenášače, ako napríklad GLUT9 a ABCG2 (1). Sekundárne poruchy sú zapríčinené iným ochorením, ktoré má za následok nadprodukciu kyseliny močovej. Sekundárnu hyperurikémiu môže spôsobiť aj nadmerný príjem purínov. Ďalšou príčinou zvýšenia sérovej koncentrácie kyseliny močovej pri sekundárnej hyperurikémii môže byť jej znížená vylučovanie z tela v dôsledku získaného ochorenia obličiek, ktoré znižuje vylučovanie kyseliny močovej (3).

Akútnemu dnovému záchvatu predchádza obdobie asymptomatickej hyperurikémie, ktoré môže u niektorých jedincov pretrvať po celý život (3). Prvý akútny záchvat dny zvyčajne nastane po mnohých rokoch prítomnosti asymptomatickej hyperurikémie. Typické je postihnutie 1. metatarzofalangeálneho kĺbu nohy (70% prípadov) (4). Približne v 10% prípadov ide o polyartikulárne postihnutie (členok, metatarzus, koleno, malé kĺby ruky, zápästie) (1). Pokiaľ nie je dna dlhodobo liečená, dochádza k opakovaným atakom a postupne sú zasiahnuté viaceré kĺby, vzniká chronická dnová artropatia a tofózna dna. Uráty sa môžu nachádzať aj v okolitých tkanivách kĺbu, dochádza tiež k poškodeniu obličiek a k urolitiáze (5). Z epidemiologických údajov je zrejmé, že pacienti s dnou majú vyššie riziko predčasnej smrti a úmrtia z kardiovaskulárných príčin (1).

## Liečba dny

V liečbe dny sa využívajú nefarmakologické opatrenia a farmakoterapia. **K nefarmakologickým opatreniam** patrí nízkopurínová

**Tab. 1.** Delenie liečiv používaných pri liečbe dny (11)

Liečivá s protizápalovým účinkom	Liečivá znižujúce hyperurikémiu
NSA	Urikostatiká
Kolchicín	Urikozuriká
Monoklonálne protilátky (biologická liečba)	Urikázý
Glukokortikoidy	

NSA – nesteroidné antiflogistiká

diéta a úprava životosprávy. Pri žiadnom inom ochorení kĺbov nie je diéta tak dôležitá, ako je to pri dne (6). Pacientom s dnou sa odporúča v prípade nadváhy redukcia telesnej hmotnosti a pravidelné cvičenie. Je potrebné obmedziť príjem cukrom sladených nápojov, ťažkých jedál, morských plodov a veľkého množstva mäsových jedál. Pitie alkoholu, najmä piva a destilátov, nie je vhodné. Odporúča sa konzumácia nízkotučných mliečnych produktov (7). Existujú štúdie, podľa ktorých je pre pacientov s dnou veľmi vhodná konzumácia čerešní (8). Ich konzumácia znižuje hladinu urikémie a riziko vzniku akútneho dnového záchvatu. Predpokladá sa, že za tento účinok sú zodpovedné antokyány alebo iné fenolové zlúčeniny obsiahnuté v čerešniach (9).

## Farmakoterapia dny

Z farmakoterapie sa na liečbu dny používajú liečivá s protizápalovým účinkom (NSA, kolchicín, monoklonálne protilátky, glukokortikoidy) a liečivá znižujúce hyperurikémiu (urikostatiká, urikozuriká a urikázý). Urikozuriká sa momentálne v Slovenskej republike nepoužívajú (10), rovnako ani v Českej republike (11). Pegylovaná urikáza nie je od roku 2016 v Európskej únii registrovaná (12). Farmakoterapia akútneho záchvatu dny sa zameriava na zmiernenie zápalu a potlačenie silnej bolesti. Zvýšenú sérovú koncentráciu kyseliny močovej počas akútneho záchvatu neznižujeme, pretože by to mohlo vyvolať opakované záchvaty. Po ústupe akútneho ataku sa začnú podávať farmaká zamerané na zníženie hyperurikémie. Normalizácia koncentrácie kyseliny močovej v sére < 360  $\mu\text{mol/l}$  je profylaxiou ďalších záchvatov (11). V prípade závažnej dny s tofmi alebo s častými záchvatmi je cieľom liečby dosiahnuť úroveň urikémie < 300  $\mu\text{mol/l}$  (1). Ak sa u asymptomatického pacienta opakovanne zistí urikémia nad 540  $\mu\text{mol/l}$ , odporúča sa hyperurikémii farmakologicky znižovať z dôvodu vyššieho rizika orgánových komplikácií (1). Urikostatikum

alopurinol je u dospelých indikované v prípade všetkých foriem hyperurikémie, ktoré nie je možné kontrolovať diétou (13).

Pri dne sa ako lieky prvej voľby na zníženie zápalu a bolesti najčastejšie podávajú kolchicín a NSA a na zníženie hyperurikémie urikostatikum alopurinol. Glukokortikoidy sa používajú ako alternatíva NSA v prípade nedostatočného účinku NSA alebo ich kontraindikácie. Febuxostat, urikostatikum druhej voľby, sa aplikuje v prípade zlej tolerancie alopurinolu alebo zníženej funkcie obličiek.

**NSA.** Počas akútneho dnového záchvatu pacient trpí silnými bolesťami, preto NSA treba nasadiť čo najskôr v maximálnych dávkach, s postupným znižovaním podľa toho, ako ustupujú príznaky (11). Najvyššie dávky sa podávajú počas iniciálneho až 2. dňa, po čiastočnej úľave sa znižujú až po 4. deň. Od 5. dňa až do ústupu bolesti sú dávky najnižšie. NSA sa po per os (p.o.) podaní dobre vstrebávajú z gastrointestinálneho traktu (GIT) a sú ľahko rozpustné v tukoch (10). Výhodné môže byť začatie terapie parenterálnou aplikáciou (1). V prípade akútneho dnového záchvatu najlepšie účinkujú diklofenak a indometacín. Z koxibov je pri dne indikovaný etorikoxib. Pri dlhodobom užívaní NSA je nevyhnutné brať do úvahy ich vedľajšie účinky a s nimi spojené riziká (11).

**Kolchicín** patrí medzi antiuratiká. Pacientovi s dnovým záchvatom sa po jeho podaní uľaví od bolesti, avšak samotný kolchicín nemá analgetický účinok (14). Začína sa podávať čo najskôr po začiatku záchvatu. Užívanie sa ukončuje po ústupe bolesti alebo po nástupe nežiaducich účinkov. Niekedy sa aplikuje aj profylakticky. Kolchicín je indikovaný aj v tom prípade, keď je podanie NSA kontraindikované. Je účinný v prípade dny, pri iných zápaloch je však neúčinný (11). Podáva sa p.o. 1 mg a následne každé 1 až 2 hodiny 0,5–1,5 mg až do ústupu bolesti, pričom celková denná dávka nemá prekročiť 8 mg (15). Na druhý deň sa dávky znižujú. Najnovšie sa odporúča nižšie dávkovanie

3× denne 0,5 mg, ktoré je takisto účinné a nežiaduce účinky sú menšie (11). Profylakticky sa podáva 0,5–1,5 mg denne alebo každý druhý deň (15).

**Glukokortikoidy** sa pri dne využívajú najmä pri jej výraznej polyartikulárnej forme pre ich antiflogistický účinok. K použitiu glukokortikoidov ako antiflogistík treba pristupovať obozretne vzhľadom na ich výrazné nežiaduce účinky (metabolické, hormonálne, imunologické, psychické, neurologické, kardiovaskulárne, očné, kožné) (10). Systémová aplikácia je vhodná pre pacientov s dnovými záchvatmi s ťažkou oligoartritídou alebo polyartritídou, najmä ak sú postihnuté kĺby, pri ktorých je intraartikulárna (i. a.) aplikácia ťažko dostupná. Sú to napríklad kĺby strednej nohy. Vhodná je tiež pri kontraindikácii NSA (1). Lokálne sa aplikuje 40 mg depotného metylprednizolónu, prípadne triamcinolónu hexacetonidu (11). Dlhodobý pôsobiaci glukokortikoid sa môže aplikovať do kĺbovej dutiny, i. a. aplikácia glukokortikoidov sa odporúča u pacientov s dnovou monoartritídou alebo oligoartritídou. Ak má pacient s dnovou polyartritídou po NSA nežiaduce účinky alebo je liečebný efekt nedostatočný, môžu sa glukokortikoidy tiež aplikovať i. a. (1).

**Alopurinol** blokuje terminálnu fázu premeny hypoxantínu a xantínu na kyselinu močovú (14). Začína sa podávať až po ústupe zápalu, nie počas neho, nakoľko môže vyprovokovať ďalšie dnové záchvaty. Terapia je dlhodobá (11). V počiatočnej fáze terapie sa môže vyskytnúť akútny dnový záchvat, z toho dôvodu sa užíva spolu s kolchicínom a NSA. Liečba sa zväčša začína dennou dávkou 100 až 300 mg, pri nedostatočnom účinku sa dávky zvyšujú. Alopurinol sa podáva p. o. od 100 do 900 mg za deň. Dávky treba znížiť u pacientov s ochorením obličiek (11).

**Febuxostat** je nepurínový selektívny inhibítor xantínoxidázy. K interakcii s ostatnými enzýmami nedochádza. Je eliminovaný pečeňou a obličkami. Priemerný polčas eliminácie je 5 až 8 hodín (16). Pri farmakoterapii dny je to liek druhej voľby, a to v prípade zlej tolerancie alopurinolu alebo zníženej funkcie obličiek, pokiaľ je klírens kreatinínu > 30 ml/min. Užíva sa p. o. v jednej dennej dávke 80 mg (11). Denná dávka 80–120 mg znižuje hyperurikémiu účinnejšie ako 300 mg

alopurinolu. S alopurinolom je porovnateľný aj vplyv na regresiu dnových tofov a zníženie frekvencie dnových záchvatov (4). Pri refraktérnej hyperurikémii sa užíva denná dávka 120 mg (11). Podľa štúdie, kde sa na hypourikémickú liečbu použil febuxostat, bola normalizácia hyperurikémie po 5 rokoch liečby zaznamenaná u 93 % pacientov. Na začiatku liečby sa akútny záchvat vyskytoval u 47 % pacientov, v piatom roku liečby tento počet klesol na nulu (1). Ak je klírens kreatinínu < 20 ml/min, febuxostat je kontraindikovaný. Kontraindikovaný je aj pri strednej a závažnej alkoholovej hepatopatii, závažnej ischemickej chorobe srdca a u pacientov liečených plnými dávkami azatioprínu (1). Pri užití febuxostatu sa ako nežiaduci účinok môže vyskytnúť neznášanlivosť v GIT, alergické prejavy a elevácia pečeňových testov. Z dôvodu vyššieho výskytu kardiovaskulárnych príhod Európska lieková agentúra (EMA) pristúpila k reštrikcii v užití febuxostatu u pacientov, ktorým bola diagnostikovaná závažnejšia ischemická choroba srdca (11).

**Lesinurad, benzbromarón a probenecid** sa zaraďujú medzi urikozuriká. Zvyšujú vylučovanie kyseliny močovej močom. Aplikujú sa p. o. Sú použiteľné len u pacientov, ktorí nemajú znížené renálne funkcie (11). Urikozuriká sú určené ako alternatíva k urikostatikám v prípade kontraindikácie alebo nedostatočného účinku urikostatík (1). U starších pacientov je použitie urikozurík zriedka účinné vzhľadom na častejší výskyt obličkových ochorení (17).

### Nové liečebné možnosti farmakoterapie dny

Tieto terapeutické postupy majú uplatnenie u pacientov s dnou, ktorí netolerujú klasickú farmakoterapiu, alebo u pacientov s ťažkou polyartikulárnou alebo tofóznou dnou nedostatočne reagujúcou na liečbu. Patria k nim monoklonálne protilátky, z urikáz pegylovaná urikáza. Sú liekmi druhej voľby.

**Canakinumab** je plne humánna monoklonálna protilátka. K jeho zaradeniu ako indikovaného liečiva pri dne viedlo zistenie, že pri mechanizme vzniku dnového záchvatu má úlohu vrodenná imunita, vznik inflamazómu a interleukín 1 $\beta$ . Mechanizmom účinku canakinumabu je inhibícia interleukínu 1 $\beta$ . Na tento cytokín sa selektívne viaže a neu-

tralizuje ho (18). Kryštály nátrium urátu môžu v inflamazóme aktivovať proteín NLRP3 (NOD-like receptor P3), čím sa aktivujú mechanizmy vrodenej imunity (1). Canakinumab znižuje výskyt aj intenzitu dnových záchvatov. Indikovaný je u pacientov, u ktorých sa záchvat dny vyskytol najmenej 3× za posledných 12 mesiacov, u ktorých sú kolchicín a NSA kontraindikované, netolerované alebo neposkytujú dostatočnú terapeutickú odpoveď a u ktorých nie je vhodné opakované užívanie glukokortikoidov. Aplikuje sa subkutánne jednorazovo 150 mg čo najskôr počas dnového záchvatu (11). Mal by byť podaný počas prvých piatich dní záchvatu (18). Maximálne sérové koncentrácie dosahuje o 7 dní. Účinok trvá niekoľko mesiacov. Aplikáciu možno v prípade potreby opakovať (11). Ak je u pacienta odpovedajúceho na liečbu potrebné opakované podanie, interval pred aplikáciou ďalšej dávky má byť najmenej 12 týždňov. Canakinumab sa nemá opakovanne podávať pacientom, ktorí nereagujú na iniciálnu liečbu (19). Ako nežiaduce účinky sa môžu pridružiť reakcie z precitlivenosti, zvýšenie sérových transamináz, neutropénie a leukopénie, zvýšený výskyt infekcií, niekedy aj závažných. Pri súčasnom podaní s inhibítormi TNF (tumor nekrotizujúci faktor) stúpa riziko závažných infekcií. Takáto kombinácia sa neodporúča (11).

**Urikázy** sú ďalšou novou liečebnou možnosťou na zníženie hyperurikémie. Patrí sem pegylovaná urikáza – peglotikáza, ktorá je indikovaná pri závažnej chronickej tofóznej dne u pacientov, ktorí nemôžu užívať klasické antiuratiká, alebo ak klasické antiuratiká neposkytujú dostatočný liečebný efekt. Podáva sa vo forme intravenózneho infúzie (20). Po podaní peglotikázy klesá koncentrácia urikémie a má tiež priaznivý vplyv na liečbu tofov. Aplikuje sa spolu s kolchicínom z dôvodu rizika vzniku dnového záchvatu počas liečby (21). Pegylovaná urikáza nie je od roku 2016 v Európskej únii registrovaná (12).

### Záver

Dna je ochorenie, pri ktorom je rovnako dôležité dodržiavanie farmakoterapie, ako aj režimových opatrení vrátane diéty. Prognóza ochorenia je pri liečenej dne dobrá. Pri neliečenom priebehu prechádza veľká časť pacien-

tov do chronického štádia ochorenia s tofmi a deformáciami postihnutých kĺbov. Liečba sa tradične začína kombináciou kolchicínu a NSA s cieľom zmierniť zápal a potlačiť silnú bolesť počas akútneho dnového záchvatu. Na tlmenie zápalu sa okrem NSA používajú aj glukokortikoidy, ktoré majú výrazný antiflogistický účinok. Glukokortikoidy sú pre nežiaduce účinky liekom druhej voľby, používajú

sa pri polyartikulárnej dne, alebo ak sú NSA kontraindikované. Zvýšenú sérovú koncentráciu kyseliny močovej počas akútneho záchvatu neznižujeme, pretože by to mohlo vyvolať opakované záchvaty. Po ústupe záchvatu sa na zníženie sérovej koncentrácie hyperurikémie pacientovi najčastejšie podáva urikostatikum alopurinol. Urikostatikum druhej voľby je febuxostat. Používa sa u pacientov, ktorí alopurinol

zle tolerujú. Aplikácia febuxostatu je možná aj u pacientov so zníženou funkciou obličiek, pokiaľ je klírens kreatinínu > 30 ml/min. Novou liečebnou možnosťou tlmiacou zápal pri dne je monoklonálna protilátka canakinumab. Indikáciou na jej aplikáciu je výskyt dnových záchvatov najmenej 3x za posledných 12 mesiacov, nedostatočný terapeutický efekt NSA, kontraindikácia NSA alebo glukokortikoidov.

## LITERATÚRA

1. Pavelka K, Vencovský J, Horák P, et al. *Revmatologie*. Praha: Maxdorf; 2018.
2. Bošmanský K. Reumatické choroby a ich vplyv na pohybové ústrojenstvo. Bratislava: Ústav zdravotnej výchovy; 1997.
3. Rovenský J, et al. *Klinická reumatológia*. Martin: Osveťa; 2000.
4. Ďurišová E. Dna: manažment a novšie terapeutické možnosti. *Zdravotnícke noviny. Lekárske listy*. 2021;70(4):12-15.
5. Mohan H. *Patológia*. Bratislava: Balneotherma; 2015.
6. Ďuriš I, Hulín I, Bernadič M. *Princípy internej medicíny*. Bratislava: SAP; 2001.
7. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2017;76:29-42. [cited 2023 Aug 29]. Available from: <https://ard.bmj.com/content/76/1/29.long>.
8. Líška D. Nefarmakologická liečba dny. *Vnitř Lék* [Internet]. 2021;67(e2):e25-e28 [cited 2021 Nov 11]. Available from: <https://casopisvnitrmlekarstvi.cz/pdfs/vnl/2021/02/14.pdf>.
9. Lamb KL, Lynn A, Russell J, et al. Effect of tart cherry juice on risk of gout attacks: protocol for a randomised controlled trial. *BMJ* [Internet]. 2020;10:e035108 [cited 2022 Jan 04]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7073821/>.
10. Mirossay L, Mojžiš J. *Základná farmakológia a farmakoterapia*. Košice: Equilibria; 2021.
11. Švihovec J, Bultas J, Anzenbacher P, et al. *Farmakologie*. Praha: Grada; 2020.
12. Krystexxa Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union [Internet]. [cited 2022 Jul 15]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-krystexxa-withdrawal-marketing-authorisation-european-union\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-krystexxa-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf).
13. Súhrn charakteristických vlastností lieku Alopurinol Sandoz 100 mg Alopurinol Sandoz 300 mg tablety [Internet]. [cited 2020 Aug 01]. Available from: [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page\\_id=386&lie\\_id=9727B](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=9727B).
14. Mirossay L, et al. *Základná farmakológia a farmakoterapia*. Košice: Equilibria; 2009.
15. Súhrn charakteristických vlastností lieku Colchicum-Dispert 0,5 mg obalené tablety [Internet]. [cited 2020 Aug 01]. Available from: [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?pomocne-stranky/detail-lieku?page\\_id=386&lie\\_id=26600](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=26600).
16. Súhrn charakteristických vlastností lieku ADENURIC 80 mg filmom obalené tablety [Internet]. [cited 2021 Dec 09]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adenueric-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adenueric-epar-product-information_sk.pdf).
17. Rovenský J, et al. *Gerontorevmatologie*. Praha: Galén; 2014.
18. Tesáľ V, et al. *Biologická a cilená liečba*. Praha: Mladá fronta; 2018.
19. Súhrn charakteristických vlastností lieku Ilaris 150 mg prášok na injekčný roztok [Internet]. [cited 2022 Mar 04]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilaris-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilaris-epar-product-information_sk.pdf).
20. EPAR summary for the public Krystexxa pegloticase [Internet]. [cited 2022 Jul 15]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/krystexxa-epar-summary-public\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/krystexxa-epar-summary-public_en.pdf).
21. Pavelka K. Nové pohľady na liečbu hyperurikémie a dny. *Interní Med* [Internet]. 2008;10(6):268-272. [cited 2021 Dec 07]. Available from: <https://www.internimedica.cz/pdfs/int/2008/06/02.pdf>.

# Inklisiran – nový reprezentant biologické léčby dyslipidemie

David Karásek

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, LF UP a FN Olomouc

Inklisiran představuje novou možnost biologické léčby dyslipidemie využívající k potlačení produkce proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (a tím k dosažení redukce hladin celkového, respektive LDL-cholesterolu) inhibicí translace genetické informace pomocí cílené degradace specifické mRNA. Jedná se o revoluční technologii, která přináší možnost dlouhých aplikačních intervalů, což zvyšuje terapeutickou adherenci nemocných. Díky vysoce specifickému účinku se jedná o léčbu bezpečnou, která je velmi dobře tolerována. Inklisiran rozšiřuje stávající spektrum hypolipidemické léčby a umožňuje dosáhnout cílových hodnot LDL-cholesterolu většímu počtu vysoce rizikových pacientů.

**Klíčová slova:** PCSK9, inklisiran, LDL-cholesterol, kardiovaskulární riziko.

## Inclisiran – a new representative of dyslipidemia biological treatment

Inclisiran represents a new option for the biological treatment of dyslipidemia, using to suppress the production of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (thus achieving a reduction in total and LDL-cholesterol levels) by inhibiting the translation of genetic information through the targeted degradation of a specific mRNA. This is a revolutionary technology that brings the possibility of long application intervals, which increases the therapeutic adherence of patients. Thanks to its highly specific effect, it is a safe treatment that is very well tolerated. Inclisiran expands the existing spectrum of lipid-lowering treatments and allows a greater number of high-risk patients to reach LDL-cholesterol target values.

**Key words:** PCSK9, inclisiran, LDL-cholesterol, cardiovascular risk.

## Úvod

Za biologickou léčbu se většinou považuje terapie, která využívá schopnosti organismu uplatnit specifický přirozený systém k potlačení nemoci za pomoci preparátů odvozených nebo syntetizovaných z biologického materiálu. Tyto látky cíleně míří na konkrétní struktury (buněčné receptory, enzymy, transportní proteiny, cytokiny, nukleové kyseliny, atd.), jež hrají klíčovou roli v patogenezi různých chorob. Díky tomu bývají velmi účinné a zároveň je jejich aplikace spojená s velmi nízkým výskytem nežádoucích účinků. Výhodou mohou být také některé další vlastnosti, které umožňují např. prodloužit dávkovací interval,

či využít alternativní způsob aplikace látky (1). V léčbě dyslipidemií dosáhla zatím nejširšího využití terapie, která cílí na inhibici proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9).

Jedná se o regulační protein, který se váže na LDL-receptor lokalizovaný na povrchu buněčné membrány a ovlivňuje jeho působení. Po internalizaci komplexu LDL-receptor + LDL-částice a jeho splynutí s lysozomem v cytoplazmě hepatocytu vede přítomnost PCSK9 k degradaci LDL-receptoru, který tak nemůže recyklovat zpět na povrch buňky. V případě absence PCSK9 je recyklace LDL receptorů možná, díky tomu akceleruje clearance LDL částic v játrech a klesá jejich plazmatická kon-

centrace. Jako první se k inhibici PCSK9 využily monoklonální protilátky, které se specificky vážou na cirkulující pool PCSK9 molekul a zabráni tak jejich vazbě na LDL-receptor (2). Další možností je specifické potlačení tvorby PCSK9 přímo v hepatocytu. Tímto mechanismem působí nový reprezentant biologické léčby dyslipidemie – inklisiran, který se řadí mezi tzv. malé interferující ribonukleové kyseliny (siRNA) (3, 4).

## Mechanismus účinku inklisiranu

Inklisiran je modifikovanou dvouvláknovou RNA, která obsahuje upravené nukleotidy bránící její rychlé degradaci. Navíc je konju-

gován s N-acetyl-galaktosaminem (GalNac), který slouží pro jeho cílený transport do jater. Po subkutánní aplikaci dojde během několika málo dní k úplnému vstřebání podané látky do krevního řečiště. Následně se díky specifické interakci GalNac s asialoglykoproteinovým receptorem inkliširan dostává endocytózou dovnitř hepatocytu. V endozomu se GalNac odštěpí a asialoglykoproteinový receptor recirkuluje zpět na povrch buněk, kde umožní vstup dalších molekul inkliširanu do jater. Zbýlá siRNA se postupně uvolňuje do cytoplazmy. Pomocí specifického tzv. „passanger“ vlákna je spolu s Argonaute-2 proteinem inkorporována do RNA indukovaného inhibičního komplexu – RISC (RNA-induced silencing complex). Passanger vlákno se oddělí a v komplexu zůstane jen jedno vodící („guide“) RNA vlákno. Na základě komplementarity pak RISC pomocí tohoto vlákna vyhledává v cytoplazmě specifickou mRNA kódující tvorbu PCSK9. Ta je následně endonukleázovou aktivitou komplexu degradována. Tímto dojde k cílené inhibici syntézy PCSK9 (3, 4, 5). Díky pozvolnému uvolňování inkliširanu z endozomů do cytoplazmy hepatocytů a vysoké stabilitě RISC, který je schopen degradovat mnoho kopií mRNA pro PCSK9, dochází k prodlouženému potlačení produkce PCSK9, což umožňuje podávat inkliširan v dlouhých časových intervalech (5, 6).

