

Terápiás gyógyszer szint monitorozás transzplantált betegekben

Dr Sárváry Enikő

**SE Transzplantációs és Sebészeti Klinika
Budapest**

Immunszuppresszió (IS)

- **Az immunszuppresszív (szó szerint: immunitást elnyomó) terápia az immunrendszer működésének mérséklését, csökkentését szolgáló kezelés**
- **Allergia**
- **Autoimmun betegségek**
- **Szervátültetés**

IS története

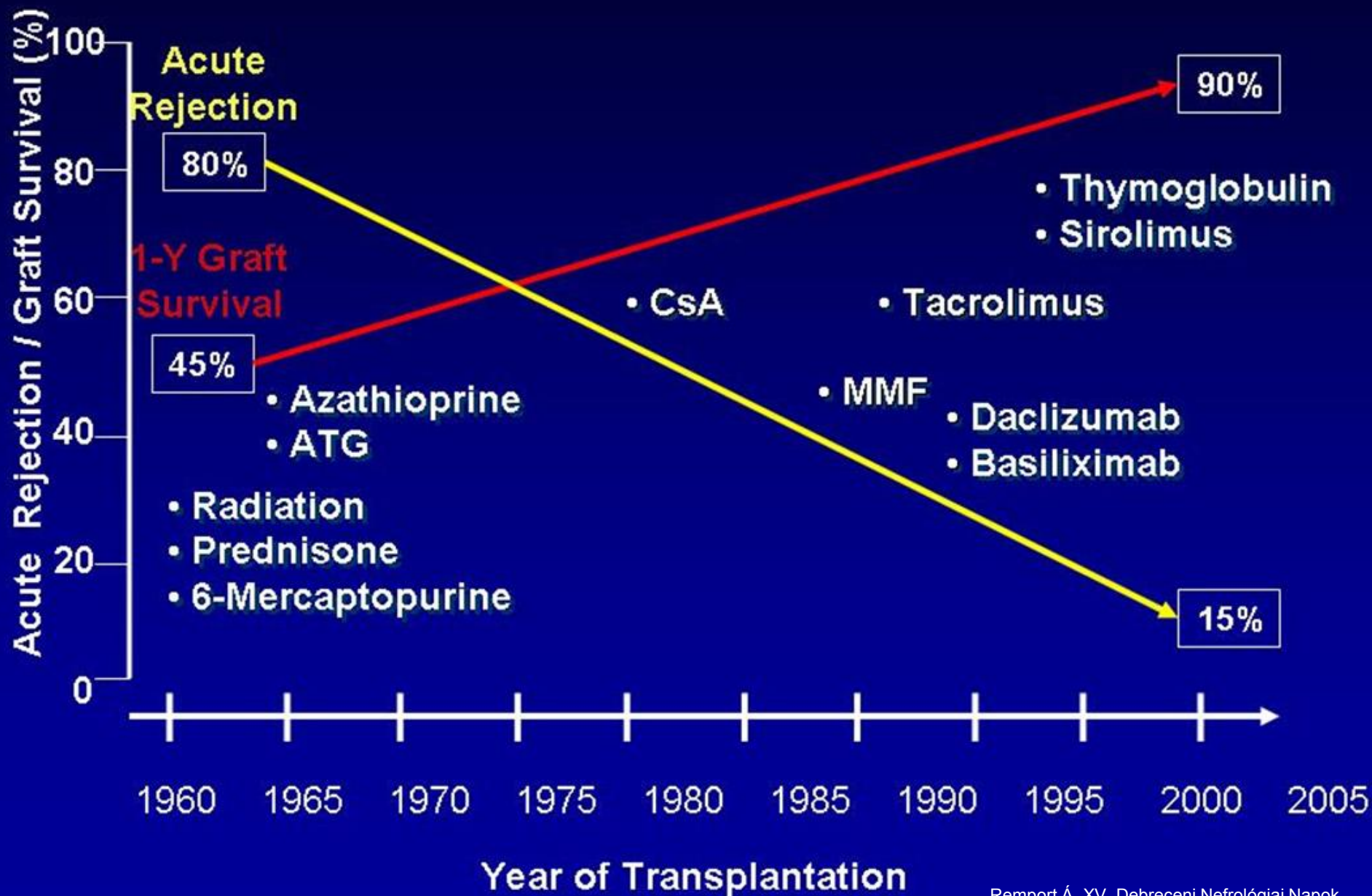
- **1952** Az első humán, élődonoros átültetés Párizsban történt anyából fiúba, a vese minden **IS kezelés nélkül 3 hétig működött**, majd kilökődött
- 1954 Boston, **egyptéjű don- recip ikerpár között** – Murray; 1990 Nobel díj
- **1944** bombázás, a súlyos égési sérülteknek szenvedett Gibson-T és Medawar-P frissen elhunyt holtak bőrét ültették át, és az így szerzett megfigyelések alapján indult útjára a **transzplantációs immunológiai kutatás**
- 1955 Billingham, Brent és Medawar először írták le az **immuntolarencia**
- Az első IS a **teljes testbesugárzás** volt - Párizs, Boston
- **1958** Schwartz és Damashek Mercaptopurin immungátló hatását
 - módosított - a ma is használt- **Imuran** (kevésbé toxikus)
 - Starz (Amerika) az **Imuran és Prednisolon sikeres kombinációja**, ez volt 20 évig
- **1960** azathioprine (AZA) veseTx

IS története

Különböző kémiai IS szerek bevezetése

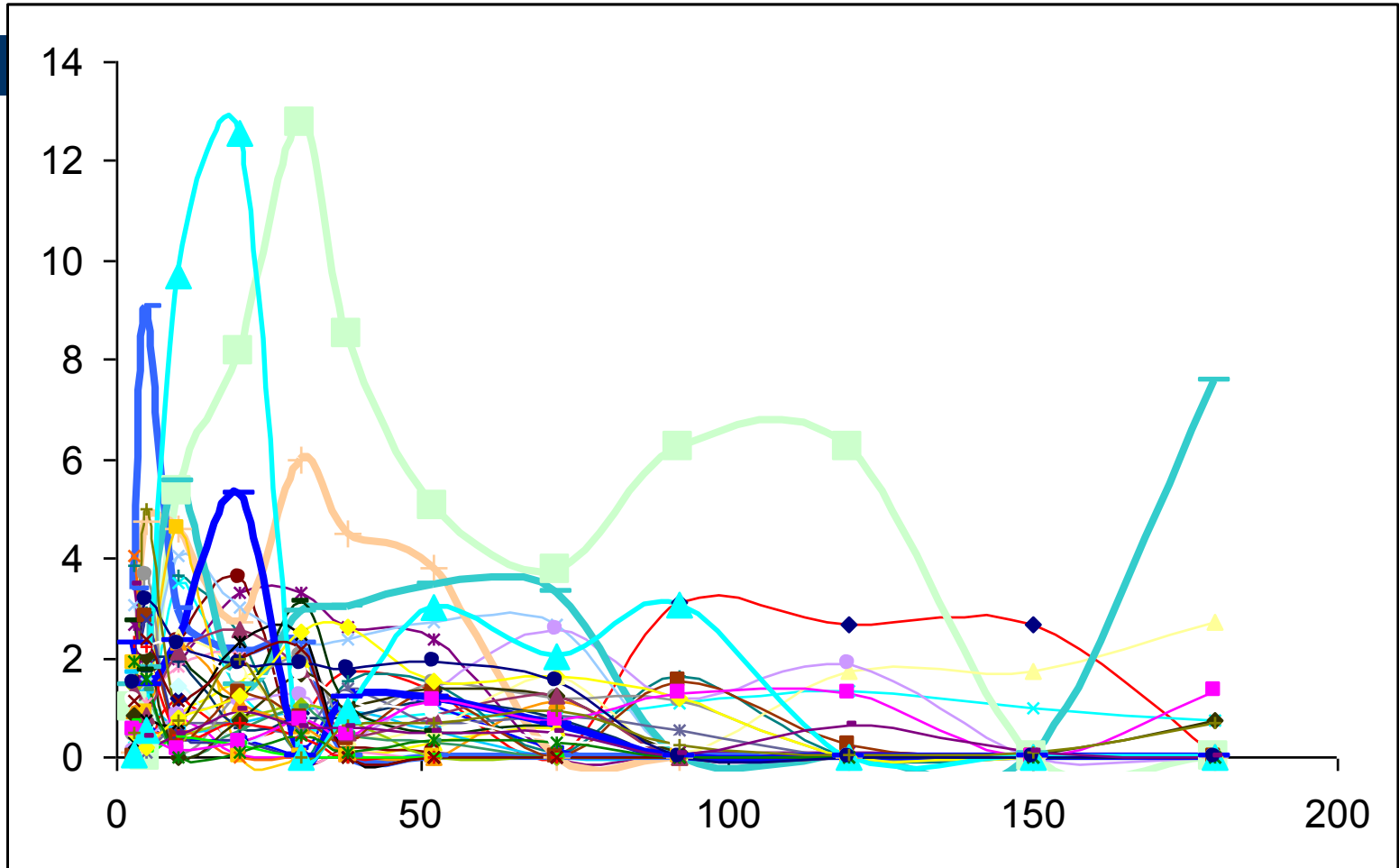
- A gyógyszeres kezelés területén is felgyorsult a fejlődés, **új, hatékony és szelektív** immunszuppresszív szerek jelentek meg, amelyekkel a kilökődési reakciók biztonságosan kezelhetők
- Graft túlélés ↑ (90% fölött)
- ARE↓
- Toxicitás↑

Improving Outcomes of Renal Allografts



Azonos dózis eltérő vérszintet eredményez TDM – "személyre szabni"

Cellcept konc. (ng/ml)



Transzplantációt követő napok

A Tx sikere függ

Megfelelő diagnózis

**Beteg
Compliance**

**Adekvát
gyógyszeres
terápia**

TDM

A személyre szabott gyógyszerelés egyik alapja a TDM

- A terápiás gyógyszer szint monitorozás (TDM) az utóbbi évtizedben a Laboratóriumi Medicina egyik intenzíven fejlődő területe
- TDM lét-alapja
 - farmakológiai hatás jobban korrelál a vérplazmában mért gyógyszer koncentrációval, **mint a beadott gyógyszer dózissal**

Miért szükséges az IS TDM?

- **Rossz korreláció a dózis és farmakológiai hatás között**
- **Vérszint és dózis között jó a korreláció**
- **Életet fenyegető kórképek alakulhatnak ki**
- **Szűk terápiás tartomány**
 - **toxicitást okozó szint kicsit tér el a terápiás szinttől**
- **A terápiás tartomány változik a kezelés alatt**
- **Nagy az egyének közötti és egyénen belüli variabilitás**
- **Hosszú távú terápia**

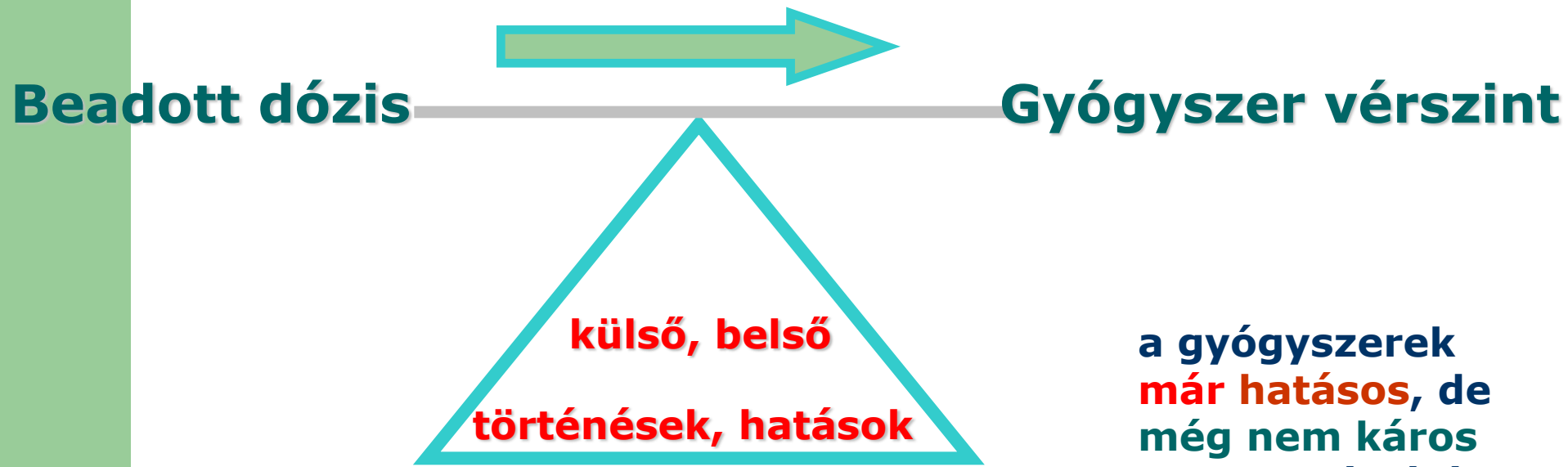
Transzplantáltak „örökre kötődnek” az IS gyógyszerekhez

- Idegen szerv – kilökődés veszélye mindig fennáll
- Transzplantáltak túlélése nő, magas életkor
 - **Végig szedni kell** az IS gyógyszert
 - Mellékhatások egymásra „rakódhatnak” az évek folyamán
 - A cél az, hogy csökkentsük a mellékhatásokat, általában több gyógyszer kisebb adagját alkalmazzuk egyszerre

Transzplantáltak „örökre kötődnek” az IS gyógyszerekhez

- **IS vérszint monitorozása (TDM) elengedhetetlen**
 - **Minimalizálni az IS dózist (A legkisebb, de még hatásos dózis megkeresése és fenntartása)**
 - **Optimalizálni a hatást**
 - **Individualizálni az IS (toxicitás és immunológiai rizikó alapján)**

„Egyszerű képlet” ??



a gyógyszerek
már hatásos, de
még nem káros
koncentrációjának
a „ideális” szinten
tartása

