Személyre szabott gyógyszerelés a gyógyszerszint monitorozás függvényében

Dr. Sárváry Enikő

SE Transzplantációs és Sebészeti Klinika

„Új diagnosztikus módszerek és eljárások a laboratóriumokban”
2015/11/27)

A személyre szabott gyógyszerelés egyik alapja a TDM

- **A terápiás gyógyszerszint 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**

TDM jelentősége

- A halálos mérgezéseket legnagyobb számban a gyógyszerek okozzák
- Napjainkban a vezető ipari országokban a súlyos gyógyszermellékhatás a negyedik-hatodik halálok!!
- TDM- Milyen gyógyszert, mennyit, mikor? Milyen mértékű az elimináció? –mérgezés
- TDM – vérszint beállítása, fenntartása, gyógyszerinterkciók
  - „gyógyszerelés személyre szabása”

Dr Róna Kálmán: LAM 2008; 18(3):203-208

Gyógyszer-mellékhatások

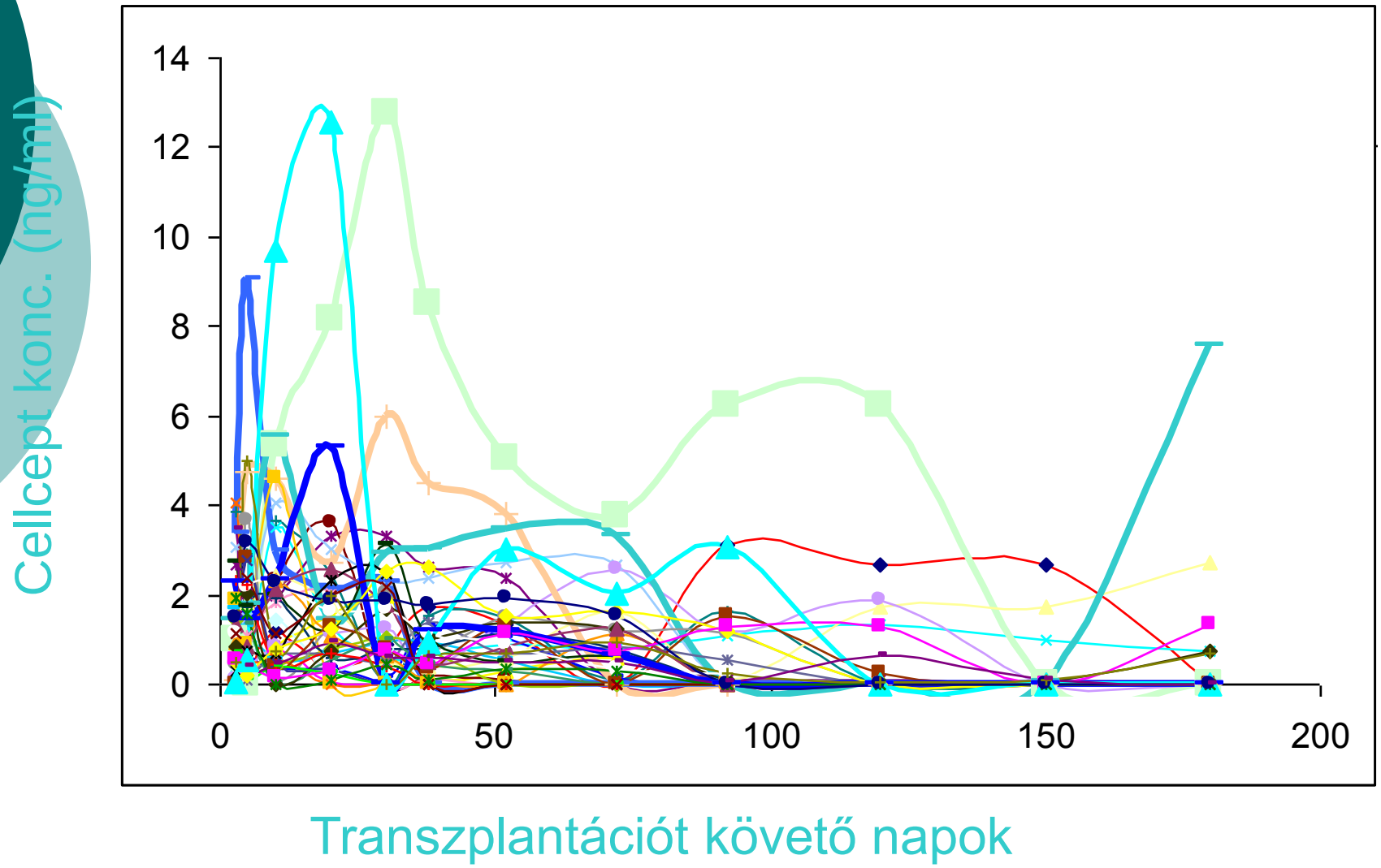
- Típusai
  - 1.típusú (túladagolási)– vérnyomás-csökkentő, antidiabetikus szerek,
    - Nem súlyos, de gyakori (de +alkohol!! veszélyes!!)
  - 2.típusú (túlérzékenységi) - allergiás reakció

- Fő okozói:
  - Barbiturátok, benzodiazepinek
  - Antidepresszánsok
  - Digitáliszok
- A mellékhatások „egyéniek”
- Oka: egyéni variabilitás

Azonos körülmények *eltérő* hatást eredményeznek

- Életkor
- Beteg neme
- Életkörülmények
- Hőmérséklet, öltözet, stressz, BMI….
- Egészségi állapot
- Testmozgás
- Táplálkozás
  - Mennyisége,
  - Összetétele
  - Gyakorisága

Azonos dózis eltérő vérszintet eredményez

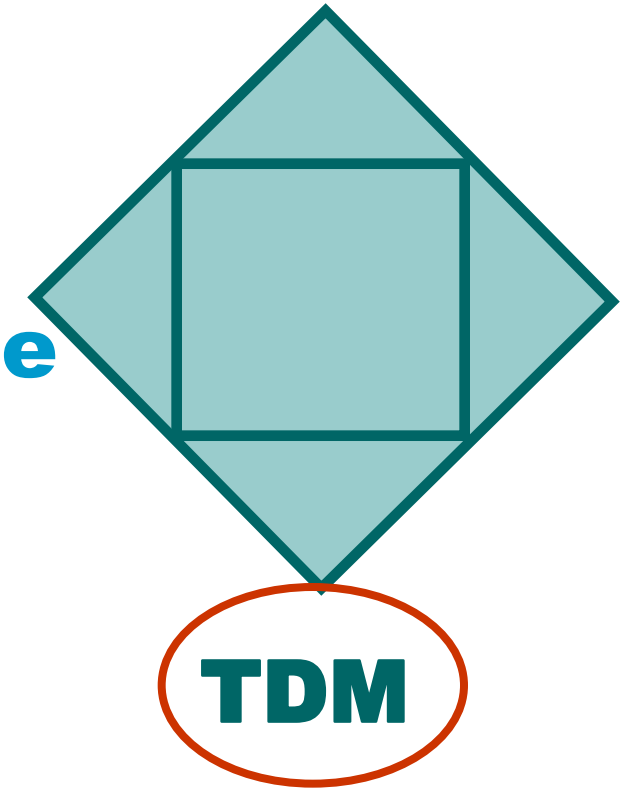


„Személyre szabás” sikere

megfelelő diagnózis

beteg

compliance



megfelelő gyógyszeres terápia

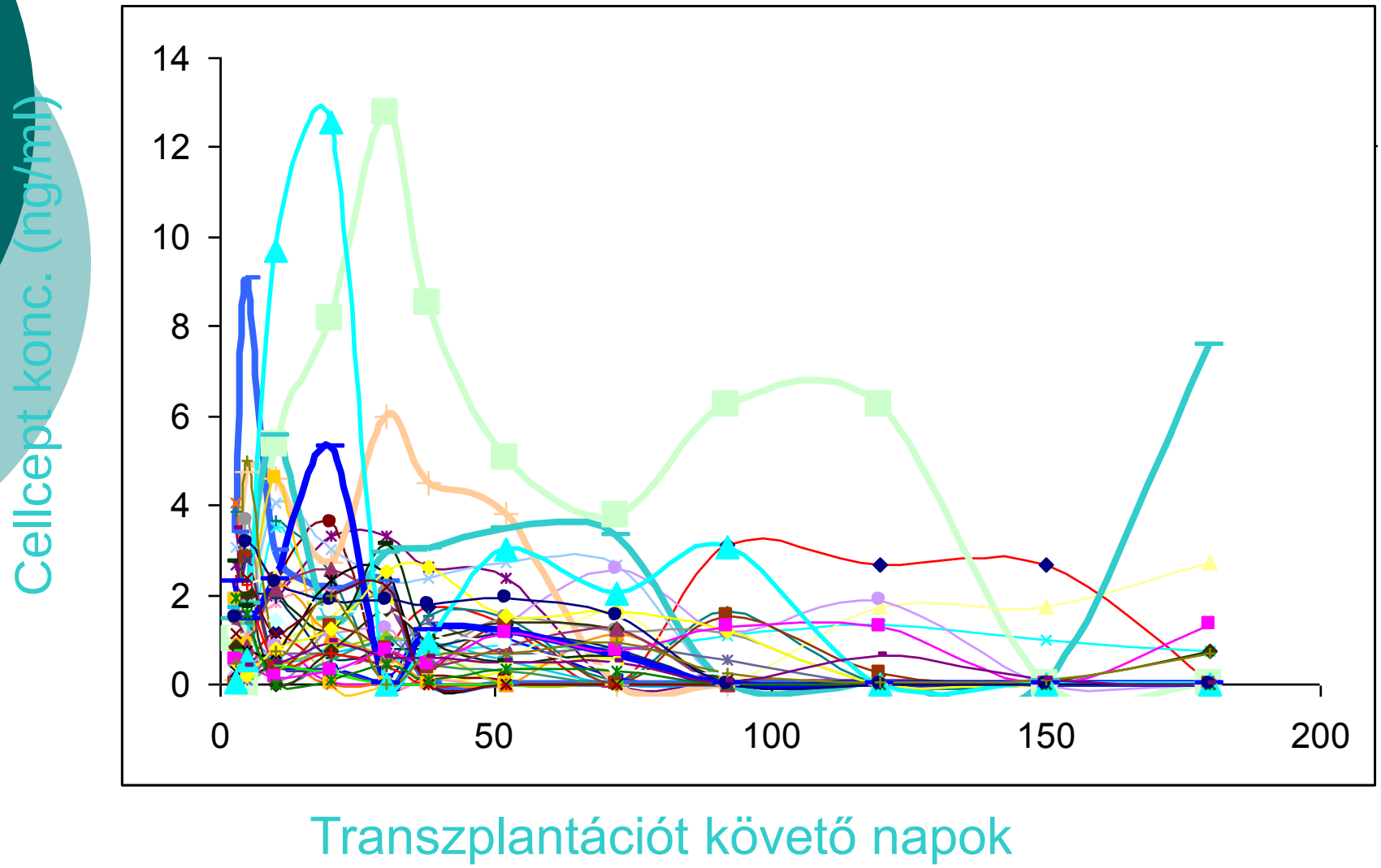
Áttekintés

- TDM indikációi
- Mikor indokolt különösen?
- Gyógyszerszintet befolyásoló tényezők
- A hatékony terápiás gyógyszerszint követés feltételei
- TDM mérésmódszerei
- TDM eredményeinek kiértékelése

Áttekintés – milyen gyógyszerek?