## Efekt inkliširanu na lipidové spektrum

Inkliširan se podobně jako monoklonální protilátka proti PCSK9 primárně používá ke snížení hladin LDL-cholesterolu (LDL-C). Jeho klinický efekt byl mimo jiné studován v rozsáhlém programu ORION zahrnující studie fáze 2 a 3 klinického hodnocení, jehož některé části nadále pokračují. Ve studii ORION-1 byly zkoušeny různé dávky inkliširanu u hypercholesterolemických pacientů s vysokým kardiovaskulárním (KV) rizikem, kteří byli léčeni maximálně tolerovanou dávkou statinu (7). Největší pokles LDL-C byl pozorován po podávání dvou dávek 300 mg inkliširanu v odstupu 90 dní. Za 180 dní od první aplikace došlo k 53% redukci LDL-C, což je podobné snížení, jaké pozorujeme u monoklonálních protilátek proti PCSK9. Nejběžnějšími nežádoucími účinky byly myalgie, bolesti hlavy, únava, na-

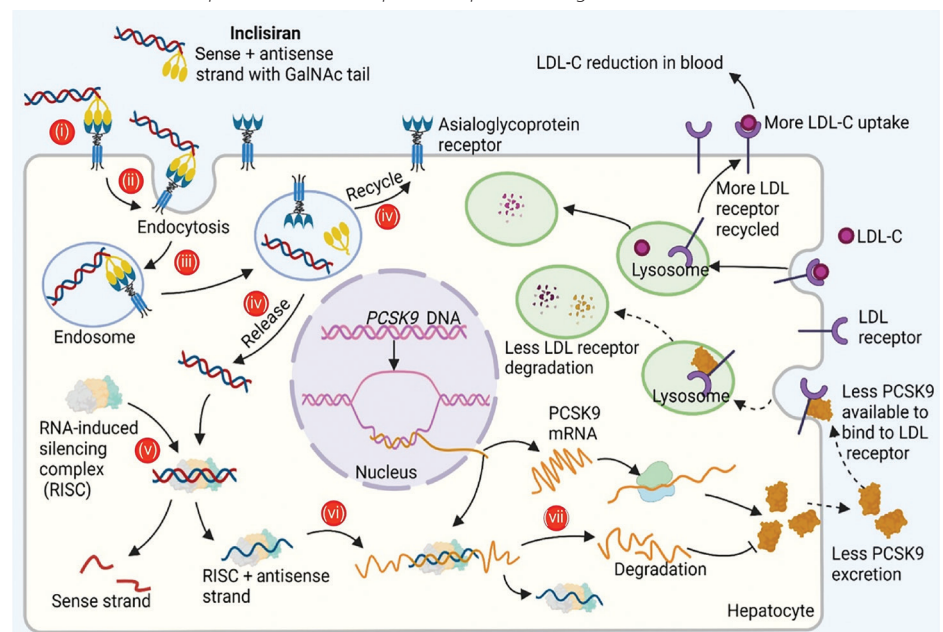
sofaryngitida, bolesti zad, hypertenze, průjem a závratě. Výskyt těchto příhod se významně nelišil mezi terapií inkliširanem a placebem. Lokální reakce v místě vpichu se vyskytly u 5% léčených pacientů. V pilotní studii ORION-2 u homozygotů s familiární hypercholesterolemíí (FH) vedl inkliširan k poklesu LDL-C asi o 30% (8). Tento efekt je nyní testován na větším souboru nemocných v klinickém hodnocení ORION-5. Homozygoti s FH se také účastní probíhající studie ORION-8, kam jsou zařazeni i jedinci s aterosklerotickým KV onemocněním (ASKVO), či jeho ekvivalentem a heterozygoti s FH (4).

Pro běžnou klinickou praxi jsou důležité hlavně výsledky klinických studií ORION-9, 10 a 11 (9, 10). Heterozygotům s FH byla věnována studie ORION-9, pacientům s aterosklerotickým KV onemocněním (ASKVO), či jeho ekvivalentem studie ORION-10 (podíl ASKVO = 100%) a ORION-11 (podíl ASKVO = 87%). Šlo o nemocné, kteří byli léčeni maximálně tolerovanou dávkou statinů. Tyto studie měly obdobný design. Po randomizaci byla s. c. aplikována první dávka 300 mg inkliširanu, další stejné dávky byly pak aplikovány 90., 270. a 450. den klinického hodnocení. Efekt inkliširanu byl srovnáván s účinkem placeba. Celkem studie trvaly zhruba 18. měsíců a primárním endpointem byla procentuální změna LDL-C na konci sledování vůči jeho vstupní hodnotě.

V porovnání s placebem bylo u heterozygotů s FH podávání inkliširanu provázeno snížením LDL-C o 48% (9). U jedinců s ASKVO, či jeho ekvivalentem, vedla léčba k poklesu LDL-C o 52% (ORION-10), resp. o 50% (ORION-11) (10). Sdružená analýza těchto studií ukázala, že inkliširan snížil nejen LDL-C (v průměru asi o 51%), došlo též k významné redukci hladin dalších složek lipidového spektra (celkový cholesterol klesl o 32%, non-HDL-cholesterol o 46%, apolipoprotein B o 42%) (11). Počet závažných nežádoucích účinků se nelišil mezi aktivně léčenou a placebovou skupinou. Vyšší byl výskyt lokálních kožních reakcí v místě vpichu (5% vs. 0,7%). Ty však v naprosté většině dosahovaly jen mírné intenzity.

Analýza, která se zaměřila na hlavní KV nežádoucí příhody (MACE = KV úmrtí, srdeční zástavy, nefatální infarkty myokardu (IM) a cévní mozkové příhody (CMP) registrované ve studiích ORION-9, 10 a 11) zjistila, že ve srovnání s placebem vedlo podávání inkliširanu k jejich staticky významné redukci (a to o 26%) (12). Nešlo primárně o KV studie, čemuž odpovídal menší počet účastníků, krátká doba trvání, a tím i relativně malý počet KV příhod. Nicméně jde o důležité zjištění, které je souladu s výsledky velkých KV studií s monoklonálními protilátkami pro PCSK9 (13, 14). V současné době probíhají dvě rozsáhlá klinická hodnocení, která jsou zaměřena na KV

**Obr. 1.** Mechanismus působení inkliširanu (převzato z publikace Migliorati JM, et al. Trends Pharmacol Sci, 2022)



DNA – deoxyribonukleová kyselina, GalNac – N-acetyl-galaktosaminem, PCSK9 – proprotein konvertáza subtilisin/kexin typu 9, RNA – ribonukleová kyselina, RISC – RNA indukovaný tlumící komplex

endpointy. Jedná se o studii ORION-4 testující vliv inklisiranu na výskyt hlavních KV příhod (úmrtí na ICHS, nefatálních IM, fatálních i nefatálních CMP a koronárních revaskularizací) u přibližně 15 000 jedinců s ASKVO (15). A také probíhá klinické hodnocení VICTORION-2P, které sleduje jeho účinek u také asi 15 000 pacientů s ASKVO, kde je primárním cílem ovlivnění tří-bodového kompozitního KV endpointu (KV úmrtí, nefatálních IM a nefatálních CMP) (16). Výsledky těchto studií lze očekávat asi za 3–4 roky.

### Inklisiran v klinické praxi

Inklisiran je dle SPC indikován u nemocných s primární hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií v kombinaci se statinem nebo s další hypolipidemickou léčbou u pacientů, u kterých nelze dosáhnout cílových hodnot LDL-C při maximální tolerované dávce statinu. Lze ho použít i samostatně, či v kombinaci s jinou hypolipidemickou léčbou u pacientů, kteří statiny netolerují nebo, u kterých je podávání statinů kontraindikováno (17). Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je léčba inklisiranem hrazena u nemocných, u kterých platí, že jejich stá-

vající vysoce intenzivní hypolipidemická léčba nebyla dostatečně účinná pro dosažení hodnot LDL-C alespoň 3,1 mmol/l v případě heterozygotní FH bez manifestního KV onemocnění, nebo alespoň 2,5 mmol/l v případě heterozygotní FH s manifestním KV onemocněním, nebo alespoň 2,0 mmol/l u pacientů ve velmi vysokém riziku v sekundární prevenci. Tato kritéria pro hodnoty LDL-C platí i pro úhradu u pacientů, u kterých je léčba statinem kontraindikována či netolerována. Léčbu indikuje internista či kardiolog a úhrada probíhá formou zvlášť účtovaných léčivých přípravků – ZULP. Na rozdíl od monoklonálních protilátek proti PCSK-9 není tedy terapie inklisiranem vázaná na centra a kritéria pro minimální hladinu LDL-C u nemocných v sekundární prevenci nejsou tak přísná. To by mohlo přispět k větší dostupnosti této léčby. Navíc je aplikace inklisiranu spojena s delším dávkovacím intervalem (po první dávce druhá za 3 měsíce, další pak v půlročních intervalech) umožňující podání pod dohledem zdravotníka v rámci ambulantní kontroly, čímž se dosáhne maximální adherence k léčbě. V neposlední řadě bude hrát roli cena přípravku. Ta je v případě roční léčby inklisiranem výrazně

nižší než dosavadní terapie monoklonálními protilátkami. Je pozitivní, že tento lék rozšíří spektrum dosavadní hypolipidemické léčby. Bude tak možné dosáhnout cílových hodnot LDL-C u většího počtu rizikových pacientů (18).

### Závěr

Inklisiran je zatím prvním reprezentantem inovativního přístupu k léčbě dyslipidemie využívající k potlačení produkce PCSK-9 umlčení translace genetické informace prostřednictvím cílené degradace specifické mRNA pro PCSK-9. Dosavadní zkušenosti ukazují, že díky vysoce specifickému účinku se jedná o léčbu bezpečnou, která je velmi dobře tolerována. Nejčastěji se objevují jen lokální reakce v místě aplikace podané látky, a to většinou jen mírné intenzity. Jedná se o revoluční technologii, která přináší možnost dlouhých aplikačních intervalů, což zvyšuje terapeutickou adherenci nemocných. Nastavená úhradová kritéria a forma preskripce prostřednictvím ZULP v ambulancích spádových specialistů by mohla zvýšit dostupnost této léčby pro větší počet rizikových nemocných.

Podpořeno MZ ČR – RVO  
(FNOL, 00098892) a IGA LF 2023 002.

### LITERATURA

1. Karásek D. Biologická léčba dyslipidemií. *Vnitr. Lek.* 2021; 67:206-211.
2. Squizzato A, Suter MB, Nerone M, et al. PCSK9 inhibitors for treating dyslipidemia in patients at different cardiovascular risk: a systematic review and a meta-analysis. *Intern. Emerg. Med.* 2017;12:1043-1053.
3. Khvorova A. Oligonucleotide Therapeutics – A New Class of Cholesterol-Lowering Drugs. *N Engl J Med.* 2017;376:4-7.
4. Soffer D, Stoekenbroek R, Plakogiannis R. Small interfering ribonucleic acid for cholesterol lowering – Inclisiran: Inclisiran for cholesterol lowering. *J Clin. Lipidol.* 2022;16:574-582.
5. Migliorati JM, Jin J, Zhong XB. siRNA drug Leqvio (inclisiran) to lower cholesterol. *Trends Pharmacol. Sci.* 2022;43:455-456.
6. Macchi C, Sirtori CR, Corsini A, et al. A new dawn for managing dyslipidemias: The era of rna-based therapies. *Pharmacol. Res.* 2019;150:104413.
7. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2017;376:1430-1440.
8. Hovingh GK, Lepor NE, Kallend D, et al. Inclisiran Durably Lowers Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Expression in Homozygous Familial Hypercholesterolemia: The ORION-2 Pilot Study. *Circulation.* 2020;141:1829-1831.
9. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. ORION-9 Investigators. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl. J Med.* 2020;382:1520-1530.
10. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382:1507-1519.
11. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, et al. ORION Phase III Investigators. Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:1182-1193.
12. Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, et al. ORION Phase III investigators. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. *Eur Heart J.* 2023;44:129-138.
13. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl. J Med.* 2017;376:1713-1722.
14. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes After Acute Coronary Syndrome. *N Engl. J Med.* 2018;379:2097-2107.
15. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03705234>.
16. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05030428>.
17. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/leqvio-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/leqvio-epar-product-information_cs.pdf).
18. Karásek D. Inclisiran – nový přístup v léčbě dyslipidemie. *Farmakoter. Revue.* 2023;8:24-27.

# Lokálna liečba bazocelulárneho karcinómu – súčasný stav a nové perspektívy

Paula Ďuríková

Dermatovenerologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Bratislava

Bazocelulárny karcinóm je jednou z celosvetovo najčastejšie sa vyskytujúcich malignít. V indikácii lokálnej liečby bazocelulárneho karcinómu zohráva centrálnu úlohu imiquimod a fotodynamická terapia. Uvedené modalities sú rezervované pre superficiálne nízkorizikové podtypy, čo významne redukuje mieru ich využiteľnosti v klinickej praxi. S úmyslom preklenutia súčasných limitácií prebieha v oblasti lokálnej liečby bazocelulárneho karcinómu rozsiahly výskum. Predkladaný prehľad stručne sumarizuje aktuálne terapeutické možnosti, ich obmedzenia a príklady nových prístupov v liečbe tohto vysoko prevalentného ochorenia.

**Kľúčové slová:** bazocelulárny karcinóm, imiquimod, nanočastice, patidegib, vismodegib.

## Topical treatment of basal cell carcinoma – current state and future perspectives

Basal cell carcinoma is one of the most common malignancies worldwide. In the indication of topical treatment of basal cell carcinoma, imiquimod and photodynamic therapy play a central role. These modalities are reserved for low-risk superficial subtypes, which reduces their degree of applicability in clinical practice. With the intention of overcoming current limitations, extensive research is conducted in the field of topical treatment of basal cell carcinoma. This article briefly summarizes the current therapeutic modalities, their limitations, and examples of new approaches in the treatment of this highly prevalent disease.

**Key words:** basal cell carcinoma, imiquimod, nanoparticles, patidegib, vismodegib.

## Úvod

Bazocelulárny karcinóm (BCC) patrí medzi celosvetovo najčastejšie sa vyskytujúce malignity. V dôsledku starnutia populácie a zvýšenia expozície UV žiareniu je incidencia BCC konštantne na vzostupe (1). Aj keď je len zriedkavo príčinou zvýšenej mortality, pri progresii bez liečby môže byť dôvodom signifikantnej morbidity vedúcej k rozsiahlej lokálnej deštrukcii tkaniva a mutilácii (2).

Incidencia BCC sa s vekom zvyšuje (3). Analýza vplyvu chirurgického manažmentu cervikofaciálnych BCC na kvalitu života pacientov demonštrovala významnú negatívnu asociáciu chirurgickej intervencie na celkové zdravie, fyzický stav, mentálne zdravie a sociálne funkcie najmä v subpopulácii pacientov

vo veku nad 65 rokov (4). Tieto skutočnosti ilustrujú esenciálny význam nových efektívnych neinvazívnych modalít v liečbe BCC. Lokálna aplikácia antineoplastických látok je jednoduchá a účinná metóda znižujúca riziko systémovej toxicity, maximalizujúca terapeutický benefit liečiva. Z dôvodu limitovaného rozsahu sa príspevok nezaobera lokálne deštruktívnymi modalitami, ktoré sa využívajú predovšetkým v terapii ľahko liečiteľných BCC (5).

## Súčasný stav lokálnej farmakoterapie BCC

Podľa aktuálnych terapeutických odporúčaní Americkej asociácie dermatovenerológie (AAD) je lokálna liečba rezervovaná

pre malé, nízkorizikové BCC v prípade, keď chirurgická excízia nie je vhodná alebo ju pacient odmietne. Nízkorizikové BCC sú podľa odporúčaní AAD primárne ostro ohraničené nádory veľké do 10 mm v stredne rizikových oblastiach a do 20 mm v nízkorizikových oblastiach u imunokompetentných pacientov. BCC, ktoré sú väčšie, recidivujúce, neostro ohraničené, u imunokompromitovaných pacientov, v oblastiach predchádzajúcej rádioterapie a vo vysokorizikových anatomických lokalizáciách (centrofaciálna, periorbitálna, periaurikulárna, mandibulárna, temporálna, genitálna, palmoplantárna lokalizácia a oblasť nosa a pier), sú na základe klinických charakteristík automaticky hodnotené ako vysokorizikové. Lokálna liečba však nie je limitovaná

iba klinicky hodnotenou rizikovosťou BCC, ale aj jeho hrúbkou (podľa zvolenej modality). Dostupné dáta ukazujú, že lokálna liečba je o 10% až 20% menej efektívna ako chirurgická excízia (5).

Prvým príkladom lokálnej liečby BCC je imiquimod. Tento lokálny agonista toll-like receptorov je imunomodulátor schválený na liečbu superficiálneho BCC, ktorý svoj efekt sprostredkuje indukciou T-helper 1 dominantnej protinádorovej imunity. V praxi sa používajú rôzne aplikačné režimy vrátane aplikácie dvakrát denne, jedenkrát denne, každý druhý deň, s oklúziou alebo bez nej v liečebných cykloch v rozsahu od 6 do 16 týždňov (5). Najčastejšie využívanou schémou schválenou v Európskej únii, ako aj v Spojených štátoch amerických je aplikácia päťkrát týždenne počas 6–12 týždňov. Nežiaduce účinky spojené s lokálnou liečbou zahŕňajú erytém, edém, erózie, chrasty, vezikuly, svrbenie a príležitostne pocity brnenia. Závažnosť týchto účinkov má vysokú mieru interindividuálnej variability a môže významne obmedziť compliance pacienta. V prípadoch superficiálneho BCC v nízkorizikových lokalitách sa uvádzaná miera klinického a histologického vyliečenia v troj- až dvanásťmesačnej sledovanej perióde pohybuje od 60% do 80% v dobre navrhnutých randomizovaných kontrolovaných štúdiách (6). Kazuistické dáta naznačujú, že lokálny imiquimod nachádza využitie aj ako adjuvantná alebo neoadjuvantná liečba k chirurgickému riešeniu vysokorizikových BCC (7). Randomizované kontrolované štúdie demonštrujú superioritu imiquimodu nad 5-fluorou-

racilom (5-FU) a porovnatelnosť jeho účinku s fotodynamickou terapiou (PDT). Limitom liečby imiquimodom je hrúbka nádoru. Pri analýze miery lokálnej rekurencie BCC po šesťtýždňovej liečbe imiquimodom s aplikáciou päťkrát týždenne bola miera rekurencie nádorov hrubších ako 0,4 mm 58%, zatiaľ čo pri nádoroch tenších ako 0,4 mm nebol hlásený žiaden prípad recidívy (8).

V prospech lokálnej monoterapie superficiálneho BCC lokálnym 5-FU existuje v porovnaní s imiquimodom menej dôkazov. Liečebný režim zahŕňa aplikáciu dvakrát denne počas 3 až 6 týždňov. Nežiaduce účinky sú podobné ako pri imiquimode a zahŕňajú erytém, opuch, chrasty, erózie, vredy a eschary (9). Perkutánnu penetráciu 5-FU len do hĺbky 1 mm je dôležitým limitujúcim faktorom efektivity (10). Aktuálne terapeutické odporúčania AAD svedčia proti monoterapii BCC 5-FU pre nedostatok dôkazov o jeho efektívite a bezpečnosti (11).

Ďalšou modalitou v lokálnej liečbe BCC je fotodynamická terapia (PDT). Pri PDT sa využíva vlastnosť selektívnej koncentrácie fotosenzitizujúcej látky v neoplastických bunkách. Energia svetelného zdroja so špecifickou vlnovou dĺžkou pohltená fotosenzitizérom (5-aminolevulová kyselina 5-ALA PDT alebo metylaminolevulinát MAL-PDT) je emitovaná do okolitého tkaniva s následným vznikom reaktívnych metabolitov kyslíka s cytotoxickým efektom (12). Zvyčajne sa vykonáva jeden liečebný cyklus, ale v prípade potreby je možné PDT opakovať jeden týždeň po prvej aplikácii. Päťročná miera lokálnej recidívy pri PDT superficiálneho BCC je 29,3% pre ALA-PDT a 23,5% pre MAL-PDT (12). Monoterapia PDT sa neodporúča pre nodulárny BCC a pre vysokorizikové podtypy BCC z dôvodu nedostatočnej efektivity. Limitom tohto typu liečby je predovšetkým hĺbka penetrácie prekursora, ako aj aktivačného žiarenia, ktorá nedosahuje kritickú hranicu nevyhnutnú pre jej účinnosť (13).

### Nové perspektívy lokálnej liečby BCC

Medzi moderné farmakoterapeutické prístupy využívané v liečbe BCC patrí použitie lokálnych inhibítorov sonic hedgehog signalizácie. Hedgehog signalizácia zahŕňa gény sonic, indian desert, PTCH1 a PTCH2, GLI1, GLI2 a GLI3. Táto dráha zodpovedá za prolifera-

ráciu buniek viacerých tkanív. V prípade BCC spôsobuje aktivovaný gén smoothened (SMO) v dôsledku genetických mutácií stratu negatívnej autoregulácie a následnú proliferáciu a diferenciáciu buniek. Hedgehog inhibítory sa viažu na SMO receptor, čím zamedzujú jeho aktivačnému pôsobeniu (14). Vismodegib je systémové liečivo schválené americkou Food and Drug Administration (FDA) inhibujúce hedgehog signálnu dráhu (15). Aberantná aktivácia tejto dráhy bola zistená pri rôznych typoch rakoviny vrátane BCC, rakoviny prsníka, rakoviny pľúc a ďalších (16). Aktuálne je perorálna liečba vismodegibom indikovaná pri lokálne pokročilých a metastatických BCC (17). Perorálna liečba vismodegibom je limitovaná najmä výskytom systémových nežiaducich účinkov, medzi ktoré patria napr. svalové kŕče, ageúzia/dysgeúzia, alopecia, strata hmotnosti a asténia (18).

Patidegib je ďalší predstaviteľ skupiny hedgehog inhibítorov. Ako jediný z tejto skupiny je určený na lokálnu aplikáciu. V súčasnosti sú dostupné dáta z klinického skúšania fázy II. Ide o multicentrickú dvojito zaslepenú randomizovanú vehikulom kontrolovanú klinickú štúdiu hodnotiacu efektivitu tejto formulácie u pacientov s Gorlinovým syndrómom. Gorlinov syndróm je autozomálne dominantné genetické ochorenie charakterizované početnými BCC, ktoré vznikajú už v detstve. Asociované je aj so skeletálnymi, oftalmologickými a neurologickými abnormalitami. Spôsobený je práve mutáciami v signalizačnej dráhe sonic hedgehog. Dvadsaťtýždňová terapia s aplikáciou 2% alebo 4% gélu dvakrát denne demonštrovala 51,29% redukciu počtu BCC pri použití 2% gélu a 26,63% redukciu počtu BCC pri použití 4% koncentrácie (19). Príčina nepriamej závislosti koncentrácie a efektivity liečiva nebola doposiaľ opísaná. V súčasnosti prebiehajú 2 štúdie fázy III hodnotiace efekt 2% gélu s patidegibom (19, 20). Bezpečnosť lokálneho patidegibu bola tak tiež potvrdená, na rozdiel od systémových hedgehog inhibítorov sa pri lokálnej aplikácii nezistili žiadne z opísaných systémových nežiaducich účinkov. Patidegib demonštruje aj výnimočnú mieru lokálnej tolerability. V súčasnosti FDA udelila označenie „Orphan Drug and Breakthrough Therapy“ pre lokálny patidegib u pacientov s Gorlinovým synd-

**Obr. 1.** MAL-PDT – confirmácia absorpcie fotosenzitizéra Woodovou lampou



rómom (21). Vhodný je aj na liečbu pacientov s nesyndrómovými viacpočetnými BCC, ako aj u pacientov vo vyššom veku ohrozených polypragmáziou, u ktorých by pri použití systémových hedgehog inhibítorov hrozilo zvýšenie rizika nežiaducich účinkov (22).

Limitom liečby hedgehog inhibítormi je rezistencia BCC, ktorá je relatívne častá a vzniká v dôsledku genetických mutácií na úrovni génu SMO G497W. Strata účinku po iniciálnej terapeutickojej odpovedi vzniká v dôsledku získanej mutácie v géne PTCH alebo SMO D473Y, ktorá vedie k zmene štruktúry cieľového proteínu. Tieto mechanizmy rezistencie boli opísané zatiaľ len pri liečbe vismodegibom (14).

Ďalším moderným farmakoterapeutickým prístupom v liečbe BCC je využitie nanotechnológií. Nanomateriály majú významný potenciál využitia v dermatoonkológii, keďže na rozdiel od konvenčných modalít umožňujú precízne zacielenie účinku liečiva na konkrétnu štruktúru, zvyšujú efektivitu vychytávania a znižujú bezúčelnú, nežiaducu distribúciu aktívnej látky do zdravých tkanív (23).