Az kívánt IS vérszint beállítása nem egyszerű feladat

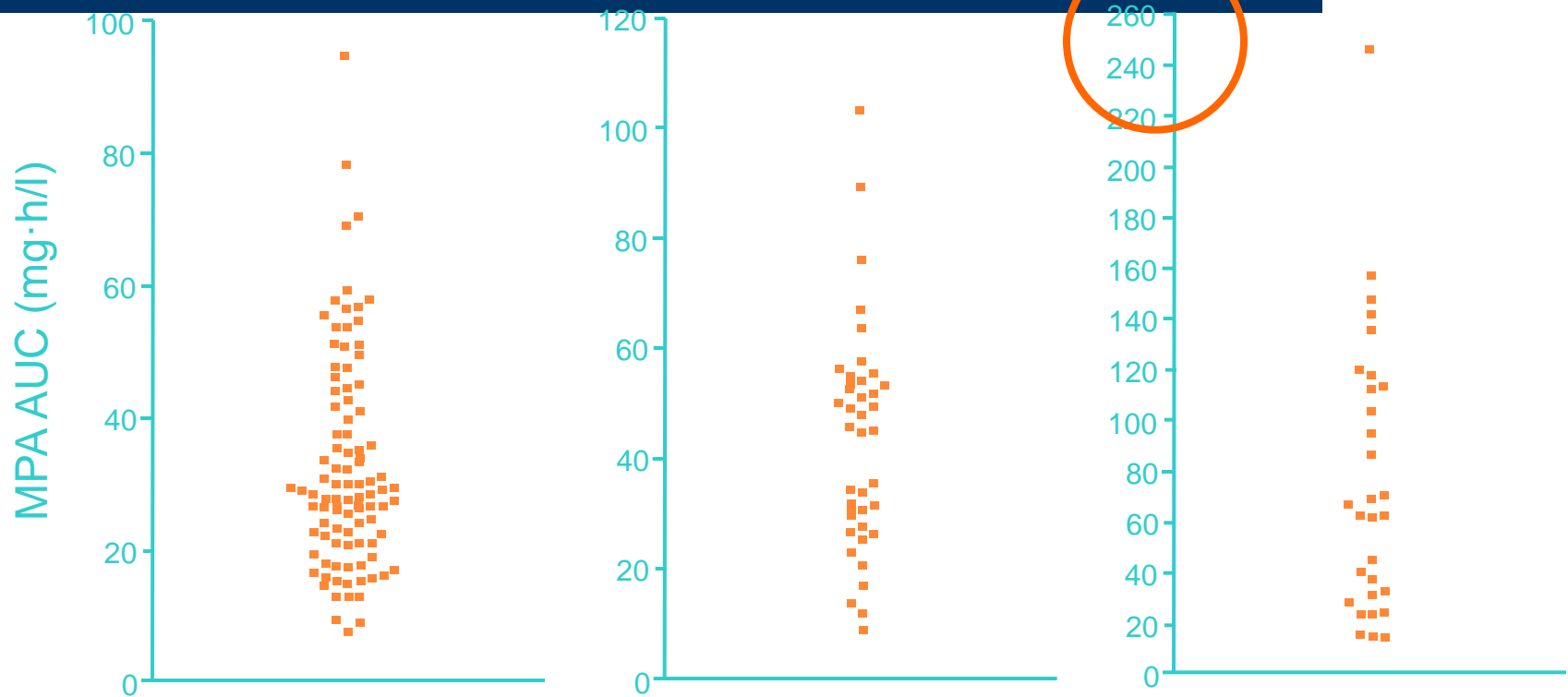
- Az egyes emberek szervezete eltérő módon veszi fel, **metabolizálja** és **üríti ki** a gyógyszereket
- Nagybán közrejátszanak ebben a kor, a **genetikai tulajdonságok**, az egészségi állapot, más gyógyszerek interferáló hatása
- A külső és belső körülmények időről-időre, napról-napra változhatnak
- OKA: **egyéni variabilitás**

Interpatient Variability in MPA Exposure

Kidney

Heart

Liver



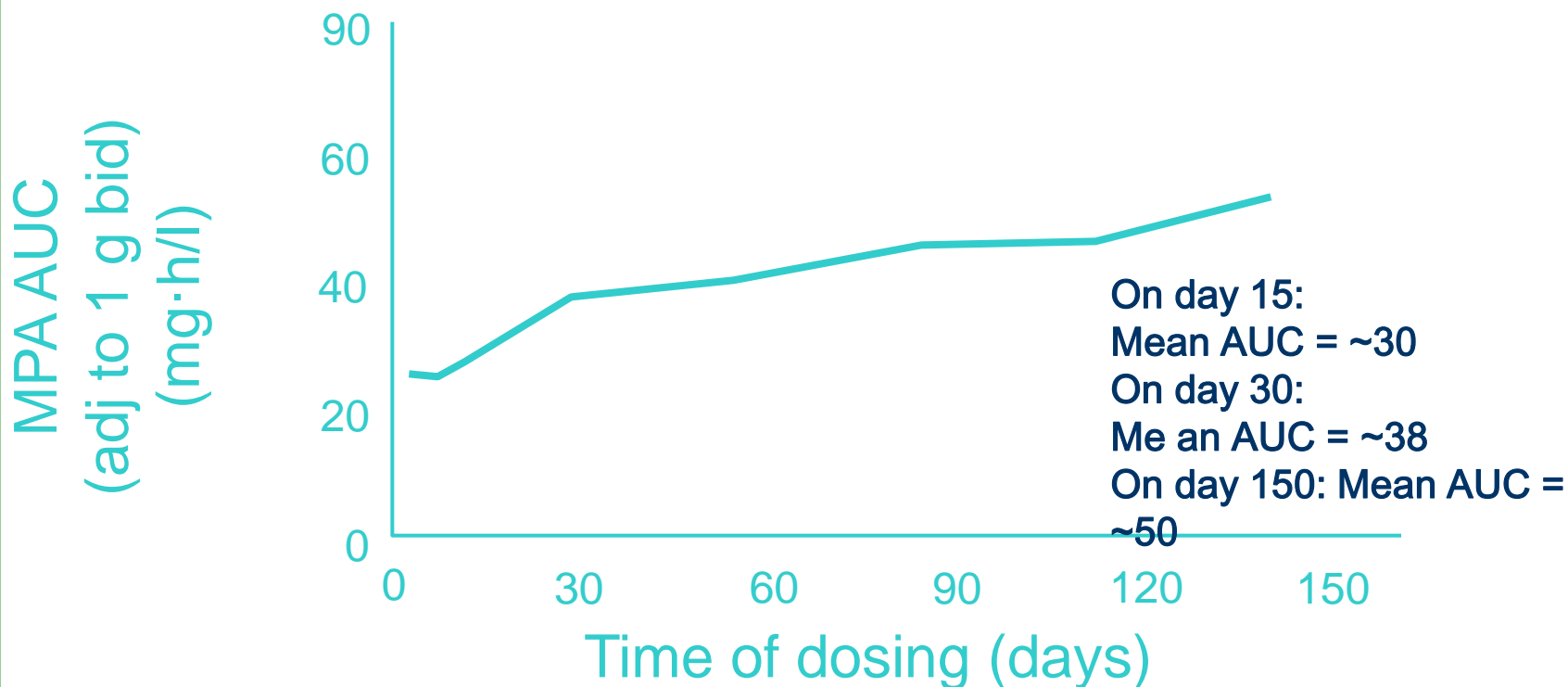
Over the first 6 weeks post-transplant the interpatient PK variability in **liver transplant patients is greater** than that in renal or heart transplant patients

MMF dose, 1 g bid

Shaw LM et al. *Am J Transplant* 2003; 3:534-42.

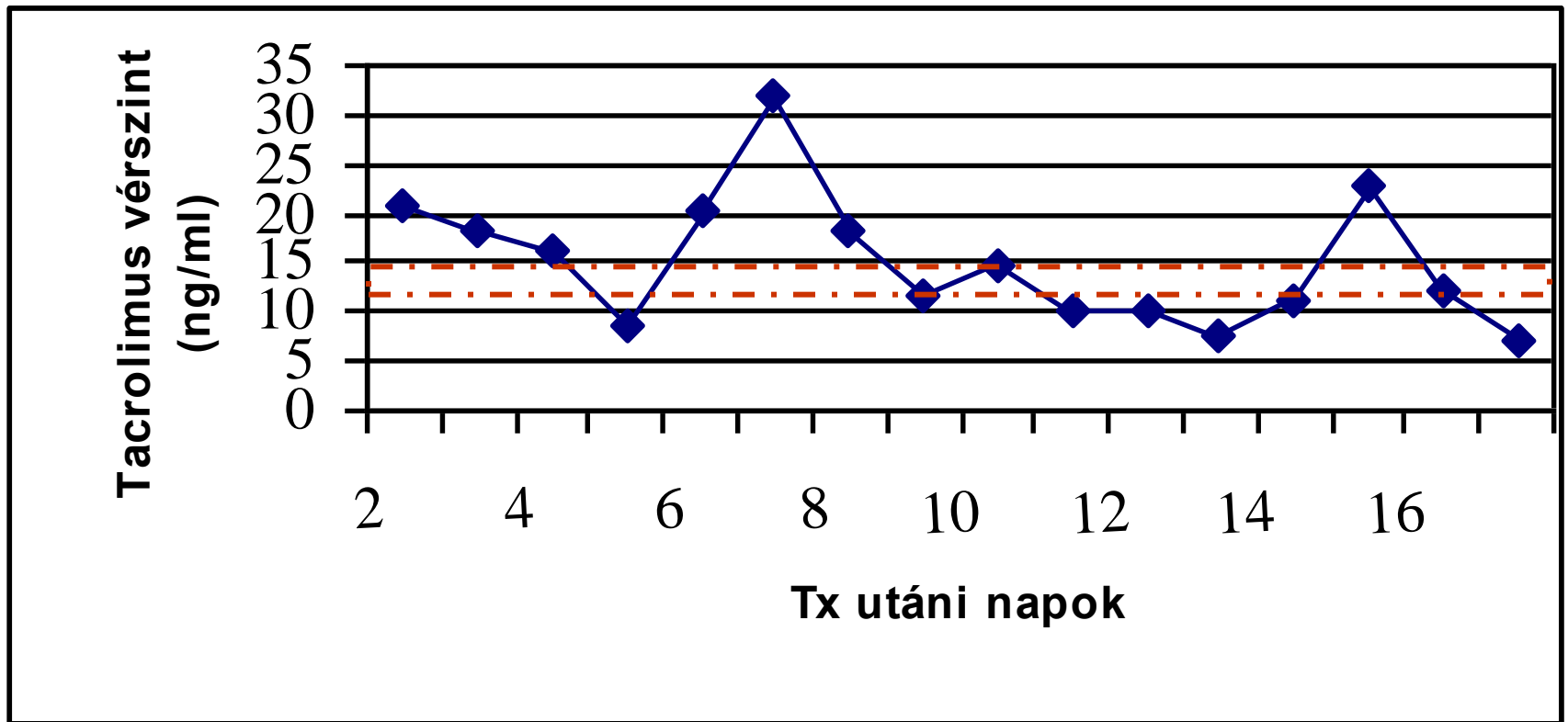
Egyéneken belüli variabilitás

- MPA expozíció azonos dózis mellett az idővel nő



Nem egyszerű a terápiás tartományban maradni

korai posztóp. szakban



Nem mindegy, milyen Tx-ről van szó

Trough level	Time	Kidney	Liver	Heart or lung
Cyclosporine C ₀ (C2) (ng/mL)	<u>Initiation</u> <u>maintenance</u>	150-250 (>1200) 75-150 (800)	250-350 (>1000) 100-200 (600)	250-350 150-250
Tacrolimus (ng/mL)	Initiation Maintenance Minimization	10-15 5-10 3-7	10-20 5-10 -	15-20 5-10 -
MPA (µg/mL)	Initiation Maintenance	1.3-3.5 (CsA) or 1.7-4.0 (Tac) Target AUC 30-60 µg.h/mL		
Sirolimus (ng/mL)	Initiation Maintenance	5-15		
Everolimus (ng/mL)	Initiation Maintenance	5-15 3-8		

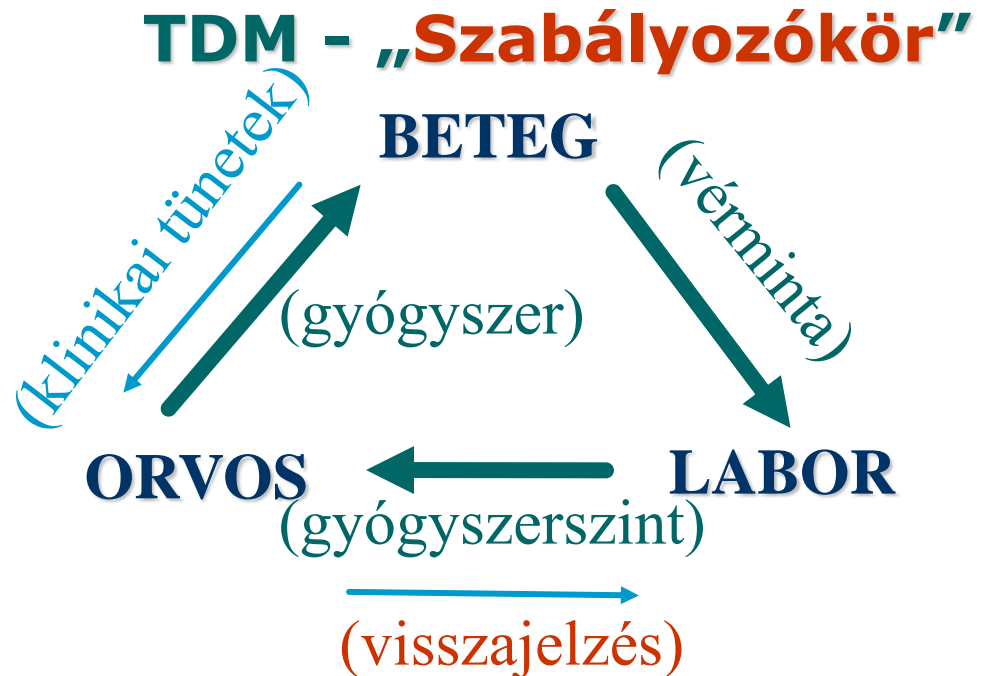
Személyre szabott gyógyszerelés feltételei

• *beteg – klinikus - labor*

- **Eredmény helyes interpretációja**
 - A gyógyszer vérszintet befolyásoló tényezők
 - Genetikai vizsgálat

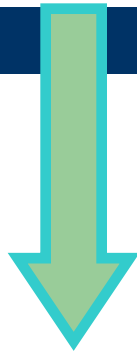


személyre szabott gyógyszerelés



- TDM
 - betegnek, orvosnak – biztonság

A személyre szabott gyógyszerelésnek nagy a jelentősége és a felelőssége a Tx betegeknél (is)



- Gyors gyógyulás
- A beteg gyógyszerterhelése ↓
- **Mellékhatás** ↓
- **Gyógyszerfelhasználás** ↓
- **Kiadások** ↓

