



TERÁPIÁS GYÓGYSZERSZINT MONITOROZÁS

KARVALY GELLÉRT BALÁZS

SEMMELWEIS EGYETEM LABORATÓRIUMI MEDICINA INTÉZET

TÖMEGSPEKTROMETRIAI ÉS ELVÁLASZTÁSTECHNIKAI LABORATÓRIUM

A KLINIKAI LABORATÓRIUM FELADATAI A GYÓGYSZERSZINT MONITOROZÁS TERÜLETÉN

- A GYÓGYSZERHEZ ÉS A MÉRÉSHEZ KAPCSOLÓDÓ TECHNIKAI ADATOK ISMERETE
 - MINTATÍPUS, CSŐTÍPUS, MINTATÉRFOGAT, LIPÉMIA/IKTERUSZ/HEMOLÍZIS, STABILITÁS
 - MÉRÉSI MÓDSZEREK ÁTJÁRHATÓSÁGA, MÓDSZERSPECIFIKUS PREANALITIKAI ELJÁRÁSOK
- GYÓGYSZERSZINTEK MÉRÉSE
- MÉRÉSI EREDMÉNYEK SZOFTVERES FELDOLGOZÁSA
- KONZULTÁCIÓ A KLINIKAI GYÓGYSZERÉSSZEL ÉS A KEZELŐORVOSSAL



SZAKÉRTŐI FELADATOK A PREANALITIKAI, ANALITIKAI ÉS POSZTANALITIKAI SZAKASZBAN!

A terápiás gyógyszer szint monitorozás fogalma (International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology)

- ***a priori* TDM:**

- consists of determining the initial dose regimen to be given to a patient, based on clinical endpoint and on established population pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK/PD) relationships. These relationships help to identify sub-populations of patients with different dosage requirements, by utilizing demographic data, clinical findings, clinical chemistry results, and/or, when appropriate, pharmacogenetic characteristics.

- ***a posteriori* TDM:**

- includes pre-analytical, analytical and post-analytical phases, each with the same importance;
- is most often based on the specific, accurate, precise and timely determinations of the active and/or toxic forms of drugs in biological samples collected at the appropriate times in the correct containers (PK monitoring), OR can employ the measurement of biomarkers as a surrogate or end-point markers of effect (PD monitoring) e.g. concentration of an endogenous compound, enzymatic activity, gene expression, etc. either as a complement to PK monitoring or as the main TDM tool;
- requires interpretation of the results, taking into account pre-analytical conditions, clinical information and the clinical efficiency of the current dosage regimen; this can involve PK-PD modeling;
- can potentially benefit from population PK/PD approaches possibly combined with individual pharmacokinetic forecasting techniques, or pharmacogenetic data.

[TO TOP](#)

The background of the slide is a light gray gradient. In the top-left and bottom-right corners, there are several realistic-looking water droplets of various sizes, some overlapping. The text is centered in the middle of the slide.

MIÉRT VAN SZÜKSÉG A GYÓGYSZERSZINTEK MONITOROZÁSÁRA?

A GYÓGYSZERSZINT VIZSGÁLAT KÉRÉSÉNEK LEHETSÉGES OKAI

- TERÁPIA ADHERENCIA VIZSGÁLATA
- KLINIKAI HATÁS ELÉRÉSE
- MELLÉKHATÁS(OK) OKAINAK KERESÉSE
- MEGVÁLTOZOTT ELIMINÁCIÓS KÉPESSÉG KÖVETKEZMÉNYEINEK VIZSGÁLATA
- PERIFÉRIÁS TEREKBE TÖRTÉNŐ BEJUTÁS VIZSGÁLATA
- NEM TIPIKUS METABOLIZÁLÓ KAPACITÁS FELISMERÉSE
- GYÓGYSZER INTERAKCIÓ FELISMERÉSE