Lipidové nanočastice majú v porovnaní s ostatnými nanotechnologickými prístupmi výhodu vo výnimočnej miere biokompatibility, keďže môžu byť syntetizované z lipidových materiálov prirodzene sa vyskytujúcich v koži (mastné kyseliny, mono-, di-, triglyceridy, fosfolipidy) (24). Ďalšou výhodou je rozšírenie škály využiteľných aktívnych látok, keďže prípravou lipidovej nanočastice môžeme preklenúť farmakokinetické limity použitia zle solubilných liečiv, ochrániť fyziologicky degradovateľné látky a kontrolovať ich uvoľňovanie (25). Jedným z aktuálne skúmaných lipidových nanočasticových systémov v liečbe BCC sú ultradeformovateľné lipozómy s vismodegibom, získané z fosfatidylcholínu a cholátu sodného. Tento systém bol vyvinutý s cieľom efektívnejšie zacieliť terapeutický efekt a minimalizáciu rizík súvisiacich so systémovou expozíciou hedgehog inhibítormi. V štúdiu realizovanej Calienni

et al. (26) bola pri použití diskov s transdermálne aplikovanými ultradeformovateľnými lipozómami s vismodegibom leziózná koncentrácia liečiva až 8,4 µg/ml. V porovnaní s vyššie uvedeným má 150 mg denná perorálna dávka vismodegibu za následok lezióznú koncentráciu liečiva približne 3 µg/ml. Na zvýšenie lezióznosti dostupnosti aktívnej látky, ako aj na zníženie rizika systémovej toxicity sa lokálny lipozomálny vismodegib javí ako efektívna alternatíva k perorálnemu podaniu liečiva (26).

Ďalším príkladom využitia lipidových nanočastíc v liečbe BCC je použitie nanoemulzného gélu 5-ALA (BF-200 ALA) pri PDT BCC. Účinnosť PDT je primárne limitovaná absorpciou/penetráciou fotosenzitizéra a tvorbou ROS. Klasické fotosenzitizéry sú hydrofóbne, efektom nešpecifické a majú nízky absorpčný potenciál, čím obmedzujú klinickú využiteľnosť tejto metódy pri nodulárnom BCC. Nanoemulzné zloženie BF-200 ALA indukuje dva až päťkrát vyššiu produkciu fotosenzitizéra protoporfirín 9 v epiderme v porovnaní s konvenčne používaným krémom s 20% kyselinou 5-aminolevulovou (27). V komparatívnej štúdií porovnávajúcej konvenčne používanú MAL-PDT a BF-200 ALA v liečbe neagresívneho BCC demonštrovala nanoemulzia vysokú účinnosť, nízku mieru recidívy po 1 roku a dobrú tolerabilitu s preukázanou non-inferiornosťou oproti MAL-PDT (27).

Unikátne farmakokinetické vlastnosti lipidových nanočastíc majú však aj potenciálne riziká. Po intracelulárnej absorpcii (napr. endocytózou) môžu byť lipidové nanočastice intracelulárne skladované aj niekoľko mesiacov, preto so sebou nesú doposiaľ neznáme riziká chronickej toxicity (28, 29). Ďalším aktuálnym limitom použitia nanočastíc v liečbe BCC je ich nízka dostupnosť limitovaná výlučne na špecializované pracoviská, ako aj ich vysoká cena.

## Diskusia

Príspevok poskytuje rýchly prehľad v súčasnosti používaných lokálne apliko-

vaných liečiv, ako aj príklady potenciálnych nových možností v liečbe bazocelulárneho karcinómu. V indikácii lokálnej liečby BCC zohráva aktuálne centrálnu úlohu imiquimod, 5-ALA PDT alebo MAL-PDT. Lokálna liečba BCC má viaceré výhody oproti konvenčnej chirurgickej intervencii, avšak pre limitovanú efektivitu je akceptovaná výlučne pri malých, nízkorizikových BCC v prípade, keď je chirurgická excízia nevhodná alebo ju pacient odmietne. Dôležitým limitom lokálnej liečby BCC významne znižujúcim jej efektivitu je hrúbka nádoru (30, 31). Nodulárny BCC sa vyskytuje v 60–80% všetkých prípadoch. Tento podtyp sa najčastejšie vyskytuje v cervikokraniálnej lokalizácii, ktorá je z hľadiska lokálnej liečby najkritickejšia (32). Vyššie uvedené skutočnosti významne redukujú využiteľnosť v súčasnosti dostupných modalít. Lokálne formulácie založené na princípe nanočastíc majú potenciál preklenúť farmakokinetické limity lokálnej liečby. Ďalším dôležitým limitom je profil lokálnej tolerability uvedených liečiv. Patidegib je príkladom liečiva priamo antagonistujúceho centrálny patomechanizmus tumorigenézy pri BCC. Týmto vysoko špecifickým pôsobením redukuje mieru lokálnych nežiaducich účinkov, ktoré bývajú hlavnou príčinou nízkej compliance pacientov.

## Záver

BCC je jednou z celosvetovo najčastejšie vyskytujúcich sa malignít. V jeho liečbe aktuálne dominuje kompletná chirurgická excízia. Rozsiahle chirurgické výkony v špecifických subpopuláciách pacientov a v kozmeticky kritických lokalitách majú významný negatívny dopad na viaceré ukazovatele kvality života pacientov. Lokálna farmakoterapia je jednoduchá, účinná a znižuje riziko systémovej toxicity liečiv. Jej súčasným limitom je miera efektivity, ako aj lokálne nežiaduce účinky. Nové prístupy opísané v príspevku predstavujú sľubné príklady sofistikovaného použitia najnovších vedeckých poznatkov v riešení každodenných dilem klinika.

## LITERATÚRA

1. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, et al. Basal cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;80(2):303-317.
2. Seidl-Philipp M, Frischhut N, Höllweger N, et al. Known and new facts on basal cell carcinoma. *JDDG: Journal der Deut-*

- schen Dermatologischen Gesellschaft. 2021;19(7):1021-1041.
3. Kilinc AN. Early-onset basal cell carcinoma; wide case series at a single tertiary center in Middle Anatolia. *Northern Clinics of Istanbul*. 2022;9(3):261-265.
4. Stundys D, Ulińskaite G, Stundiene I, et al. The quality of

- life in surgically treated head and neck basal cell carcinoma patients: A comprehensive review. *Cancers*. 2023;15(3):801.
5. Kim JYS, Kozlowski JH, Mittal B, et al. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;78(3):540-559.

6. Geisse J, Caro I, Lindholm J, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: Results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004;50(5):722-733.
7. Roldán-Marín R, Toussaint-Caire S. Imiquimod 5% as adjuvant therapy for incompletely excised infiltrative nodular basal cell carcinoma and dermoscopy to monitor treatment response. *Dermatology and Therapy*. 2015;5(4):265-272.
8. McKay KM, Sambrano BL, Fox PS, et al. Thickness of superficial basal cell carcinoma (SBCC) predicts imiquimod efficacy: A proposal for a thickness-based definition of SBCC. *British Journal of Dermatology*. 2013;169(3):549-554.
9. Roozeboom MH, Arits AHM, Nelemans PJ, et al. Overall treatment success after treatment of primary superficial basal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials. *British Journal of Dermatology*. 2012;167(4):733-756.
10. Sharquie KE, Noaimi AA. Basal cell carcinoma: Topical therapy versus surgical treatment. *Journal of the Saudi Society of Dermatology & Dermatologic Surgery*. 2012;16(2):41-51.
11. Kim JYS, Kozlow JH, Mittal B, et al. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;78(3):540-559.
12. van Delft LCJ, Nelemans PJ, Kessels JPHM, et al. Long-term efficacy of photodynamic therapy with fractionated 5-aminolevulinic acid 20% versus conventional two-stage topical methyl aminolevulinate for superficial basal-cell carcinoma. *Dermatology*. 2022;238(6):1044-1049.
13. Ceilley RJ, Del Rosso JQ. Current modalities and new advances in the treatment of basal cell carcinoma. *International Journal of Dermatology*. 2006;45(5):489-498.
14. Habashy S, Jafri A, Osman HO, et al. Hedgehog pathway inhibitors: Clinical implications and resistance in the treatment of basal cell carcinoma. *Cureus*. 2021;13(3):13859.
15. Nguyen NM, Cho J. Hedgehog pathway inhibitors as targeted cancer therapy and strategies to overcome drug resistance. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(3):1733.
16. Gambini D, Passoni E, Nazzaro G, et al. Basal cell carcinoma and hedgehog pathway inhibitors: Focus on immune response. *Frontiers in Medicine*. 2022;9.
17. Yin VT, Sniegowski M, Esmaeli B. Indications and limitations of vismodegib for basal cell carcinoma. *JAMA Ophthalmology*. 2014;132(7):905-906.
18. Cozzani R, Aguila R, Carrizo M, et al. Efficacy and safety profile of vismodegib in a real-world setting cohort of patients with advanced basal cell carcinoma in Argentina. *International Journal of Dermatology*. 2020;59(5):627-632.
19. ClinicalTrials.gov. Trial of Patidegib Gel 2%, 4%, and Vehicle to Decrease the Number of Surgically Eligible Basal Cell Carcinomas in Gorlin Syndrome Patients – Full Text View. [cited 2023 Mar 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02762084>.
20. ClinicalTrials.gov. Clinical Trial of Patidegib Gel 2%, 4%, and Vehicle Applied Once or Twice Daily to Decrease the GLI1 Biomarker in Sporadic Nodular Basal Cell Carcinomas – Full Text View. [cited 2023 Mar 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02828111>.
21. Villani A, Potestio L, Fabbrocini G, et al. New emerging treatment options for advanced basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Advances in Therapy*. 2022;39(3):1164-1178.
22. Verkouteren BJA, Sinx KAE, Reinders MGHC, et al. Update on hedgehog pathway inhibitor therapy for patients with basal cell naevus syndrome or high-frequency basal cell carcinoma. *Acta Dermato-Venereologica*. 2022;102:980.
23. Zeng L, Gowda BH, Ahmed MG, et al. Advancements in nanoparticle-based treatment approaches for skin cancer therapy. *Molecular Cancer*. 2023;22(1).
24. Souto EB, Macedo AS, Dias-Ferreira J, et al. Elastic and ultradeformable liposomes for transdermal delivery of active pharmaceutical ingredients (apis). *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(18):9743.
25. Zielińska A, Szalata M, Gorczyński A, et al. Cancer nanopharmaceuticals: Physicochemical characterization and in vitro/in vivo applications. *Cancers*. 2021;13(8):1896.
26. Calienni MN, Febres-Molina C, Llovera RE, et al. Nanof ormulation for potential topical delivery of Vismodegib in skin cancer treatment. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019;565:108-122.
27. Morton CA, Dominicus R, Radny P, et al. A randomized, multinational, noninferiority, phase III trial to evaluate the safety and efficacy of BF-200 aminolaevulinic acid gel vs. methyl aminolaevulinate cream in the treatment of non-aggressive basal cell carcinoma with photodynamic therapy. *British Journal of Dermatology*. 2018;179(2):309-319.
28. Mohammadpour R, Dobrovolskaia MA, Cheney DL, et al. Subchronic and chronic toxicity evaluation of inorganic nanoparticles for Delivery Applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2019;144:112-132.
29. Tang W, Fan W, Lau J, et al. Emerging blood-brain-barrier-crossing nanotechnology for brain cancer theranostics. *Chemical Society Reviews*. 2019;48(11):2967-3014.
30. McKay KM, Sambrano BL, Fox PS, et al. Thickness of superficial basal cell carcinoma (SBCC) predicts imiquimod efficacy: A proposal for a thickness-based definition of SBCC. *British Journal of Dermatology*. 2013;169(3):549-554.
31. Łasińska I, Zielińska A, Mackiewicz J, et al. Basal cell carcinoma: Pathology, current clinical treatment, and potential use of lipid nanoparticles. *Cancers*. 2022;14(11):2778.
32. Dourmishev LA, Rusinova D, Botev I. Clinical variants, stages, and management of basal cell carcinoma. *Indian Dermatology Online Journal*. 2013;4(1):12.

# Nivolumab v kombinaci s chemoterapií nebo ipilimumabem v první linii paliativní léčby zhoubných nádorů jícnu, gastroezofageální junkce a žaludku

Ondřej Kubeček

Klinika onkologie a radioterapie, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Pokročilé a/nebo metastazující nádory horní části gastrointestinálního traktu doposud patří k onemocněním s velmi závažnou prognózou. Přežití po využití chemoterapie se většina pacientů nedožívá více než jednoho roku od stanovení diagnózy a dlouhodobé kontroly onemocnění je dosahováno jen výjimečně. Stejně jako u dalších solidních nádorů byla i u nádorů žaludku, gastroezofageální junkce (GEJ) a jícnu hodnocena účinnost imunoterapie využívající checkpoint inhibitory imunitní odpovědi. Nivolumab, monoklonální protilátka proti receptoru PD-1, prokázal svou účinnost v kombinaci s anti-CTLA-4 monoklonální protilátkou ipilimumabem nebo chemoterapií v první linii paliativní léčby u pacientů s pokročilým neresekabilním a/nebo metastazujícím spinocelulárním karcinomem jícnu (studie CheckMate 648) a v kombinaci s chemoterapií u pacientů s adenokarcinomem jícnu, GEJ a žaludku (studie CheckMate 649). Následující článek shrnuje výsledky těchto dvou studií a diskutuje postavení nivolumabu v první linii paliativní léčby nádorů horní části gastrointestinálního traktu.

**Klíčová slova:** imunoterapie, nivolumab, ipilimumab, karcinom jícnu, karcinom gastroezofageální junkce, karcinom žaludku.

## Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in the first-line palliative therapy of esophageal, gastroesophageal junction, and gastric cancer

Patients with advanced and/or metastatic upper gastrointestinal (GI) tract cancers still have a dismal prognosis. Despite the use of palliative chemotherapy, most patients will die within one year after diagnosis and long-term disease control is rare. Therapy with immune checkpoint inhibitors has been evaluated in various solid tumors, including the upper GI tract cancers. Nivolumab, a monoclonal antibody targeting the PD-1 receptor, in combination with anti-CTLA-4 monoclonal antibody ipilimumab or chemotherapy demonstrated efficacy in patients with advanced nonresectable and/or metastatic squamous cell esophageal cancer (CheckMate 648 trial). Further, nivolumab in combination with chemotherapy demonstrated efficacy in patients with esophageal, gastroesophageal junction, and gastric adenocarcinoma (CheckMate 649 trial). The present article conveys the results of said clinical trials and discusses the role of nivolumab as a first-line palliative therapy for upper GI tract cancer.

**Key words:** immunotherapy, nivolumab, ipilimumab, esophageal cancer, gastroesophageal junction cancer, gastric cancer.

## Úvod

Metastazující nádory horní části gastrointestinálního traktu (GIT), tzn. jícnu, gastroezofageální junkce (GEJ) a žaludku, patří k onemocněním s velmi závažnou prognózou. Pět let se dožívá méně než 5% pacientů

s metastazujícími nádory jícnu a přibližně 10% pacientů s metastazujícími nádory žaludku (1, 2). Incidence nádorů jícnu v České republice (ČR) setrvale roste a v současnosti dosahuje 6,8/100 000 osob (3). Spinocelulární karcinom jícnu (SCC) je převažujícím histo-

logickým typem a představuje asi 80% všech zhoubných nádorů jícnu (4). V západních zemích je však v posledních letech zjevný nárůst incidence adenokarcinomu distálního jícnu a GEJ (5). Incidence nádorů žaludku v ČR sleduje trend v dalších západních zemích se

MUDr. Ondřej Kubeček, Ph.D.

Klinika onkologie a radioterapie, Fakultní nemocnice Hradec Králové  
ondrej.kubecek@fnhk.cz

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2023;37(3):119-124

Článek přijat redakcí: 4. 9. 2023

Článek přijat k publikaci: 14. 9. 2023

setrvalým poklesem a v současnosti dosahuje 12,8/100 000 osob (3). Adenokarcinom je nejčastějším histologickým typem nádorů žaludku a GEJ a představuje > 90 % nádorů této oblasti (6). Adenokarcinomy distálního jícnu, GEJ a žaludku mají obdobné molekulární profily a v pokročilém stadiu také podobně odpovídají na paliativní systémovou chemoterapii (7, 8). Ta zůstává základní léčebnou modalitou metastazujících nádorů horní části GIT. Její účinnost je však limitovaná a prognóza pacientů s těmito nádory zůstává nadále nepříznivá. Využití cílené léčby v první linii je u nádorů této lokalizace omezené na terapii anti-HER2 monoklonální protilátkou trastuzumabem u pacientů s metastazujícím adenokarcinomem GEJ a žaludku s imunohistochemickým průkazem proteinu HER2 (HER score 3+) a amplifikací genu HER2 dle výsledku in situ hybridizace (ISH) (9). Nádorů, které splňují tuto podmínku, je přibližně 30 % u adenokarcinomů GEJ, respektive 20 % u adenokarcinomů žaludku (10). Stejně jako u mnoha dalších solidních nádorů byla také u nádorů horní části GIT hodnocena efektivita imunoterapie, a to jak samotné, tak v kombinaci s chemoterapií. Nivolumab, monoklonální protilátka proti receptoru programované buněčné smrti 1 (PD-1), prokázal významné prodloužení přežití bez progresu onemocnění (PFS) a celkového přežití (OS) v kombinaci s ipilimumabem, monoklonální protilátkou proti antigenu 4 cytotoxických T lymfocytů (CTLA-4), nebo chemoterapií v první linii paliativní léčby pokročilého a/nebo metastazujícího SCC jícnu (studie CheckMate 648) (11) a v kombinaci s chemoterapií v první linii paliativní léčby pokročilého a/nebo metastazujícího adenokarcinomu jícnu, GEJ a žaludku (studie CheckMate 649) (12). Dobrou zprávou pro klinické onkology, a zejména pro pacienty s těmito nádory, je skutečnost, že v obou zmíněných indikacích získal nivolumab v České republice od 1. srpna 2023 úhradu. Možnost podání léčby je vázána na komplexní onkologická centra. Všichni pacienti, kteří splňují indikační kritéria, by proto měli být do těchto center ke zvážení léčby odesíláni.

### Studie CheckMate 648

Účinnost nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem nebo chemoterapií v první linii

paliativní léčby SCC jícnu hodnotila randomizovaná otevřená klinická studie fáze III, CheckMate 648 (11). Do studie mohli být zařazeni pacienti s pokročilým inoperabilním a/nebo metastazujícím SCC nebo adenoskvamózním karcinomem jícnu nevhodní ke kurativní léčbě, kteří doposud nebyli léčeni systémovou léčbou pro pokročilé onemocnění. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 do ramene s nivolumabem (240 mg flat dose jednou za dva týdny [Q2W]) a chemoterapií (cisplatinou 80 mg/m<sup>2</sup> D1 + 5-fluorouracil [5-FU] 800 mg/m<sup>2</sup> D1–5 Q4W), nivolumabem (3 mg/kg Q2W) a ipilimumabem (1 mg/kg Q6W), nebo srovnávacího ramene s chemoterapií samotnou (Obr. 1) (11). Imunoterapie mohla být podávána nanejvýše po dobu dvou let. Primárními cíli studie byly OS a PFS (hodnocené centrálně dle RECIST v 1.1 kritérii) u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 %. Mezi sekundární cíle patřil podíl pacientů s dosažením objektivní léčebné odpovědi (ORR), trvání léčebné odpovědi, OS ve skupinách dle exprese PD-L1, výsledky udávané pacienty a bezpečnost léčby.

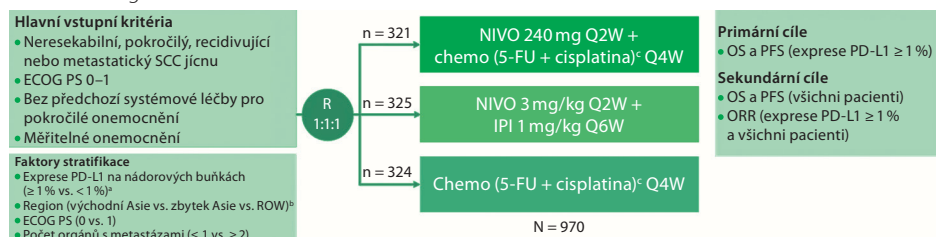
Do studie bylo zařazeno celkem 970 pacientů, přičemž 70 % z nich pocházelo z asijských zemí. Demografické a klinické charakteristiky se v celkové populaci ani v populaci s expresí PD-L1 ≥ 1 % mezi jednotlivými studijními rameny nelišily. Pacienti s expresí PD-L1 ≥ 1 % tvořili přibližně polovinu studijní populace. Exprese PD-L1 zde byla hodnocena jako tumor proportion score (TPS), tedy podíl viabilních nádorových buněk exprimujících na svém povrchu PD-L1.

Studie splnila své primární cíle. Ve studijním rameni s nivolumabem a chemoterapií bylo oproti chemoterapii samotné dosaženo u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 % statisticky

významného prodloužení mediánu OS z 9,1 měsíců na 15,4 měsíců a snížení rizika úmrtí o 46 % (poměr rizik [HR], 0,54; 95% interval spolehlivosti [CI], 0,37–0,80; p < 0,001). Po jednom roce od zahájení léčby přeživalo 58 % pacientů v rameni s nivolumabem a chemoterapií a 37 % pacientů léčených samotnou chemoterapií. Kombinovaná léčba vedla také ke statisticky významnému prodloužení mediánu PFS ze 4,4 měsíců na 6,9 měsíců (HR, 0,65; 95% CI, 0,46–0,92; p = 0,002). Zařazení nivolumabu vedlo rovněž k vyšší ORR (53 % vs. 20 %) a prodloužení mediánu trvání léčebné odpovědi (8,4 vs. 5,7 měsíce). U pacientů léčených kombinací nivolumabu a chemoterapie bylo oproti pacientům léčených samotnou chemoterapií také více než třikrát častěji dosaženo kompletní remise (16 % vs. 5 %).

Obdobně slibných výsledků bylo dosaženo také u pacientů léčených kombinovanou imunoterapií (nivolumabem a ipilimumabem). Oproti léčbě chemoterapií bylo dosaženo prodloužení mediánu OS z 9,1 na 13,7 měsíců (HR, 0,64; 98,6% CI, 0,46–0,90). Jeden rok od zahájení léčby přeživalo 57 % pacientů v rameni s kombinovanou imunoterapií oproti 37 % pacientů léčených chemoterapií. Medián PFS byl numericky vyšší v rameni s chemoterapií, rozdíl však nedosáhl statistické významnosti. Absence benefitu PFS při statisticky významném prodloužení OS není při použití samotné imunoterapie výjimečná a souvisí nejspíše s opožděným protinádorovým účinkem imunoterapie (14). U pacientů léčených kombinací ipilimumabu a nivolumabu byl ve srovnání s chemoterapií zaznamenána vyšší ORR (35 % vs. 20 %) a podíl pacientů dosahujících kompletní odpovědi (18 % vs. 5 %). Medián délky léčebné odpovědi byl 11,8

**Obr. 1.** Design studie CheckMate 648



Počty pacientů při aktualizovaném follow-up 29 měsíců (13). ECOG PS – Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IPI – ipilimumab, NIVO – nivolumab, ORR – podíl pacientů s dosažením objektivní léčebné odpovědi, OS – celkové přežití, PFS – přežití bez progresu onemocnění, Q2W – podání jednou za 2 týdny, SCC – spinocelulární karcinom, 5-FU – 5-fluorouracil, <sup>a</sup>Hodnoceno imunohistochemicky (PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay, Dako), <sup>b</sup>Východní Asie zahrnovala pacienti z Japonska, Korey a Taiwanu, ROW – pacienti ze zemí mimo Asii, <sup>c</sup>5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/den IV (D1–5), cisplatinou 80 mg/m<sup>2</sup> IV (D1)

měsíců u pacientů léčených imunoterapií a 5,7 měsíce u pacientů léčených chemoterapií.

Benefit nivolumabu v kombinaci s chemoterapií nebo imunoterapií oproti chemoterapii samotné byl zřetelný u většiny předdefinovaných podskupin, jako byl věk, geografický region a počet orgánů postižený metastázami. V rámci subanalýzy byl zaznamenán nižší benefit kombinované imunoterapie u žen. Rozdíly v odpovědi na imunoterapii checkpoint inhibitory mezi pohlavími již byly opakovaně popsány a jsou výrazněji vyjádřeny u anti-CTLA-4 protilátek (15–17). Jejich mechanismus není doposud zcela objasněn, ale patrně se na něm podílí vrozené rozdíly mezi imunitní odpovědí u mužů a žen v důsledku rozdílné exprese genů imunitní odpovědi vázaných na X chromozom (jako např. TLR7, TLR8, FOXP3, IL-2, IL-4 a IL-15), modulace imunitní odpovědi pohlavními hormony, změny v epigenetické regulaci, vliv rozdílného mikrobiomu aj. (15, 17). Další podskupinou, ve které byl pozorován nižší benefit z kombinované imunoterapie, byli pacienti s lokálním relapsem. Je však nutné dodat, že medián OS u pacientů léčených samotnou chemoterapií byl v těchto dvou podskupinách delší než

dříve publikovaná data (< 12 měsíců), což spolu s nižším počtem pacientů činí interpretaci těchto výsledků obtížnou (18, 19).