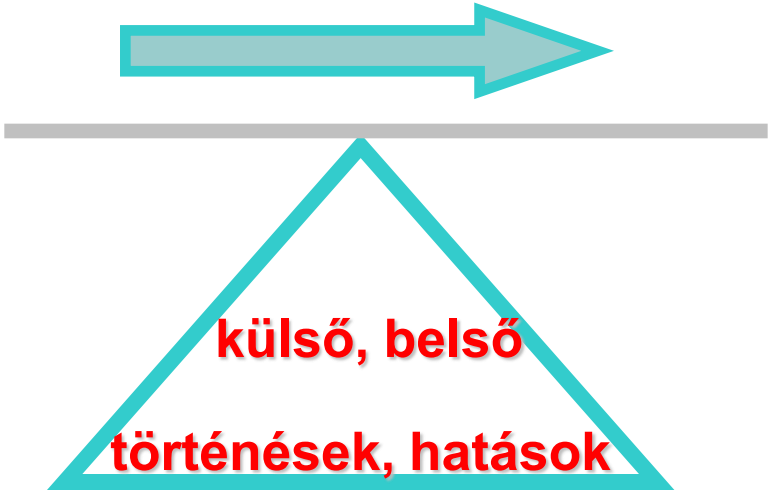
- Antiepilektikumok laboratóriumi mérése
- Szívre ható gyógyszerek laboratóriumi mérése
- IS laboratóriumi mérése
- Egyéb gyógyszerek laboratóriumi mérése
  - Antibiotikumok, lítium, teofillin, methotrexát, triciklusos antidepresszánsok

Azonos dózis eltérő vérszintet eredményez



„Egyszerű képlet” ??

Beadott dózis

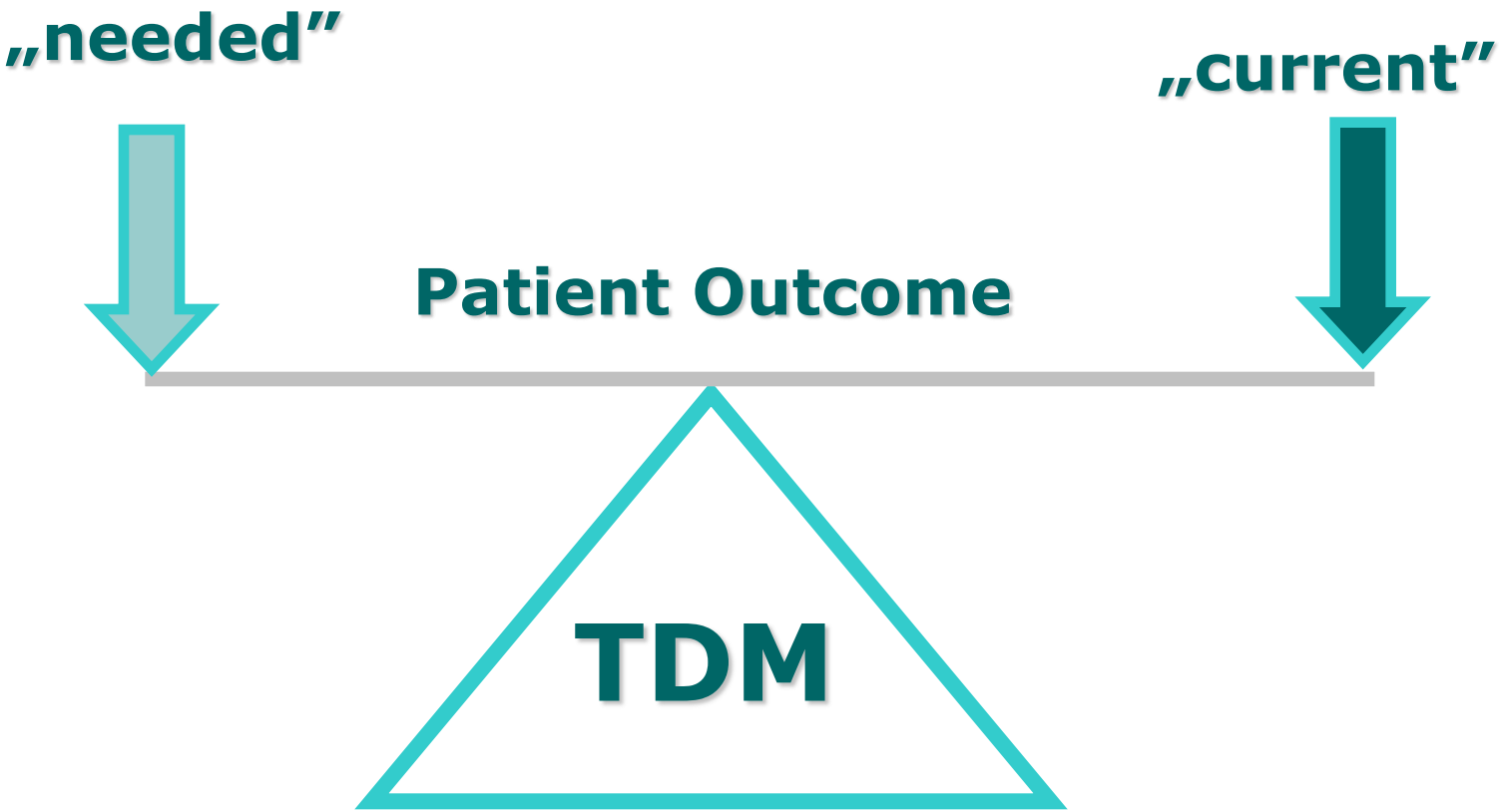


Gyógyszer vérszint

Az állandó gyógyszerszint fenntartása nem egyszerű feladat

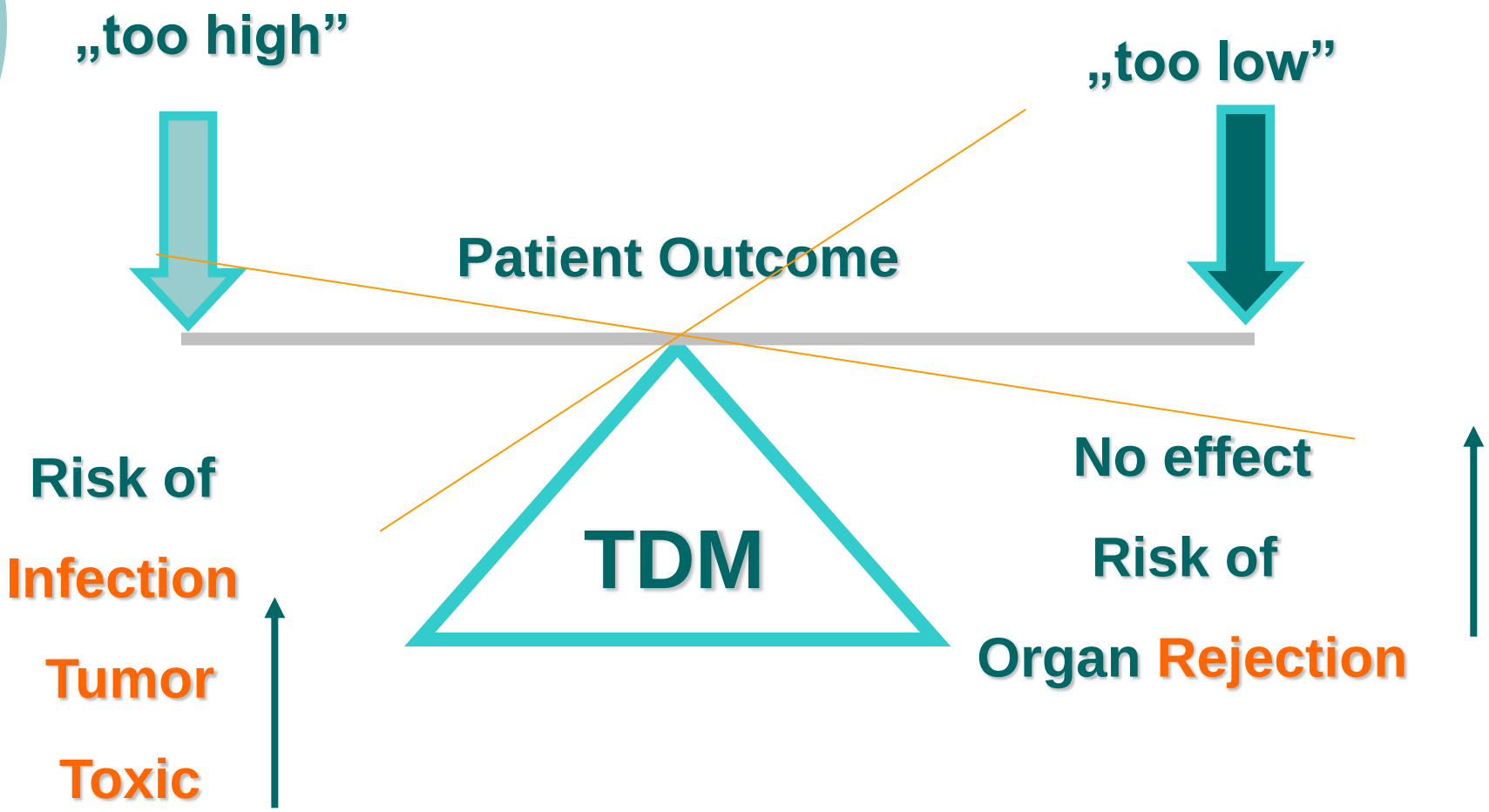
- Az egyes emberek szervezete eltérő módon veszi fel, metabolizálja és üríti ki a gyógyszereket
- Nagyban közrejátszanak ebben a kor, a genetikai tulajdonságok, az egészségi állapot, más gyógyszerek interferáló hatása
- A külső és belső körülmények időről-időre, napról-napra változhatnak
- OKA: egyéni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

Good balance



The balance is maintained by the TDM

No balance (consequences)



The good balance can be restored by the TDM

Mi a célja a gyógyszerszint-monitorozásnak?

- A gyógyszeres kezelések során a gyógyszerek hatásos, de még nem káros koncentrációjának az állandó szinten tartása a szervezetben
- Ezt gyógyszerkoncentráció *gyakori mérésével* ellenőrzik

Mi a feladata a gyógyszerszint-monitorozásnak?