Good balance

„needed“



„current“

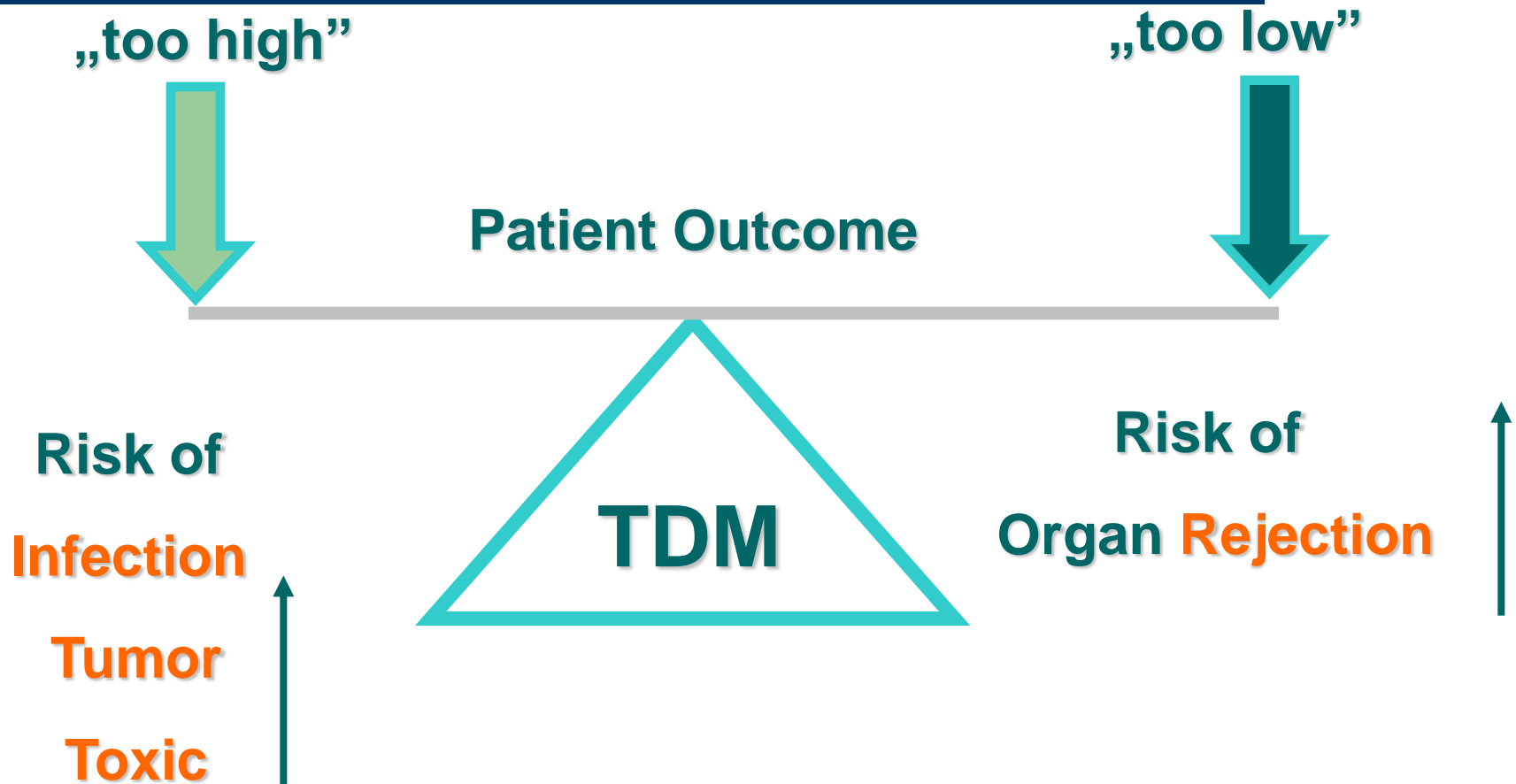


Patient Outcome



The balance is maintained by the TDM

No balance (consequences)



The good balance can be restored by the TDM

Nincs egyensúly – veszélyforrás!

Too Much

- *Cardiovascular Disease*
- *Infection*
- *Neoplasia*
- *Nephrotoxicity*
- *Neurotoxicity*



Too Little

- *Allograft Rejection*
- *Allograft loss*

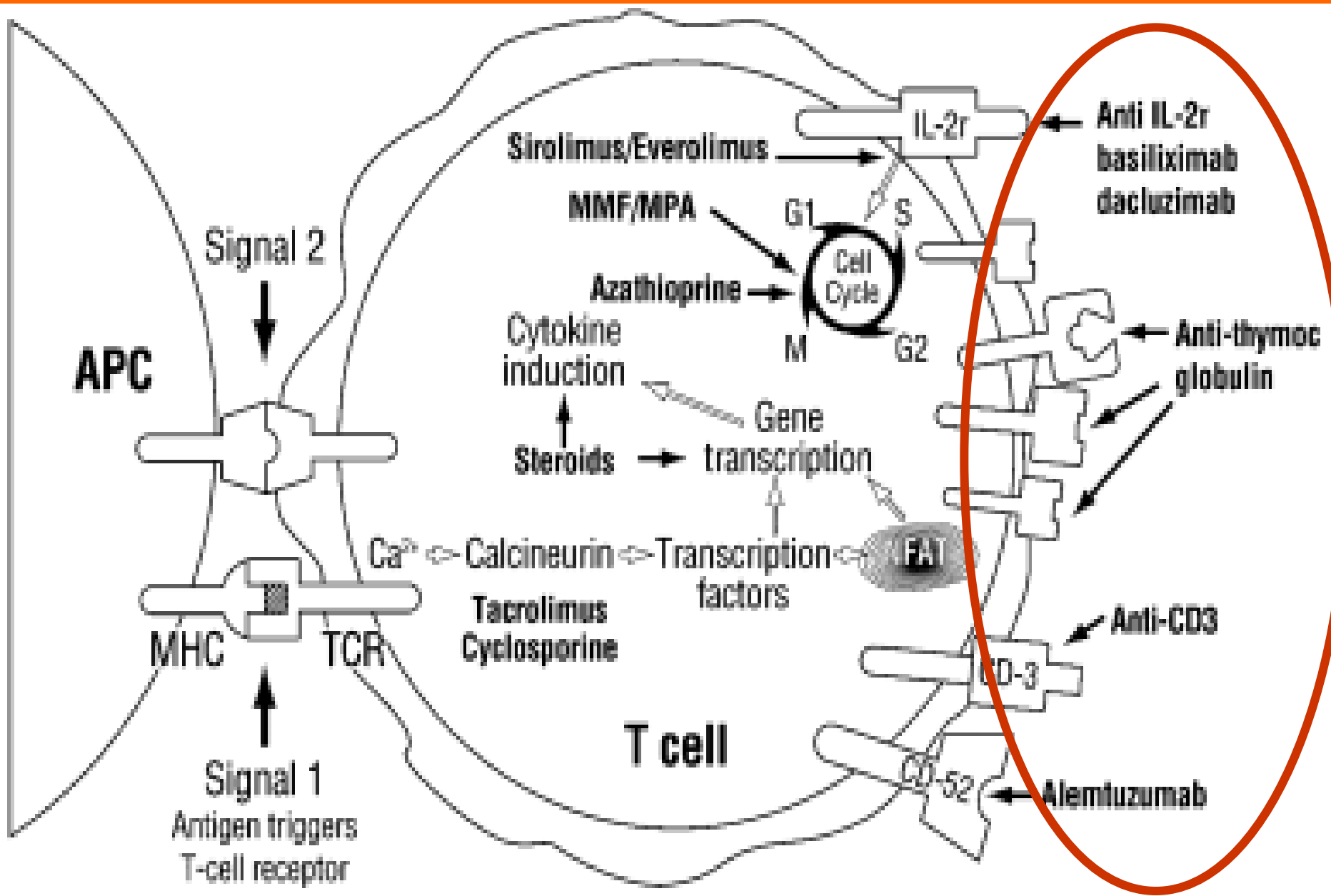
Compliance!

Levels of Immunosuppression

- **Induction**
 - ◆ OKT3, or Thymo, or ATG
- **Maintenance**
 - ◆ **Monotherapy**
 - ◆ CsA or tacrolimus
 - ◆ **Dual therapy**
 - ◆ CsA or tacrolimus + prednisone
 - ◆ **Triple therapy**
 - ◆ CsA or tacrolimus + prednisone + azathioprine, mycophenolate, or sirolimus
 - ◆ **Quadruple therapy**
 - ◆ Antibody + Triple Drug
- **Rejection Crisis**

Indukciós terápia – nincs TDM

- **Generalizált hatás**
- **Mellékhatás!** –kórházi felügyelet
- **Nincs TDM lehetőség**
- **Polyclonalis antitestek**
 - Polyclonal antithymocyte globulin:
 - **Fersenius-ATG**
 - **Thymoglobulin**
 - **Anti-CD3 monoclonal antibodies; Muromonab-CD3 - OKT3**
- **IL-2R elleni monoclonális antitestek**
 - **Dacluzimab (Anti-interleukin (IL)-2 receptor ; Zenapax)**
 - **Basiliximab (egér monoclonal antibody, Simulect)**
 - **Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody; Rituxan)**
 - **Alemtuzumab (humanized anti-CD52 monoclonal antibody; (Campath-1H)**



Antilymphocyte Induction Therapy

Product	Thymoglobulin	OKT3	Zenapax®	Simulect®
Differentiating Features	Antilymphocyte globulin	Murine mAb mAB	Humanized mAb	Chimeric mAb
Target	Peripheral T-lymphocytes	CD3	CD25 (IL-2R α)	CD25 (IL-2R α)
Immunogenicity	Low	Immunogenic	Low	Low
Dosing Schedule	<u>5-7 days</u>	<u>10-12 days</u>	5 doses q2weeks	2 x 20 mg (days 0, 4)
Dosing	1 mg/kg/dose	2-5 mg	1 mg/kg/dose	20 mg
Efficacy	+++	+++	++	+ / +++
Safety	++	+	+++	+++
Tolerability	Fever, chills, Leukopenia	Cytokine Release Syndrome	Very well tolerated	Very well tolerated

Kiknél alkalmazzák?

- **Magas rizikójú betegeknél**
 - **Re Tx**
 - **Gyerekek**
 - **Magas PRA (panel-reaktív antitest)**
 - **Fekete - fehér betegek**
 - **Hosszú CIT**
 - **Marginális donor**
 - **Pancreas Tx**

Indukciós terápia célja

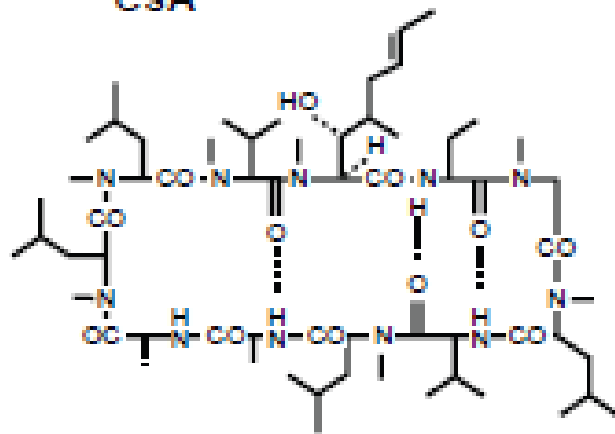
- **Megelőzni a ARE –korai szakban**
- **A fenntartó terápia minim. - (vesetoxicitás ↓↓)**
- **Rejekciós krízis visszafordítása**

Fenntartó IS terápia

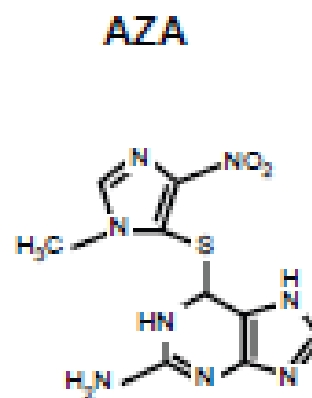
- **Corticosteroidok**
- **Calcineurin inhibitorok**
 - **Cya, Tacrolimus**
- **M-TOR inhibitorok (proliferatio signal gátlása)**
 - **EVL (Certican); SRL (Rapamune)**
- **Ly proliferatio gátlók**
 - **MMF (Mycof mofetil); Myfortic**
 - **Azathioprine (Imuran)**

Structures of Small Molecule Immunosuppressive Drugs

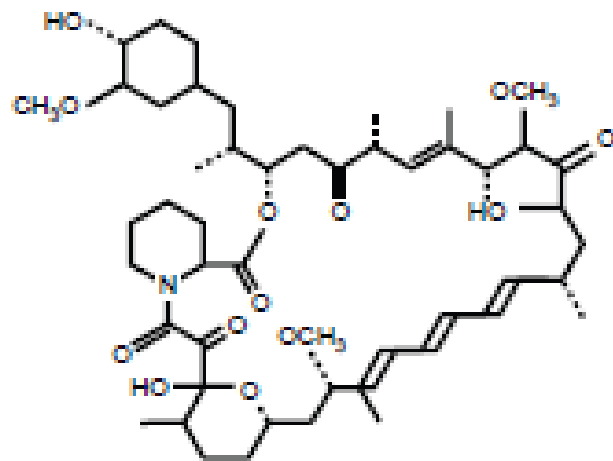
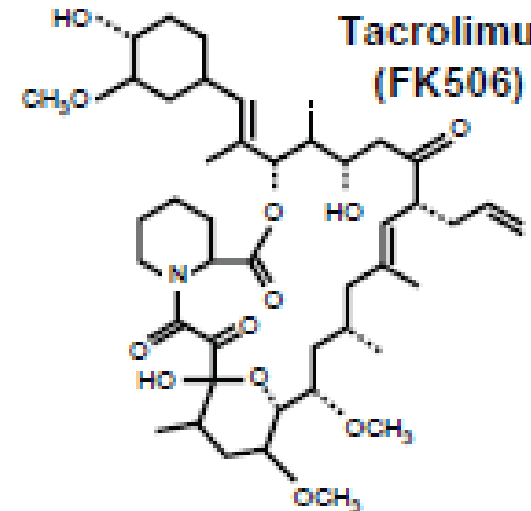
CsA



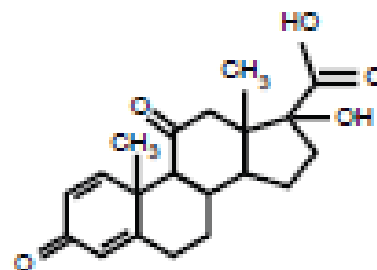
AZA



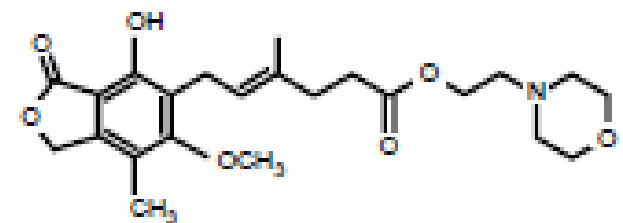
Tacrolimus
(FK506)