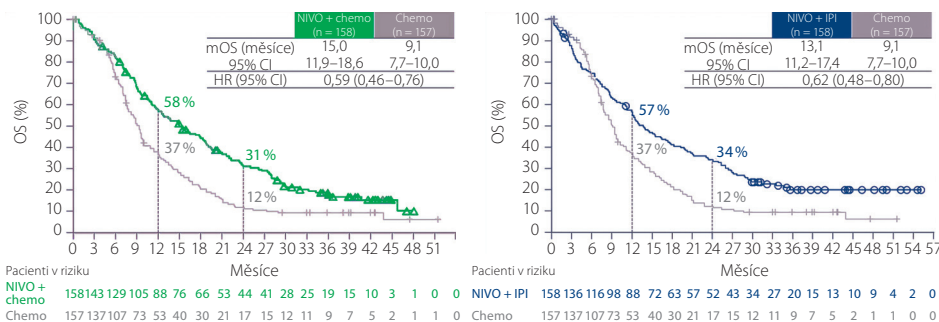
Na letošním kongresu ASCO GI v San Franciscu byla publikována aktualizovaná data s délkou follow-up 29 měsíců (13). Byla potvrzena vyšší účinnost kombinace nivolumabu s chemoterapií nebo ipilimumabem oproti chemoterapii samotné ve smyslu prodloužení mediánu OS (benefit 5,9 měsíce u kombinace nivolumabu s chemoterapií [HR, 0,59; 95% CI, 0,46–0,76] a 4,0 měsíce u kombinace nivolumabu s ipilimumabem [HR, 0,62; 95% CI, 0,48–0,80] oproti chemoterapii samotné, Obr. 2) a PFS (benefit 2,4 měsíce u kombinace nivolumabu s chemoterapií [HR, 0,67; 95% CI, 0,51–0,89]). U kombinace nivolumabu s ipilimumabem nebylo pozorováno prodloužení PFS oproti chemoterapii samotné (Obr. 3).

Medián doby trvání léčby byl 5,7 měsíce u kombinace nivolumabu s chemoterapií, 2,8 měsíce pro kombinovanou imunoterapii a 3,4 měsíce u samotné chemoterapie. Co se týče bezpečnosti léčby nepřinesla tato studie žádné neočekávané výsledky. Incidence nežádoucích účinků stupně 3 a 4 byla vyšší v rameni s nivolumabem a chemoterapií (47 %)

oproti kombinované imunoterapii (32 %) a chemoterapii samotné (36 %). V souladu s tím byl v rameni s nivolumabem a chemoterapií vyšší podíl pacientů, u kterých vedl rozvoj toxicity k ukončení léčby (34 %). Při kombinaci nivolumabu s ipilimumabem to bylo 18 % a u samotné chemoterapie 19 %. Překvapivé není spektrum nežádoucích účinků, kdy v rameni s kombinovanou imunoterapií dominovaly imunitně podmíněné nežádoucí účinky (irAE). Mezi nejčastější patřily vyrážka (17 %), pruritus (13 %) a hypotyreóza (13 %). Naprostá většina irAE byla nezávažná (grade 1–2). Závažnější formy irAE (grade 3–4) se vyskytly jen u ≤ 6 % pacientů (20). V rameni s chemoterapií samotnou a v kombinaci s nivolumabem dominovaly nežádoucí účinky typické pro chemoterapii, jako nauzea, nechutenství, stomatitida a anémie. Incidence úmrtí souvisejících s léčbou byla ve všech studijních ramenech obdobná (2 %).

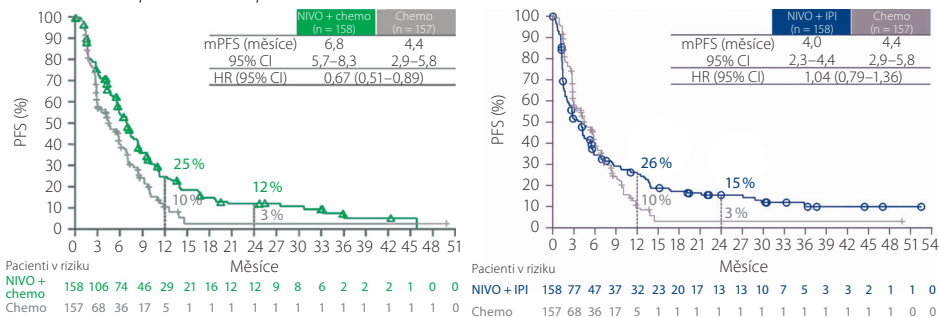
Na základě výsledků studie CheckMate 648 jsou v současnosti kombinace nivolumabu s chemoterapií založenou na platinovém derivátu a fluoropyrimidinu a kombinace nivolumabu s ipilimumabem považovány za standard léčby první linie u pacientů se SCC jícnu a prokázanou expresí PD-L1 TPS ≥ 1 % (21). Vzhledem k účinnosti obou ramen s nivolumabem vyvstává otázka, pro které pacienty je vhodnější kombinace s chemoterapií a kteří mohou více profitovat z duální terapie checkpoint inhibitory. Tyto režimy proti sobě v rámci studie nebyly přímo srovnávány a nelze tedy paušálně favorizovat jeden z nich. Zdá se však, že pro symptomatické pacienty s větší nádorovou náloží, kteří jsou schopni tolerovat cytostatickou léčbu, je s ohledem na vyšší ORR (53 % vs. 35 %) vhodnější kombinace s chemoterapií. To podporuje i pozorovaný nárůst incidence časných úmrtí v rameni s nivolumabem a ipilimumabem, který však nevyklučuje dlouhodobý benefit z léčby (protnutí Kaplan-Meierovy křivky po ~6,5 měsících (Obr. 3). V souladu s hypotézou, že imunoterapie je nejúčinnější u indolentních, pomalu rostoucích nádorů, jejichž růst je do určité míry kontrolován imunitním systémem pacienta, by kombinace nivolumabu s ipilimumabem mohla být naopak vhodnější pro pacienty s limitovaným nádorovým onemocněním (22, 23). Kombinovaná imuno-

**Obr. 2.** OS u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 %



Aktualizovaná data s follow-up 29 měsíců prezentovaná na ASCO GI 2023 (13). mOS – medián celkového přežití, CI – interval spolehlivosti, IPI – ipilimumab, NIVO – nivolumab

**Obr. 3.** PFS u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 %



Aktualizovaná data s follow-up 29 měsíců prezentovaná na ASCO GI 2023 (13). mPFS – medián přežití bez progresse onemocnění, CI – interval spolehlivosti, IPI – ipilimumab, NIVO – nivolumab

terapie bude také volbou pro pacienty, kteří chemoterapii z důvodu komorbidit podstupovat nemohou a pro které doposud nebyla k dispozici účinná léčba. Kombinace nivolumabu s ipilimumabem je navíc tolerována lépe než samotná chemoterapie nebo kombinace nivolumabu s chemoterapií. Při volbě konkrétního režimu tedy musíme vzít do úvahy rozsah onemocnění, toxikologický profil, komorbiditu, ale také přání pacienta samotného.

**Studie CheckMate 649**

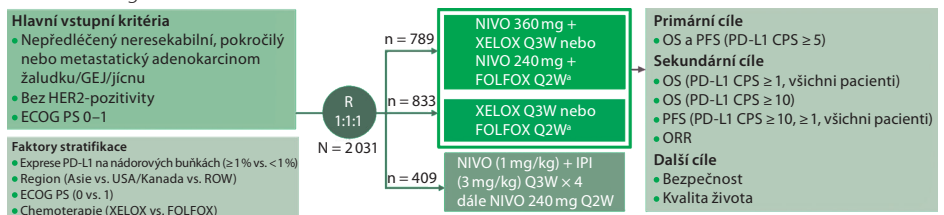
Účinnost nivolumabu v kombinaci s chemoterapií nebo ipilimumabem u pacientů s pokročilým a/nebo metastazujícím adenokarcinomem žaludku, GEJ a jícnu hodnotila otevřená studie fáze III, CheckMate 649 (12). Do studie mohli být zařazeni pacienti, kteří doposud nepodstupovali žádnou léčbu pro pokročilý a/nebo metastazující onemocnění, měli alespoň jednu lézi hodnotitelnou dle kritérií RECIST v1.1, výkonnostní stav dle ECOG 0–1, adekvátní orgánové funkce a dostupný vzorek nádorové tkáně pro stanovení exprese PD-L1. Ta zde byla hodnocena jako combined positive score (CPS), které se stanovuje jako počet všech pozitivních buněk (nádorových, lymfocytů a makrofágů) dělený počtem všech vitálních nádorových buněk násobený stem. Povolena byla předchozí neoadjuvantní či adjuvantní chemoterapie a/nebo radioterapie, pokud byla ukončena alespoň šest měsíců před randomizací. Naopak pacienti s HER2-positivními nádory do studie být zařazeni nemohli. Pacienti byli randomizováni rovnoměrně do třech ramen: nivolumab (360 mg flat dose Q3W, nebo 240 mg flat dose Q2W) s chemoterapií dle volby investigátora (XELOX (capecitabine 1 000 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně D1–14 a oxaliplatinu 130 mg/m<sup>2</sup> D1 Q3W) nebo FOLFOX (leukovorin 400 mg/m<sup>2</sup> D1, 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> D1 a 1 200 mg/m<sup>2</sup> D1–2 a oxaliplatinu 85 mg/m<sup>2</sup> D1 Q2W)), nebo samotná chemoterapie (Obr. 4). Nivolumab byl podáván maximálně po dobu dvou let. Nábor do ramene s kombinovanou imunoterapií byl předčasně ukončen pro vyšší výskyt toxicity a časných úmrtí ve srovnání s ostatními dvěma rameny (24). Pacienti byli poté rovnoměrně randomizováni do ramene s nivolumabem a chemoterapií (n = 789), nebo chemoterapií samotnou (n = 792).

Přibližně 60 % pacientů v obou studijních ramenech mělo CPS ≥ 5. Většina pacientů (70 %) pocházela z Asie. Primární nádor byl nejčastěji lokalizován v žaludku (70 %), 16 % mělo adenokarcinom GEJ a 13 % adenokarcinom jícnu. Oba primární cíle byly splněny. Přidání nivolumabu k chemoterapii vedlo u pacientů s CPS ≥ 5 ke statisticky významnému prodloužení mediánu OS o 3,3 měsíce (14,4 měsíce (95% CI, 13,1–16,2) vs. 11,1 měsíce (95% CI, 10,0–12,1); HR 0,71 (98,4% CI, 0,59–0,86); p < 0,0001). Stejně tak bylo v rameni s nivolumabem dosaženo prodloužení mediánu PFS o 1,7 měsíce (7,7 měsíce [95% CI 7,0–9,2] vs. 6,0 měsíce (95% CI, 5,6–6,9), HR 0,68 (98% CI 0,56–0,81); p < 0,0001]). Podíl pacientů přeživších jeden rok od zahájení léčby byl numericky vyšší v rameni s nivolumabem (57 % [95% CI 53–62] vs. 46 % (95% CI, 42–51 %)). Benefit byl pozorován napříč předem stanovenými podskupinami. Kompletní remise onemocnění byla dosažena u 12 % pacientů léčených kombinací nivolumabu a chemoterapie a u 7 % pacientů léčených samotnou chemoterapií. Doba trvání léčebné odpovědi byla 9,5 měsíce (95% CI, 8,0–11,4) a 7,0 měsíce (95% CI 5,7–7,9) v rameni s nivolumabem a chemoterapií, respektive chemoterapií samotnou. Alespoň jednu linii následné léčby podstoupilo 38 % pacientů po progresi na léčbě nivolumabem s chemoterapií a 41 % pacientů po progresi na samotné chemoterapii. V obou ramenech byla po progresi na studijní léčbě nejčastěji podána chemoterapie (u 34 % pacientů předléčených nivolumabem s chemoterapií a u 39 % pacientů předléčených nivolumabem). Imunoterapií bylo po selhání kombinace nivolumabu s chemoterapií léčeno 2 % pacientů a po selhání samotné chemoterapie 8 % pacientů.

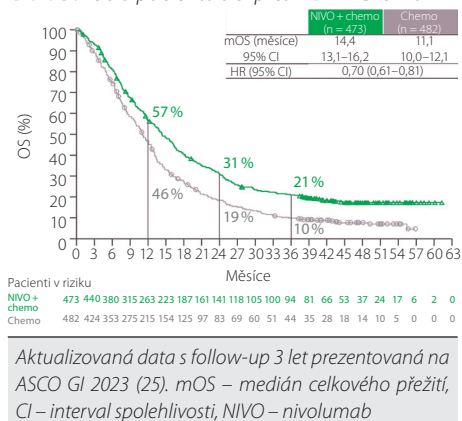
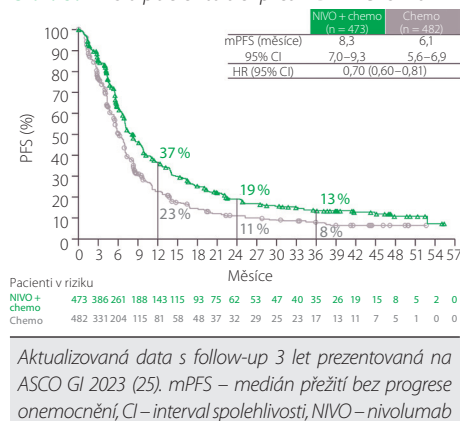
Na letošním kongresu ASCO GI byla prezentována data s tříletým follow-up (25). U pacientů s CPS ≥ 5 bylo potvrzeno statisticky významné prodloužení mediánu OS v rameni s nivolumabem a chemoterapií (14,4 měsíce (95% CI, 13,1–16,2) vs. 11,1 měsíce [95% CI, 10,0–12,1]; HR 0,70 (95% CI, 0,61–0,81)) oproti chemoterapii samotné (Obr. 5). Benefit přidání nivolumabu byl potvrzen ve všech předem stanovených podskupinách. Obzvláště významný byl u podskupiny pacientů s prokázanou mikrosatelitní instabilitou (MSI-H) a CPS ≥ 5, kteří při terapii kombinací nivolumabu a chemoterapie dosáhli mediánu OS 44,8 měsíce. To však s ohledem na všeobecně známou senzitivitu MSI-H tumorů k imunoterapii není nikterak překvapivé (26). Tříletý follow-up dále potvrdil statisticky významné prodloužení mediánu PFS (8,3 měsíce [95% CI 7,0–9,3] vs. 6,1 měsíce [95% CI, 5,6–6,9], HR 0,70 [95% CI 0,60–0,81]; Obr. 6) (25).

Nebyly zaznamenány žádné neočekávané nežádoucí účinky. V obou ramenech byly nejčastějšími komplikacemi léčby nauzea, průjem a periferní neuropatie. Závažnější nežádoucí účinky (grade 3–4) se vyskytly u 59 % pacientů léčených kombinací nivolumabu s chemoterapií a u 44 % pacientů léčených samotnou chemoterapií. Také ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků jakéhokoli stupně bylo častější ve studijním rameni s nivolumabem (36 % vs. 24 %). V souvislosti se studijní léčbou byla zaznamenána čtyři úmrtí (< 1 %) v rameni se samotnou chemoterapií a 16 (2 %) úmrtí v rameni s nivolumabem. Je však nutné dodat, že u sedmi z těchto 16 pacientů bylo úmrtí přisouzeno samotné chemoterapii, u pěti kombinací nivolumabu s chemoterapií a jen u čtyř pacientů samotnému nivolumabu. Nejčastějšími příčinami úmrtí byly u pacientů

**Obr. 4.** Design studie CheckMate 649



Počty pacientů při aktualizovaném tříletém follow-up (25). ECOG PS – Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, GEJ – gastroezofageální junkce, IPI – ipilimumab, NIVO – nivolumab, ORR – podíl pacientů s dosažením objektivní léčebné odpovědi, OS – celkové přežití, PFS – přežití bez progresie onemocnění, ROW – státy mimo Asii, USA a Kanadu, XELOX: oxaliplatinu 130 mg/m<sup>2</sup> IV (D1), capecitabin 1 000 mg/m<sup>2</sup> PO dvakrát denně (D1–14); FOLFOX: oxaliplatinu 85 mg/m<sup>2</sup>, leukovorin 400 mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> IV (D1), 5-FU 1 200 mg/m<sup>2</sup>/den IV (D1–2)

**Obr. 5.** OS u pacientů s expresí PD-L1 CPS > 5**Obr. 6.** PFS u pacientů s expresí PD-L1 CPS > 5

léčených imunoterapií pneumonitida, febrilní neutropenie a gastrointestinální toxicita.

Studie CheckMate 649 splnila své primární cíle a prokázala účinnost kombinace nivolumabu s chemoterapií založenou na oxalipatině a fluoropyrimidinu (5-FU nebo kapecitabinu) s přijatelným toxikologickým profilem (12). Jedná se o vůbec první klinickou studii, ve které bylo dosaženo mediánu OS přesahujícího jeden rok ve skupině pacientů s HER2-negativním adenokarcinomem žaludku, GEJ a jícnu v první linii léčby. Podobných výsledků bylo doposud dosaženo pouze u HER2-positivních nádorů léčených kombinací trastuzumabu a chemoterapie v rámci studie ToGA (9). Na základě výsledků studie CheckMate 649 schválila Evropská léková agentura (EMA) kombinaci nivolumabu s chemoterapií pro pacienty s HER2 negativním pokročilým a/nebo metastazujícím adenokarcinomem žaludku, GEJ a jícnu s průkazem CPS  $\geq$  5 (27). Pacientů, kteří splňovali podmínku CPS  $\geq$  5, bylo ve studii 60%, což je o něco více, než bylo uváděno v dříve publikovaných studiích (17–50%) (28–30). Rozdíly mohou být způsobeny odlišnými populacemi v konkrétních studiích, nádorovou heterogenitou a odlišnou metodikou stanovení (12).

Při srovnání obou zmíněných studií se nabízí otázka, proč kombinace nivolumabu a ipilimumabu uspěla v léčbě SCC jícnu a nikoli v léčbě adenokarcinomu jícnu, GEJ a žaludku. V rámci studie CheckMate 649 bylo rameno s kombinovanou imunoterapií

předčasně uzavřeno z důvodu vyšší mortality a toxicity ve srovnání se zbývajícím rameny. Je nutné zmínit, že v této studii byl podáván nivolumab v dávce 1 mg/kg a ipilimumab 3 mg/kg Q3W. Toto schéma, používané v léčbě maligního melanomu, je výrazně toxičtější než dávkování nivolumabu 3 mg/kg a ipilimumabu 1 mg/kg Q3W, které je standardně používáno například v léčbě renálního karcinomu (31). Naopak ve studii CheckMate 648 byl ipilimumab v dávce 1 mg/kg podáván v šestitýdenních intervalech a kombinovaná imunoterapie zde byla snášena dokonce lépe než samotná chemoterapie (11). Příčinou časných úmrtí v rameni s nivolumabem a ipilimumabem byla ve studii CheckMate 649 nejčastěji progresse onemocnění (12). Nástup účinku imunoterapie je ve srovnání s chemoterapií pomalejší, což souvisí s opožděnou aktivací cytotoxických T lymfocytů v kontrastu s okamžitým protinádorovým účinkem chemoterapie (23). V obou studiích měly při srovnání pacientů léčených kombinovanou imunoterapií nebo chemoterapií Kaplan-Meierovy křivky OS podobný průběh, kdy krátce po podání bylo méně úmrtí v rameni s chemoterapií a po protnutí křivek docházelo k jejich postupné divergenci ve prospěch imunoterapie. K tomuto protnutí však došlo ve studii CheckMate 648 výrazně dříve (~6,5 měsíce) než ve studii CheckMate 649 (~12 měsíců), kdy již bylo 55 % pacientů léčených kombinovanou imunoterapií po smrti (12, 13, 23). Vyšší

účinnost kombinované imunoterapie u SCC jícnu ve srovnání s adenokarcinomem horního GIT může souviset s rozdíly v nádorovém mikroprostředí, expresí nádorových antigenů a molekulárních charakteristikách jednotlivých nádorů (8, 32).

## Závěr

Nivolumab prokázal svou účinnost v kombinaci s chemoterapií založenou na platinovém derivátu s fluoropyrimidinem v první linii léčby pokročilého neresekabilního a/nebo metastazujícího SCC jícnu u pacientů s expresí PD-L1 TPS  $\geq$  1%. V této indikaci je možné použít také kombinaci nivolumabu s ipilimumabem, která je lépe tolerována a lze ji nabídnout také pacientům nevhodným k léčbě chemoterapií nebo těm, kteří ji odmítají. V kombinaci s chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu a oxaliplatiny prokázal nivolumab v první linii paliativní léčby významné prodloužení OS a PFS také u pacientů s HER2-negativním adenokarcinomem jícnu, GEJ a žaludku s expresí PD-L1 CPS  $\geq$  5. V obou případech se tato léčba stala novým standardem péče. Terapie bývá poměrně dobře tolerována a nežádoucí účinky zvládnutelné. Management imunitně podmíněných nežádoucích účinků je navíc v praxi již dostatečně etablován a lékaři v komplexních onkologických centrech mají s jejich zvládnutím letité zkušenosti. V současnosti máme k dispozici prediktivní faktory vhodné k selekci pacientů, kteří mohou z léčby profitovat. Tyto parametry se mezi jednotlivými indikacemi liší. V případě spinocelulárního karcinomu jícnu je to tedy exprese proteinu PD-L1 na nádorových buňkách (tumor proportion score, TPS)  $\geq$  1%, u adenokarcinomu jícnu, GEJ a žaludku exprese PD-L1 na nádorových elementech (combined positive score, CPS)  $\geq$  5. Zmíněné podmínky splňuje přibližně polovina pacientů se SCC jícnu, respektive 20–60 % pacientů s adenokarcinomem jícnu, GEJ a žaludku.

Práce byla finančně podpořena společností Bristol-Myers Squibb spol. s r. o.

## LITERATURA

1. Wu SG, Xie WH, Zhang ZQ, et al. Surgery Combined with Radiotherapy Improved Survival in Metastatic Esophageal Cancer in a Surveillance Epidemiology and End Results Population-based Study. *Sci Rep.* 2016;6:28280.

2. Li Y, Feng A, Zheng S, et al. Recent Estimates and Predictions of 5-Year Survival in Patients with Gastric Cancer: A Model-Based Period Analysis. *Cancer Control.* 2022;29:10732748221099227.

3. Krejčí D, Pehalová L, Talábová A, et al. Cancer Incidence in the Czech Republic 2018 [online]. [cit. 16-7-2023]. Available from: <https://www.uzis.cz/res/ff/008352/novotvary> 2018. pdf.

4. Uhlenhopp DJ, Then EO, Sunkara T, et al. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors. *Clin J Gastroenterol*. 2020;13(6):1010-1021.
5. Keighley MR. Gastrointestinal cancers in Europe. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18 Suppl 3:7-30.
6. Ajani JA, Lee J, Sano T, et al. Gastric adenocarcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17036.
7. Chau I, Norman AR, Cunningham D, et al. The impact of primary tumour origins in patients with advanced oesophageal, oesophago-gastric junction and gastric adenocarcinoma—individual patient data from 1775 patients in four randomised controlled trials. *Ann Oncol*. 2009;20(5):885-891.
8. Salem ME, Puccini A, Xiu J, et al. Comparative Molecular Analyses of Esophageal Squamous Cell Carcinoma, Esophageal Adenocarcinoma, and Gastric Adenocarcinoma. *Oncologist*. 2018;23(11):1319-1327.
9. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687-697.
10. Van Cutsem E, Bang YJ, Feng-Yi F, et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer*. 2015;18(3):476-484.
11. Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *NEJM*. 2022;386(5):449-462.
12. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10294):27-40.
13. Kato K, Ajani JA, Doki Y, et al. Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) or ipilimumab (IPI) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): 29-month (mo) follow-up from CheckMate 648. *J Clin Oncol*. 2023;41(4\_suppl):290-290.
14. Ferrara R, Pilotto S, Caccese M, et al. Do immune checkpoint inhibitors need new studies methodology? *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 13):S1564-s1580.
15. Grassadonia A, Sperduti I, Vici P, et al. Effect of Gender on the Outcome of Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors for Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Phase III Randomized Clinical Trials. *J Clin Med*. 2018;7(12).
16. Wu Y, Ju Q, Jia K, et al. Correlation between sex and efficacy of immune checkpoint inhibitors (PD-1 and CTLA-4 inhibitors). *Int J Cancer*. 2018;143(1):45-51.
17. Ma J, Yao Y, Tian Y, et al. Advances in sex disparities for cancer immunotherapy: unveiling the dilemma of Yin and Yang. *Biol Sex Differ*. 2022;13(1):58.
18. Bleiberg H, Conroy T, Paillot B, et al. Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. *Eur J Cancer*. 1997;33(8):1216-1220.
19. Lee SJ, Kim S, Kim M, et al. Capecitabine in combination with either cisplatin or weekly paclitaxel as a first-line treatment for metastatic esophageal squamous cell carcinoma: a randomized phase II study. *BMC Cancer*. 2015;15(693).
20. Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(11):1506-1517.
21. Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(10):992-1004.
22. Thorén FB, Anderson H, Strannegård Ö. Late divergence of survival curves in cancer immunotherapy trials: interpretation and implications. *Cancer Immunol Immunother*. 2013;62(10):1547-1551.
23. Derks S, van Laarhoven HWM. Can we do without chemotherapy? A perspective on the combinations nivolumab-chemotherapy and nivolumab-ipilimumab in metastatic gastric and esophageal cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2022;14(17588359221142788).
24. Shitara K, Ajani JA, Moehler M, et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. *Nature*. 2022;603(7903):942-948.
25. Janjigian YY, Shitara K, Moehler MH, et al. Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): 3-year follow-up from CheckMate 649. *J Clin Oncol*. 2023;41(4\_suppl):291-291.
26. Nebot-Bral L, Coutzac C, Kannouche PL, et al. Why is immunotherapy effective (or not) in patients with MSI/MMRD tumors? *Bull Cancer*. 2019;106(2):105-113.
27. Bristol Myers Squibb. Bristol Myers Squibb Receives European Commission Approval for Opdivo (nivolumab) + Chemotherapy for Patients with HER2 Negative, Advanced or Metastatic Gastric, Gastroesophageal Junction or Esophageal Adenocarcinoma [online]. [cit. 20-8-2023]. Available from: <https://news.bms.com/news/details/2021/Bristol-Myers-Squibb-Receives-European-Commission-Approval-for-Opdivo-nivolumab--Chemotherapy-for-Patients-with-HER2-Negative-Advanced-or-Metastatic-Gastric-Gastroesophageal-Junction-or-Esophageal-Adenocarcinoma/default.aspx>
28. Fassan M, Brignola S, Pennelli G, et al. PD-L1 expression in gastroesophageal dysplastic lesions. *Virchows Arch*. 2020;477(1):151-156.
29. Hagi T, Kurokawa Y, Kawabata R, et al. Multicentre biomarker cohort study on the efficacy of nivolumab treatment for gastric cancer. *Br J Cancer*. 2020;123(6):965-972.
30. Lei M, Siemers NO, Pandya D, et al. Analyses of PD-L1 and Inflammatory Gene Expression Association with Efficacy of Nivolumab ± Ipilimumab in Gastric Cancer/Gastroesophageal Junction Cancer. *Clin Cancer Res*. 2021;27(14):3926-3935.
31. Lebbé C, Meyer N, Mortier L, et al. Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(11):867-875.
32. Huang T-X, Fu L. The immune landscape of esophageal cancer. *Cancer Commun*. 2019;39(1):79.