- Ellenőrizni a beteg megbízhatóságát
- Személyre szabni a gyógyszerelést
  - A terápia korai szakaszában
  - Dózis változtatás alatt
  - Aluldozírozást felismerni, kiküszöbölni
  - Elkerülni a toxicitást
- Gyógyszerinterakciók kimutatása
- Segítséget nyújtani a gyógyszer leépítésében

The Korean Journal of Internal Medicine Vol. 24, No. 1, March 2009

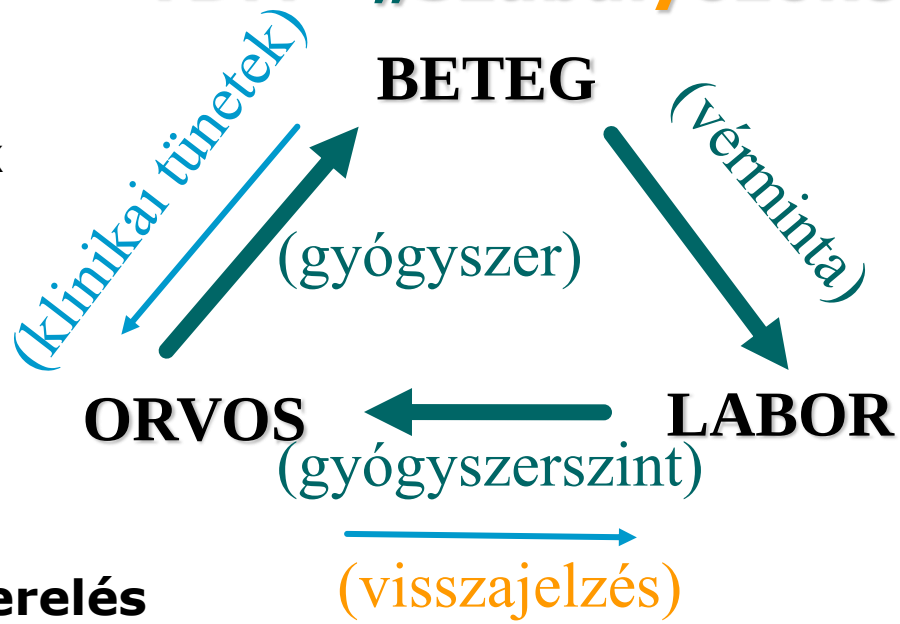
A személyre szabott gyógyszerelésnek nagy a jelentősége és a felelőssége

- Gyors gyógyulás
- A beteg gyógyszerterhelése ⇓
- Mellékhatás ⇓
- Gyógyszerfelhasználás ⇓
- Kiadások ⇓

Személyre szabott gyógyszerelés feltételei

- *beteg – klinikus - labor*
  - TDM - állandó visszajelzés
  - Eredmény helyes interpretációja
    - A gyógyszer vérszintet befolyásoló tényezők
    - Genetikai vizsgálat

TDM - „Szabályozókör”



személyre szabott gyógyszerelés

- **TDM**
  - betegnek, orvosnak – **biztonság**

Gyógyszeres terápia folyamatábrája

Felírt dózis

← megbízhatóság

Beadott dózis

← abszorpció
← biológiai átalakulás
← eloszlás
← kiválasztódás

Gyógyszerszint a vérben

← regionális véráramlás
← fehérjéhez való kötődés
← transzport mechanizmus

Gyógyszerkonc. - célterületen (receptor)

← sejtek válaszképessége
← egyéb gyógyszerhatás
← betegségek
← életkor
← placebo hatás

Farmakológia hatás → **intenzitása**

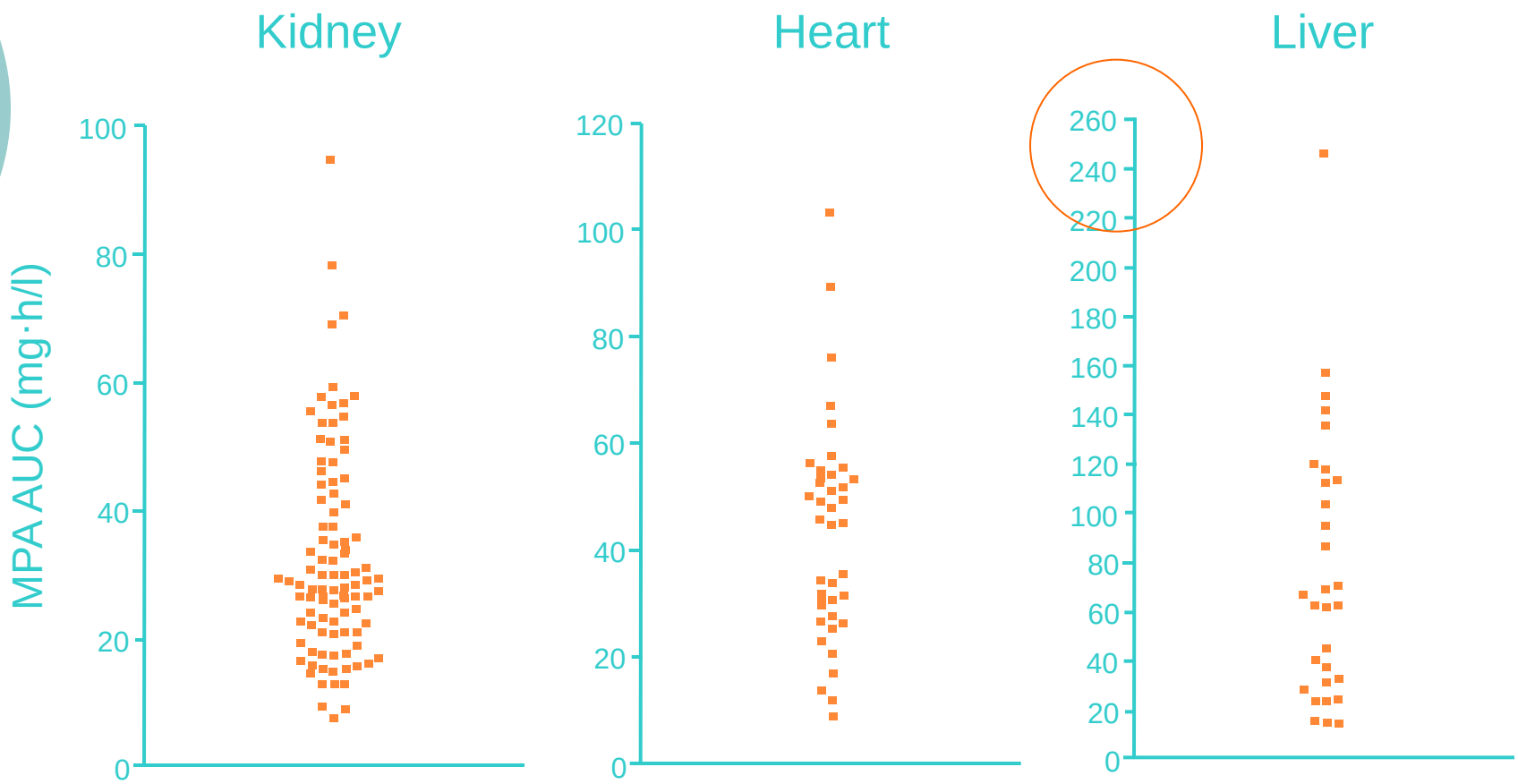
Lothar:Clinical Laboratory Diagnostics - Factors influencing the effect of a specific drug

Mikor szükséges a TDM?

- Vérszint és dózis között jó a korreláció
- Rossz korreláció a dózis és hatás között
- Hiányoznak a hatás megfelelő klinikai tünetei
- Hosszú távú terápia
- Életet fenyegető kórképek
- Szűk terápiás tartomány
  - toxicitást okozó szint kicsit tér el a terápiás szinttől
- A terápiás tartomány változik a kezelés alatt (pl Tx)
- Nagy az egyének közötti és egyénen belüli variabilitás

Adapted from Johnston A, Holt DW. *Br J Clin Pharm* 1999; 47:339-50.

Egyének közötti variabilitás



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.

Gyógyszerszintet befolyásoló tényezők

- **Beteg-függő faktorok**
  - **Megbízhatóság**
  - **Testsúly**
  - **Tápláltsági státusz)**
  - **Genetika (egyre nagyobb jelentőség)**

Gyógyszerszintet befolyásoló tényezők

- Betegtől független tényezők
  - Gyógyszerformula
    - Cyclosporine (Sandimmune vs. Neoral)
  - Mérési technika (RIA vs. HPLC)
    - Specificitás, metabolitok
  - Milyen mintából (teljes vér v. plasma)
  - Mintavétel ideje
    - Pontos v hibás
    - Táplálkozás hatása
  - Gyógyszerinterakciók

Mikor fontos még a gyógyszerszint monitorozása?

- A gyógyszert akkor is szedni kell, ha a páciens egészségi állapotában változás következik
  - terhesség, időszakos betegségek, érzelmi vagy fizikai stresszhelyzetek, fertőzéses megbetegedések, műtétek, balesetek
- A páciens egy másik betegség miatt újabb egész életre szóló gyógyszerelésre szorul, amely befolyásolhatja a korábbi gyógyszer hatását

Mikor fontos még a gyógyszerszint monitorozása?

- Gyerekek
- Vese-, májkárosodás
- Szív-érrendszer egyéb szervek betegségei
- Fertőzések
- Dózisváltás
- Egyik gyógyszer elhagyása vagy/és másik bevezetése

Milyen gyógyszerszinteket monitorozunk?