Sirolimus

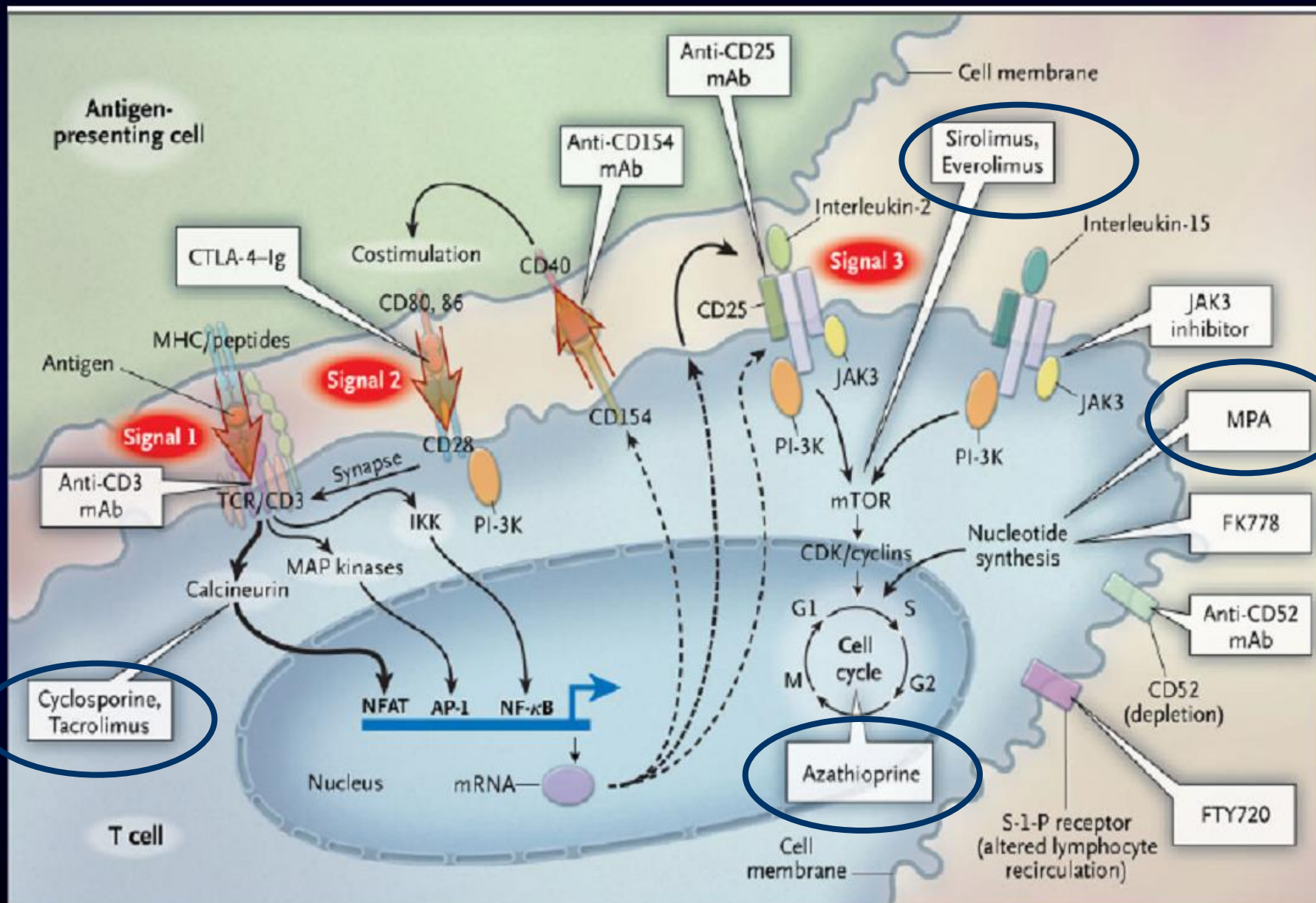


Prednisone



Mycophenolic Acid
Morpholinoethyl Ester
(MMF)

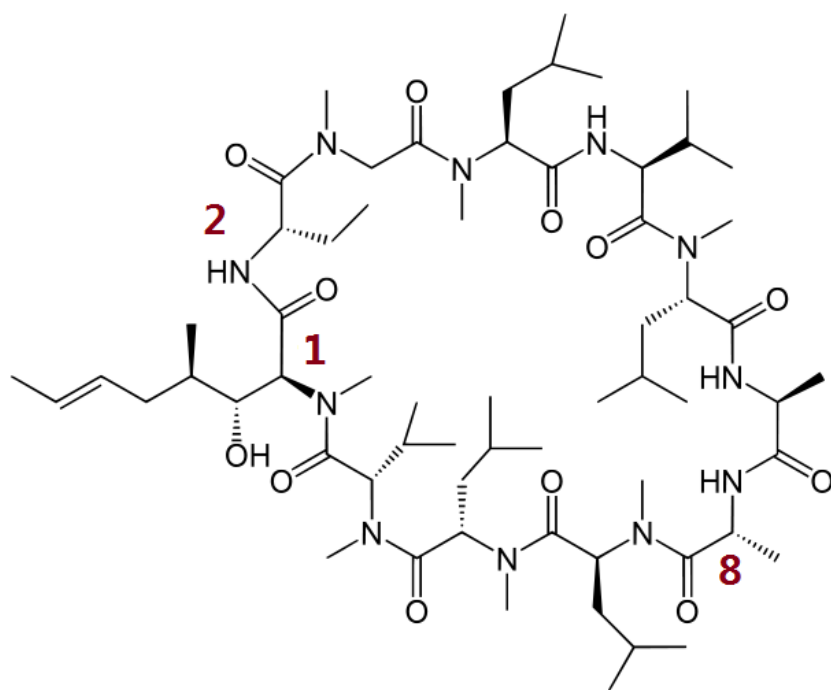
Az alloreaktív immunválasz és az immunszuppresszió



Calcineurin inhibitorok (CNI)

CyA
TAC

Cy-A (1978)



- 3 aktív metabolit
- Mellékhatások:
- Fokozott fertőzésveszély, **nefro-, neurotoxikus**, hipertenzió, tremor, fejfájás, fogíny megvastagodása, szőrnövekedés a korábban **szőrtelen** területeken
- emésztőrendszeri problémák ritkán, pl. hasmenés, hányás, hányinger
- **Diszlipidémia**, glucose intolerancia, hipokalémia, alacsony Mg, CHOL↑ húgysavszint ↑, májműködés zavarai, fokozza a tumor képződési hajlamot (limfóma)

Drug Interactions

Cyclosporine

Drugs that increase cyclosporine

- ◆ Macrolides (not azithromycin)
- ◆ Oral antifungals (fluconazole, itraconazole, ketoconazole)
- ◆ Calcium channel blockers (diltiazem, verapamil, nifedipine; not nifedipine)
- ◆ Isoniazid; ? fluoxetine, ciprofloxacin, metoclopramide
- ◆ ethanol (acute)
- ◆ Grapefruit Juice
- ◆ Amiodarone

→ *Other interactions*

→ HMG-Co A reductase inhibitors
Sirolimus AUC increased w/ CsA

→ aminoglycosides, amphotericin B, NSAIDs increase risk of renal dysfunction

Drugs that decrease cyclosporine

- ◆ Anticonvulsants (phenytoin, phenobarbital, primidone, carbamazepine)
- ◆ Rifampin
- ◆ Cholestyramine
- ◆ Kayexalate
- ◆ Herbs (**St John's Wort**)


Therapeutic Drug Monitoring Cyclosporine

- ◆ Don't use with tacrolimus
- wait at least 24 hours
after stopping one before
starting the other
- ◆ 4-8mg/kg/d (BID dosing)
- ◆ Dose of Neoral[®] =
Gengraf[™] ≠
Sandimmune[®]
- ◆ Oral dose = 3x IV dose

Monitoring

Whole blood trough:

<u>Days Post Tx</u>	<u>Level (ng/mL)</u>
0-30	350-450
31-90	250-350
91-180	150-250
>180	100-200



*Note: C2 may be the best for TDM method for Neoral:
Is it practical????*

Tacrolimus (FK-506)

- Makrolid
- 10-100x hatásosabb, mint a Cya
- Fertőzésveszély
- Veseműködési zavarok (kevésbé nefrotoxikus)
- Magas vérnyomás
- Alvási zavarok
- **Magas vércukor szint**, hiperkalémia, alacsony Mg, diszlipidémia
- A kezek, lábak zsibbadása és bizsergése
- Kézremegés, u.n. tremor
- Emésztőrendszeri problémák, pl. hasmenés, hányás, hányinger
- Fejfájás
- Fokozza a tumor képződési hajlamot (limfóma)

Drug Interactions

Tacrolimus

Drugs that increase tacrolimus

- ◆ Macrolides (not azithromycin)
- ◆ Oral antifungals (fluconazole, itraconazole, ketoconazole)
- ◆ Calcium channel blockers (diltiazem, verapamil, nifedipine; not nifedipine)
- ◆ Isoniazid; ? fluoxetine, ciprofloxacin, metoclopramide
- ◆ Grapefruit juice
- ◆ ?Amiodarone

Drugs that decrease tacrolimus

- ◆ Anticonvulsants (phenytoin, phenobarbital, primidone, carbamazepine)
- ◆ Rifampin
- ◆ Cholestyramine
- ◆ Kayexalate
- ◆ Herbs (St John's Wort)
- ◆ Caspofungin

Note: aminoglycosides, amphotericin B, NSAIDs, and cyclosporine may increase risk of renal dysfunction

Therapeutic Drug Monitoring

Tacrolimus

Oral Dosage

- ◆ 0.1mg/kg/d
- ◆ *elderly (>60yrs):*
reduce dosage
- ◆ IV form usually not required

Monitoring (OLT)

Whole blood trough (ELISA):

<u>Days Post Tx</u>	<u>Level (ng/mL)</u>
0-30	10-15
31-90	5-10
91-180	5
>180	5

Antiproliferatív szerek

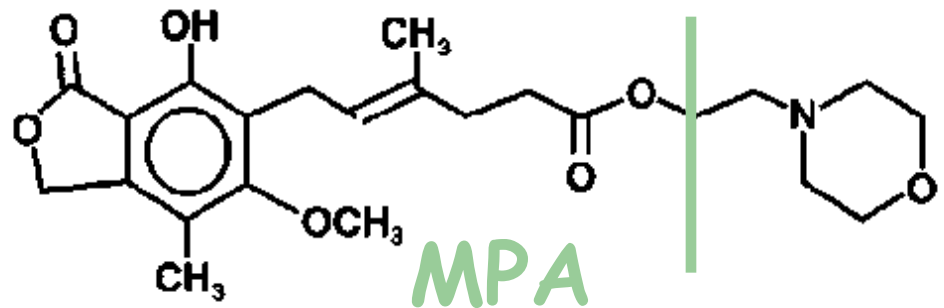
Cellcept, Myfortic
Corticosteroids

Cellcept, Myfortic

Mycophenolate mofetil (MMF) a májban mycofenolsavvá (MPA) metabolizálódik

MPA az aktív vegyület ami szelektíven gátolja az inosine monophosphate dehydrogenase-t (IMPDH) –

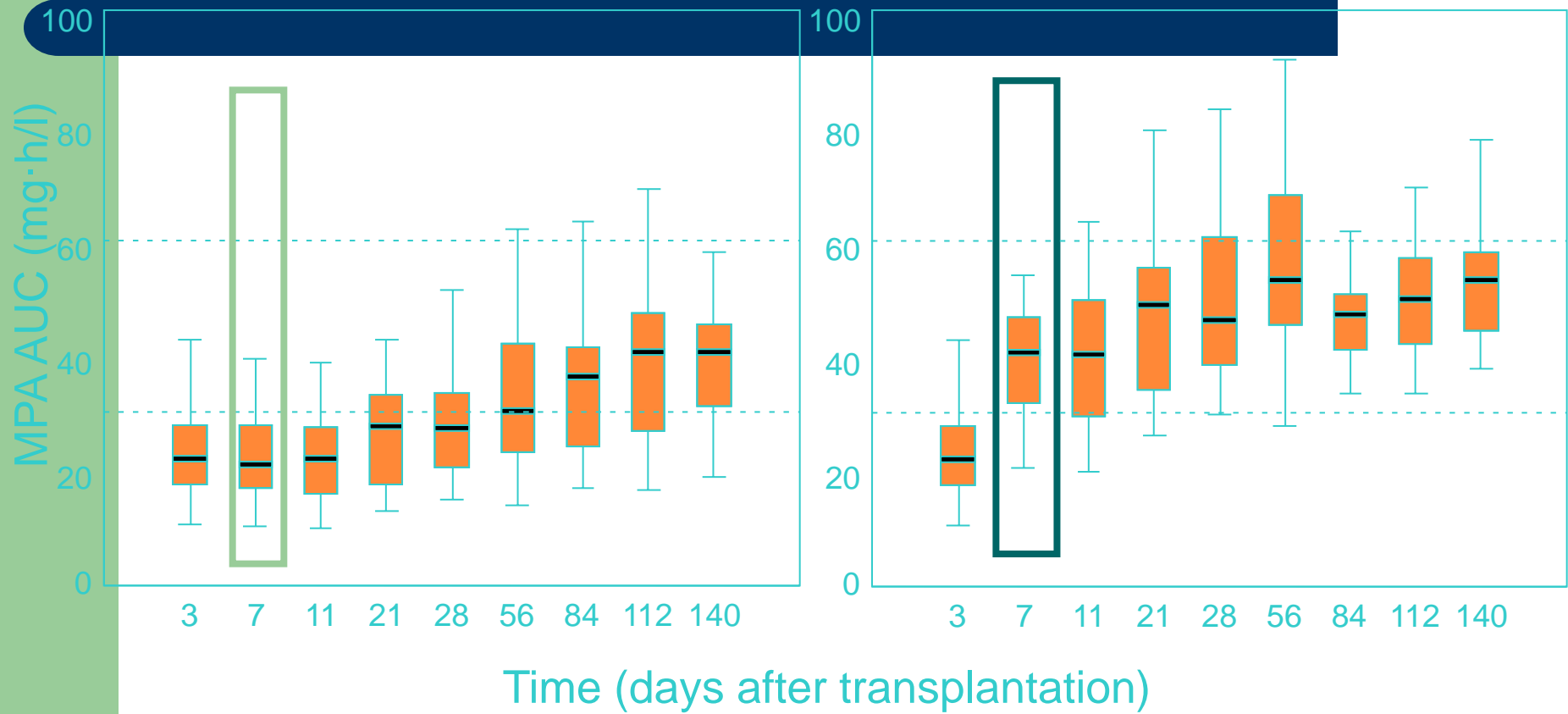
- ❑ "de novo" purin szintézis kulcsenzime



Cellcept TDM nem „kötelező”, de ajánlatos a korai szakban, v. tünetek esetén

Fixed MMF dose regimen (1000 mg bid)

Optimal dose TDM (Therap. drug monitoring)



Dotted lines represent the currently recommended AUC target range of 30-60 mg·h/l

Corticosteroidok

- **Szinte minden hármás kezelés része**
- **ARE megelőzésére**
- **Dózisát fokozatosan csökkentik, de alacsony fenntartó adag**
- **ARE kezelésére – shot**
- **Krónikus rejectio kezelésére nem alkalmas**