# Dlouhodobá léčebná odpověď na léčbu nivolumabem a chemoterapií u pacientů s adenokarcinodem žaludku a gastroezofageální junkce

**Peter Grell**

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav v Brně

Imunoterapie checkpoint inhibitory se poprvé dostala do klinické praxe v roce 2011 a postupně se rozrůstá spektrum typů nádorů, u kterých našla své uplatnění. Od 1. 8. 2023 je v České republice schválena úhrada nivolumabu v kombinaci s chemoterapií i pro HER2-negativní lokálně pokročilý neresekovatelný nebo metastatický adenokarcinom jícnu, gastroezofageální junkce a žaludku s expresí PD-L1 hodnocenou jako CPS (kombinované pozitivní skóre) větší nebo rovným 5. V této indikaci spolu v kombinaci s chemoterapií signifikantně a klinicky významně prodloužil celkové přežití pacientů. Zde prezentujeme kazuistiku dvou pacientů, kteří jako jedni z prvních zahájili tuto léčbu v Masarykově onkologickém ústavu. Oba pacienti léčbu tolerovali výborně a dosáhli ještě lepších výsledků léčby než v registrační studii. V článku se diskutují potenciální faktory, které mohly přispět k efektivitě této léčebné kombinace. Nivolumab se tak stává lékem, který u vybraných pacientů prodlužuje přežití nad jeden rok. Spolu s dalšími léky, které se pravděpodobně brzo také dostanou do klinické praxe (například protilátka proti Claudin 18.2), tak rozšiřují spektrum léčebných možností u tohoto agresivního typu onemocnění.

**Klíčová slova:** karcinom jícnu, karcinom gastroezofageální junkce, karcinom žaludku, imunoterapie, nivolumab, kazuistika.

## Long-term therapeutic response to treatment with nivolumab and chemotherapy in patients with adenocarcinoma of the stomach and gastro-oesophageal junction

Immunotherapy with checkpoint inhibitors was first introduced in the clinical practice in 2011, and the spectrum of tumour types in which it can be used has been gradually expanding. Since 1st August 2023, nivolumab in combination with chemotherapy has been approved in the Czech Republic also for HER2-negative, locally advanced, unresectable or metastatic adenocarcinoma of the oesophagus, gastro-oesophageal junction, and stomach, with PD-L1 expression assessed as a CPS (combined positive score) greater than or equal to 5. In this indication and in combination with chemotherapy, the drug substantially and clinically significantly prolonged the overall survival of patients. We present case reports of two patients who were among the first to start this treatment at the Masaryk Memorial Cancer Institute. Both patients tolerated the treatment very well and achieved even better treatment results than in the registration study. The article discusses potential factors that may have contributed to the efficacy of this therapeutic combination. Nivolumab is thus becoming a drug that, in selected patients, extends survival beyond one year. Along with other drugs that are also likely to enter the clinical practice soon (e.g., the anti-Claudin 18.2 antibody), this expands the range of treatment options for this aggressive type of disease.

**Key words:** oesophageal carcinoma, gastro-oesophageal junction carcinoma, gastric carcinoma, immunotherapy, nivolumab, case report.

## Úvod

Incidence nádorů žaludku má v České republice naštěstí dlouhodobě klesající trend (dáno především výrazným poklesem inciden-

ce distálních nádorů žaludku v posledních dekádách, hlavně z důvodu dietních změn, lepšího zpracování a uchovávání potravin a eradikaci *H. pylori*). V ČR byl karcinom ža-

ludku v roce 2021 diagnostikován u 1 269 lidí (incidence 12,1 na 100 000 osob) (1). Toto onemocnění je 12. nejčastějším nádorem, u mužů je na 10. a u žen 14. místě. Mortalita v roce 2021

MUDr. Peter Grell, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav v Brně  
grell@mou.cz

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2023;37(3):125-129

Článek přijat redakcí: 8. 9. 2023

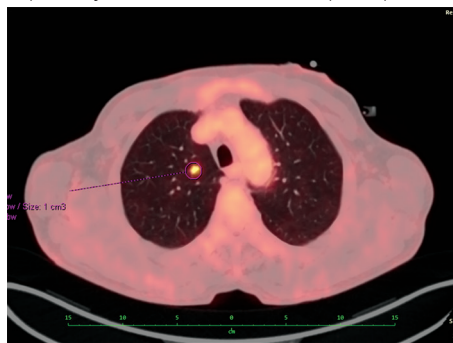
Článek přijat k publikaci: 22. 9. 2023

dosahovala 973 osob (9,3 úmrtí na 100 000 osob), je to 6. nejčastější příčina úmrtí na nádory. Převažuje výskyt u mužů v poměru přibližně 1,6 : 1. Medián věku v čase diagnózy je 71 let. Nádor žaludku bývá většinou diagnostikován až v pokročilém stadiu, v roce 2021 bylo metastatické onemocnění nově zjištěno u více než 40 % pacientů. Za poslední dvě dekády se zvýšilo zastoupení časných stadií, ale v posledních letech tento poměr stagnuje. Pacienti s metastatickým onemocněním mají výrazně špatnou prognózu a 5 let se dožívá pouze 4 % pacientů. Paliativní chemoterapie jednoznačně prodlužuje celkové přežití (overall survival, OS) a zlepšuje kvalitu života. Základem léčby jsou režimy postavené na platinovém derivátu a fluoropyrimidinu, nejčastěji režim FOLFOX nebo CAPOX. V dalších liniích se používá irinotekan nebo paklitaxel. Po dlouhou dobu (první výsledky studie ToGA byly publikovány v roce 2009) byl trastuzumab jedinou biologickou léčbou, která přinesla benefit v rámci 1. linie léčby (2). Nicméně pouze 10–30 % pacientů je HER2 pozitivních (častěji jsou to pacienti s nádory gastroezofageální junkce a intestinálním typem) (3). V roce 2020 byly publikovány první výsledky studie CheckMate 649, ve které přidání nivolumabu k chemoterapii 1. linie (FOLFOX neb CAPOX) signifikantně prodloužilo celkové přežití u pacientů s adenokarcinomy jícnu, GEJ a žaludku s PD-L1 pozitivitou hodnocenou jako kombinované pozitivní skóre (CPS) větším nebo rovným 5 (4). Od 1. 8. 2023 má tato indikace úhradu i v České republice. V MOÚ tuto léčbu zahájilo doposud 24 pacientů. Zde přinášíme 2 kazuistiky pacientů, kteří zahájili léčbu mezi prvními.

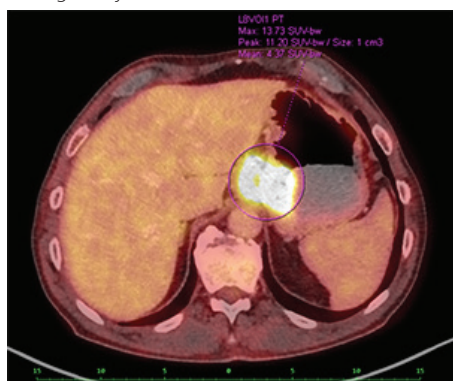
### Kazuistika č. 1

Prvním pacientem byl muž narozený v roce 1950. Pacient měl v anamnéze karcinom céka z roku 1996 (III. klinické stadium, po resekci a adjuvantní chemoterapii), který byl v kompletní remisi. V březnu 2022 mu byl zjištěn karcinom gastroezofageální junkce. Pacient anamnesticky udával asi 2 měsíce zhoršující se polykání, zvládal pouze kašovitou stravu. Zhubl přibližně 10 kg za poslední 2 měsíce. Kromě onkologických diagnóz byl pouze po náhradě kyčelních kloubů bilaterálně. Pacient byl bývalý kuřák a 20 let již nekuřil, alkohol

**Obr. 1.** Vstupní PET/CT vyšetření u pacienta č. 1. Je patrná jedna ze dvou metastáz v pravé plicí



**Obr. 2.** Vstupní PET/CT vyšetření u pacienta č. 1. Je zachycena nádorová infiltrace v oblasti gastroezofageální junkce



užíval zcela příležitostně. Výkonnostní stav v době diagnózy byl 0 dle ECOG. Dle gastroscopie byla těsně nad kardií patrná tumorózní stenóza jícnu po celém obvodu s ulcerací, hodnoceno jako Siewert typ II. Histologicky se jednalo o dobře diferencovaný adenokarcinom, se strukturami v nepravidelných tubulech a kribriformním uspořádáním, invaze byla přítomná v celém rozsahu i mezi hladkou svalovinou. Barvení prokázalo intraluminální mukoprodukcii. Imunohistochemicky byly nádorové buňky pozitivní CK 8 + 18, zcela negativní byla exprese p53 i p63, proliferace hodnocená expresí Ki-67 byla vysoká 90 %. Bylo doplněno prediktivní vyšetření, které prokázalo, že se jedná o HER2 negativní tumor (imunohistochemie dosahuje hodnoty 0), mismatch repair (MMR) proteiny byly bez absence, tedy jednalo se o MMR proficientní tumor. Exprese PD-L1 dosahovala skóre CPS 25, exprese na nádorových buňkách dosahovala 20 %, to znamená, že hodnocení PD-L1 TPS bylo 20 %. Vstupní PET/CT prokázalo vysokou aktivitu a infiltraci v oblasti GEJ, dále byla patrná lymfadenopatie mediastinálně a 2 metastatická ložiska v pravé plicí. Z nádorových markerů byla zjištěna elevace CEA

**Obr. 3.** Přešetření po 9 měsících léčby. Došlo ke kompletní regresi plicních metastáz



**Obr. 4.** Přešetření po 9 měsících léčby. Dochází k regresi infiltrace gastroezofageální junkce. Zachycena část stentu zavedeného v jícnu



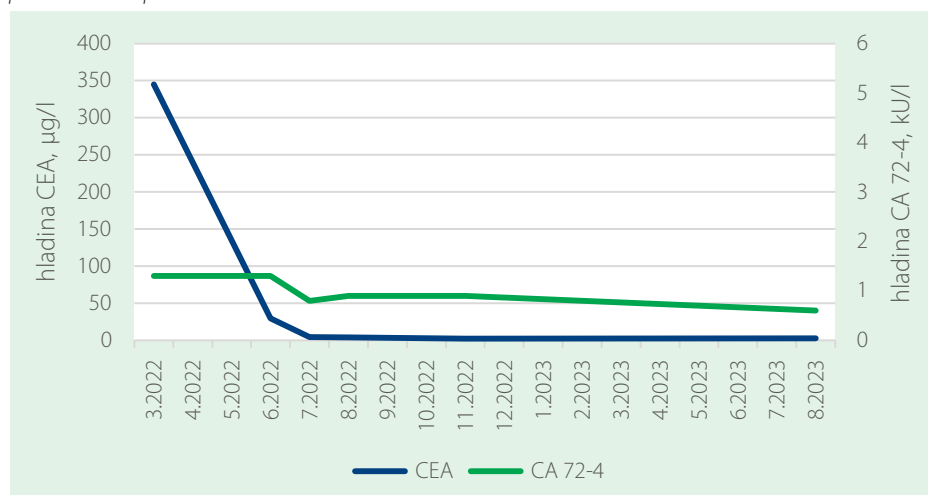
(344,9 µg/l), další markery jako CA 72-4, CA 19-9 nebo CA 125 byly negativní. Pacient byl prezentován na multidisciplinárním týmu pro léčbu gastrointestinálních malignit a vzhledem k metastatickému onemocnění byla indikována systémová terapie. Pacient následně v dubnu 2022 zahájil paliativní chemoterapii režimem modifikovaný FOLFOX6. Vzhledem k pozitivitě PD-L1 byla podána žádost na pojišťovnu ke schválení úhrady pro nivolumab. Druhý cyklus byl podán ještě v režimu samotné chemoterapie. Vzhledem k trvajícím polykacím potížím byl pacientovi zaveden jícnový stent, výkon proběhl bez komplikací, s výrazným klinickým efektem. Pojišťovna do 2 týdnů schválila úhradu nivolumabu, proto od 3. cyklu pacient zahájil léčbu chemoimunoterapií mFOLFOX6 + nivolumab. Léčba byla zvládnuta výborně, v podstatě bez jakýchkoliv nežádoucích účinků. Na prvním přešetření po 3 měsících byla zjištěna parciální regrese plicních metastáz, dále regrese mediastinální lymfadenopatie a také regrese nádorové infiltrace GEJ. Laboratorně je patrný postupný pokles hladiny CEA (Graf 1). Během léčby došlo k očekávané postupně progredující periferní neuropatii na stupeň 2, proto byla postupně

redukována dávka oxaliplatinu a od 14. cyklu pacient pokračoval v terapii pouze fluorouracilem a nivolumabem. Další CT restaging po 6 měsících prokázal kompletní regresi plicních metastáz a laboratorně došlo k normalizaci CEA. Další CT po 9 měsících potvrdilo kompletní odpověď na plicích a mírné zesílení stěny jícnu nad stentem, kde ale byla histologicky prokázána pouze fibrózní tkáň. Pacient nadále zvládal léčbu bez komplikací, polyká bez potíží, přibral během léčby 11 kg a kvalita života je výborná. Léčba dále probíhá, aktuálně již 17. měsícem. Tedy čas přežití bez progresu onemocnění bude u pacienta více než 17 měsíců.

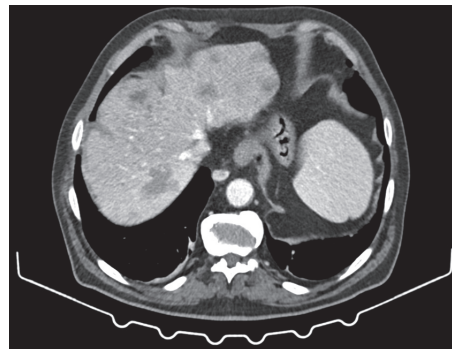
## Kazuistika č. 2

Druhým pacientem byl opět muž, rok narození 1949. V únoru 2022 mu byl zjištěn karcinom žaludku. Manifestoval se iniciálně melénou a na gastrokopickém vyšetření byla zjištěna tumorózní infiltrace v oblasti těla žaludku. Je třeba zmínit, že pacient byl po resekci žaludku Billroth II v roce 1977 pro vředovou chorobu žaludku. K dalším jeho komorbiditám patří diabetes mellitus 2. typu na terapii perorálními antidiabetiky. Dále byl po prodělané plicní embolii v roce 2014 a byl léčen s arteriální hypertenzí. Pacient byl nekuřák, alkohol neužíval. Jinak byl pacient v dobrém celkovém stavu, ECOG PS 0, byl bez bolestí, bez polykacích potíží, nehubl. Histologicky z biopsie v okolí vředu bylo zjištěno, že se jednalo o infiltraci tubulárním adenokarcinodem G2. Imunohistochemicky byla difuzně přítomná zvýšená exprese p53 a proliferace hodnocená expresí Ki67 byla 80%. Tumor byl HER2 negativní (imunohistochemie dosahovala hodnoty 0), ostatní prediktory nebylo možné vyšetřit pro nedostatečné zastoupení nádorových buněk ve vzorku. Stagingové vyšetření u pacienta prokázalo rozsáhlé bilobární metastatické postižení jater, lymfadenopatii v okolí žaludku a pankreatu a ojediněle drobné nodularity ve středním laloku pravé plíce. Laboratorně byla přítomna elevace CEA (175 µg/l), CA 19-9 (118 962 kU/l) i CA 72-4 (33 kU/l). Vzhledem k nedostatečné buněčnosti bioptického materiálu byla provedena rebiopsie z oblasti jaterních metastáz. V metastáze adenokarcinomu byly nalezeny proficientní MMR proteiny, PD-L1 pozitivita dosahovala hodnotu CPS 5 (TPS bylo hodnoceno 0%),

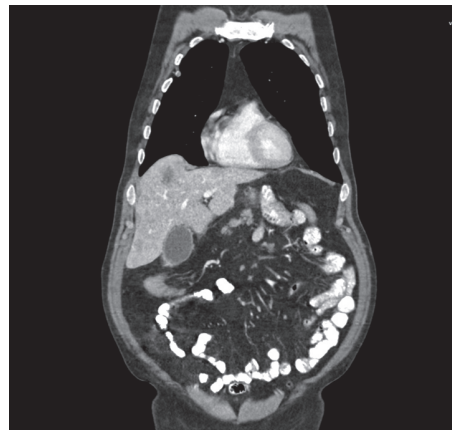
**Graf 1.** Vývoj hladiny nádorových markerů u pacienta č. 1. Během prvních měsíců bylo dosaženo normalizace hladiny CEA (karcoembryonální antigen), která nadále zůstává v normě. Hladina CA 72-4 byla po celou dobu pod referenčními hodnotami



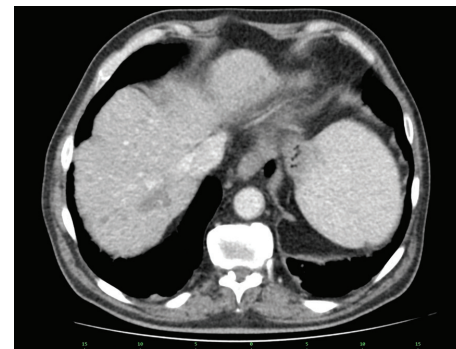
**Obr. 5.** Vstupní CT vyšetření u pacienta č. 2. Je přítomna mnohočetná nádorová diseminace do jater



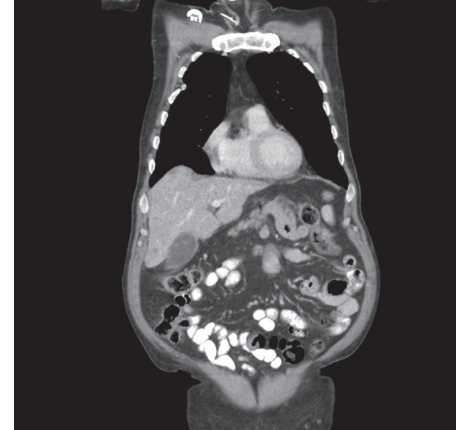
**Obr. 6.** Vstupní CT vyšetření u pacienta č. 2. Je přítomna mnohočetná nádorová diseminace do jater



**Obr. 7.** CT přeshetření po 6 měsících léčby u pacienta č. 2. Je přítomna početní a velikostní regrese jaterních metastáz



**Obr. 8.** CT přeshetření po 6 měsících léčby. Je přítomna početní a velikostní regrese jaterních metastáz



tumor byl pomocí in situ hybridizace negativní pro virus Epstein-Barrové. Pacient vzhledem k nálezům metastatického karcinomu žaludku zahájil systémovou léčbu. Byl zvolen režim modifikovaný FOLFOX6. Pro pozitivitu PD-L1 bylo žádáno o schválení úhrady nivolumabu. Opět do 2 týdnů bylo obdrženo kladné vyjádření a pacient byl od 3. cyklu léčen che-

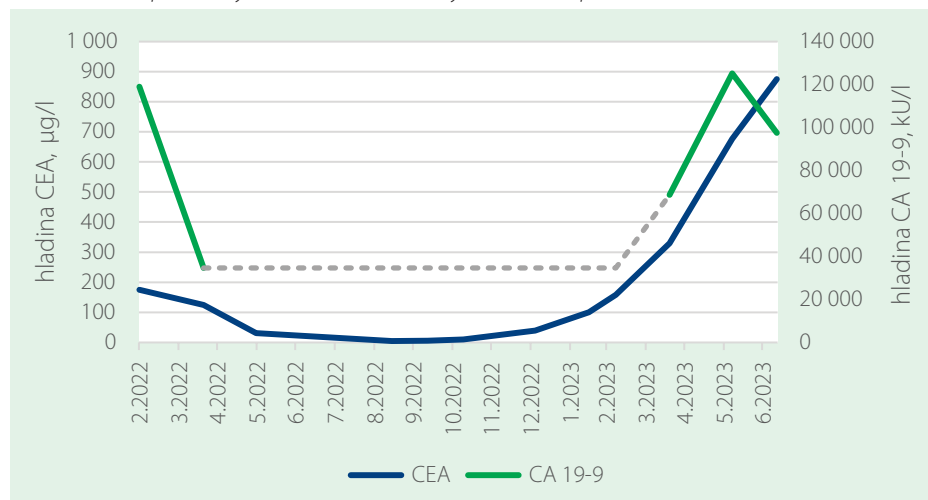
moimunoterapií (pro zajímavost, oba pacienti zahájili chemoimunoterapii ve stejný den a na stejném pokoji). První restaging onemocnění prokázalo stacionární uzliny v okolí žaludku a regresi velikosti i počtu jaterních metastáz. Klesaly všechny nádorové markery. Pacient zvládal léčbu dobře, laboratorně se objevila neutropenie a trombocytopenie G1 a došlo

k rozvoji periferní neuropatie 2. stupně, proto byla od 8. cyklu redukována dávka oxaliplatinu postupně až o 50 % a od 14. cyklu byla úplně vysazena. Po 6 měsících byla na CT zjištěna další regrese velikosti jaterních metastáz. Po 9 měsících byla přítomna stabilizace onemocnění. V následujících měsících se ale začala zvedat hladina CEA (viz Graf 2). Po 13 měsících léčby byla na CT zjištěna progresse jaterních metastáz a lymfadenopatie v okolí žaludku. Pacient následně zahájil 2. linii léčby režimem FOLFIRI pro dobrý celkový stav. Nicméně po 6 cyklech byla opět zjištěna progresse v oblasti jater. Proto byla zahájena 3. linie léčby režimem paklitaxel. Po dalších 2 měsících došlo ke klinickému zhoršení stavu pacienta, a proto byla ukončena onkologická terapie a byla indikována symptomatická léčba.

## Diskuze

Zde prezentujeme kazuistiky dvou pacientů, kteří jako jedni z prvních v MOÚ byli léčeni v první linii léčby kombinací chemoimunoterapie nivolumabem a mFOLFOX6. Jedná se o léčbu, která již má úhradu ze zdravotního pojištění, ale v době zahájení terapie u našich pacientů bylo nutné žádat pojišťovnu o schválení úhrady, která byla relativně rychle schválena u obou pacientů. Studie CheckMate 649, na základě které vznikla úhrada, jednoznačně prokázala přínos nivolumabu v kombinaci s chemoterapií u pacientů s HER2-negativním lokálně pokročilým neresekovatelným nebo metastatickým adenokarcinomem jícnu, GEJ nebo žaludku s expresí PD-L1 se skóre CPS větším nebo rovným 5 (5). Nivolumab v této studii u pacientů s CPS 5 a více signifikantně prodloužil medián celkového přežití z 11,1 měsíce na 14,4 měsíce (poměr rizik – HR 0,70; 95% konfidenční interval 0,61–0,81). Signifikantně bylo prodlouženo i přežití bez progresse onemocnění (PFS) z 6,1 na 8,1 měsíce (HR 0,70; 95% CI 0,60–0,81). Podobně byla vyšší i míra odpovědi na léčbu v rameni s nivolumabem (60% proti 45%). Vyšší byl výskyt toxicity 3. a 4. stupně v případě léčby s nivolumabem (60% oproti 45%) a podobně u více pacientů bylo nutno léčbu předčasně ukončit (45% oproti 26%). Je potřeba zmínit, že cut-off exprese PD-L1 ve vztahu k primárnímu cíli byl ve studii CheckMate 649 stanoven na úrovni CPS 5 a více, a to dodatkem v průběhu studie.