- **Egyes antibiotikumok**
- **Antiepileptikumok**
- **Szívre ható gyógyszerek**
- **Immunszuppresszáns szerek**
- **Egyéb gyógyszerek**
  - METOTREXÁT, LÍTIUM, TEOFILLIN

Antibiotikumok – mellékhatások miatt

Az aminoglikozidokat súlyos Gram-negatív fertőzés esetén használják, de legtöbbjük nagy dózisban vese- és halláskárosodást, valamint neuromuszkuláris blokádot idézhet elő. Elsősorban ezért kell a koncentrációkat a terápia alatt nyomon követni

Gyógyszer	Csúcskoncentráció	Mélykoncentráció
Amikacin	20-30 mg/l (34-52 μmol/l)	< 5 mg/l (< 9 μmol/l)
Gentamicin	5-10 mg/l (10-21 μmol/l)	< 2 mg/l (< 4,2 μmol/l)
Netilmicin	5-12 mg/l (11-25 μmol/l)	< 3 mg/l (< 6 μmol/l)
Streptomicin	15-40 mg/l (26-69 μmol/l)	< 5 mg/l (<9 μmol/l)
Tobramicin	5-10 mg/l (11-21 μmol/l)	< 2 mg/l (< 4 μmol/l)
Klóramfenikol	10-25 mg/l (20-50 μmol/l)	< 5 mg/l (<10 μmol/l)
Vankomicin	20-40 mg/l (14-28 μmol/l)	5-10 mg/l (3-7 μmol/l)

Antiepileptikumok

- **Az antiepileptikumok *hosszú ideig* alkalmazott gyógyszerek, melyek toxikus koncentrációja igen közel van a terápiás tartományukhoz**

FENOBARBITÁL (Teráp. tart.: 10-40 mg/l (43-172 µmol/l)
PRIMIDON (Teráp. tart.: 5-15 mg/l (23-69 µmol/l)
ETOSZUXIMID (Teráp. tart.: 40-100 mg/l (283-708 µmol/l)
FENITOIN (Teráp. tart.:10-20 mg/l (40-80 µmol/l)
KARBAMAZEPIN (Teráp. tart.:4-10 mg/l (17-47 µmol/l)
LAMOTRIGIN (Teráp. tart.:3-15 mg/l (11-58 µmol/l)
SZULTIAM (Teráp. tart.:1-12 mg/l (3-40 µmol/l)
VALPROINSAV (Teráp. tart.:50-100 mg/l (347-693 µmol/l)
LEVETIRACETAM (Teráp. tart.: 3-10 mg/l (18-59 µmol/l)

Szívre ható gyógyszerek

- **Szívelégtelenség vagy szívritmuszavar esetén használatos, igen szűk a terápiás tartomány, azaz kicsi a szintkülönbség a hatásos és a toxikus tartomány között**

DIGOXIN (Teráp. tart.: 0,8-2,0 µg/l (1-2,6 nmol/l)
DIGITOXIN (Teráp. tart.: 10-25 µg/l (13-33 nmol/l)
DIZOPIRAMID (Teráp. tart.: 2-5,0 mg/l (6-15 µmol/l)
KINIDIN (Teráp. tart.: 2-5,0 mg/l (6-15 µmol/l)
LIDOKAIN (Teráp. tart.: 1,5-5,0 mg/l (6-21 µmol/l)

Immunszuppresszánsok

Az immunszuppresszív (szó szerint: immunitást elnyomó) terápia az immunrendszer működésének mérséklését, csökkentését szolgáló kezelés

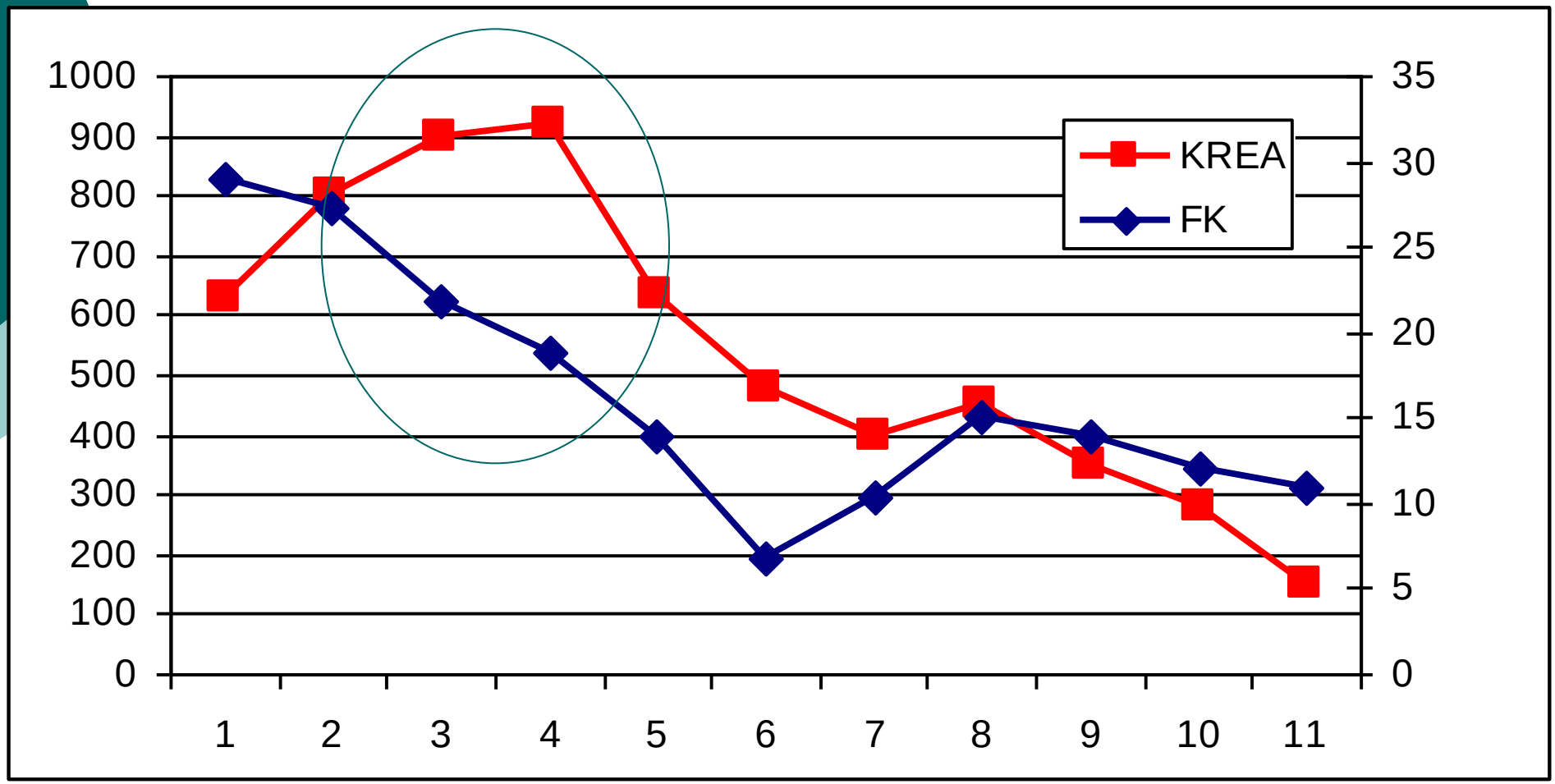
- Allergia: különböző bőrbetegségek, allergiás aszthma, szénaláz, anafilaxiás sokk, gyógyszer-túlérzékenység
- Autoimmun betegségek: reumatoid arthritis, anaemia perniciosa (vészes vérszegénység), szisztémás lupus erythematosus(SLE), egyes pajzsmirigymegbetegedések, cukorbaj, az agyalapi mirigy csökkent működésének egyes esetei
- Szervátültetés

SOKFÉLE IMMUNSZUPPRESSZIÓS GYÓGYSZERSZINT MÉRÉSÉRE VAN LEHETŐSÉG

- Cyclosporin (1984)
  - normál érték:150-400 ng/ml
- Tacrolimus (1994)
  - normál érték:5-20 ng/ml
- Cellcept (1996)
  - normál érték:2-5 μg/ml
- Sirolimus (2000)
  - normál érték:5-15 ng/ml
- Everolimus (2005)
  - normál érték:3-8 ng/ml

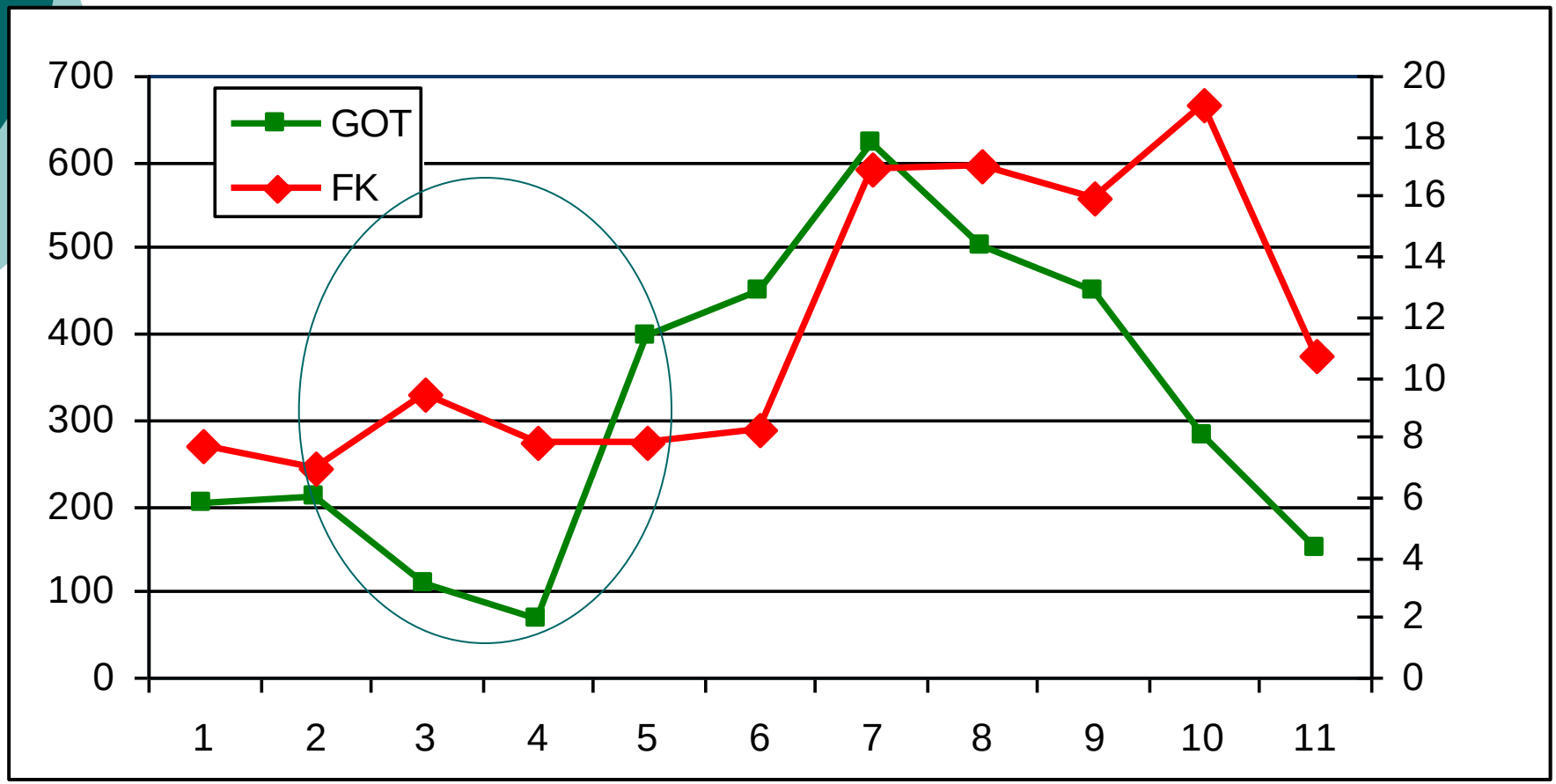
függ - módszer!