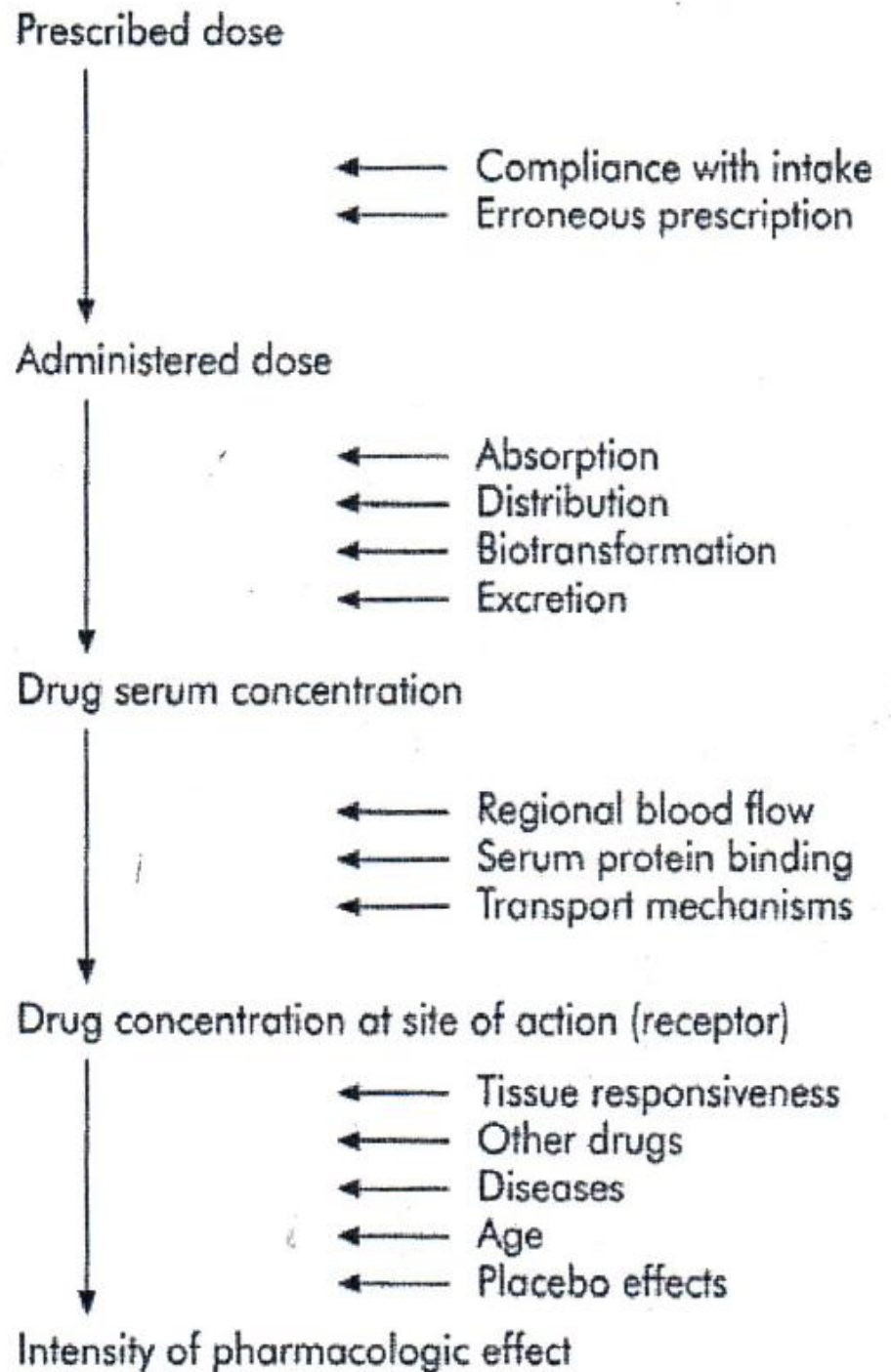
m-TOR inhibítorok

- **Sirolimus, Everolimus**
- **hyperlipidemia** (elevated cholesterol, triglycerides), leukopenia, and thrombocytopenia, **ödéma, nehezen gyógyuló sebek, csontvelő depresszió nem nefrotoxikus, tumorsejtek szaporodását gátolja, szinergizáló hatás a CNI-vel**



Gyógyszerszintet befolyásoló tényezők

A gyógyszerhatás befolyásoló tényezők



Sources of TDM Variability

- **Patient Factors**
 - **Compliance**
 - **Body weight/height ratio (volume factors)**
 - **GI absorption factors (including nutritional status)**
 - **Genomics (increasing importance)**

Sources of TDM Variability

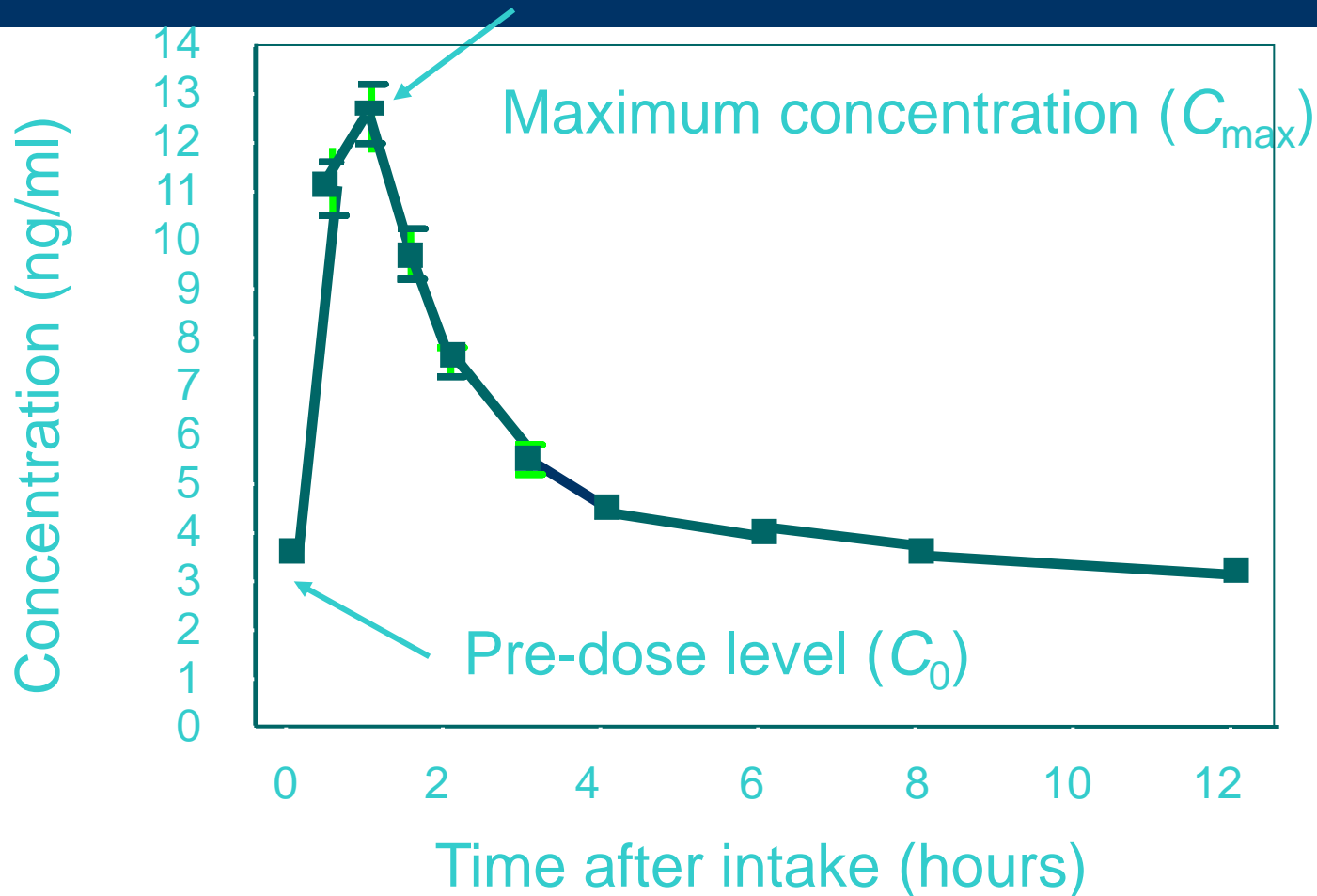
- **Non-Patient Factors**
 - **Formulation (prescribability)**
 - Cyclosporine (Sandimmune vs. Neoral)
 - **Analytical Technique (RIA vs. HPLC)**
 - -interference/non-specificity
 - **Biological Matrix (whole blood vs. plasma)**
 - **Drug-Drug Interactions**
 - **Sampling Time**
 - influence of meals
 - ideal vs. actual

Mintavétel

- **Sok apróságon múlhat a pontosság**
 - **Levétel ideje – „trough level”; C2;**
 - **AUC (mikor, hányszor)**
 - **Bevette? Mikor?**
- **Levétel milyensége**
 - **Felhigul (kanül)**
 - **Alvadékos**
- **Vérvételi cső feliratozása**

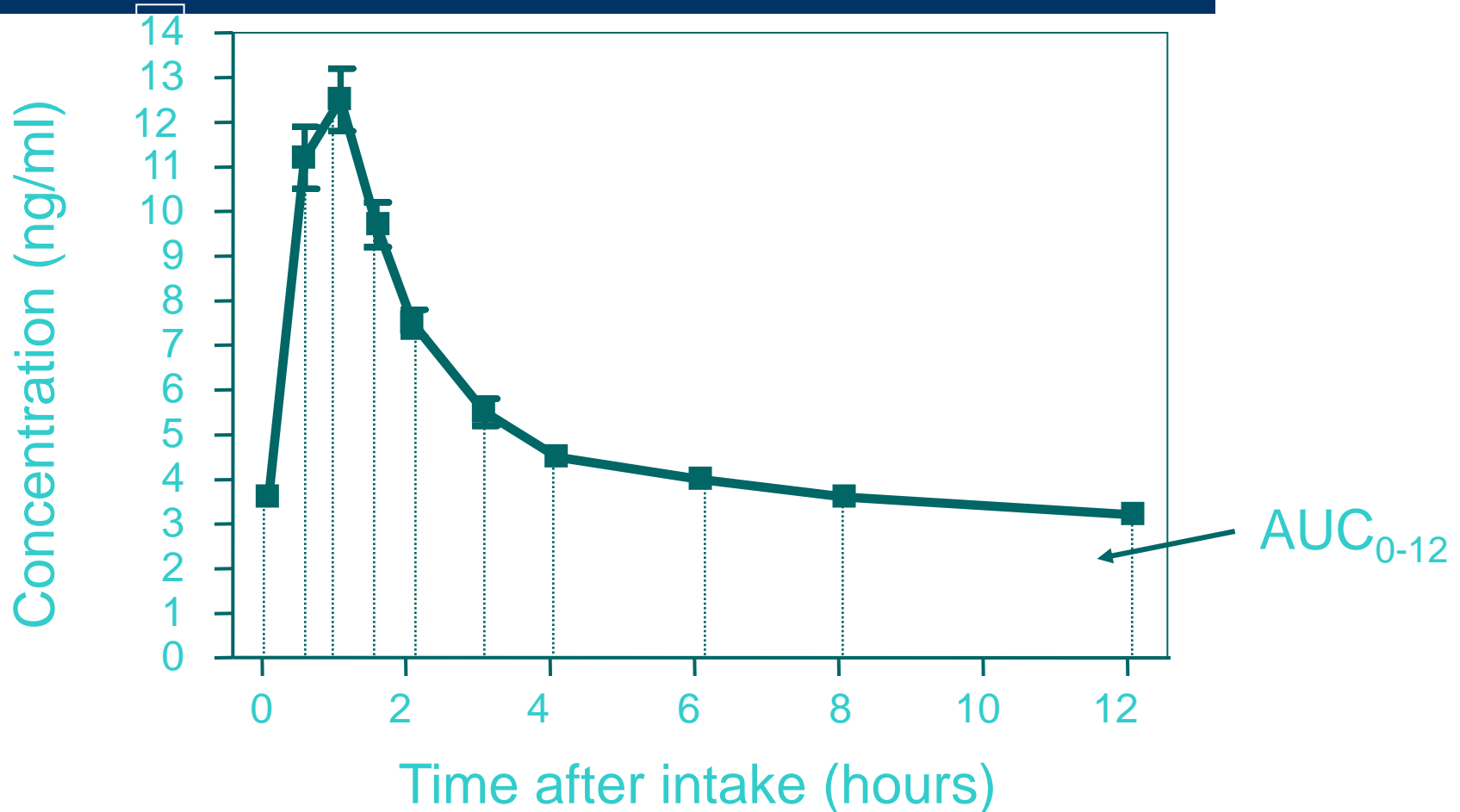
Pharmacokinetics

Pharmacokinetic Profile

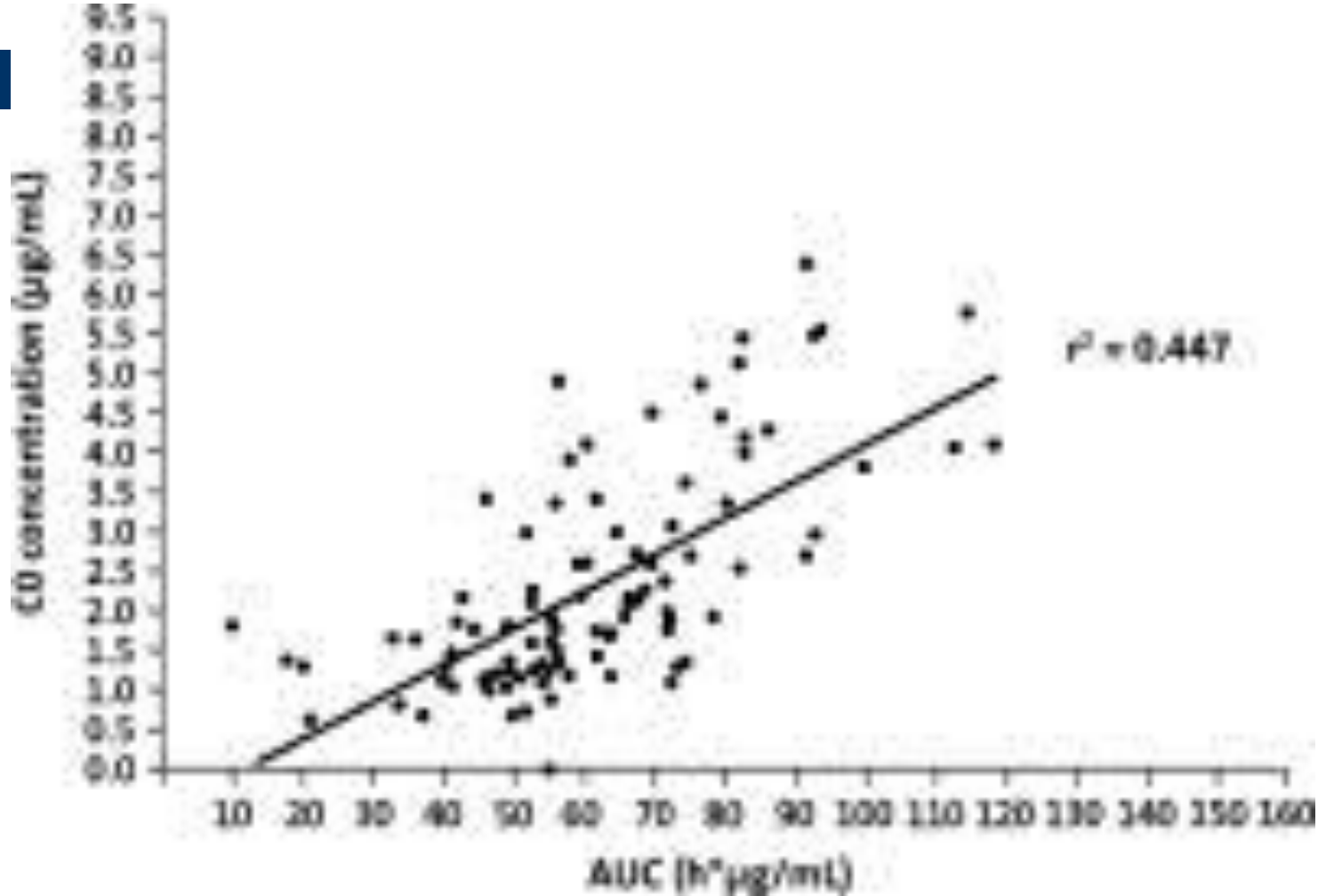


Pharmacokinetics

Pharmacokinetic Profile



Correlation of an MPA C_0 with full AUC



Milyen teszttel dolgozunk?

- **Pontos legyen**
- **Specifikus**
 - Csak azt méri (metabolitot, más hasonló molekulát nem mér be)- (cross reactivity)
 - Kontroll (belső, külső – ISO)
- **Szenzitív (alacsony koncentrációt mérünk!)**
- **Reprodukálható**
 - 1 futáson belül - CV:10%
 - Több mérés között – CV:10-15%
- **Gyors, olcsó**

MILYEN MÓDSZERREL?