**Graf 2.** Vývoj hladiny nádorových markerů u pacienta č. 2. Iniciálně dochází k poklesu hladiny CEA i CA 19-9. Po 9 měsících léčby se objevila postupná elevace CEA, v té době provedené CT ještě neprokázalo progresi onemocnění. Ta zjištěna až při dalším restagingu. S iniciální regresí a následnou progresí onemocnění korelovala i hladina CA 19-9. Přerušovanou linií je naznačena hladina CA 19-9, která se v té době nestanovovala, protože dynamika onemocnění byla sledovaná pouze markerem CEA



Zařazování byli ale všichni pacienti bez ohledu na expresi PD-L1 a pacienti s expresí CPS 5 a více tvořili přibližně 60% všech zařazených pacientů.

Oba naši pacienti dosáhli lepších výsledků, než byl medián v této studii. První pacient ještě nedosáhl progresse onemocnění a je léčen již 17. měsícem, druhý pacient dosáhl PFS 13 měsíců. Faktorem, který by mohl vysvětlovat lepší výsledky našich pacientů, je typ nádoru dle Laurenovy klasifikace – pacienti s intestinálním typem nádoru dosahovali v pilotní studii delšího OS než pacienti s difúzním nádorem, i když v obou skupinách byly výsledky signifikantně lepší ve prospěch ramene s nivolumabem. Dále k lepším výsledkům terapie mohla pravděpodobně přispět i dobrá tolerance terapie ze strany obou pacientů, ani jeden pacient neměl (zatím) výraznou a významnou toxicitu.

Lepších výsledků léčby dosáhl první pacient. Je několik faktorů, které na to mohly mít vliv. Jedním z nich je míra exprese PD-L1. Z analýzy studie CheckMate 649, která se zaměřila na hodnocení efektu terapie dle exprese PD-L1, je zřejmé, že delšího mediánu celkového přežití dosahují pacienti s vyšším skóre CPS PD-L1. V případě PD-L1 nad a rovné 5 je rozdíl 14,4 oproti 11,1 měsícům (HR 0,69; 95% CI 0,60–0,79) a u PD-L1 CPS nad a rovné 10 je rozdíl největší – 15,0 oproti 10,9 měsícům (HR 0,66; 95% CI 0,56–0,77). Naopak v případě nižšího PD-L1 CPS je tento rozdíl

minimální, a proto nivolumab získal schválení pouze u populace pacientů s CPS nad a rovné 5. Přímý úměrný vztah exprese PD-L1 k přežití potvrzují i naši pacienti, u kterých byl rozdíl v expresi PD-L1 CPS 25 oproti 5. Na druhé straně míra odpovědi na léčbu (ORR) nebyla ve studii až tak jednoznačně závislá na expresi PD-L1 a u všech pacientů byla vyšší v rameni s nivolumabem. Dalším faktorem, který má vliv na efekt terapie nivolumabem, je míra exprese PD-L1 na nádorových buňkách, tedy hodnocení PD-L1 TPS. Pacienti s expresí PD-L1 na 1 nebo více procentech nádorových buněk dosahovali delšího přežití. V případě našich pacientů byla tato exprese u prvního pacienta 20% a u druhého 0%. Naopak, v čem se naše výsledky liší od studie CheckMate 649, je fakt, že větší přínos z terapie nivolumabem mají pacienti s primárním nádorem v oblasti žaludku než pacienti s adenokarcinomy GEJ nebo jícnu.

Můžeme říci, na základě našich výsledků (s vědomím, že se jedná pouze o kazuistiky), ale i na základě výsledků registrační studie, že přidání nivolumabu přináší signifikantní benefit pacientům s expresí PD-L1 CPS 5 a více. Tato populace pacientů, pokud bereme v potaz i 10–20% HER2 pozitivních nádorů, tvoří cca 50% ze všech pacientů s pokročilým (neresekovatelným nebo metastatickým) adenokarcinomem jícnu, GEJ a žaludku. Pravděpodobně i u HER2 pozitivních pacientů (alespoň části) bude vhodné

v budoucnu léčbu kombinovat s checkpoint inhibitory, protože se již objevují první data o efektivitě této kombinace, nicméně je potřeba počkat na definitivní data (6). Je potřeba zkoumat, proč u druhé poloviny pacientů, tedy ve skupině PD-L1 negativních, tato léčba nefunguje a zda je možné v této skupině najít určitou podskupinu precizněji definovaných pacientů, kteří by mohli mít i přesto přínos z terapie checkpoint inhibitory (lepší výsledky přidání navíc ipilimumabu do kombinace nebo budou odpovídat pacienti, jejichž tumory mají vysokou mutační nálož?). Dále je potřeba hledat další prediktory efektivity terapie checkpoint inhibitory. Expres PD-L1 není úplně ideálním markerem pro diskriminace k použití checkpoint inhibitorů. Expres je zatížena jednak prostorovou a časovou heterogenitou, (ne)shodou mezi jednotlivými na trhu dostupnými esejemi s různými protilátkami, a nakonec i subjektivní stránkou při hodnocení míry exprese (7, 8, 9). Naopak významným prediktorem efektivity checkpoint inhibitorů je defice mismatch repair proteinů nebo mikrosatelitní nestabilita. Všichni tito pacienti by vzhledem

k výraznému a často dlouhodobému efektu měli být léčeni imunoterapií, a to co nejdříve. Jako slibný prediktor efektivity se jeví i vyšší mutační nálož (TMB). Ve studii CheckMate 649 pacienti s PD-L1 pozitivitou, kteří měli vysokou mutační nálož (definováno jako TMB více než 199 mutací na exom, co přibližně odpovídá 10 mutacím na megabázi), dosahovali mediánu celkového přežití více než 24 měsíců (10). Nevýhodou je, že se jedná o poměrně malou skupinu pacientů (ve studii CheckMate 649 je to 8 % pacientů), vyšetření TMB není zatím rutinně prováděno v běžné klinické praxi a také se vedou diskuze o tom, jaký je ideální cut-off pro určení nádorů s vysokou mutační náloží.

V posledních letech se objevují další nové potenciální terapeutické cíle u nádoru žaludku a GEJ, jako je claudin-18 izoforma 2 (CLND18.2) (11, 12) a izoforma IIb receptoru 2 fibroblastového růstového faktoru (FGFR2b) (13). Monoklonální protilátky proti těmto cílům v kombinaci s chemoterapií již přinesly slibné výsledky (u CLND18.2 i ve studii fáze 3) (11, 12) a pravděpodobně budou brzo součástí běžné klinické praxe. Studie, které

kombinují tyto protilátky s nivolumabem, již nabírají pacienty a bude jistě zajímavé sledovat, jaké výsledky přinesou. I díky tomu jsme momentálně svědky nové éry v léčbě pokročilých adenokarcinomů jícnu, GEJ a žaludku, kdy kromě chemoterapie máme k dispozici imunoterapii checkpoint inhibitory, anti-HER2 terapii, anti-VEGFR terapii a další potenciální léčebné metody jsou na obzoru (anti-CLND18.2 a anti-FGFR2 protilátky, konjugáty protilátek a cytostatik, protinádorové vakcíny, CART-T terapie a další).

## Závěr

Léčba nivolumabem v kombinaci s chemoterapií v první linii má jednoznačný přínos u pacientů s HER2-negativním neresekovatelným nebo metastatickým adenokarcinomem jícnu, GEJ a žaludku s PD-L1 pozitivitou CPS 5 a více. Léčba je většinou dobře tolerována. Na základě podrobnější charakteristiky tumoru je možné vyselektovat skupinu pacientů, kteří budou mít z této terapie výrazný profit.

*Práce byla finančně podpořena společností Bristol-Myers Squibb spol. s r. o.*

## LITERATURA

- Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [Internet]. Brno: Masarykova univerzita; 2005. [cit. 2022-6-10]. Available from: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0
- Rajagopal I, Niveditha SR, Sahadev R, et al. HER2 Expression in Gastric and Gastro-esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinomas. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(3):EC06-10.
- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9742):687-97.
- Moehler M, Shitara K, Garrido M, et al. Nivolumab plus chemotherapy vs chemo as first-line treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma: First results of the CheckMate 649 study. *ESMO Virtual Congress 2020. Abstract LBA6\_PR.*
- Shitara K, Ajani JA, Moehler M, et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. Na-

- ture. 2022;603(7903):942-948.
- Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature.* 2021;600(7890):727-730.
- Yeong J, Lum HYJ, Teo CB, et al. Choice of PD-L1 immunohistochemistry assay influences clinical eligibility for gastric cancer immunotherapy. *Gastric Cancer.* 2022;25(4):741-750. doi: 10.1007/s10120-022-01301-0.
- Maule JG, Clinton LK, Graf RP, et al. Comparison of PD-L1 tumor cell expression with 22C3, 28-8, and SP142 IHC assays across multiple tumor types. *J Immunother Cancer.* 2022;10(10):e005573.
- Kim SW, Jeong G, Ryu MH, Park YS. Comparison of PD-L1 immunohistochemical assays in advanced gastric adenocarcinomas using endoscopic biopsy and paired resected specimens. *Pathology.* 2021;53(5):586-594.
- Lei M, Janjigian YY, Ajani JA, et al. CT023 - Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophage-

- al junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): CheckMate 649 biomarker analyses. Presented at: AACR Annual Meeting 2022; April 8-13, 2022; New Orleans, Cancer Res. 2022;82 (12\_Supplement):CT023.
- Shah MA, Shitara K, Ajani JA, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Nat Med.* 2023;29(8):2133-2141.
- Shitara K, Lordick F, Bang YJ, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;401(10389):1655-1668.
- Wainberg ZA, Enzinger PC, Kang YK, et al. Bemarituzumab in patients with FGFR2b-selected gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2022;23(11):1430-1440. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00603-9.

Pacienti jsou smyslem  
všeho, co děláme.  
Inspirují nás.  
Motivují nás.

Bojujeme s nádorovými  
onemocněními

**Bristol Myers Squibb je globální  
biofarmaceutická společnost. Naším posláním  
je objevovat, vyvíjet a dodávat moderní léky,  
které pomáhají pacientům zvítězit nad  
nádorovými onemocněními.**

Náš závazek vyvíjet inovativní léky je tak silný jako  
vůle pacientů bojovat proti závažným onemocněním.  
Nakonec bude náš úspěch měřen jedinou věcí:  
jak úspěšně dokážeme změnit  
životy pacientů.

NO-CZ-220009

## ZKRÁCENÉ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

**Název přípravku:** OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Složení:** Nivolumabum 10 mg v 1 ml koncentrátu. **Indikace\*:** **Melanom:** v monoterapii/ kombinaci s ipilimumabem u pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let. **Adjuvantní léčba melanomu:** monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých a dospívajících ve věku od 12 let s melanomem stadia IIB nebo IIC nebo s melanomem s postižením lymfatických uzlin nebo metastázami po kompletní resekci. **Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC):** monoterapie lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC po předchozí chemoterapii u dospělých; v kombinaci s ipilimumabem a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny v první linii u dospělých bez EGFR nebo ALK. **Neoadjuvantní léčba NSCLC:** v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k neoadjuvantní léčbě dospělých s resekovatelným NSCLC s vysokým rizikem recidivy, jejichž nádory mají expresi PD L1  $\geq 1\%$ . **Maligní mezoteliom pleury (MPM):** v kombinaci s ipilimumabem k léčbě neresekovatelného MPM u nepředléčených dospělých. **Renální karcinom (RCC):** monoterapie pokročilého RCC po předchozí terapii u dospělých; v kombinaci s ipilimumabem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých se středním nebo vysokým rizikem; v kombinaci s kabozantinibem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých. **Klasický Hodgkinův lymfom (cHL):** monoterapie recidivujícího nebo rezistentního cHL po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) a léčbě brentuximab vedotinem. **Skvamózní karcinom hlavy a krku (SCCHN):** monoterapie rekurentního nebo metastazujícího SCCHN progredujícího při nebo po léčbě platinovými deriváty u dospělých. **Kolorektální karcinom s fenotypem dMMR/MSI-H (dMMR/MSI-H CRC):** v kombinaci s ipilimumabem terapie dMMR/MSI-H CRC po kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu u dospělých. **Uroteliální karcinom (UC):** monoterapie lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího UC u dospělých po selhání léčby platinovými deriváty. **Adjuvantní léčba uroteliálního karcinomu:** monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s uroteliálním karcinomem postihujícím svalovinu (MIUC) s expresí PD-L1 na nádorových buňkách  $\geq 1\%$ . **Skvamózní karcinom jícnu (ESCC):** monoterapie neresekovatelného pokročilého, rekurentního nebo metastazujícího ESCC u dospělých po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu a platiny, v kombinaci s ipilimumabem nebo chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny k léčbě v první linii u dospělých s neresekovatelným pokročilým, rekurentním nebo metastazujícím ESCC s expresí PD-L1 na nádorových buňkách  $\geq 1\%$ . **Adjuvantní léčba karcinomu jícnu nebo gastroezofageální junkce (EC nebo GEJC):** monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s EC nebo GEJC po předchozí neoadjuvantní chemoradioterapii. **Adenokarcinom žaludku, gastroezofageální junkce (GEJ) nebo jícnu:** v kombinaci s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny k léčbě v první linii u dospělých s HER2-negativním pokročilým nebo metastazujícím adenokarcinomem žaludku, GEJ nebo jícnu, jejichž nádory exprimují PD L1 s kombinovaným pozitivním skóre (CPS)  $\geq 5$ . **Dávkování a způsob podání\*:** **Monoterapie:** buď 240 mg i. v. infuzí (30 min) každé 2 týdny (všechny indikace) nebo 480 mg i. v. infuzí (60 min) každé 4 týdny (pouze indikace melanom, renální karcinom a MIUC), u adjuvantní léčby melanomu 480 mg i. v. infuzí (30 min) každé 4 týdny, u adjuvantní léčby EC nebo GEJC 240 mg i. v. infuzí (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg i. v. infuzí (30 min) každé 4 týdny po dobu prvních 16 týdnů a následně 480 mg i. v. infuzí (30 min) každé 4 týdny. Zvláštnosti dávkování u dospívajících viz SmPC. **Kombinace s ipilimumabem:** **Melanom:** 1 mg/kg nivolumabu i. v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 3 mg/kg i. v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i. v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg každé (60 min) 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg) resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. Zvláštnosti dávkování u dospívajících viz SmPC. **MPM:** 360 mg nivolumabu i. v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s ipilimumabem 1 mg/kg i. v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů. **RCC:** 3 mg/kg nivolumabu i. v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i. v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i. v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg každé (60 min) 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg) resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **dMMR/MSI-H CRC:** 3 mg/kg nivolumabu i. v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i. v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i. v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny. **ESCC:** 3 mg/kg nivolumabu každé 2 týdny, resp. 360 mg nivolumabu každé 3 týdny i. v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i. v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů. **Kombinace s kabozantinibem:** **RCC:** 240 mg nivolumabu i. v. infuzí (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg nivolumabu i. v. infuzí (60 min) každé 4 týdny s kabozantinibem 40 mg perorálně každý den. **Kombinace s ipilimumabem a chemoterapií:** **NSCLC:** 360 mg nivolumabu i. v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s ipilimumabem 1 mg/kg i. v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny každé 3 týdny. **Kombinace s chemoterapií:** **Neoadjuvantní léčba NSCLC:** 360 mg nivolumabu i. v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s chemoterapií na bázi platiny ve 3 cyklech. **ESCC:** 240 mg každé 2 týdny nebo 480 mg každé 4 týdny i. v. infuzí (30 min) s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny. **Adenokarcinom žaludku, GEJ nebo jícnu:** 360 mg nivolumabu i. v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny nebo 240 mg nivolumabu i. v. infuzí (30 min) každé 2 týdny s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny. Léčba vždy pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší, u adjuvantní léčby po dobu max. 12 měsíců a u léčby NSCLC v kombinaci, MPM v kombinaci, adenokarcinomu žaludku, GEJ nebo jícnu v kombinaci a RCC v kombinaci s kabozantinibem po dobu max. 24 měsíců. Léčba kabozantinibem pokračuje do progresu nebo nepříjemné toxicity. Další podrobnosti dávkování viz SmPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Nivolumab je spojen s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Pacienti mají být průběžně sledováni (min. 5 měsíců po poslední dávce). Podle závažnosti NÚ se nivolumab vysadí a podají se kortikosteroidy. Po zlepšení se dávka kortikosteroidů snižuje postupně po dobu min. 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo život ohrožujících imunitně podmíněných NÚ musí být nivolumab trvale vysazen. U pacientů s výchozím ECOG  $\geq 2$ , s aktivními mozgovými metastázami, autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním onemocněním a u pacientů, kteří již užívali systémová imunosupresiva, je třeba přípravek používat jen s opatrností. **Interakce:** Nivolumab je humánní monoklonální protilátka, která není metabolizována cytochromem P450 (CYP) ani jinými enzymy metabolizujícími léky. Je třeba se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv na počátku a před zahájením léčby. Lze je nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a fertilitním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Není známo, zda se nivolumab vylučuje do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky\*:** **Velmi časté:** infekce horních cest dýchacích, lymfopenie, anemie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, dyspnoe, kašel, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, zácpa, vyrážka, pruritus, únava, pyrexie, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, kreatininu, lipázy, amylázy, a dále také hyponatremie, hypoalbuminemie, hyperkalemie, hypokalcemie, hypomagnezemie, hypokalemie a hyperkalcemie; *u kombinace s ipilimumabem (s chemoterapií nebo bez ní)* dále i hypotyreóza, hypoglykemie, bolest hlavy, závrať, artralgie, muskuloskeletální bolest, edém a zvýšení celkového bilirubinu; *u kombinace s chemoterapií* dále i hypoglykemie, periferní neuropatie, stomatitida, muskuloskeletální bolest, edém, zvýšené aminotransferázy, zvýšení celkového bilirubinu; *u kombinace s kabozantinibem* dále i hypotyreóza, hypertyreóza, hypoglykemie, snížení tělesné hmotnosti, hypertenze, dysgeusie, závrať, bolest hlavy, dysfonie, stomatitida, dyspepsie, syndrom palmoplantární erytrodysestazie, muskuloskeletální bolest, artralgie, svalové spasmy, proteinurie, edém, zvýšení celkového bilirubinu, hypofosfatemie, hypermagnezemie a hypernatremie. Další podrobnosti k NÚ, zvláště imunitně podmíněným, viz SmPC. **Předávkování:** Pacienti musí být pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájena vhodná symptomatická léčba. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/001-004. **Datum poslední revize textu:** srpen 2023. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v těchto indikacích: pokročilý maligní melanom v monoterapii, v kombinaci s ipilimumabem a v adjuvanci, pokročilý renální karcinom v monoterapii i v kombinaci s ipilimumabem, nemalobuněčný karcinom plic v monoterapii i v kombinaci s ipilimumabem a chemoterapií, klasický Hodgkinův lymfom, skvamózní karcinom hlavy a krku, pokročilý skvamózní karcinom jícnu v monoterapii, maligní mezoteliom pleury v kombinaci s ipilimumabem, kolorektální karcinom v kombinaci s ipilimumabem, karcinom jícnu nebo GEJ v adjuvanci, uroteliální karcinom postihující svalovinu v adjuvanci, pokročilý skvamózní karcinom jícnu v kombinaci s ipilimumabem nebo chemoterapií a adenokarcinom žaludku, GEJ nebo jícnu v kombinaci s chemoterapií.

**Název přípravku:** YERVOY 5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Složení:** Ipilimumabum 5 mg v 1 ml koncentrátu. **Terapeutické indikace\*:** Melanom: v monoterapii/kombinaci s nivolumabem u pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let. Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC): v kombinaci s nivolumabem a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny léčba metastazujícího NSCLC v první linii u dospělých bez EGFR nebo ALK. Maligní mezoteliom pleury (MPM): v kombinaci s nivolumabem k léčbě neresekovatelného MPM u nepředléčených dospělých. Renální karcinom (RCC): v kombinaci s nivolumabem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých se středním nebo vysokým rizikem. Kolorektální karcinom s fenotypem dMMR/MSI-H (dMMR/MSI-H CRC): v kombinaci s nivolumabem terapie dMMR/MSI-H CRC po kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu u dospělých. Skvamózní karcinom jícnu (ESCC): v kombinaci s nivolumabem k léčbě v první linii u dospělých s neresekovatelným pokročilým, rekurentním nebo metastazujícím ESCC s expresí PD-L1 na nádorových buňkách  $\geq 1\%$ . **Dávkování a způsob podání\*:** **Melanom:** *Monoterapie:* Indukční režim: 3 mg/kg i. v. infuzí (30 min) každé 3 týdny, celkem 4 dávky. Celý indukční režim (4 dávky) je třeba dodržet dle tolerance, bez ohledu na vzhled nových lézí nebo růst existujících lézí. *Kombinace s nivolumabem:* 3 mg/kg ipilimumabu i. v. infuzí (30 min) s 1 mg/kg nivolumabu i. v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab v monoterapii i. v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg) resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. Zvláštnosti dávkování u dospívajících viz SmPC. **NSCLC:** 1 mg/kg ipilimumabu i. v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů v kombinaci s nivolumabem 360 mg i. v. infuzí (30 min) každé 3 týdny a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny každé 3 týdny. **ESCC:** 1 mg/kg ipilimumabu každých 6 týdnů i. v. infuzí (30 min) s nivolumabem 3 mg/kg každé 2 týdny i. v. infuzí (30 min), resp. 360 mg každé 3 týdny. **MPM:** 1 mg/kg ipilimumabu i. v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů s nivolumabem 360 mg i. v. infuzí (30 min) každé 3 týdny. **RCC:** 1 mg/kg ipilimumabu i. v. infuzí (30 min) s nivolumabem 3 mg/kg i. v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i. v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg) resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. **dMMR/MSI-H CRC:** 3 mg/kg nivolumabu i. v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i. v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i. v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny. U kombinované léčby léčba pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší, u NSCLC, MPM a ESCC po dobu max. 24 měsíců. Další podrobnosti viz SmPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Imunitně podmíněné nežádoucí účinky, které mohou být závažné nebo život ohrožující, se mohou týkat GIT, jater, kůže, nervové, endokrinní nebo jiné orgánové soustavy. Pokud není identifikována jiná etiologie, je nutno průjem, zvýšenou frekvenci stolic, krvavou stolicí, zvýšení jaterních testů, vyrážka a endokrinopatii považovat za zánětlivé a související s ipilimumabem. U pacientů se závažnou aktivní autoimunitní chorobou, kde je další imunitní aktivace potenciálně bezprostředně život ohrožující, se přípravek nemá podávat. **Interakce:** Ipilimumab je lidská monoklonální protilátka, která není metabolizována cytochromem P450 (CYP) ani jinými enzymy metabolizujícími léky. Je třeba se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv na počátku a před zahájením léčby. Lze je nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. Použití antikoagulancií zvyšuje riziko GIT krvácení; pacienti se souběžnou léčbou antikoagulancii musí být pečlivě monitorováni. **Těhotenství a kojení:** Ipilimumab se nedoporučuje podávat během těhotenství a fertilním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci. Není známo, zda se ipilimumab vylučuje do lidského mléka. **Nežádoucí účinky\*:** **Velmi časté:** snížená chuť k jídlu, průjem, zvracení, nauzea, zácpa, bolest břicha, vyrážka, pruritus, muskuloskeletální bolest, únava, reakce v místě injekce, pyrexie, edém, bolest; u kombinace s nivolumabem (s chemoterapií nebo bez ní) dále i infekce horních cest dýchacích, anemie, trombocytopenie, leukopenie, lymfopenie, neutropenie, hypotyreóza, hyperglykemie, hypoglykemie, bolest hlavy, závrať, kašel, dyspnoe, artralgie, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, celkového bilirubinu, kreatininu, amylázy, lipázy, a dále také hyponatremie, hyperkalemie, hypokalemie, hyperkalcemie a hypokalcemie. *Další nežádoucí účinky – viz SmPC.* **Předávkování:** Pacienti musí být pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájena vhodná symptomatická léčba. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/11/698/001-2. **Datum poslední revize textu:** květen 2023. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v těchto indikacích: pokročilý maligní melanom v monoterapii i kombinaci s nivolumabem, pokročilý renální karcinom v kombinaci s nivolumabem, nemalobuněčný karcinom plic v kombinaci s nivolumabem a chemoterapií, maligní mezoteliom pleury v kombinaci s nivolumabem, kolorektální karcinom v kombinaci s nivolumabem a pokročilý skvamózní karcinom jícnu v kombinaci s nivolumabem.