Esetbemutatás-mellékhatás, toxicitás



- Magas FK szint,lassan induló vesegraft
  - Beletörődő magatartás, agresszív magatartás,
  - „kiszerelő” magatartás

Esetismertetés Alacsony FK →
6/9 ARE; 3x shot kezelés



Mintavétel máj Tx után

Egyéb gyógyszerek monitorozása

- **METOTREXÁT**
  - **A metotrexát a rosszindulatú daganatok kemoterápiás szere; terápiás tartománya nem definiált, a kezelési prokotolltól függ**
- **LÍTIUM**
  - **mániás-depressziós pszichózis kezelésére toxikus hatások 2 mmol/l szérum koncentráció felett; terápiás tartománya 0,6-1,3 mmol/l, 12 órával a bevétel után**
- **TEOFILLIN**
  - **Régóta használt hörgőtágító; terápiás tartománya felnőtteknél, gyereknél 8-20 mg/l (55-110 µmol/l), csecsemőknél 6-11 mg/l (25-80 µmol/l)**

Nem mindegyik gyógyszert kell…

- **A gyógyszerek többségének terápiás tartománya kellően széles ahhoz, hogy a gyógyszerelést hosszabb ideig folytassák gyógyszerszint kontrollálása nélkül, és csak a kezelés végén ellenőrizzék a hatást**
- **magasvérnyomás elleni gyógyszer vagy az antibiotikumok nagy többségének alkalmazása**
- **Ha a gyógyszerelés hatására a vérnyomás csökken, az antibiotikum hatására megszűnik az infekció, a *kezelés hatásos* volt**

Gyógyszerhatás vizsgálata közvetett úton

- Vannak olyan gyógyszerek, amelyeket nem tudunk monitorozni rutinszerűen (ELISA)
- Interferon – HCV fertőzöttek kezelése
  - Vérkép, vírusszám

Gyógyszerszint monitorozás és a hozzá kapcsolható fogalmak

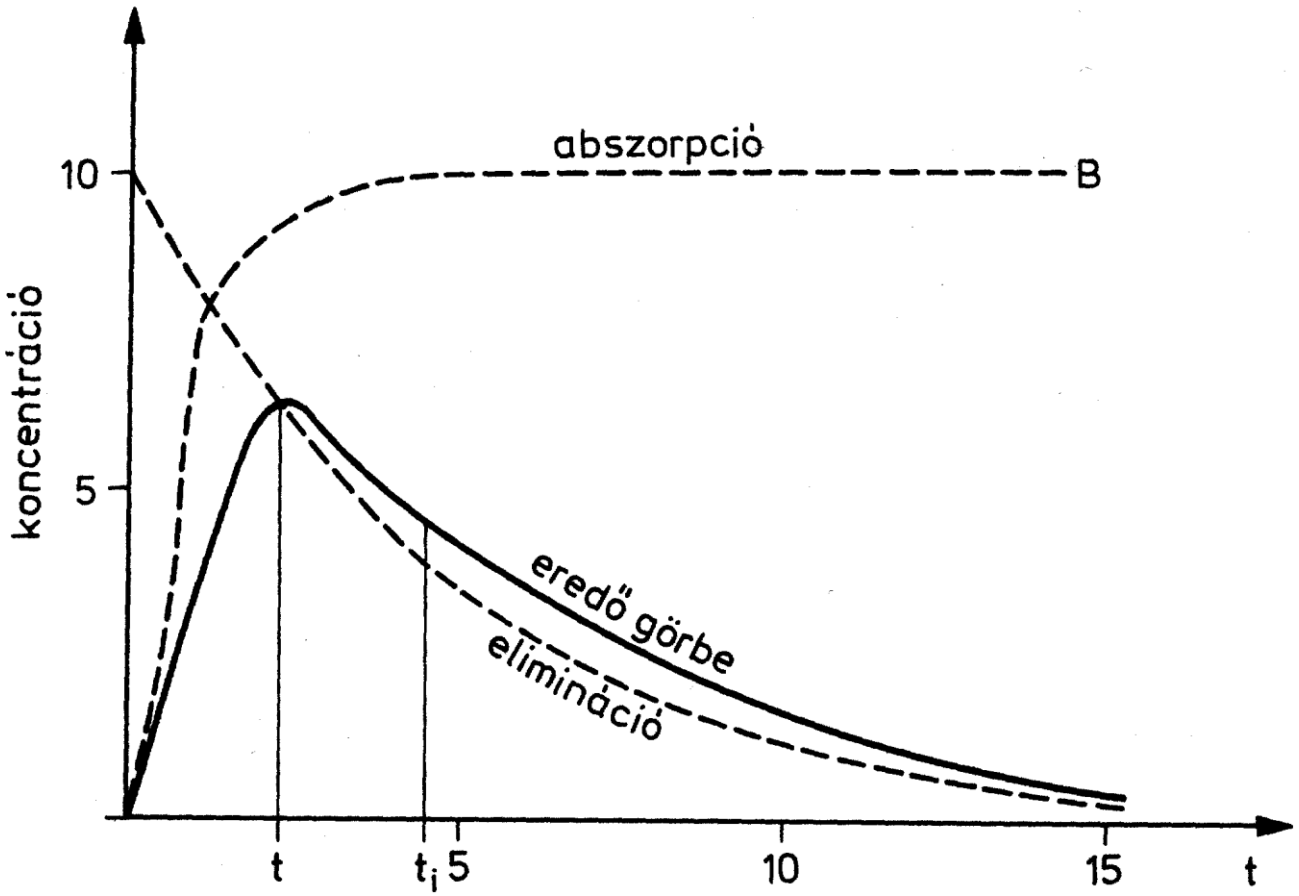
A gyógyszerek sorsa a szervezetben

- **Gyógyszerészeti fázis**
  - **hatóanyag felszabadulása a gyógyszerformulációból (szétesés, kioldódás)**
- **Farmakokinetikai fázis (a gyógyszer szervezeten belüli sorsa)**
  - **Abszorpció (felszívódás)**
  - **Disztribúció (megoszlás)**
  - **Metabolizmus (lebomlás)**
  - **Elimináció/exkréció (kiürülés)**
- **Farmakodinamikai fázis (szervezetre gyakorolt hatás)**
  - **Klinikai hatás, mellék-, toxikus hatás**

Fogalmak, mintavételi lehetőségek

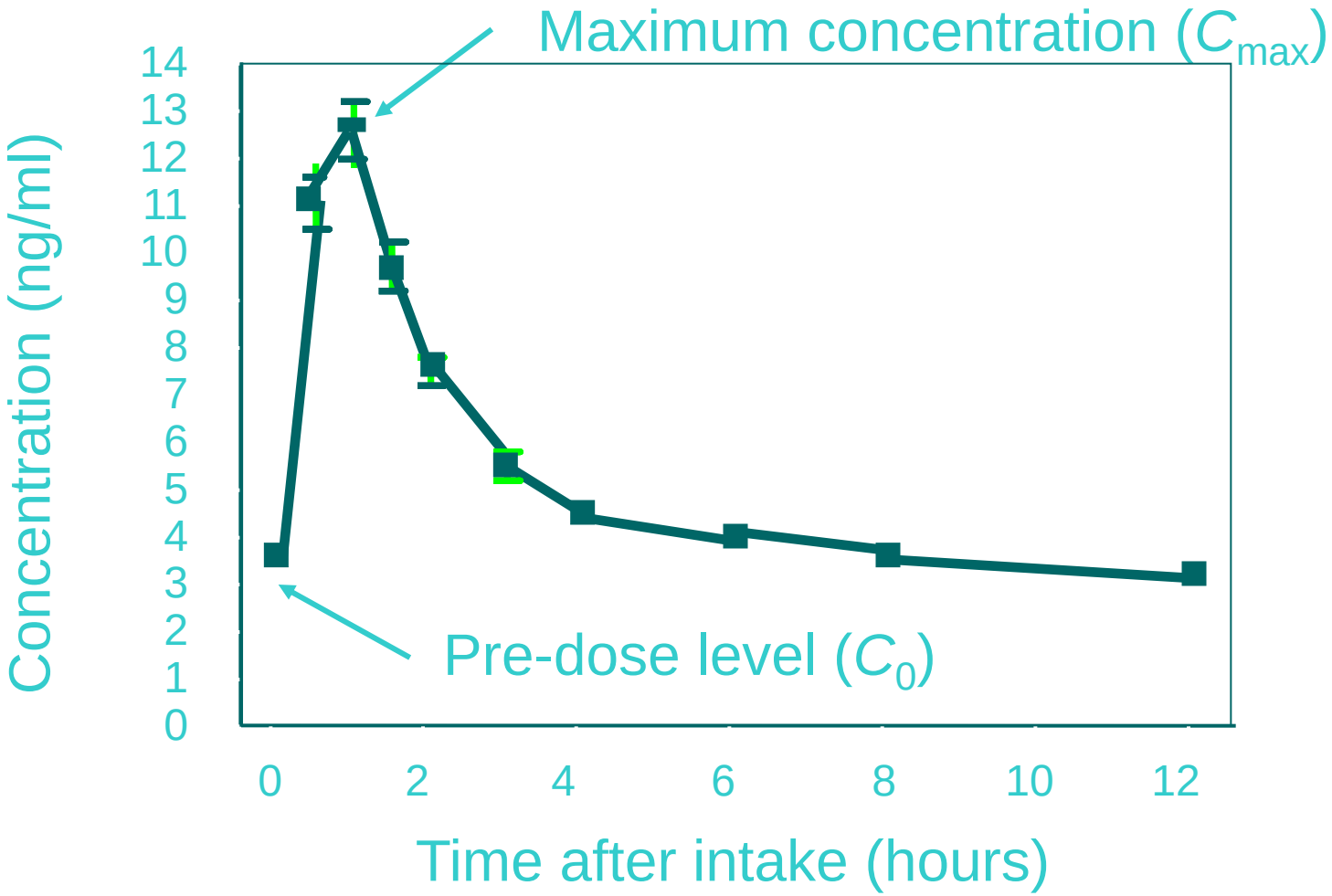
- **Mélyszint? (C_0) – trough cc (**legpraktikusabb**)**
- **2 órás szint? (C_2)- peak cc**
- **AUC (area under the curve)-**(pontosabb)
  - **12 órás**
  - **2 órás (rövidített (4 mintavétel)**
- **Steady state cc**