- **HPLC – gold standard**
- **MEIA (Microparticle Enzyme Im.Assay)**
 - **SRL, FK**
 - **FPIA (Fluorescens Polarization ImmunoAssay)**
 - **CyA, EVL**
 - **EMIT (Enzyme Multiplied ImmunoAssay)**
 - **Cellcept, FK, CyA, FK,**
 - **PETINA –Cellcept** (homogenous particle enhanced turbidimetric inhibition immunoassay technique)
 - **ACMIA (Affinity Column Immunometric Assay); (CMIA-kemilumineszc)**
 - **CyA, FK**

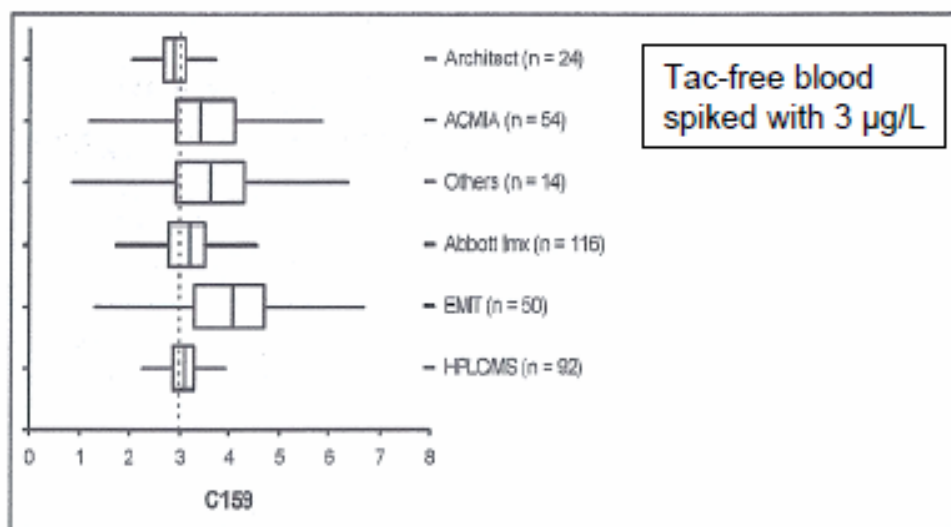
HPLC

- **Pontos**
- **Hosszú mérésidő**
- **Nagy térigény**
- **Bonyolult felszerelés**
- **Nem rutinra való**
 - **DE: a minőségi kontrollhoz szükséges**
 - **Ha probléma van**
 - **Időszakos kontroll**

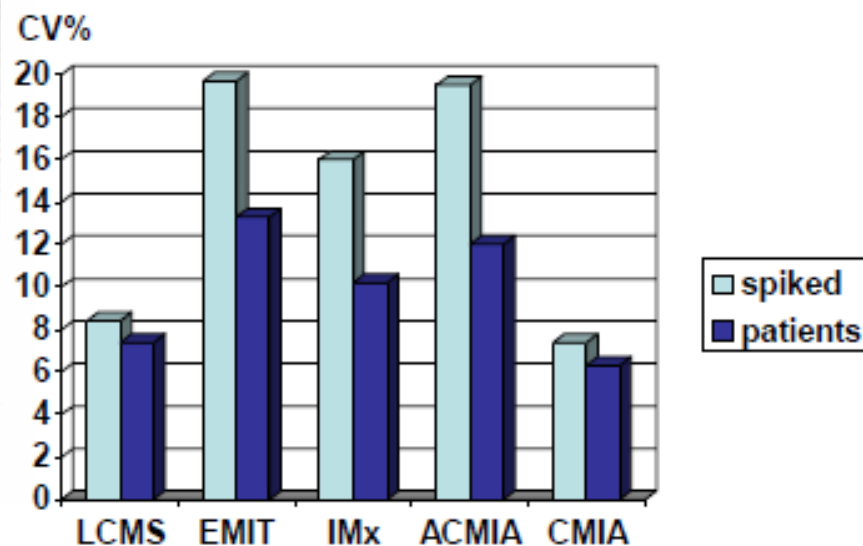
Tacrolimus International Proficiency Testing Scheme



August 2008



March –August 2008: precision data
Improvement of the LC-MS(MS)
Good results of the CMIA



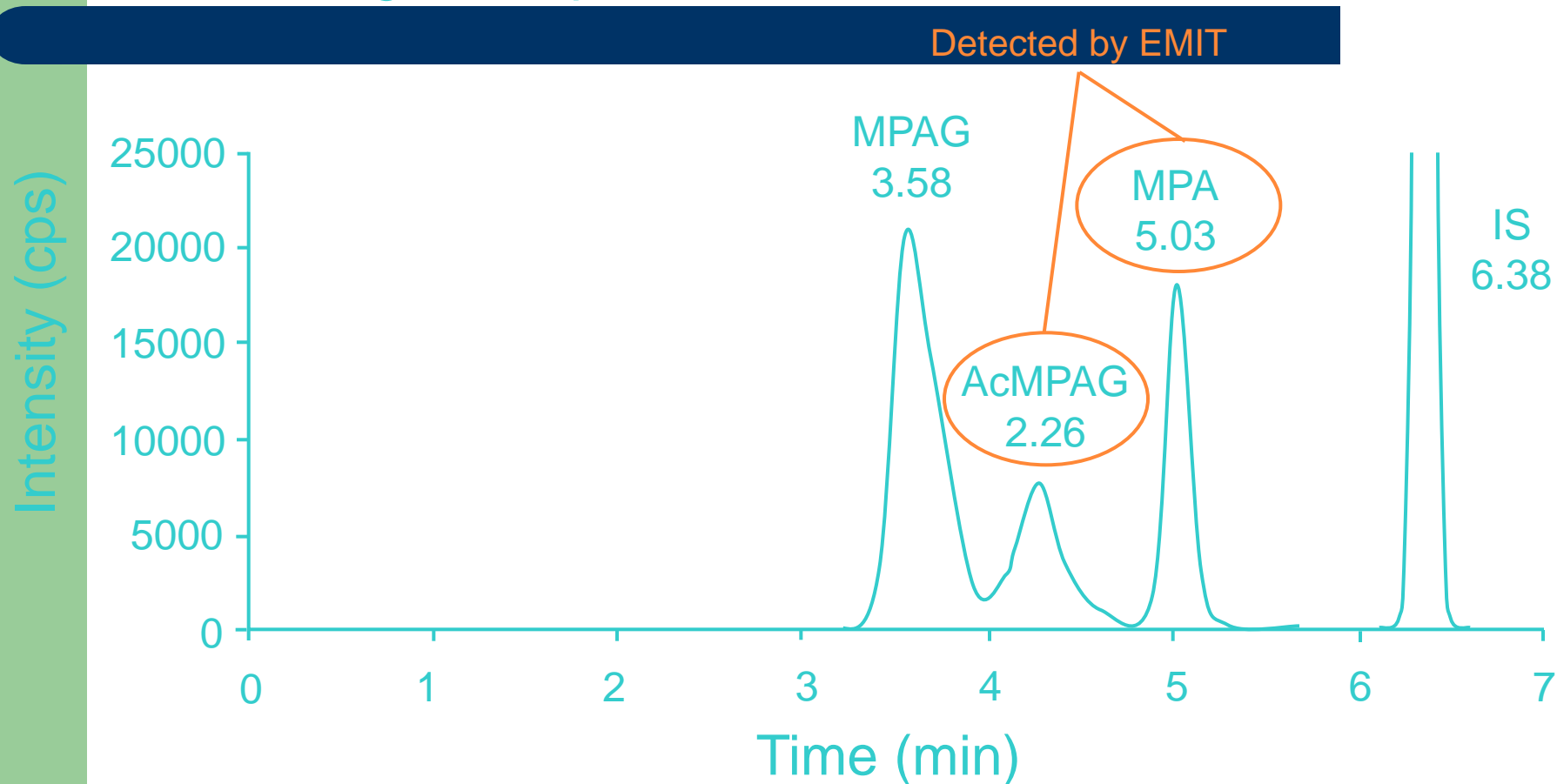
IS gyógyszer szint mérések alakulása

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Sirolimus	1134	1174	1118	1377	1250	990 ↓	945
Everolimus	1073	1732	1837	1760	1781	1664 ↑	3186
Tacrolimus	12995	10943	9407	8691	8097	8450	12152
Advagraf	258	3219	4419	5612	7588	8360 ↓	8450
Cya összes	4596	4217	3784	3874	3337	2553 ↓	2790
Cellcept	1131	1143	844	1255	1224	678	400
Myfortic	284	595	542	872	802	527	300

Assay Considerations

Representative HPLC Chromatogram

Showing the separation of MPA and its metabolites



IS = internal standard

Patel CG et al. *J Chromatogr B* 2004; 813:287-94.

Translation of concentrations between LC-based methods and the MEIA immunoassay

- The correlation equation for 24-hour sirolimus trough concentrations between LC assay and MEIA immunoassay was found to be as follows:

$$\text{SRL}_{\text{MEIA}} = 1.24 * \text{SRL}_{\text{LC}} - 0.20$$

Calculation of sirolimus concentrations between LC assay and ADD MEIA immunoassay (using correlation equation above)

SRL_{LC}	5	10	15	20
SRL_{MEIA}	6.0	12.2	18.4	24.6

SRL_{LC} = sirolimus trough concentrations by LC/MS assay

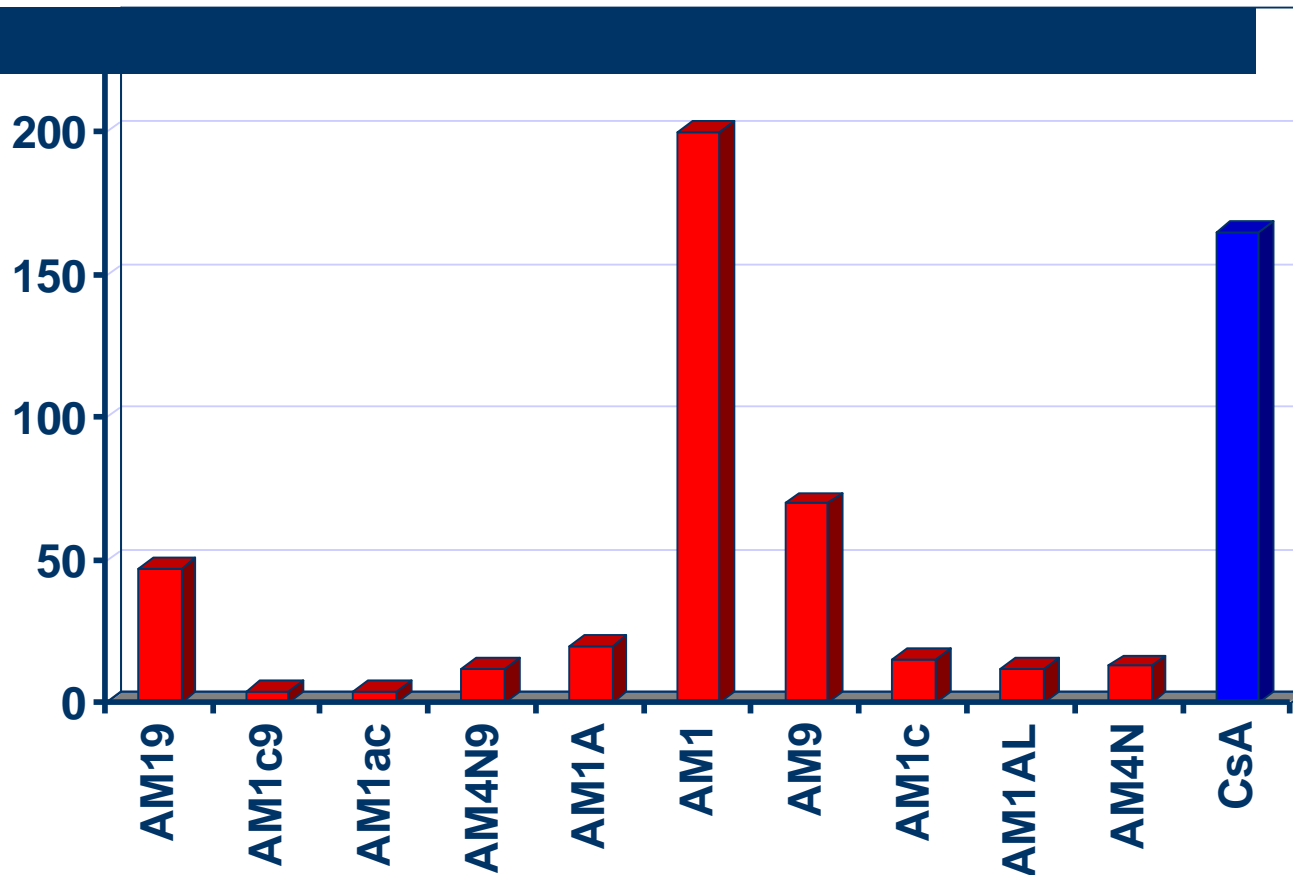
SRL_{MEIA} = sirolimus trough concentrations by ADD MEIA immunoassay

Data on file, Wyeth Pharmaceuticals Inc.

IMx[®] Sirolimus Assay Package Insert,

Abbott Diagnostics Division

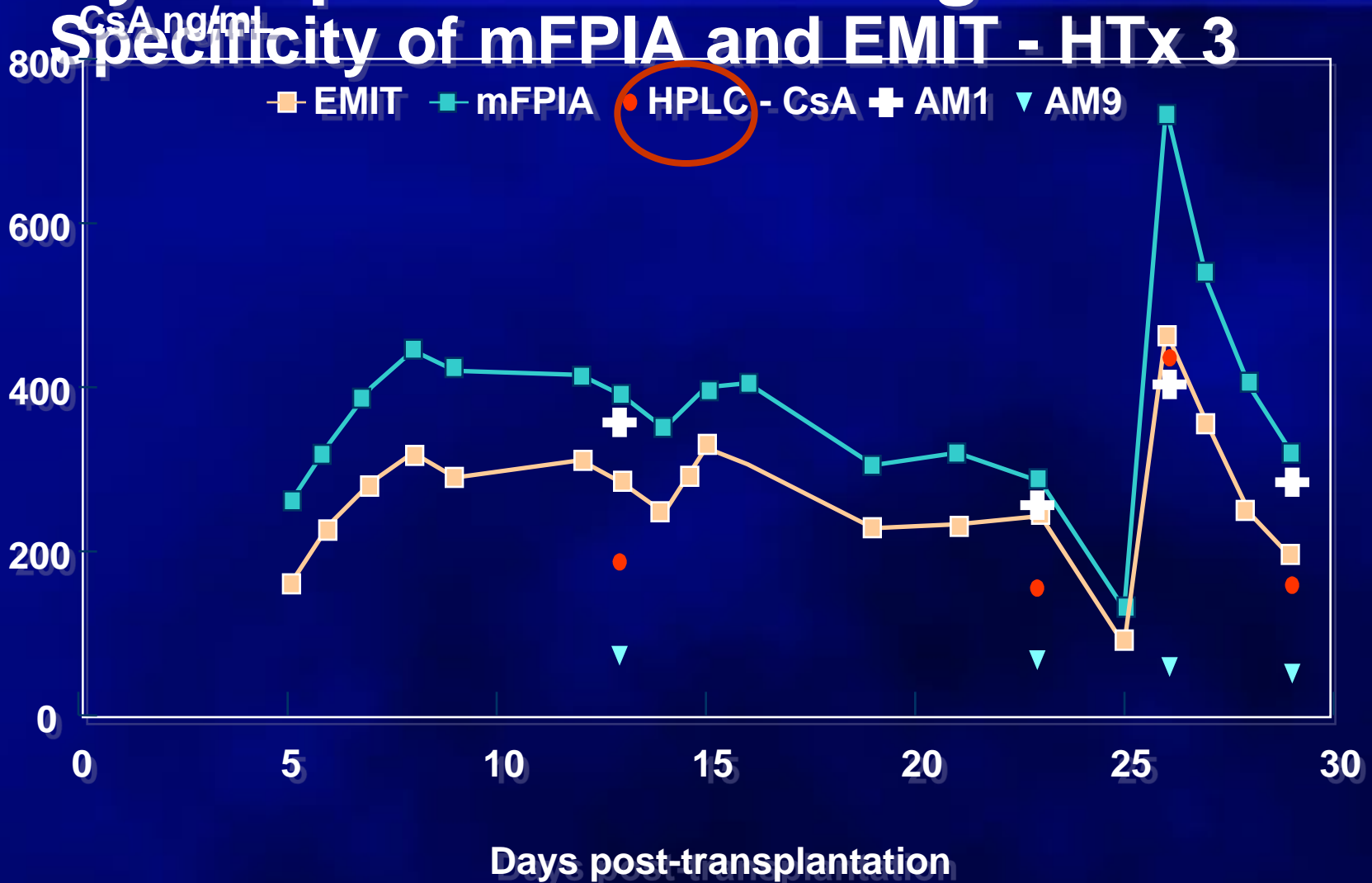
Cyclosporin (CyA) és metabolitjai (≈ 20) a vérben



A CyA metabolitok farmakológiailag nem, vagy kevéssé aktívak, mennyiségük változik betegenként, sőt a Tx után 1 betegben is

Cyclosporine Monitoring

Specificity of mFPIA and EMIT - HTx 3



A decorative graphic on the left side of the slide, consisting of a light green vertical bar and a dark blue horizontal bar with rounded ends.