Výdej těchto léčivých přípravků je vázán na lékařský předpis. Dříve, než je předepíšete, přečtěte si, prosím, úplné znění příslušného Souhrnu údajů o přípravku. Podrobné informace o těchto přípravcích jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo jsou dostupné u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r. o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, tel.: +420 221 016 111, [www.bms.com/cz](http://www.bms.com/cz).

\* Všimněte si, prosím, změn v Souhrnu údajů o přípravku

# Klinická farmakologie a farmacie

2023

3

[www.solen.cz](http://www.solen.cz) | [www.klinickafarmakologie.cz](http://www.klinickafarmakologie.cz) | ISSN 1803-5353 | Ročník 37 | 2023

## ABSTRAKTA

# Vybraná abstrakta z 23. české konference klinické farmakologie

**7.–9. září 2023**

**Teoretické ústavy LF UP v Olomouci**

Časopis je vydáván s podporou České společnosti klinické farmakologie ČSL JEP  
a Slovenskej spoločnosti klinickej farmakológie.  
Časopis je indexován v: Embase, Scopus, Bibliographia Medica Českoslovača.

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION

# Vybraná abstrakta z 23. české konference klinické farmakologie

## Projekt CONSCIOUS II: Interdisciplinární trénink v klinickém hodnocení pro studijní týmy budoucnosti

Čechová Zora<sup>1</sup>, Rychlíčková Jitka<sup>1, 2</sup>, Nebeská Kateřina<sup>1</sup>, Součková Lenka<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

<sup>2</sup>Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Akademické klinické studie, nebo též investigátorem iniciované studie (IIT), zastávají v medicínském pokroku nezastupitelnou roli. Představují možnost, jak optimalizovat a individualizovat léčbu pacientů a umožňují odpovědět na otázky z běžné klinické praxe. Nároky kladené na investigátory a členy studijních týmů IIT jsou však vysoké, stejně tak musí být splněny přísné požadavky směřované na projektové týmy. Vytvoření komplexního vzdělávání v této oblasti je nezbytné pro úspěšnou iniciaci a vedení klinické studie, zajištění bezpečnosti jejich účastníků a pro produkci vysoce kvalitních výsledků s možností implementace do klinické praxe.

Projekt CONSCIOUS II vznikl s cílem postgraduálně vzdělávat studenty medicíny, farmacie a dalších biomedicínských oborů, kteří by mohli klinickou studii sami iniciovat, být jejím investigátorem, nebo jiným členem studijního týmu. Zároveň může být využit i lektory v oblasti teorie klinických studií. Projekt nabízí kompaktní interdisciplinární informace od návrhu a plánování klinické studie, přes její realizaci až k publikaci výsledků. Díky inovativnímu pedagogickému přístupu mohou studenti nabyté dovednosti aplikovat na simulovaných situacích vycházejících z reálné praxe. V rámci sdělení bude představena připravovaná pilotní výuka, do které se může kdokoliv bezplatně zapojit již na podzim 2023.

*Práce byla podpořena programem Erasmus+ (2021-1-CZ01-KA220-HED-000023177).*

## Central European Advanced Therapy and Immunotherapy Center (CREATIC)

### Demlová Regina

Farmakologický ústav LF MU

CREATIC (Central European Advanced Therapy and Immunology Centre) is Horizon Europe Teaming for Excellence project granted in 12/2022. Masaryk University has established a partnership with Fraunhofer Institute for Cell Therapy and Immunology IZI, Leipzig University and Copenhagen University to establish R&D centre of excellence focused on Advanced therapy medicinal products (ATMP).

With the focus on undiagnosed untreatable rare diseases, paediatric patients with high-risk tumours, and adult cancer patients suitable for ATMP treatment CREATIC will translate the R&I in cell and gene therapies into clinical practice to treat patients. The multidisciplinary approach will put CREATIC in the best position in the paradigm change from developing drugs for larger patient groups to developing individualized treatment strategies, an approach outside the scope and interests of the traditional pharmaceutical industry.

Personalised medicine is as a key to treatment of rare diseases. Traditional treatments based on chemical drugs do not always work for rare diseases. They often focus on treating symptoms but fail to reverse the course of the disease itself. Personalised medicine using cell and gene therapies has the potential to reverse the negative prognosis of patients with unmet medical needs for whom there is no currently available conventional treatment.

The ultimate goal is to become a role model and flagship institution in the Central and Eastern European (CEE) region, providing excellent gene and somatic cell research to create personalised ATMP Fair Medicine for the treatment of life-threatening or chronically debilitating diseases that are currently considered incurable. Thanks to €35 million funding from the European Union and the Czech Republic, CREATIC will start its activities from 1 September 2023.

## Aktuality klinickej farmakológie na Slovensku

Glasa Jozef<sup>1,2</sup>, Soboňová Klára<sup>1,2</sup>, Glasová Helena<sup>1,2</sup>, Laššán Štefan<sup>3</sup>, Jurečková Katarína<sup>4</sup>, Rác Marek<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Katedra klinickej farmakológie LF SZU v Bratislave

<sup>2</sup>Klinika klinickej farmakológie LF SZU v Bratislave a FNŠP Nové Zámky

<sup>3</sup>Katedra pneumológie a ftizeológie I. LF SZU a UNB Bratislava

<sup>4</sup>Oddelenie klinickej farmakológie UNB Bratislava

<sup>5</sup>Interná klinika FN Nitra

V príspevku referujeme o aktuálnom vývoji odboru klinická farmakológia (KF) na území Slovenskej republiky (SR) v období posledných dvoch rokov, t.j., od predstavenia podobnej správy na 9. česko-slovenskej konferencii klinickej farmakológie (2.–3. 9. 2021, online). Sústredíme sa na dve oblasti: úsilie o zlepšenie podmienok pre uplatnenie odboru KF v systéme zdravotníctva SR a vývoj postgraduálneho vzdelávania v KF v SR.

V nadväznosti na riešenie krízovej situácie odboru KF, ktorá vznikla demontážou jeho dovedty vedúceho pracoviska v SR na LF SZU v Bratislave v roku 2018, sa postupne v nasledujúcom období podarilo obnoviť jeho činnosť vo forme Katedry KF LF SZU (2020) a s ňou súvisiacich ambulancií Polikliniky SZU. V roku 2021 vznikla na báze Oddelenia KF vo FNŠP Nové Zámky (NZ) Klinika KF LF SZU a FNŠP NZ. Pokračovala doterajšia činnosť ambulancií a oddelení KF v nemocniciach v jednotlivých regiónoch SR. Na základe aktívneho prístupu lekárov – klinických farmakológov pri poskytovaní špecializovanej zdravotnej starostlivosti a tiež KF expertízy v kľúčových poradných orgánoch Ministerstva zdravotníctva (MZ) SR bola napokon KF úspešná pri prerokovaní novely vyhlášky MZ o kategorizácii nemocníc na území SR v príslušnej kategorizačnej komisii MZ SR. Výsledkom je povinnosť nemocníc, počnúc kategóriou III (regionálne a fakultné nemocnice) mať zriadené pracovisko KF vedené lekárom – špecialistom v KF. Nemocnice II (I) kategórie budú mať povinnosť mať k dispozícii služby lekára – špecialistu v KF na úväzok.

Na úseku postgraduálneho vzdelávania v KF sa po období nepriaznivo ovplyvnenom pandémiou covid-19, ako aj vyššie spomínanými udalosťami, podarilo úspešne pokračovať v realizácii re-akreditovaného špecializačného štúdia v KF organizovaného Katedrou KF LF SZU v Bratislave, vrátane zaradovania na štúdium nových záujemcov. Okrem toho pokračovalo aj na katedre re-akreditované certifikačné štúdium v certifikovanej pracovnej činnosti (CPC) klinické skúšanie liekov a CPC farmakoekonomika. Očakáva sa nárast záujmu o tieto formy postgraduálneho vzdelávania lekárov v najbližšej budúcnosti.

## Hepatitis E ako príčina supponovaného liekového poškodenia pečene (kazuistika)

Glasa Jozef<sup>1,2</sup>, Glasová Helena<sup>1,2</sup>, Soboňová Klára<sup>1,2</sup>, Ďurina Juraj<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Katedra klinickej farmakológie LF SZU v Bratislave

<sup>2</sup>Klinika klinickej farmakológie LF SZU v Bratislave a FNŠP Nové Zámky

<sup>3</sup>Gastroenterologicko-hepatologické centrum FNŠP Nové Zámky

Referujeme prípad pacienta, 58-ročného muža, diabetika II typu, liečeného diétou a perorálnymi antidiabetikami, s miernou, medikamentózne dobre kontrolovanou artériovou hypertenziou a nadhmotnosťou, odoslaného na klinicko-farmakologickú a hepatologickú konzultáciu pre podozrenie na liekové poškodenie pečene, nakoľko pri predchádzajúcich bežných vyšetreniach u praktického lekára a internistu sa nepodarilo objasniť etiológiu klinicky spočiatku nemej, postupne stredne ťažkej, až ikterickej akútnej hepatitídy s miernym cholestatickým rysom, ktorá vznikla bez epidemiologickej či ináč špecifického predchorobia – išlo spočiatku o náhodný nález „zvýšených hepatálnych ukazovateľov“ pri povinnej ročnej preventívnej prehliadke pôvodne asymptomatického pracovníka na železnici. Pri vyšetrení na hepatologickej a klinicko-farmakologickej ambulancii bola vyslovená pochybnosť o pôvodne supponovanej liekovej etiológii a pri rozšírenom diagnostickom prehodnotení bola u pacienta zistená pozitívita sérových markerov hepatitídy E (HE), poukazujúcich na akútnu infekciu vírusom HE (HEV). Ako možný zdroj infekcie HEV bola pri anamnestickom pátraní zistená konzumácia mäsiarskeho výrobku (údenej klobásy) z tepelne nespracovaného mäsa. Klinický priebeh HE, ktorý si nevyžiadala hospitalizáciu, bol pri štandardnej ambulantnej liečbe (šetriaci režim, ľahko stráviteľná, pestrá strava, hepatiká – silymarín, ursodiol vo farmakologickom dávkovaní), realizovanej v spolupráci s diabetológom (zavedenie inzulínovej liečby na dobu trvania aktívnej hepatitídy), priaznivý, s postupnou klinickou i laboratórnou úpravou, ústupom hepatitického syndrómu a obnovením práceschopnosti pacienta po približne 6 mesiacoch od vzniku resp. zistenia ochorenia. Naša skúsenosť poukazuje na potrebu zvažovania aj tejto, v našich podmienkach dosiaľ pomerne zriedkavej vírusovej etiológie (infekcia HEV) v diferenciálnej diagnostike hepatitického syndrómu, vrátane jej exaktného vylúčenia u pacientov s podozrením na liekové poškodenie pečene.

## TDM antihypertenziv v rutinní klinické praxi

Grundmann Milan<sup>1,2</sup>, Kacířová Ivana<sup>1,2</sup>, Uřinová Romana<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

<sup>2</sup>Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava

**Úvod:** Přibývá důkazů, že špatná adherence k léčbě je nejdůležitější příčinou špatné kontroly krevního tlaku a koreluje s vyšším rizikem kardiovaskulárních příhod. K detekci non-adherence je k dispozici několik metod, ale většina z nich je nepřímá, málo spolehlivá a poskytuje málo informací o historii dávkování.

**Cíl studie:** Získat informace o adherenci pacientů s hypertenzí pomocí rutinního terapeutického monitorování antihypertenziv.

**Metodika:** V souboru 154 pacientů (86 žen, 68 mužů, medián věku 61 let, rozmezí 21–92 let) bylo retrospektivně analyzováno 276 sérových koncentrací 18 různých antihypertenziv stanovených při rutinním terapeutickém monitorování v období květen 2019–květen 2022. Sérové koncentrace byly měřeny kapalinovou chromatografií–tandemovou hmotnostní spektrometrií.

**Výsledky:** U 137 pacientů byl ke stanovení koncentrací odebrán jeden vzorek, u 13 pacientů dva vzorky, u tří pacientů tři vzorky a u jednoho pacienta čtyři vzorky. V jednom vzorku byla požadována analýza koncentrací 1–5 různých antihypertenziv. V navrhovaném referenčním rozmezí se nacházelo 109 (39%) naměřených koncentrací, 159 (58%) bylo pod dolní hranicí a 8 (3%) nad horní hranicí. 86 (31%) koncentrací bylo pod dolní mezí stanovitelnosti.

**Závěr:** Terapeutické monitorování sérových koncentrací antihypertenziv může pomoci nejen objektivizovat non-adherenci pacientů, ale také optimalizovat farmakoterapii hypertenze.

## Rizika lékových interakcí u kriticky nemocných

Hlaušková Petra, Urbánek Karel

Ústav Farmakologie, LF UP v Olomouci a FN Olomouc

**Úvod:** Léková interakce představuje vzájemné působení dvou a více léčiv spojené se změnou jejich vlastností a účinků. Důsledkem interakce mohou být nežádoucí účinky a poškození zdraví pacienta.

**Cíl studie:** odhalit nejčastější potenciální lékové interakce a rizika, která představují pro kriticky nemocné.

**Metodika:** Pomocí programu *Lexicomp Drug Interaction Analysis* byla hodnocena farmakoterapie a lékové interakce pacientů, hospitalizovaných na Klinice anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny FNOL od září 2022 do března 2023. Program rozděluje interakce do pěti kategorií dle jejich závažnosti (A, B, C, D, X).

**Výsledky:** V souboru bylo 60 pacientů (25 žen a 35 mužů), jejichž průměrný věk byl 64 (19–88) let. Farmakoterapie čítala v průměru 14 léků (5–21). Bylo odhaleno 56 různých potenciálních lékových interakcí kategorie D a X (42 a 14). Interakcí se celkem vyskytlo 190, z toho 169 v kategorii D a 21 v kategorii X. Tyto interakce představovaly 16 různých potenciálních rizik, z nichž nejčastější byl útlum CNS (56%), dále prodloužení QT intervalu (10%), krvácení (9%) a nefrotoxicita (9%). Nejčastěji interagující léky byly ze skupiny celkových anestetik (37%), neopioidních analgetik (14%), hypnotik a sedativ (11%) a antibiotik (8%).

**Závěr:** Nejčastějším rizikem byl útlum CNS, který je však do jisté míry u analgosedovaných pacientů žádoucí. Prodloužení QT intervalu může významně zvyšovat riziko rozvoje maligní arytmie. Bez mála každý pátý pacient ve studii dostával současně více než 3 léky prodlužující QT interval. Současné podávání nízkomolekulárních heparinů a nesteroidních antiflogistik zvyšuje riziko krvácení. Toto riziko je však významně sníženo současně podávanou gastroprotekcí. Rutinní kontrola potenciálních lékových interakcí může snížit riziko výskytu nežádoucích účinků léků i u kriticky nemocných pacientů.

## Farmakokinetická interakce mezi amiodaronem a metoprololem u pacientů po chirurgické ablaci fibrilace síní

Hrudíková Erika<sup>1,2</sup>, Kolek Martin<sup>3,4</sup>, Grundmann Milan<sup>1,2</sup>, Uřinová Romana<sup>2</sup>, Kacířová Ivana<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Ústav klinické farmakologie, LF, Ostravská univerzita

<sup>2</sup>Oddělení klinické farmakologie, ÚLM, FN Ostrava

<sup>3</sup>Kardiochirurgické centrum, FN Ostrava

<sup>4</sup>Katedra Interních oborů, LF, Ostravská univerzita

**Úvod:** U pacientů po chirurgické ablaci fibrilace síní bývá podávána kombinace amiodaronu (AMI) s metoprololem (M), jehož metabolismus jak AMI, tak jeho metabolit desethylamiodaron (DEA) ovlivňují.

**Cíl studie:** U pacientů po chirurgické ablaci fibrilace síní byla vyhodnocena léková interakce mezi AMI (včetně DEA) a M a její závislost na koncentraci AMI, resp. DEA.

**Metodika:** Prospektivní observační studie zahrnovala 68 pacientů, kteří podstoupili chirurgickou ablaci v letech 2014–2017. Byly stanoveny sérové koncentrace AMI, DEA, M a jeho metabolitu  $\alpha$ -hydroxymetoprololu (OH-M).

**Výsledek:** Sérové koncentrace M se pohybovaly v rozmezí 2,50–152,50  $\mu\text{g/l}$  (průměr  $\pm$  SD = 20,01  $\pm$  26,37  $\mu\text{g/l}$ ) u všech pacientů (s AMI i bez něj) po celou dobu sledování (jak během hospitalizace, tak ambulantních kontrol), koncentrace OH-M v séru mezi 2,50–252,60  $\mu\text{g/l}$  (38,59  $\pm$  44,92  $\mu\text{g/l}$ ). Zdánlivá perorální clearance M a metabolický poměr M/OH-M se statisticky významně nelišily mezi pacienty s a bez AMI po celou dobu pozorování, a to ani s ohledem na přítomnost nebo nepřítomnost defektní alely CYP2D6. Signifikantní korelace byla pozorována mezi poměrem koncentrace/dávka M a sérovou koncentrací AMI i DEA ( $p < 0,0001$ ) a mezi metabolickým poměrem M/OH-M (údolní koncentrace) a koncentrací DEA v séru ( $p = 0,0172$ ).

**Závěr:** Neprokázali jsme, že by mezi pacienty s AMI a bez AMI byly statisticky významné rozdíly ve zdánlivé perorální clearance nebo v poměru koncentrace/dávka metoprololu, ani v metabolickém poměru M/OH-M. Léková interakce mezi AMI a M se v našem souboru pacientů významně neprojevila, pravděpodobně kvůli nízkým podávaným dávkám metoprololu.

## Monitorování sérových koncentrací monomethyl fumarátu u pacientů s roztroušenou sklerózou

Kacířová Ivana<sup>1,2</sup>, Grundmann Milan<sup>1,2</sup>, Pešáková Veronika<sup>2</sup>, Kušnířiková Krška Zuzana<sup>3</sup>, Hradílek Pavel<sup>4,5</sup>, Brozmanová Hana<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Ústav klinické farmakologie, LF, Ostravská univerzita

<sup>2</sup>Oddělení klinické farmakologie, ÚLM, FN Ostrava

<sup>3</sup>Oddělení dětské neurologie, Neurologická klinika, FN Ostrava

<sup>4</sup>Neurologická klinika, FN Ostrava

<sup>5</sup>Katedra klinických neurověd, LF, Ostravská univerzita

**Úvod:** Dimethyl fumarát (DMF) se používá k léčbě roztroušené sklerózy (RS). Po užití je hydrolyzován na aktivní metabolit monomethyl fumarát (MMF), který je absorbován.

**Cíl studie:** Sledovat sérové koncentrace MMF u pacientů s RS a analyzovat vztah s klinickými a nežádoucími účinky.

**Metodika:** V pilotní prospektivní studii byla shromážděna data 50 pacientů (31 žen, 19 mužů) léčených DMF v dávce 240 mg 2 $\times$ /den. Koncentrace MMF byly stanoveny kapalinovou chromatografií – tandemovou hmotnostní spektrometrií za 0,5 h, 1–5 h, 7–10 nebo 11–40 h po užití.

**Výsledek:** Koncentrace MMF se pohybovaly v rozmezí  $< 5,0$ –3 177,9  $\mu\text{g/l}$ . Maximální sérové koncentrace byly pozorovány za 2–5 h po užití a poté klesly přibližně na jednu desetinu a přibližně za 10 h po užití byly téměř všechny koncentrace nedetekovatelné. Absolutní počty lymfocytů byly naměřeny v rozmezí 0,4–3,4  $\times 10^9/\text{l}$  a hodnoty  $< 0,8 \times 10^9/\text{l}$  byly zjištěny u 10 pacientů (20%). Těžká lymfopenie se objevila u dvou pacientů (4%) za 12, resp. 37 měsíců po zahájení léčby.

**Závěr:** Široká interindividuální variabilita farmakokinetiky MMF by mohla přispět k rozdílné odpovědi na DMF u pacientů s RS. Ve vztahu vyšších maximálních koncentrací MMF ke klinickým účinkům a absolutnímu počtu lymfocytů byl pozorován statisticky nevýznamný, avšak patrný trend.

## Nefrotoxicita vankomycinu po zavedení vyššího terapeutického rozmezí

Kořístková Blanka<sup>1,2</sup>, Grundmann Milan<sup>1,2</sup>, Brozmanová Hana<sup>1,2</sup>, Kacířová Ivana<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

<sup>2</sup>Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava

**Úvod:** Terapeutické rozmezí vankomycinu bylo na našem oddělení zvýšeno z 10–15 mg/l na 10–20 mg/l (i) v 12/2012.

**Cíl studie:** Sledovat vztah mezi terapeutickým rozmezím a rozvojem nefrotoxicity v období před (1.) a po (2.) zavedení vyššího rozmezí.

**Metodika:**  $C_{\min}$  byly analyzovány u 4217 vzorků od 912 dospělých pacientů (587 mužů). Pacienti byli rozděleni podle sérového kreatininu při 1. kontrole: I. normální funkce, II. zhoršená funkce (ženy  $> 90 \mu\text{mol/l}$ , muži  $> 105 \mu\text{mol/l}$ ), III. špatná funkce ledvin  $> 265,2 \mu\text{mol/l}$  (3 mg/dl). Nefrotoxicita = vzestup o 0,5 mg/dl nebo 50% (u skupin I, II) nebo  $> 1 \text{ mg/dl}$  (u skupiny III). Byly porovnány 1.  $C_{\min}$  v den nefrotoxicity v obou obdobích, 2. maximální  $C_{\min}$  před rozvojem nefrotoxicity (In, IIn, IIIn) s hodnotami během prvních 18 dnů u pacientů bez nefrotoxicity (I, II, III). Výsledky prezentovány jako průměr  $\pm$  SD. Statistika: Mann-Whitney test.

**Výsledek:** 1. Výskyt nefrotoxicity byl v obou obdobích obdobný – 14% a 16% pacientů (NS).  $C_{\min}$  byla v den nefrotoxicity vyšší v 2. období: 1. období (In/IIn/IIIn): 22,8  $\pm$  9,8/22,6  $\pm$  6,8/21,6  $\pm$  10,4 vs 2. období: 27,5  $\pm$  11,4\*/22,8  $\pm$  8,5/28,5  $\pm$  8,2 mg/l, \* $p < 0,05$ .

2. Maximální hodnoty  $C_{\min}$  byly vyšší u pacientů s nefrotoxicitou: (In/IIn/IIIn): 33,8  $\pm$  16,3\*\*/28,2  $\pm$  9,2\*\*/33,4  $\pm$  14,3 vs (I/II/III): 19,0  $\pm$  8,4/24,7  $\pm$  13,5/29,6  $\pm$  20,4 mg/l, \*\* $p < 0,001$ .

**Závěr:** Vyšší terap. rozmezí nevedlo k vyšší incidenci nefrotoxicity. Je potřeba se vyvarovat  $C_{min}$  nad 20 mg/l.

## LITERATURA

1. Rybak MJ, et al. *Pharmacotherapy* 2020;40:363-367.

## Problematika stanovení kolistinu a CMS

Kubíčková Vendula<sup>1</sup>, Soukop Jan<sup>1</sup>, Rychlíčková Jitka<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Ústav farmakologie, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci

<sup>2</sup>Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

<sup>3</sup>International Clinical Research Center, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Polymyxin E, známý jako kolistin, je úzkospektré baktericidní antibiotikum ze skupiny lipopeptidů, účinné proti gram-negativním patogenům. V klinické praxi je podáván ve formě proléčiva jako kolistin methansulfonát (CMS), který se spontánně hydrolyzuje na vlastní kolistin. Stabilita CMS je závislá na mnoha faktorech jako je koncentrace, pH, teplota i složení nosného roztoku. Kvantifikace CMS je založena na nepřímém stanovení, které je zatíženo několika problémy. Správné a přesné měření koncentrace kolistinu a CMS u pacientů má význam pro nalezení optimálního dávkovacího režimu snižujícího toxicitu léčiva a přispívá k pochopení stability a farmakokinetiky léčiva i proléčiva. Cílem tohoto sdělení je upozornit na jednotlivé rizikové momenty stanovení kolistinu a jeho proléčiva pomocí metody LC-MS.

## Intoxikace léky u dětí

Matalová Petra<sup>1</sup>, Buchta Michal<sup>1</sup>, Drietomská Vendula<sup>1</sup>, Špičáková Alena<sup>1</sup>, Wawruch Martin<sup>2</sup>, Ondra Peter<sup>3</sup>, Urbánek Karel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ústav farmakologie Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

<sup>2</sup>Ústav farmakologie a klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Univerzita Komenského, Bratislava

<sup>3</sup>Ústav soudního lékařství a medicínského práva Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

**Úvod:** Intoxikace léky patří mezi nejčastější příčiny otrav u dětí. Jedná se o závažný stav, který může ohrozit život dítěte. Přestože jim lze snadno předcházet, povědomí o správném zacházení a bezpečném skladování léčiv mimo dosah dětí není mezi širokou veřejností dostatečně rozšířené. Pro děti mohou být nebezpečné i poměrně malé dávky běžných léčiv.