Pharmacokinetic Profile



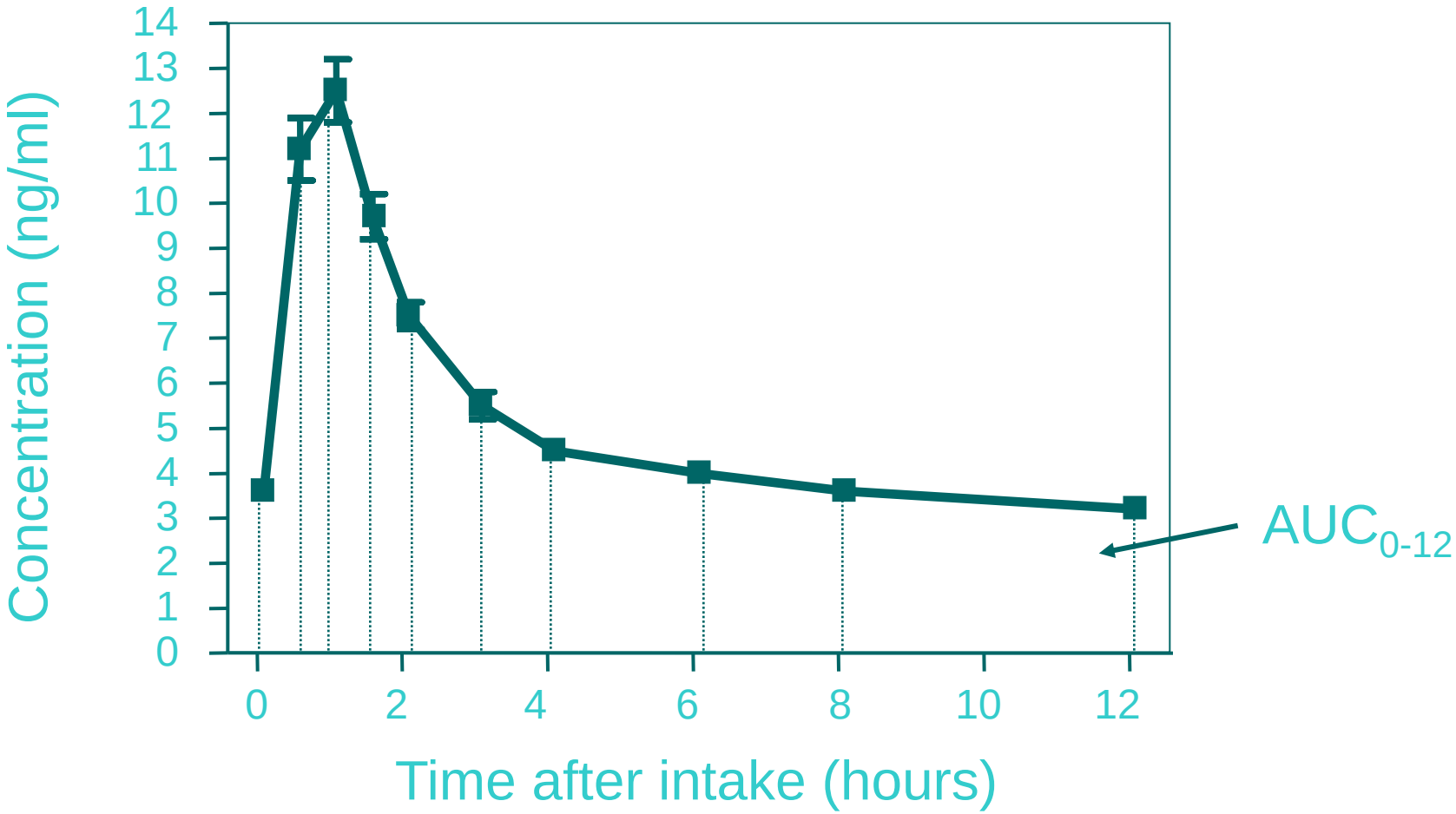
[Vereczkey L. 1992]

Pharmacokinetic Profile



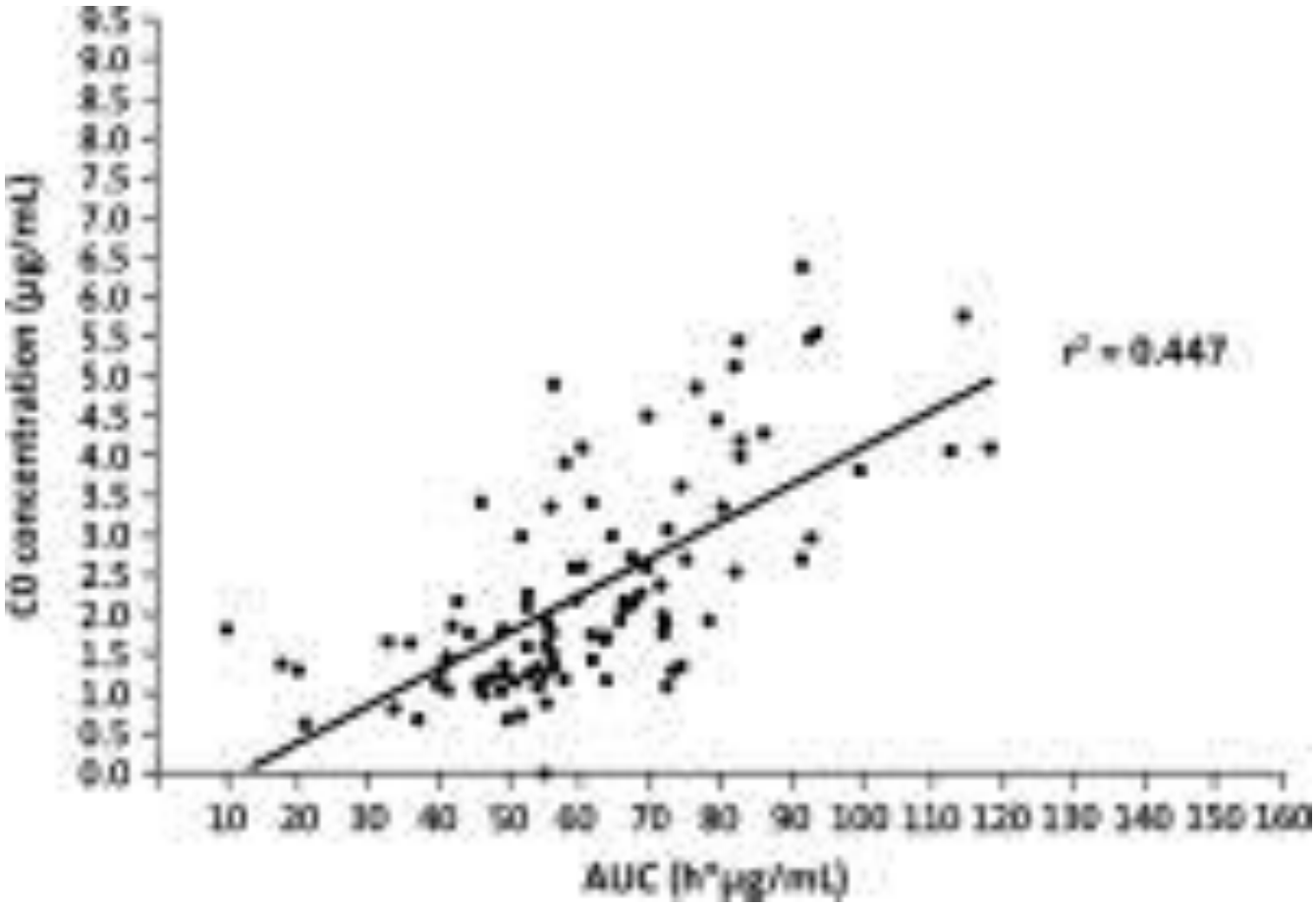
Pharmacokinetics

Pharmacokinetic Profile



Correlation of an MPA C_0 with full AUC

C0 (ug/ml)

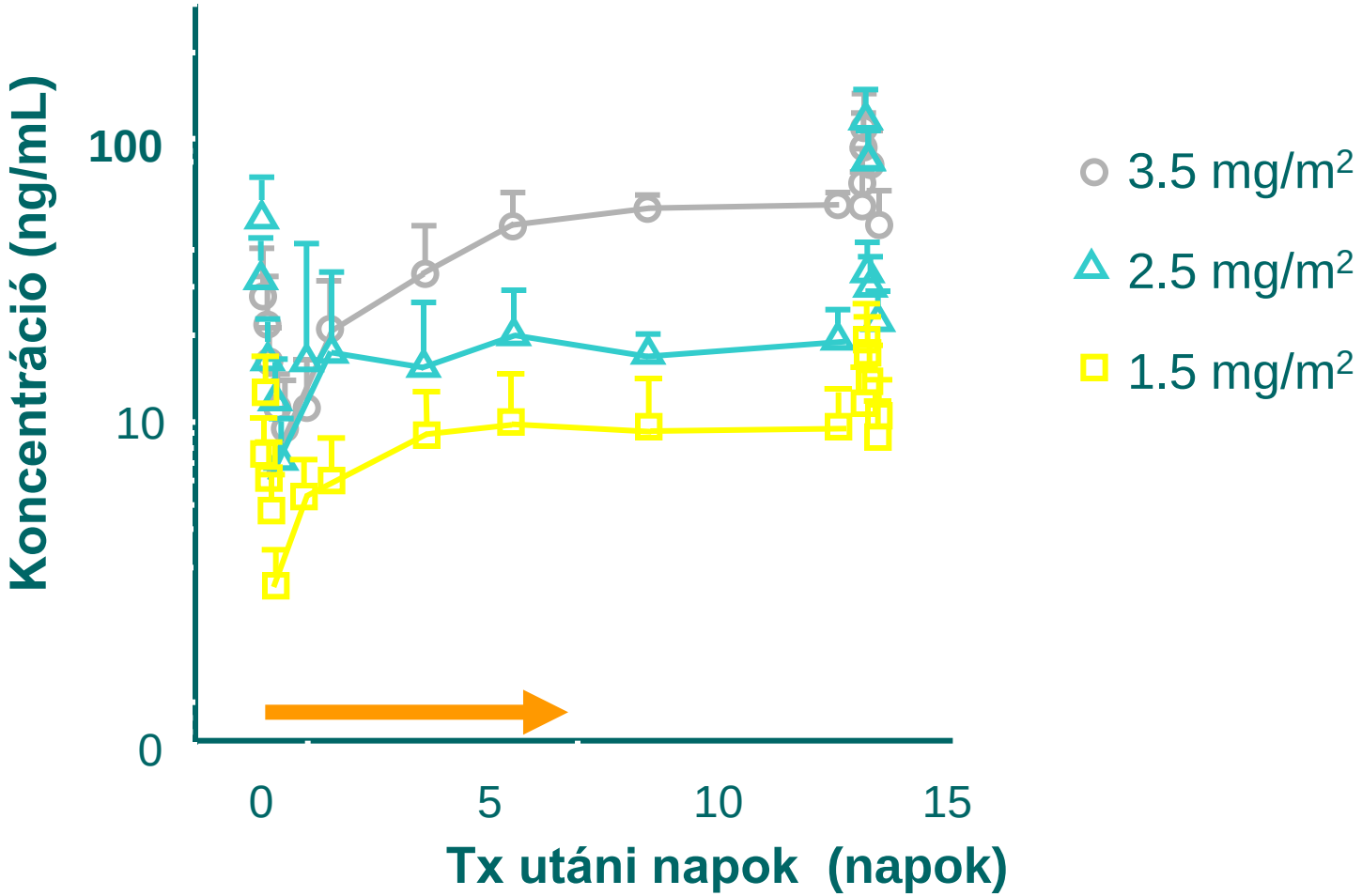


AUC (h*ug/ml)

Pontos TDM feltételei mintavétel

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

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.