Dózis számítás

Example of Dose Adjustment

Current dose is	1 g bid
Current trough is	1.0 $\mu\text{g/ml}$
Your target trough is	1.5 $\mu\text{g/ml}$

What should the new dose be?

Assessment of Dose Adjustment

Dose Calculations

$$\text{New Dose} = \frac{\text{Current Dose} \times \text{Target Concentration}}{\text{Measured Trough}}$$

$$\text{New Dose} = \frac{1 \text{ mg bid} \times 1.5 \text{ } \mu\text{g/ml}}{1.0 \text{ g } \mu\text{g/ml}} = 1.5 \text{ mg bid}$$

Multi-drug terápia – miért?

- **Monoterápia**
 - Magas dózisban ARE így küszöbölhető ki
 - De: toxicitás, nehezen tolerálható
- **Multi-drug „menü”**
 - Alacsonyabb dózisban elegendő, szinergizmus
 - szélesebb “lefedettség”
 - **Eltérő helyeken blokkolják az immunrendszer aktivációját**

Mellékhatások kiváltása

Immunosuppressant Drug Toxicities

CsA

- Nephrotoxicity
- Neurotoxicity
- Hypertension
- Hyperlipidemia
- Hirsutism

Steroids

- Osteoporosis
- Weight gain
- Hyperglycemia
- Body changes
- Others

Tacrolimus

- Nephrotoxicity
- Neurotoxicity
- Hypertension
- Hyperglycemia
- GI toxicity

MMF

- Cytopenias
- GI toxicity

Sirolimus

- Hyperlipidemia
- Cytopenias
- GI toxicity

Immunosuppression:

Long-Term Side Effects that Enhance Cardiovascular Risk

	CsA	Tac	SRL	Ster	MMF
Hypertension	++	+	∅	++	∅
Hyperglycemia	+	<u>++</u>	∅	<u>+++</u>	∅
Renal insufficiency	++	++	∅	∅	∅
Hyperlipidemia	++	+	<u>+++</u>	++	∅

CsA = cyclosporine; Tac = tacrolimus; SRL = sirolimus; Ster = corticosteroids; MMF = mycophenolate mofetil
+++ = severe; + = mild; ++ = moderate; ∅ = none;

Eredmények interpretációja

- Nem vehető figyelembe a kapott eredmény, ha
- **NEM megfelelő időpontban kértük a mintavételt**
- **A dózis váltástól számítva nem vártuk ki a felezési időt**
 - Gyógyszere válogatja, hogy mennyi időnek kell eltelnie a dóziszváltástól

„Steady State” – kivártuk?

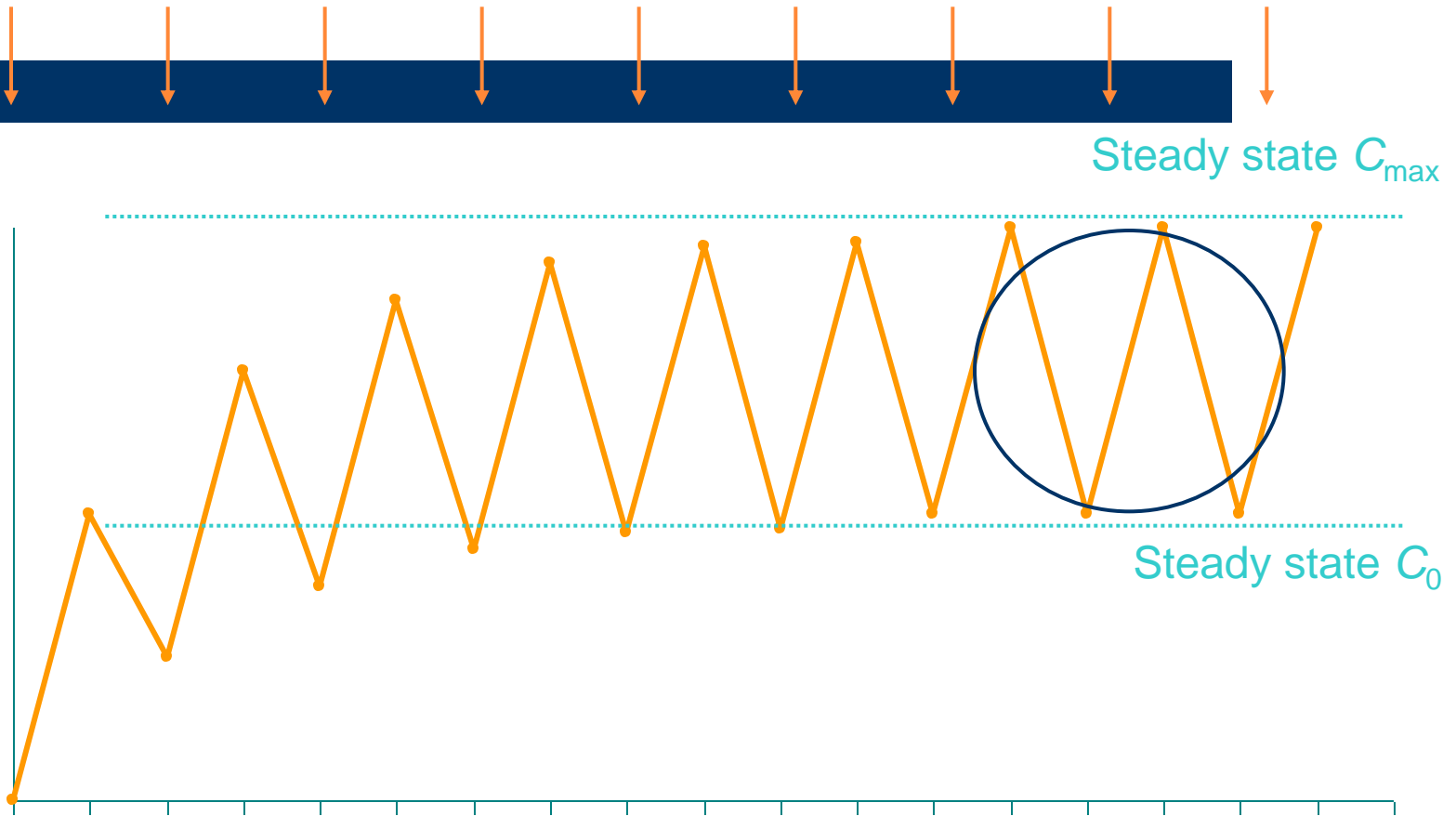
Drug
given

Steady state C_{\max}

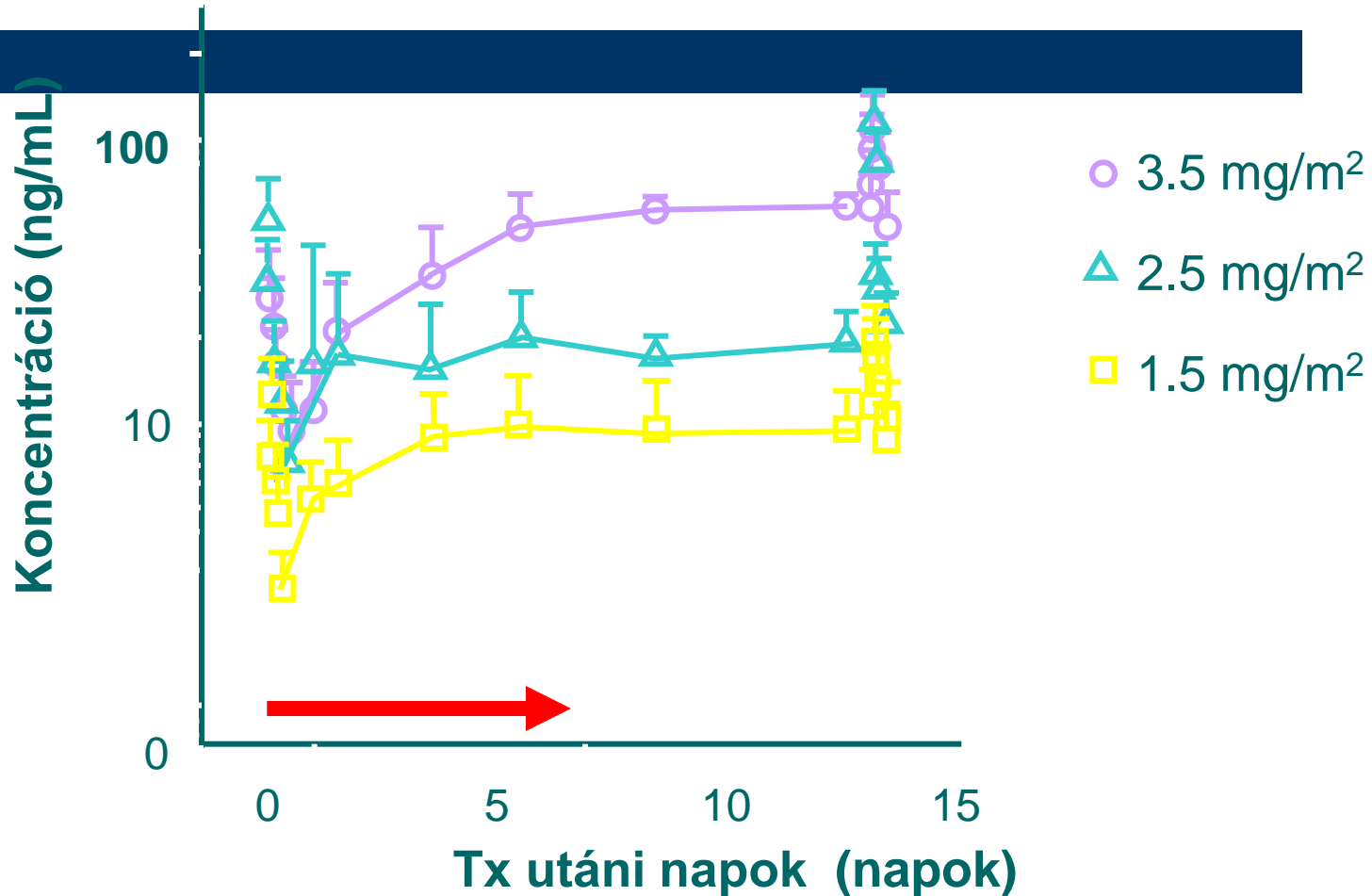
Plasma concentration

Steady state C_0

Drug half lives



5-7 nap szükséges a steady-state sirolimus vérszint eléréséhez



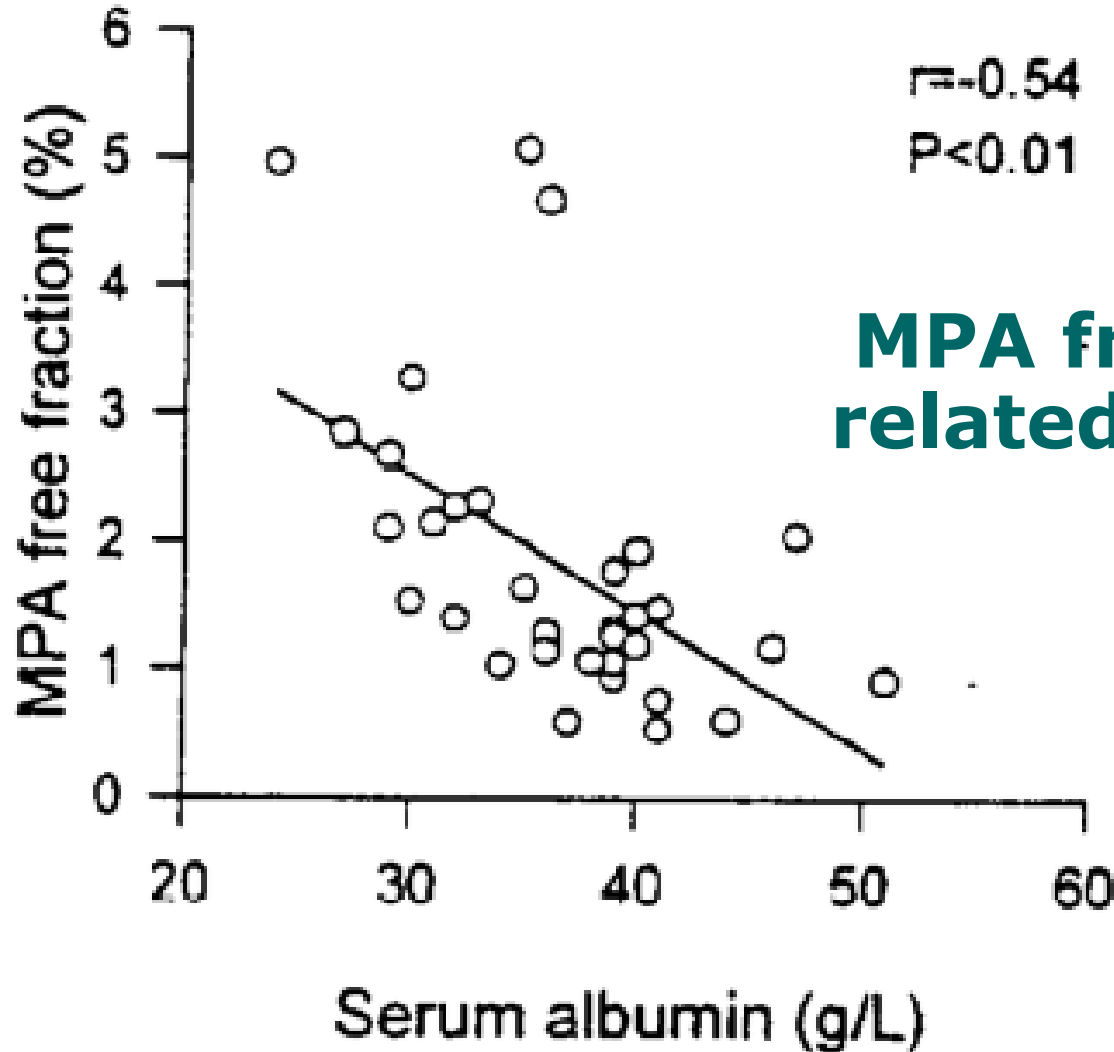
Adapted from Zimmerman, Kahan. *J Clin Pharmacol.* 1997;37:405-415.