**Cíl studie:** Cílem práce bylo vyhodnotit intoxikace, které byly příčinou hospitalizace dětských pacientů ve FN Olomouc v letech 2010–2019. Dále determinovat nejčastěji zastoupená léčiva a lékové skupiny, ke kterým mají děti přístup, rozlišit náhodné intoxikace od suicidálních pokusů a vyhodnotit demografické ukazatele daného vzorku dětské populace.

**Metodika:** U pacientů mladších 19 let přijatých k hospitalizaci pro otravu léky v období od 1. ledna 2010 do 31. prosince 2019 byla vyhodnocena zdravotnická dokumentace a toxikologické výsledky.

**Výsledky:** Za dané období bylo ve FN Olomouc hospitalizováno 162 případů suspektních lékových intoxikací dětí. Z nich bylo zaznamenáno 108 případů u dívek a 54 u chlapců (67 % a 33 %). V 16 případech (9,9 %) se jednalo o těžší intoxikaci vyžadující delší následnou intenzivní péči. Většina otrav byla pozorována u dětí v batolecím věku (65; 40,1 %). Průměrný věk pacientů byl 7,2 let.

Ve většině případů (118; 72,8 %) se jednalo o náhodnou intoxikaci, ve 110 případech vlastním zaviněním dítěte a v 6 léčebném omylem rodiče. Intoxikace se suicidálními úmysly byla pozorována ve 44 případech (27,2 %), vyšší výskyt suicidálních pokusů byl u dívek. Opakovaná intoxikace byla zaznamenána pouze ve 3 případech. Ve 154 případech (95,1 %) byly léky užity cestou per os, a to nejčastěji ve formě tablet.

Z hlediska lékové skupiny se nejčastěji jednalo o analgetika (61; 37,7 %), nejčastěji užitým lékem byl paracetamol (28; 23 %). Průměrná doba hospitalizace činila 2,47 dne. Nejdéle hospitalizace trvala 17 dní, nejkratší pak půl dne.

**Závěr:** Za posledních 10 let lze pozorovat setrvalý trend vzrůstu případů intoxikací léky u dětí s maximální výchylkou v roce 2012 danou neobvyklým nárůstem suicidálních pokusů. Tento typ otrav je sice vážným, ale zároveň snadno preventabilním problémem. Důležitá je osvěta veřejnosti o bezpečném uchování léčiv mimo dosah dětí, nejlépe pak na uzavřeném, výše položeném místě. Majoritně se však nejedná o intoxikace vyžadující intenzivní péči.

*Dedikace: IGA\_LF\_2023\_004.*

## Terapeutické monitorování natalizumabu u pacientů s roztroušenou sklerózou

Moškořová Denisa<sup>1,2</sup>, Kořístková Blanka<sup>1,2</sup>, Hradílek Pavel<sup>3,4</sup>, Matlak Patrik<sup>1,2</sup>, Brozmanová Hana<sup>1,2</sup>, Kacířová Ivana<sup>1,2</sup>, Grundmann Milan<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

<sup>2</sup>Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní medicíny, FN Ostrava

<sup>3</sup>Neurologická klinika, FN Ostrava

<sup>4</sup>Katedra klinických neurověd, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

**Úvod:** Natalizumab (NTZ) je monoklonální protilátka používaná v terapii roztroušené sklerózy.

**Cíl studie:** Pilotní studie vztahu mezi sérovou koncentrací (NSC) a dávkovacím intervalem, způsobem podání a klinickým stavem pro zavedení rutinního terapeutického monitorování.

**Metodika:** 92 pacientům (74 žen) bylo podáváno 300 mg NTZ i. v. nebo s. c., co 4 týdny nebo co 6 týdnů. NSC stanovena LC-MS-MS.

**Výsledky:** Lineární regresní analýza našla korelaci mezi NSC a

- 1) povrchem těla (BSA), dnem po podání (DP), dávkovacím intervalem (DI) a způsobem aplikace (ZP):  $NSC [mg/L] = 155,7 - 70,42*BSA - 1,94*DP + 8,77*DI - 15,27*ZP$  [SC = 1, IV = 0]; adjust.  $R^2 = 0,65$ ,  $p < 0,0001$ .
- 2) periferními neutrofily (diferenciál – NEUD, absolutní počet – NEUA) a leukocyty (LEU):  $NEUD = 56,38 - 0,112*NSC - 0,021*DP$ ; adjust.  $R^2 = 0,12$ ;  $p < 0,002$ .  $NEUA = 5,57 - 0,019*NSC - 0,033*DP$ ; adjust.  $R^2 = 0,11$ ;  $p < 0,002$ .  $LEU = 11,35 - 0,028*NSC - 0,066*DP$ ; adjust.  $R^2 = 0,05$ ;  $p < 0,05$ .
- 3) Nenalezen vztah s věkem, pohlavím, délkou terapie, periferními lymfocyty, basofily, eozinofily, erytrocyty, EDSS.

**Závěr:** NSC jsou ovlivněny dnem po aplikaci, dávkovacím intervalem, způsobem podání a BSA. Slabá, ale významná inverzní korelace byla prokázána mezi NSC a diferenciálním i absolutní počtem periferních neutrofilů a počtem leukocytů.

## Analýza úprav dávkování léčiv u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Očovská Zuzana, Procházková Jana, Maříková Martina, Vlček Jiří

Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

**Úvod a cíl studie:** U pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) dochází ke snížení exkrece některých léčiv. Cílem studie je posoudit nutnost a vhodnost úprav dávkování léčiv u pacientů s CKD.

**Metodika:** Tato studie představuje podstudii naší předchozí průřezové studie, ve které byl hodnocen podíl lékových problémů na neplánovaných hospitalizacích ve Fakultní nemocnici Hradec Králové. Tato podstudie se zaměřila na pacienty s odhadovanou glomerulární filtrací nižší než 60 ml/min. Nutnost a vhodnost úprav dávkování léčiv byla hodnocena pomocí Souhrnu charakteristik produktu (SmPC).

**Výsledky:** Z celkového počtu 375 pacientů s CKD bylo u 59% pacientů předepsáno alespoň jedno léčivo, u kterého byla podle SmPC nutná úprava dávkování vzhledem k funkci ledvin. Z těchto pacientů mělo 51% předepsáno alespoň jedno léčivo s nevhodným dávkováním. Prevalence nevhodného dávkování byla 30% (95% CI 25–35). Nejčastějším léčivem s nevhodným dávkováním byl perindopril, následovaný fenofibrátem, metforminem a ramiprilem.

**Závěr:** Téměř třetina pacientů s CKD, kteří byli přijati k hospitalizaci, měla předepsáno alespoň jedno léčivo s nevhodnými dávkováním podle explicitních kritérií. Nicméně je třeba zohlednit i implicitní faktory, jako jsou cíle léčby, strategie léčby a vhodnost alternativní léčby a možnost využití nástrojů minimalizace rizik (např. monitorování).

*Práce byla podpořena grantem Univerzity Karlovy (SVV 260 665).*

## Preskripce antibiotik u všeobecných praktických lékařů

Prokeš Michal<sup>1</sup>, Žemličková Helena<sup>2,3</sup>, Wagner Ladislav<sup>4</sup>, Prokeš Jiří<sup>5</sup>

<sup>1</sup>DrugAgency, a. s., Praha

<sup>2</sup>Státní zdravotní ústav, Praha

<sup>3</sup>Ústav mikrobiologie 3. LF UK, FNKV a SZÚ, Praha

<sup>4</sup>Kancelář zdravotního pojištění, Praha

<sup>5</sup>Sdružení praktických lékařů ČR, Praha

Poskytování rozborů preskripce předepisujících lékařů jim poskytuje zpětnou vazbu a může je i motivovat k lepší compliance s doporučenými postupy. Tato přednáška navazuje na sdělení Indikátory správné preskripce ATB z roku 2020, ve kterém byly prezentovány rozbor preskripce podle poměrných indikátorů správné preskripce všeobecných praktických lékařů (SVL) na úrovni okresů. V této studii u 51 vybraných SVL byl u každého

z nich Kanceláři zdravotního pojištění proveden matematický rozbor preskripce pro rok 2019, preskripce byla následně zhodnocena autory tohoto sdělení a písemnou formou byli lékaři vhodným způsobem upozorněni na možné nedostatky. V naší prezentaci předkládáme hodnoty jednotlivých indikátorů kvality u VPL a u vybraných lékařů i celkový rozbor, který zahrnuje podíly jednotlivých skupin ATB na jejich celkové preskripci. Podle očekávání byly mezi lékaři značné rozdíly v preskripci penicilinů s úzkým spektrem (od nulové preskripce až po 35% podíl na celkové preskripci ATB), chráněných penicilinů, cefalosporinů a makrolidů. U fluorochinolonů, které mají být v ambulantní praxi předepisovány velice zřídka, byla jejich preskripce zpravidla nízká, ale u jednoho lékaře přesáhla 10%. Podobná metoda by mohla být s výhodou uplatněna i v současnosti, kdy je volba ATB ztížena nedostatkem některých ATB na našem trhu, neboť mezi náhradními ATB jsou často předepisovány nejen makrolidy, ale i cefalosporiny.

*Tato studie byla finančně podpořena Norskými fondy.*

## Studie COL-ECMO2022 a další zkušenosti s TDM kolistinu

Rychlíčková Jitka<sup>1,2</sup>, Suk Pavel<sup>2,3</sup>, Kubíčková Vendula<sup>4</sup>, Urbánek Karel<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

<sup>2</sup>Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

<sup>3</sup>Anesteziologicko-resuscitační klinika, FN u sv. Anny v Brně a Lékařská fakulta, Masarykovy univerzity, Brno

<sup>4</sup>Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci

Kolistin se s narůstající antimikrobiální rezistencí opět stává relevantní terapeutickou alternativou. Jedná se ale o léčivo s úzkým terapeutickým oknem, zatížené významnou inter- a intraindividuální variabilitou potencovanou faktem, že je kolistin podáván ve formě inaktivního proléčiva, které se neenzymaticky přeměňuje na vlastní účinnou látku. Proléčivo má navíc zcela odlišnou farmakokinetiku.

Kolistin patří mezi antibiotika s efektem závislým na ploše pod křivkou plazmatických koncentrací (AUC), kdy cílovou je hodnota AUC v ustáleném stavu ( $AUC_{SS,24h}$ ) přibližně  $50 \text{ mg} \times \text{h/l}$ . Spolehlivý odhad AUC při známé vysoké variabilitě jak léčené populace pacientů, tak i samotného produktu vyžaduje frekventní odběry a konstrukci individuálních křivek.

V rámci sdělení bude prezentován koncept terapeutického monitorování kolistinu jednak implementovaný v pilotním sledování vlivu extrakorporální membránové oxygenace (ECMO) na plazmatické koncentrace kolistinu, jednak využitý v navazující studii COL-ECMO2022.

Studie COL-ECMO je prospektivní, nerandomizovaná, monocentrická, farmakokinetická studie fáze IV designovaná pro zhodnocení vlivu ECMO na farmakokinetiku kolistinu. Studie byla schválena Etickou komisí FN u sv. Anny v Brně. Identifikátory studie: EudraCT Number: 2022-000291-19; ClinicalTrials.gov: NCT05542446. Studie byla zahájena 1. 10. 2022 a aktuálně probíhá nábor pacientů.

*Dedikace:*

*Vývoj metody pro stanovení kolistinu v plazmě byl podpořen grantem Verification of colistin adsorption on the ECMO circuit (DSGC-2021-0179) v rámci projektu OP VVV „Zkvalitnění schémat Doktorské studentské grantové soutěže a jejich pilotní implementace“, reg. č. CZ.02.2.69/0.0/0.0/19\_073/0016713.*

*Některé činnosti spojené s přípravou studie probíhaly ve spolupráci s LF MU prostřednictvím projektu CZECRIN (LM2023049), podpořeného ze státního rozpočtu prostřednictvím MŠMT. Podpořeno z Evropského fondu pro regionální rozvoj – projekt CZECRIN\_4 PACIENTY (CZ.02.1.01/0.0/0.0/16\_013/0001826)*

## Klinická farmakologie JAK-inhibitorů se zaměřením na revmatologii

Suchý David

Oddělení klinické farmakologie FN Plzeň

JAK inhibitory jsou syntetické malé molekuly, jež mají výrazný protizánětlivý a imunosupresivní účinek, který je odlišný od biologických léků. Působí intracelulárně a blokují signální transdukcii širšího spektra prozánětlivých cytokinů. V klinické praxi jsou již inhibitor JAK1 a JAK3 tofacitinib a inhibitor JAK1 a JAK2 baricitinib a v současné době je uváděn do praxe selektivní inhibitor JAK1 upadacitinib. V klinickém vývoji jsou pak další inhibitory JAK 2. generace. V klinických studiích prokázaly inhibitory JAK rychlý a robustní protizánětlivý účinek, srovnatelný s biologickými léky. Ve dvou studiích v indikaci RA byly inhibitory JAK účinnější než anti-TNF lék (adalimumab). Proběhly klinické studie s JAK i jsou uváděny do praxe i v dalších indikacích (axiální spondyloartritida, psoriatická artritida) a v indikacích mimo revmatologii. Mezi jednotlivými zástupci jsou rozdíly v selektivitě vůči JAK, ve farmakokinetice i metabolismu. Profil nežádoucích účinků se blíží biologickým lékům. Častější je výskyt infekcí herpes zoster, a proto se doporučuje profylaktické očkování, nejlépe neživou vakcínou. Dalším řídkým, ale závažným nežádoucím účinkem může být výskyt hluboké žilní trombózy a následné embolie a vyšší riziko závažných kardiovaskulárních příhod ve FDA iniciované studii ORAL-SURVEILLANCE s tofacitinibem. Farmakovigilanční výbor PRAC Evropské agentury pro léčivé přípravky doporučil omezení

používání těchto léků pro následující skupiny pacientů: pacienti ve věku 65 let a více, pacienti se zvýšeným rizikem závažných kardiovaskulárních komplikací (např. srdeční infarkt nebo mozková příhoda), dlouhodobí aktivní nebo bývalí kuřáci a pacienti se zvýšeným rizikem vzniku onkologického onemocnění. Tito pacienti mohou být léčeni inhibitory JAK pouze v případě, kdy nejsou k dispozici jiné vhodné léčebné alternativy.

Výbor rovněž doporučil zvýšenou opatrnost v používání inhibitorů JAK u pacientů s dalšími rizikovými faktory, a to faktory zvyšujícími riziko pro žilního tromboembolismus – VTE). U některých skupin pacientů, kteří mohou mít riziko VTE, nádorových onemocnění nebo závažných kardiovaskulárních příhod, je nově doporučeno snížení dávek inhibitoru JAK.

## Stanovení sérových koncentrací vybraných antihypertenziv a statinů metodou kapalinové chromatografie s hmotnostní detekcí

Uřinováská Romana<sup>1</sup>, Šišťák Pavel<sup>1,2</sup>, Brozmanová Hana<sup>1,2</sup>, Kacířová Ivana<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Oddělení klinické farmakologie, ÚLM, FN Ostrava

<sup>2</sup>Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

**Úvod:** Hypertenze je celosvětový problémem, který postihuje více než 50 milionů lidí. Výrazně zvyšuje riziko onemocnění srdce, mozku, ledvin atd., proto je nutná její včasná léčba a dobrá spolupráce pacienta. Pro stanovení koncentrací antihypertenziv se využívají chromatografické metody ve spojení s hmotnostní detekcí kvůli své flexibilitě, rychlosti, citlivosti a selektivitě.

**Cíl studie:** Vývoj metody kapalinové chromatografie s hmotnostní detekcí pro stanovení koncentrací vybraných antihypertenziv (doxazosin, indapamid, amlodipin, lerkandipin, felodipin, moxonidin, urapidil, nitrendipin, metoprolol + hydroxymetoprolol, bisoprolol, betaxolol, nebivolol, karvedilol, acebutolol, losartan, valsartan, telmisartan, kandesartan, irbesartan, perindopril + perindoprilát, ramipril + ramiprilát, trandolapril + trandolaprilát) a dvou statinů (rosuvastatin, atorvastatin) v séru.

**Metodika:** Analýza byla provedena na přístroji Acquity UPLC H-class /Xevo TQ-S cronos (Waters, Milford Ma, USA). Separace látek probíhala na koloně YMC-Triart C18 při 40°C za použití gradientové eluce (voda:acetonitril:metanol:octan amonný) s dobou analýzy 6 minut. Úprava vzorku zahrnuje precipitaci proteinů.

**Výsledky:** Validace metody byla provedena dle pravidel EMA. Hodnoty variačních koeficientů pro opakovatelnost a mezilehlou preciznost se nacházely v rozmezí 0,8–15% a hodnoty výtěžnosti v rozmezí 80–112,5%.

**Závěr:** Pomocí této metody lze správně a přesně stanovit sérové koncentrace poměrně velké skupiny antihypertenziv ve velmi krátkém čase s jednoduchou úpravou vzorku. Metoda je úspěšně používána v rutinní praxi.

## Význam farmakokinetiky monoklonálních protilátek v léčbě roztroušené sklerózy

Vojtová Vladimíra<sup>1</sup>, Kmoníčková Eva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ústav farmakologie 2. LF, Univerzita Karlova, Praha

Monoklonální protilátky (mAbs – monoclonal antibodies) se stále více používají v klinické praxi, nejčastěji v léčbě onkologických onemocnění, autoimunitních onemocnění a začínají se objevovat také v léčbě infekčních nemocí a celé řady dalších onemocnění.

Farmakokinetika (PK) malých molekul, která je jasně definována se významně liší od farmakokinetiky monoklonálních protilátek. Vliv PK parametrů na účinnost a bezpečnost léčby mAbs není jednoznačně popsán, a je předmětem současného výzkumu.

Monoklonální protilátky mají obecně nízkou biologickou dostupnost po perorálním podání, méně než 1–2%, proto se nejčastěji využívá aplikace intravenózní, subkutánní nebo intramuskulární. Primární absorpce probíhá přes lymfatický systém, následuje pomalá distribuce do intersticiálního prostoru a tkání. Před eliminací jsou mAbs biodegradovány na menší peptidy a aminokyseliny.

Farmakokinetické parametry mAbs mohou být ovlivněny faktory účinné látky, jako jsou velikost molekuly, izoelektrický bod, molekulární cíl, glykosylace nebo antigenicita. Dále jsou to faktory souvisejícími s pacientem, zejména genetické predispozice, stupeň imunitní odpovědi, Body Mass Index.

V terapii roztroušené sklerózy (RS) byl první mAb natalizumab. Řadí se mezi tzv. HET DMDs (high efficacy therapy, diseases modifying drugs). Podstatou mechanismu účinku natalizumabu je zabránění přestupu aktivovaných T lymfocytů přes hematoencefalickou bariéru do CNS vazbou na  $\alpha 4 \beta 1$  integrin. Další monoklonální protilátky mají depleční mechanismus působení na různých úrovních imunitního systému. Jedná se o alemtuzumab, který se selektivně váže na povrchový glykoprotein CD52 B a T lymfocytů a skupina mAbs, které cílí na CD20 povrchový antigen B lymfocytů ocrelizumab a ofatumumab.

Většina mAbs se aplikuje intravenózní infúzí. Z důvodů úspory času potřebného k aplikaci, snížení nároku na prostory aplikačních místností v RS centrech a možnost samoaplikace, je snaha přejít na subkutánní formy podání. Současně je třeba studovat výše zmíněné faktory ovlivňující PK pro lepší účinnost a bezpečnost léčby u pacientů s RS.

# 23. česká konference klinické farmakologie

## Olomouc, 7.–9. září 2023

V letošním roce se v Olomouci konala již 23. česká konference klinických farmakologů. Uspořádání tohoto významného a podnětného setkání se ujal opět Ústav farmakologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v čele s přednostou doc. MUDr. Karlem Urbánkem, Ph.D. Pestrý program setkání byl rozdělen do dvou jednacích dnů.

V čase před vlastním slavnostním zahájením konference se uskutečnily dva workshopy. První byl zaměřen na účelnou farmakoterapii a druhý na klinickou farmakologii pro lékaře v nemocniční praxi. Oba tyto workshopy byly určeny především pro účastníky Absolventského programu Fakultní nemocnice Olomouc. V těchto dvou blocích přednášek zazněly zajímavé informace týkající se účelné farmakoterapie a dávkování léků u renální insuficience (doc. Urbánek), farmakokinetiky léčivých přípravků (PharmDr. Rychlíčková) nebo lékových interakcí v praxi (MUDr. Prokeš).

Po ukončení této části programu proběhlo slavnostní zahájení sympozia, na kterém zazněly také dvě vyzvané přednášky. První z nich přednesl pan děkan Lékařské fakulty prof. Kolář. Téma s lákavým názvem „Antibiotic stewardship“ cílilo na problematiku lidského mikrobiomu, jehož výzkum je v současné době velice intenzivní. Druhé neméně zajímavé sdělení na téma betablokátorů a jejich indikací v kardiologii měl prof. Vítovec. Následně se diskuze přesunula do kuloárů v rámci obědové přestávky. Po jejím skončení započal blok přednášek v rámci 3. Kardiovaskulárního sympozia Otty Mayera staršího. Na úvod zazněla vzpomínková přednáška na doc. Mayera, emeritního přednosty Oddělení klinické farmakologie Fakultní nemocnice v Plzni (prof. Grundmann, MUDr. Suchý). Následovaly tři přednášky našich ostravských kolegů – o stanovení sérových koncentrací antihypertenziv a statinů metodou LC-MS (RNDr. Uřínovská), TDM antihypertenziv (prof. Grundmann) a o farmakokinetické interakci mezi amiodaronem a metoprololem (PharmDr. Hrudíková). Po krátké přestávce následovaly dva bloky přednášek zaměřených především na terapeutické mo-



nitorování hladin léčiv a na analytické metody, které je možné k tomu využít. Svě zkušenosti zde prezentovala řada odborníků z Ostravy (PharmDr. Moškořová, prof. Grundmann) nebo Olomouce (prof. Friedecký, RNDr. Kubíčková) ale i ze Zlína (MUDr. Šálek) nebo Brna (PharmDr. Rychlíčková). Na základě sdělených informací můžeme konstatovat, že u vybraných léčiv není možné bez velmi těsné spolupráce lékaře (klinického farmakologa) a analytika (biochemika) dospět k optimálnímu nastavení farmakoterapie konkrétního pacienta. Závěrečný blok přednášek tohoto prvního dne konference byl věnován aktuálnímu stavu klinické farmakologie v České republice (prof. Grundmann) a na Slovensku (prof. Glasa). Bohatý a na domy nabitý páteční program konference byl zakončen společnou večeří účastníků, kde už v neformálním prostředí pokračovala diskuze.

Sobotní dopoledne bylo zahájeno vyzvanými přednáškami doc. Demlové (centrum Creativ – střeoevropské centrum pokročilé terapie a imunoterapie), MUDr. Suchého (klinická farmakologie JAK-inhibitorů a revmatologii) a doc. Urbánka (Finerenon u chronického onemocnění ledvin a diabetu 2. typu). Závěrečný blok konference cílil na aktuální otázky klinické farmakologie. Celá řada velmi zajímavých informací se týkala nefrotoxicity vankomycinu

(PharmDr. Kořístková), úprav dávkování léčiv u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (PharmDr. Očovská), rizika lékových interakcí u kriticky nemocných (MUC. Hlaušková), farmakokinetiky monoklonálních protilátek v léčbě roztroušené sklerózy (PharmDr. Vojtová), hepatitidy E u lékového poškození jater (prof. Glasa) nebo nebezpečí intoxikace léky u malých dětí (MUDr. Matalová). Tím jistě výčet zajímavých sdělení a témat nekončí.

Na závěr bych chtěl uvést, že setkání klinických farmakologů na jejich 23. České konferenci přineslo podnětné, velice zajímavé a cenné informace, o které se mohli všichni účastníci podělit nejen v přednáškovém sále, ale i v kuloárech nové dostavby teoretických ústavů olomoucké Lékařské fakulty. Asi bychom nenašli účastníka (ať už od nás nebo i ze Slovenska), který by si neodnesl něco zajímavého, co ho může obohatit v jeho budoucí práci v oblasti klinické farmakologie. Nezbyývá, než se těšit na další, již 24. Českou konferenci klinické farmakologie, která se bude konat v červnu příštího roku v Ostravě. Za zmínku jistě stojí i informace o pořádání 32. konferencie klinickej farmakologie 10. listopadu tohoto roku v Bratislavě.

*Prof. MUDr. Rostislav Večeřa, Ph.D.  
Ústav farmakologie LF UP v Olomouci*



# ČASOPISY

SUPPLEMENTA  
REPRINTY

# KNIHY

EDUKAČNÍ MATERIÁLY  
BROŽURY

TIŠTĚNÁ FORMA

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION

**Komunikujeme  
s lékaři všemi  
směry**

INTERNET

OSOBNÍ KONTAKT

E-SHOP  
ARCHIV ČLÁNKŮ  
ON-LINE VZDĚLÁVÁNÍ  
**ON-LINE**

SEMINÁŘE  
AKCE NA KLÍČ  
**KONGRESY**