A megfelelő TDM feltételei – teszt, módszer

- 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?

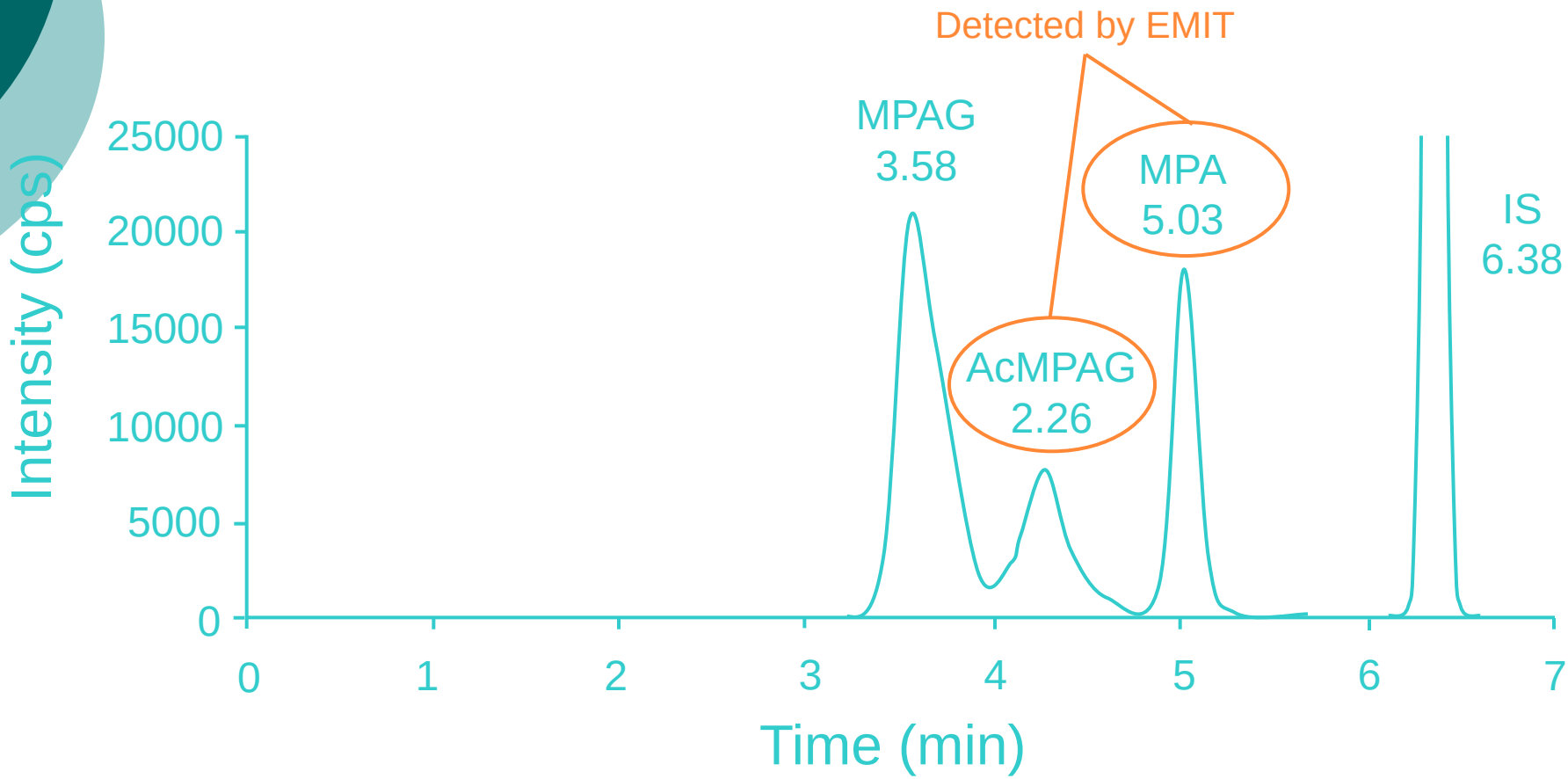
- HPLC – gold standard
  - MEIA (Microparticle Enzyme ImmunoAssay)
    - SRL, FK
  - FPIA (Fluorescens Polarization ImmunoAssay)
    - CyA, EVL
  - EMIT (Enzyme Multiplied ImmunoAssay)
    - Cellcept, FK, CyA, FK,
  - ACMIA (Affinity Column Immunometric Assay); (CMIA-kemilumineszc)
  - CyA, FK

HPLC

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

Representative HPLC Chromatogram

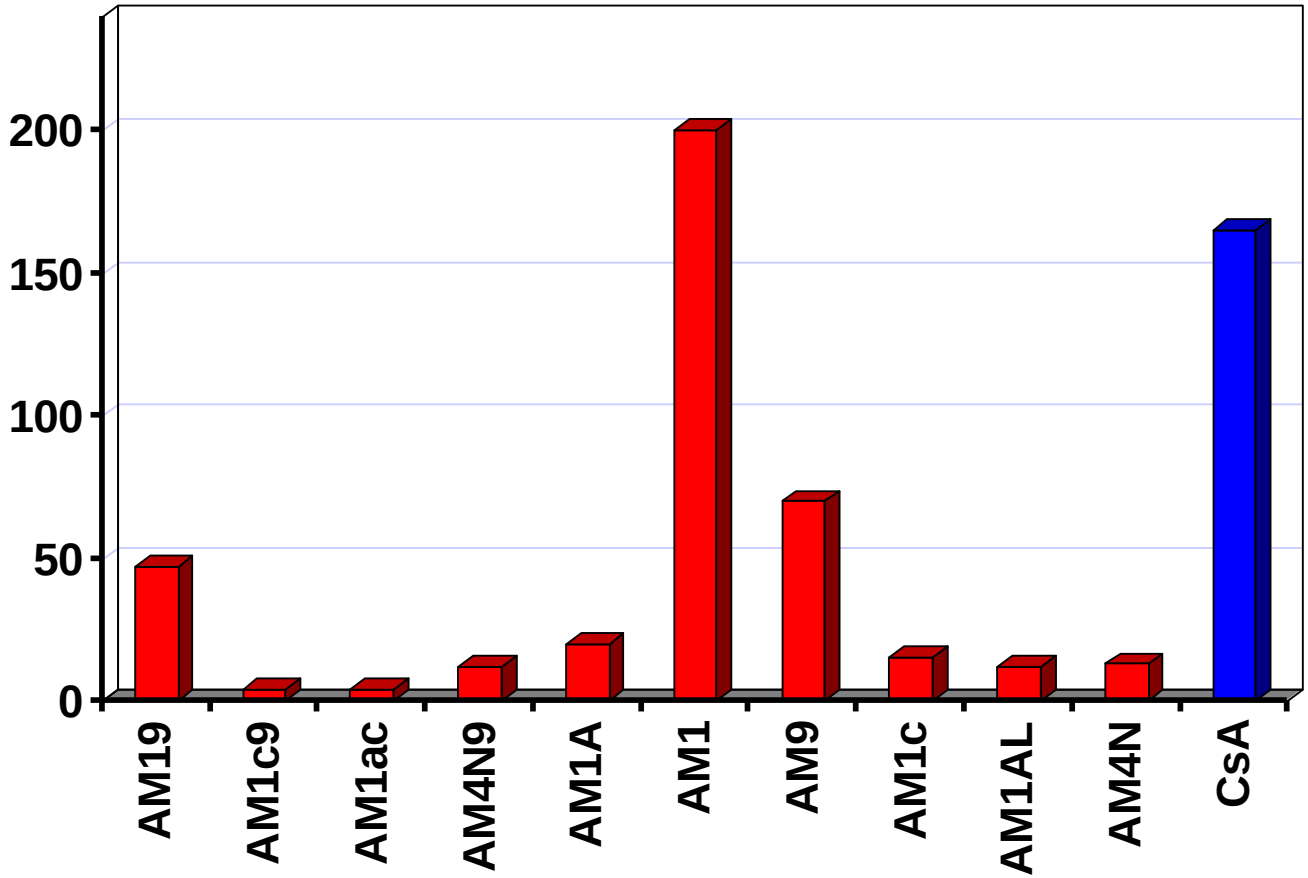
Showing the separation of MPA and its metabolites



IS = internal standard

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

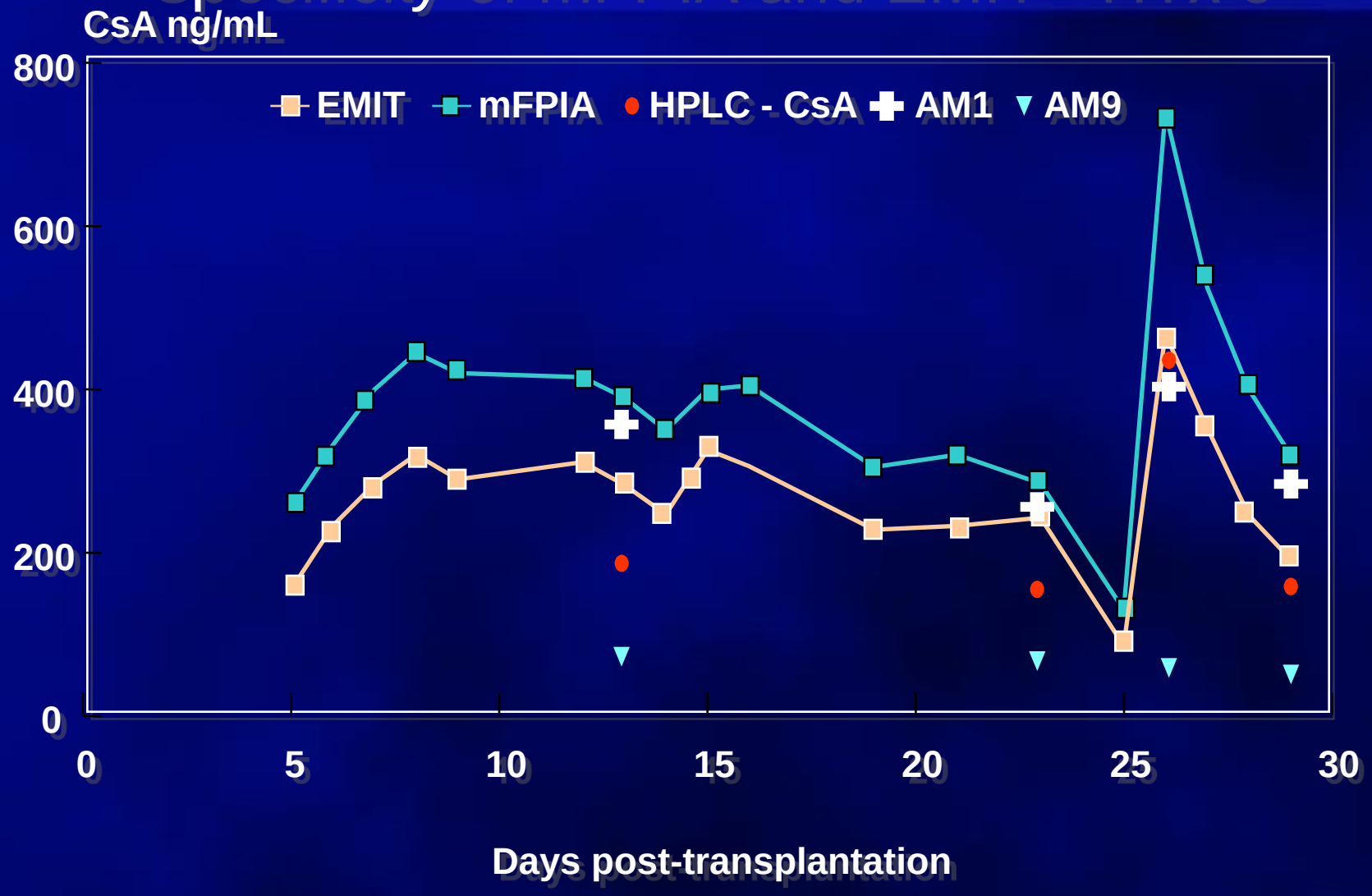
Cyclosporin (CyA) és metabolitjai (≈20) a vérben