Reprinted by permission of Sage Publications, Inc.

Eredmények interpretálása

- **Vérszint -klinikum – nem a várt eredmény!!!**
- **Okok keresése**
 - **Bevette? -compliance**
 - **Interakciók figyelembe vétele**
 - **Genetika**
 - **Albumin, vérkép**
 - **Máj-, vesefunkció**
 - **Szoros monitorozás**

Eredmény interpretáció albumin szint

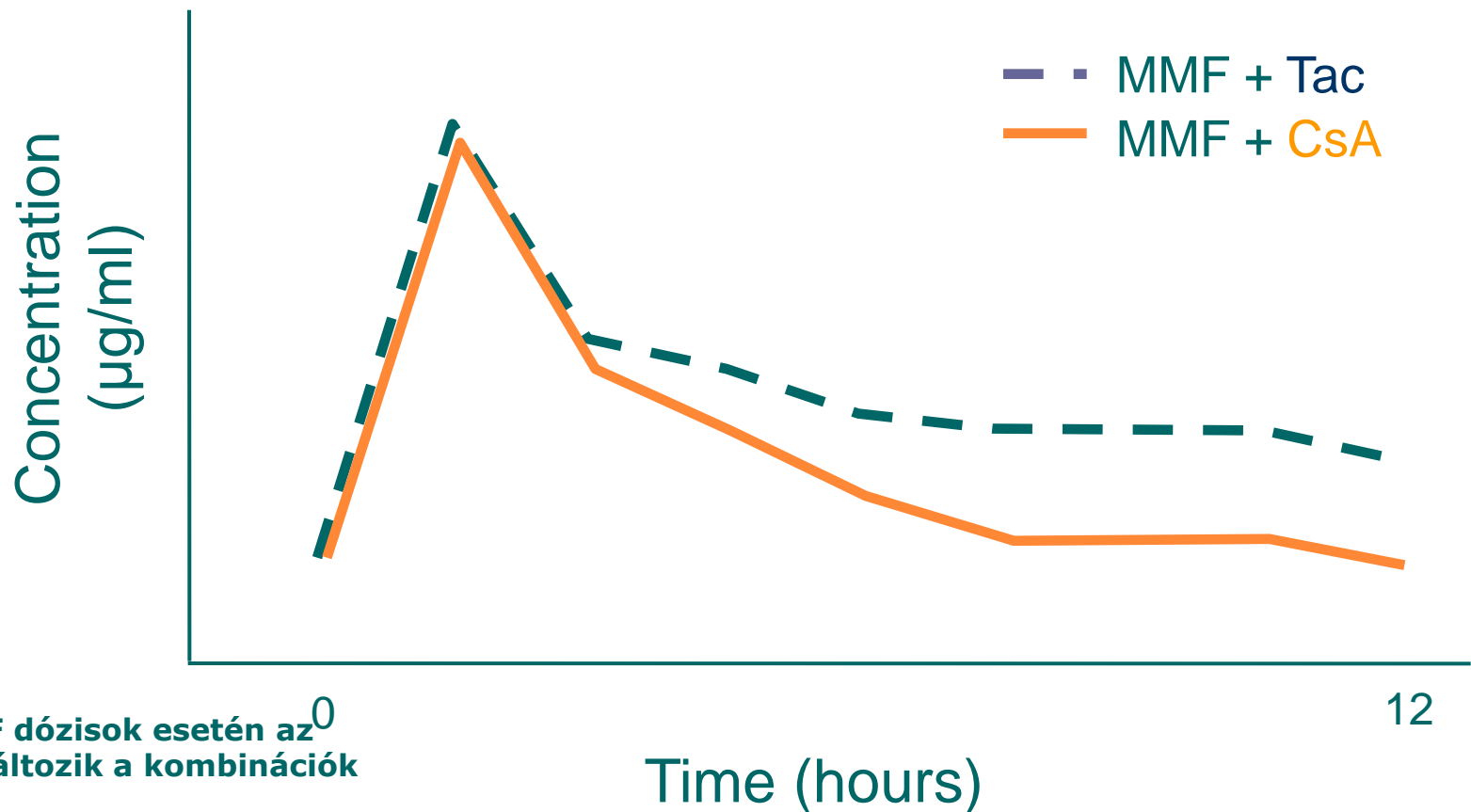


**MPA free fraction
related to albumin**

Eredmény interpretáció

Gyógyszer interakció

The change in AUC occurs in the later phases of the dosing interval



Azonos MMF dózisok esetén az⁰
MPA szint változik a kombinációk
szerint:
CSA < TAC < St < SRL

Figyelembe kell venni, milyen más gyógyszert szed egyidejűleg

Drug Interactions **Cyclosporine**

Drugs that increase cyclosporine

- Macrolides (not azithromycin)
- Oral antifungals (fluconazole, itraconazole, ketoconazole)
- Calcium channel blockers (diltiazem, verapamil, nifedipine; not nifedipine)
- Isoniazid; ? fluoxetine, ciprofloxacin, metoclopramide
- ethanol (acute)
- Grapefruit Juice
- Amiodarone
- Other interactions
 - HMG-Co A reductase inhibitors
Statinus AUC increased w/ CsA
 - aminoglycosides, amphotericin B, NSAIDs increase risk of renal dysfunction

Drugs that

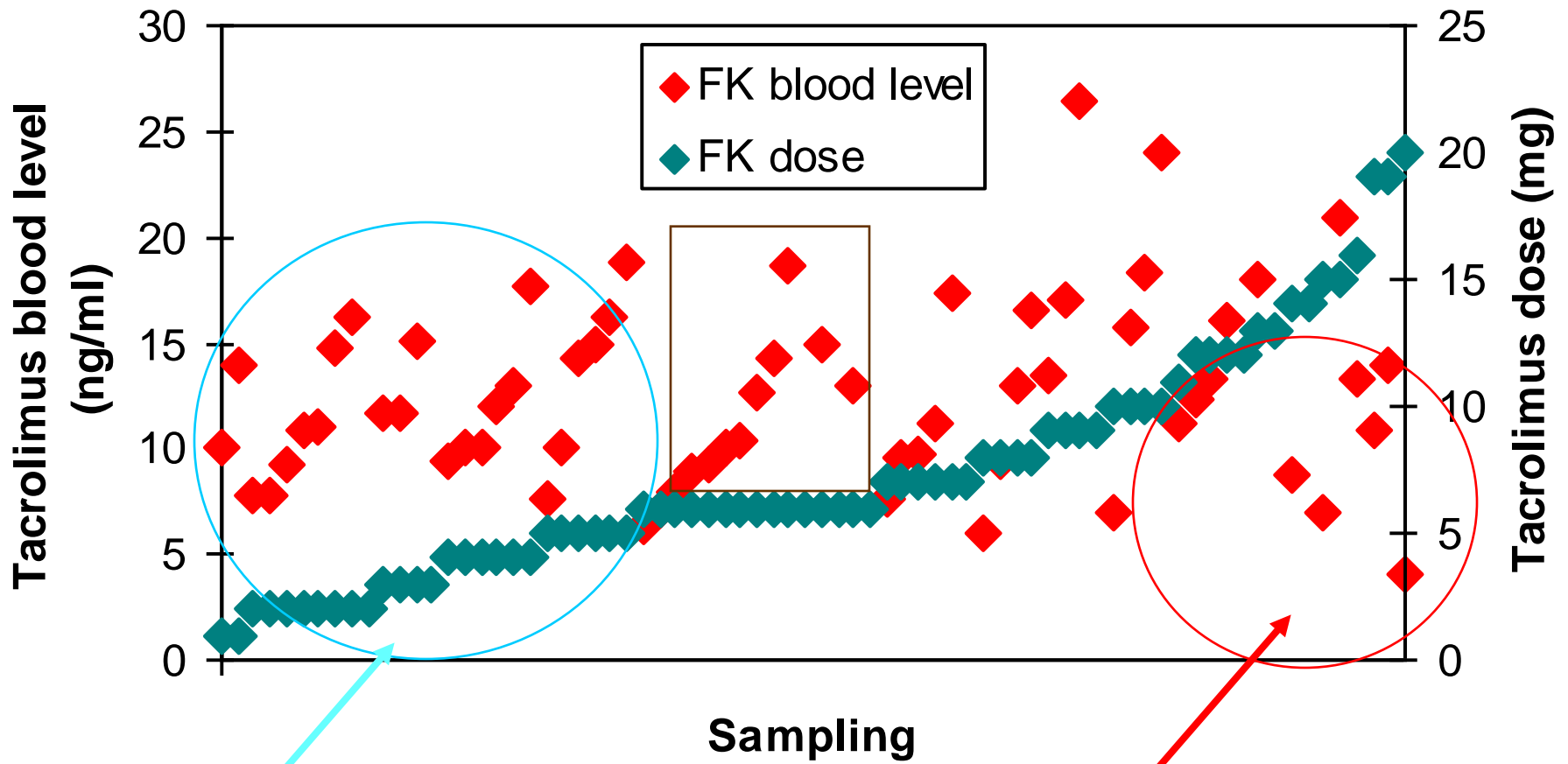
decrease cyclosporine

- Anticonvulsants (phenytoin, phenobarbital, primidone, carbamazepine)
- Rifampin
- Cholestyramine
- Kayexalate
- Herbs (St John's Wort)



GÉNEXPRESSZIÓ VIZSGÁLATA

Azonos dózishoz más-más vérszint tartozhat



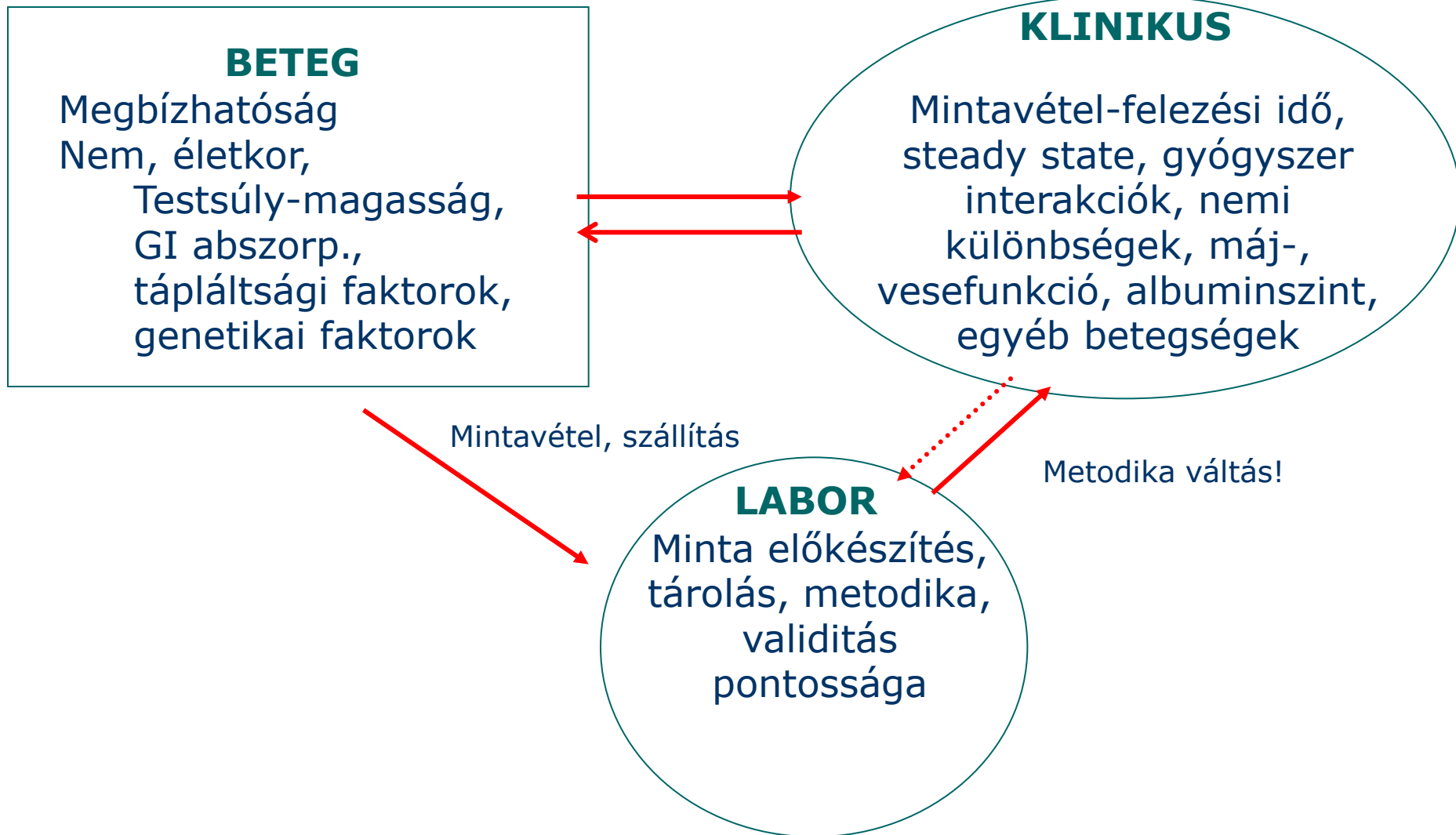
Poor metabolizer

Extensive metabolizer

3 fő csoport

- **Máj gyógyszermetabolizáló képessége lehet:**
 - **Extensive** (nagyon jó) metabolizer – *nagyobb dózisban lesz effektív*
 - **Poor** (gyenge) metabolizer - *kevesebb gyógyszer elégséges; alternatív gyógyszer*
 - **Intermediar** metabolizer (átlagos) - **valószínű a protokollnak megfelelő**

Összefoglalás



Összefoglalás

- A TDM hatásos eszköz a **beteg megbízhatóságának** ellenőrzésére
- **Sikeres TDM program**
 - lehetővé teszi „jó koktél” alkalmazását
 - **javítja a betegek életminőségét**
 - **gyógyszermennyiség ↓, mellékhatások ↓**
 - **kórházi bentfekvés ↓**

Következtetés

- A Tx sikere nagymértékben függ az IS
- A személyre szabott IS pedig a **TDM milyenségétől**
- CSAK a beteg klinikai karakterisztikájának ismeretében és a gyógyszer szint helyes interpretációjával lehet az IS dózis módosítást kezdeményezni a legkisebb toxicitás és legnagyobb effektivitás elérése érdekében

**Köszönöm
a
figyelmet!!**