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



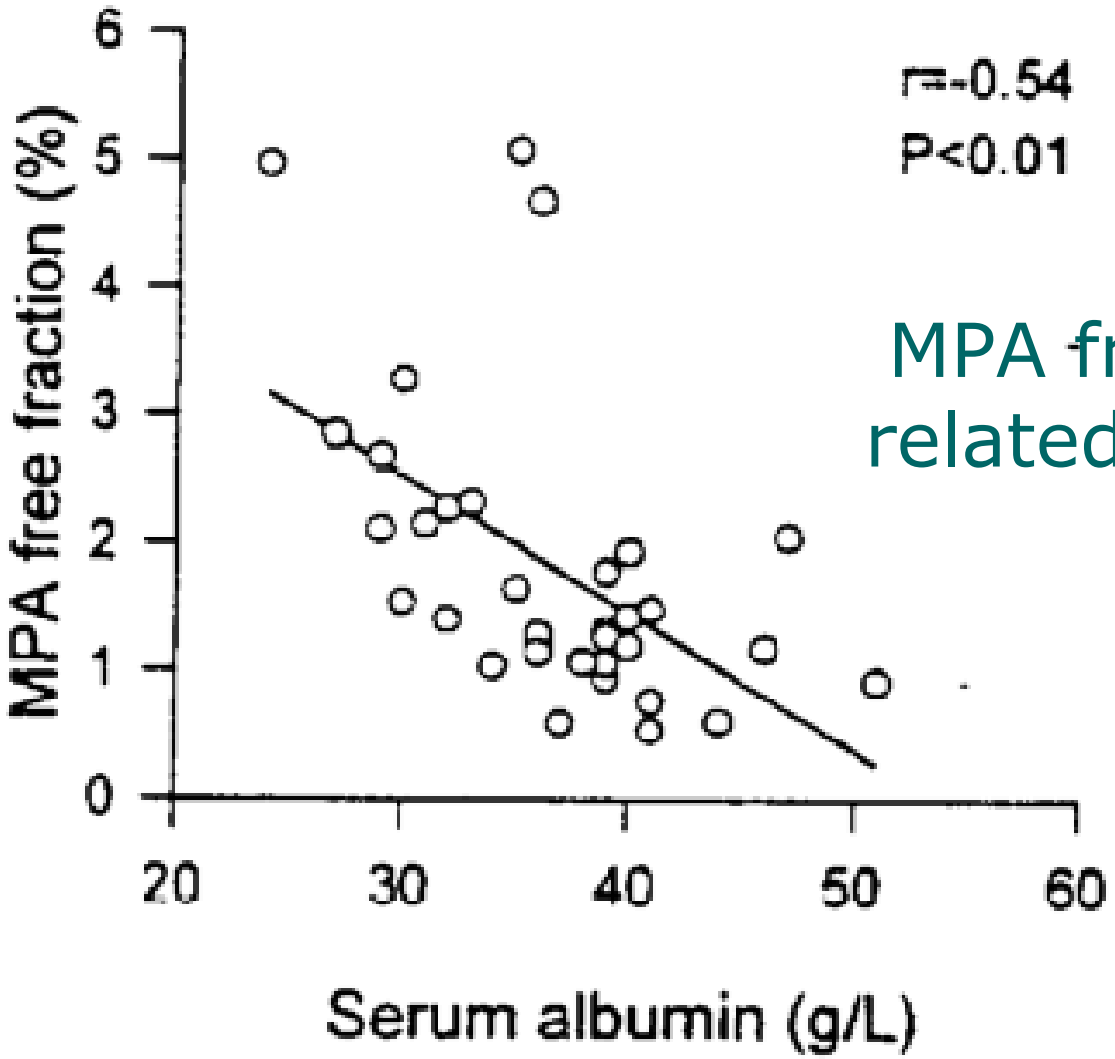
Eredmények interpretációja

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

A pontos TDM feltételei - interpretálás

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

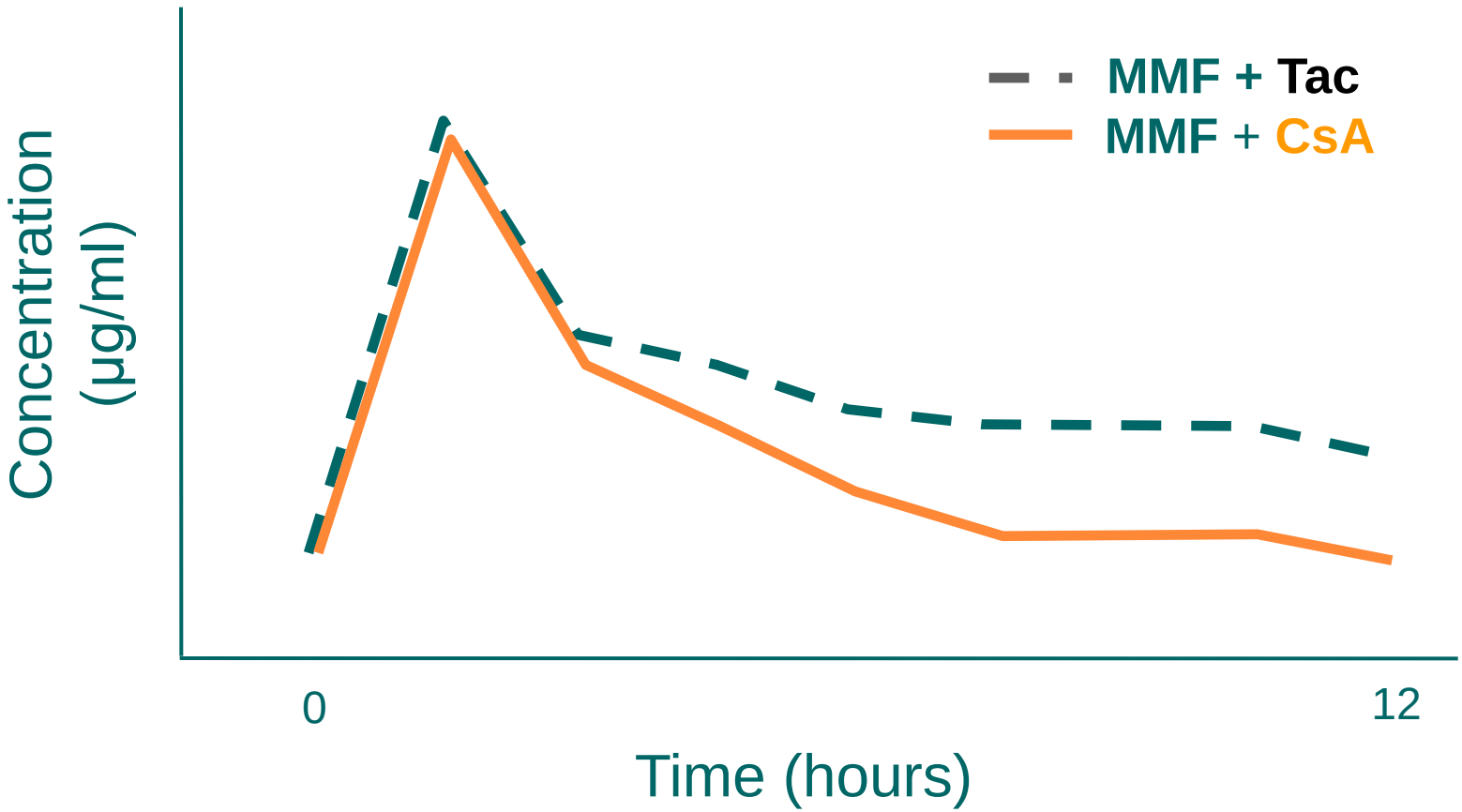
Eredmény interpretáció albumin szint



MPA free fraction related to albumin

Eredmény interpretáció
Gyógyszer interakció

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



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, nicardipine; not nifedipine)
- Isoniazid; ? fluoxetine, ciprofloxacin, metoclopramide
- ethanol (acute)
- Grapefruit Juice
- Amiodarone

Drugs that decrease cyclosporine

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

→ *Other interactions*

→HMG-Co A reductase inhibitors

Sirolimus AUC increased w/ CsA

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

Example of Dose Adjustment

Current dose is	**1 g bid**
Current trough is	**1.0 µg/ml**
Your target trough is	**1.5 µg/ml**

What should the new dose be?

Assessment of Dose Adjustment

Dose Calculations

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

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

Összefoglalás

BETEG

Megbízhatóság
Nem, életkor,
Testsúly-magasság,
GI abszorp.,
tápláltsági faktorok,
genetikai faktorok

KLINIKUS

Mintavétel-felezési idő, steady state, gyógyszer interakciók, nemi különbségek, máj-, vesefunkció, albuminszint, egyéb betegségek

Mintavétel, szállítás

Metodika váltás!

LABOR

Minta előkészítés, tárolás, metodika, validitás pontossága

Állandó visszajelzés!

ÖSSZEFOGLALÁS

- TDM nem arról szól, hogy egyszerűen megmérjük a gyógyszerszintet és megnézzük, benne van-e a kívánt tartományban
- Csak beteg klinikai karakterisztikájának ismeretében és a gyógyszerszint helyes interpretációjával lehet dózis módosítást kezdeményezni a legkisebb toxicitás és legnagyobb effektivitás elérése érdekében
- Sikeres TDM program javítja a betegek életminőségét
- Személyre szabja gyógyszerelését

Köszönöm a figyelmet!!