A KLINIKAI GYÓGYSZERSZINT MÉRÉSEK LEHETSÉGES CÉLJAI

Klinikai gyógyszer szint ellenőrzés

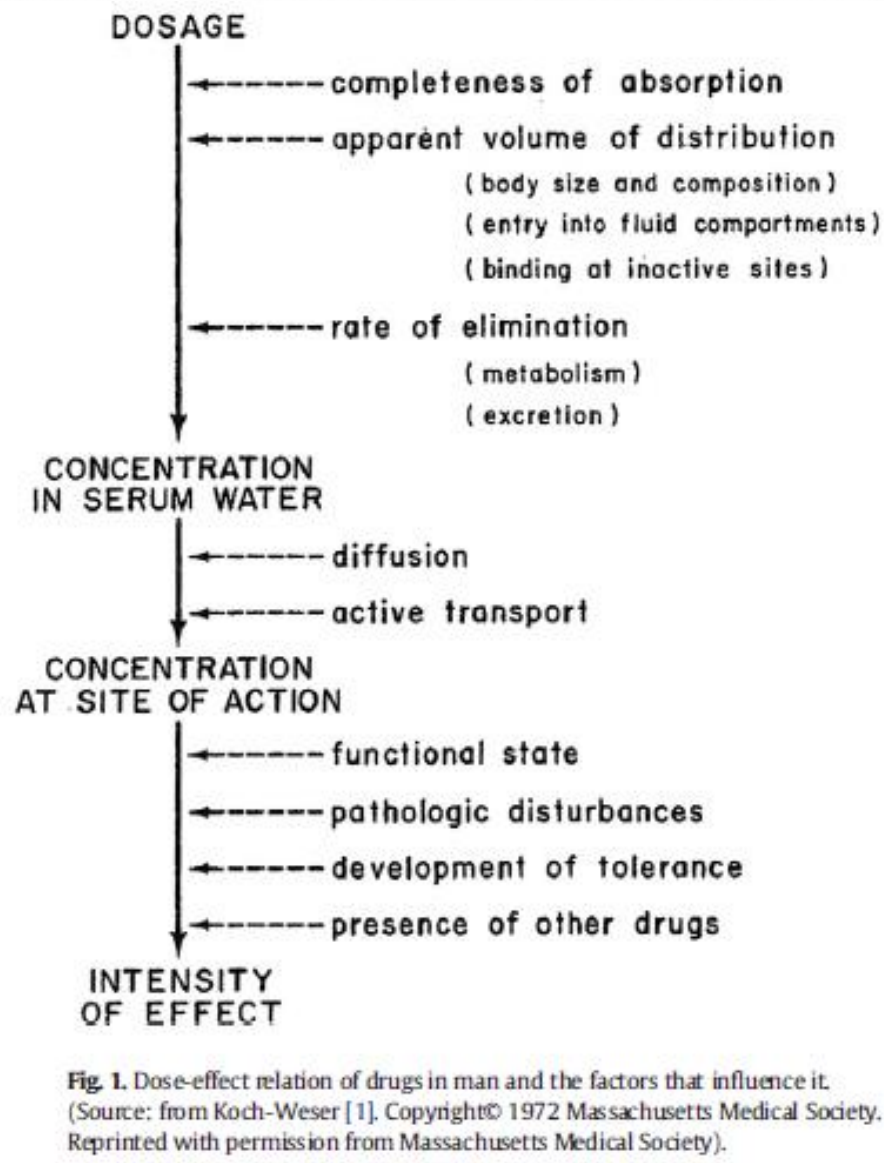
Klinikai
toxikológiai
értékelés

Dózis korrekció

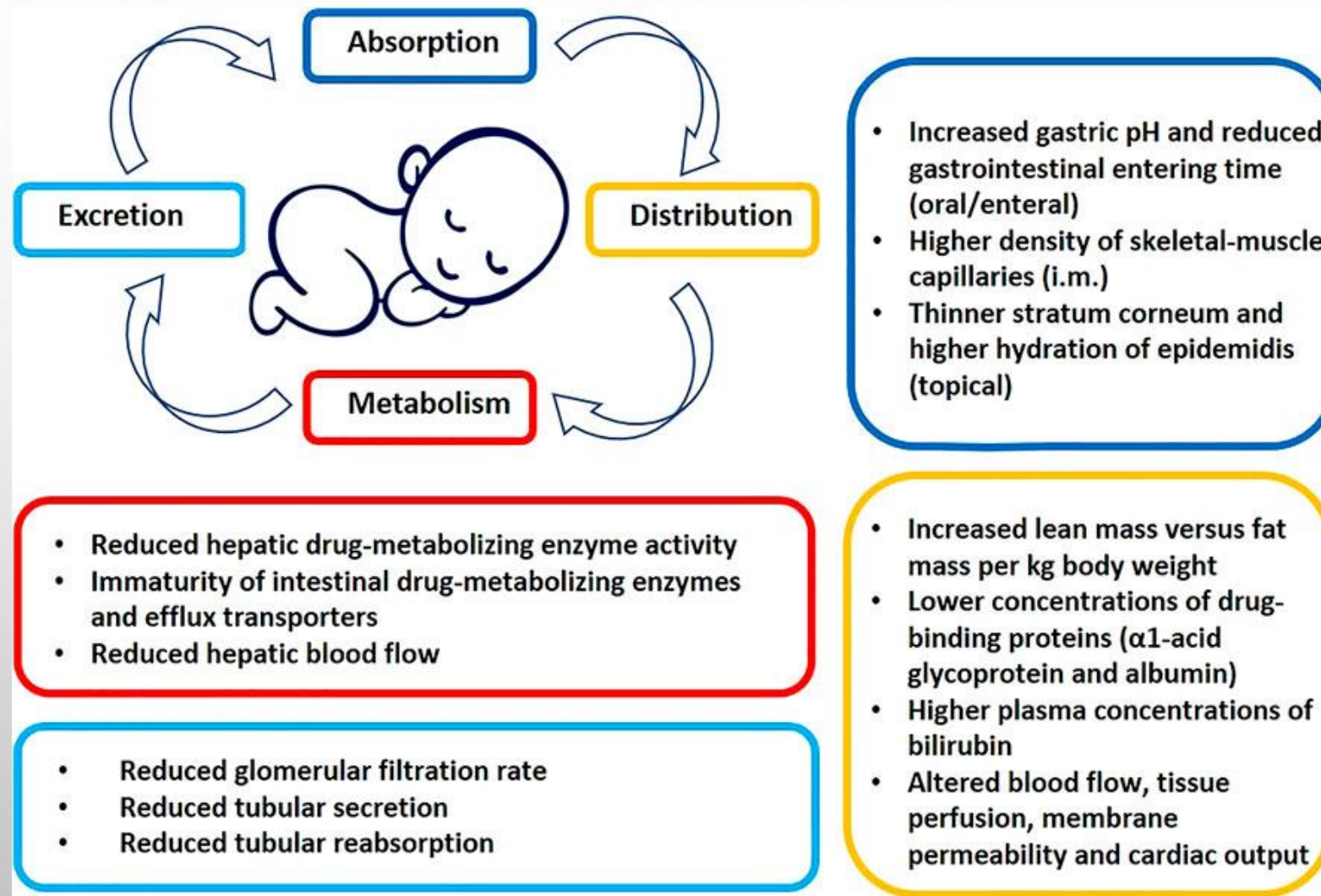
Terápiás
adherencia
vizsgálat

TERÁPIÁS GYÓGYSZERSZINT MONITOROZÁS

Klinikai farmakokinetikai
értékelés



Megváltozott farmakokinetika a neonatológiai betegekben



Megváltozott farmakokinetika időskorban

Table 1. The most relevant age-related physiological changes influencing pharmacokinetics of drugs [26–29]

Body system	Physiological effect	Consequences for pharmacokinetics
Body composition	Decreased body water content by 20% Increased body fat content approx. 30% Decreased muscle mass 30%	Altered volumes of distribution for highly lipophilic/hydrophilic drugs
Renal function	Decline of glomerular filtration rate	Prolonged elimination half-life for all renally cleared drugs
Hepatic function	Decreased liver blood flow by approx. 10–25% Decreased enzymatic function with contradictory results	Prolonged elimination half-life, particular for drugs with high extraction ratios; reduced first-pass elimination

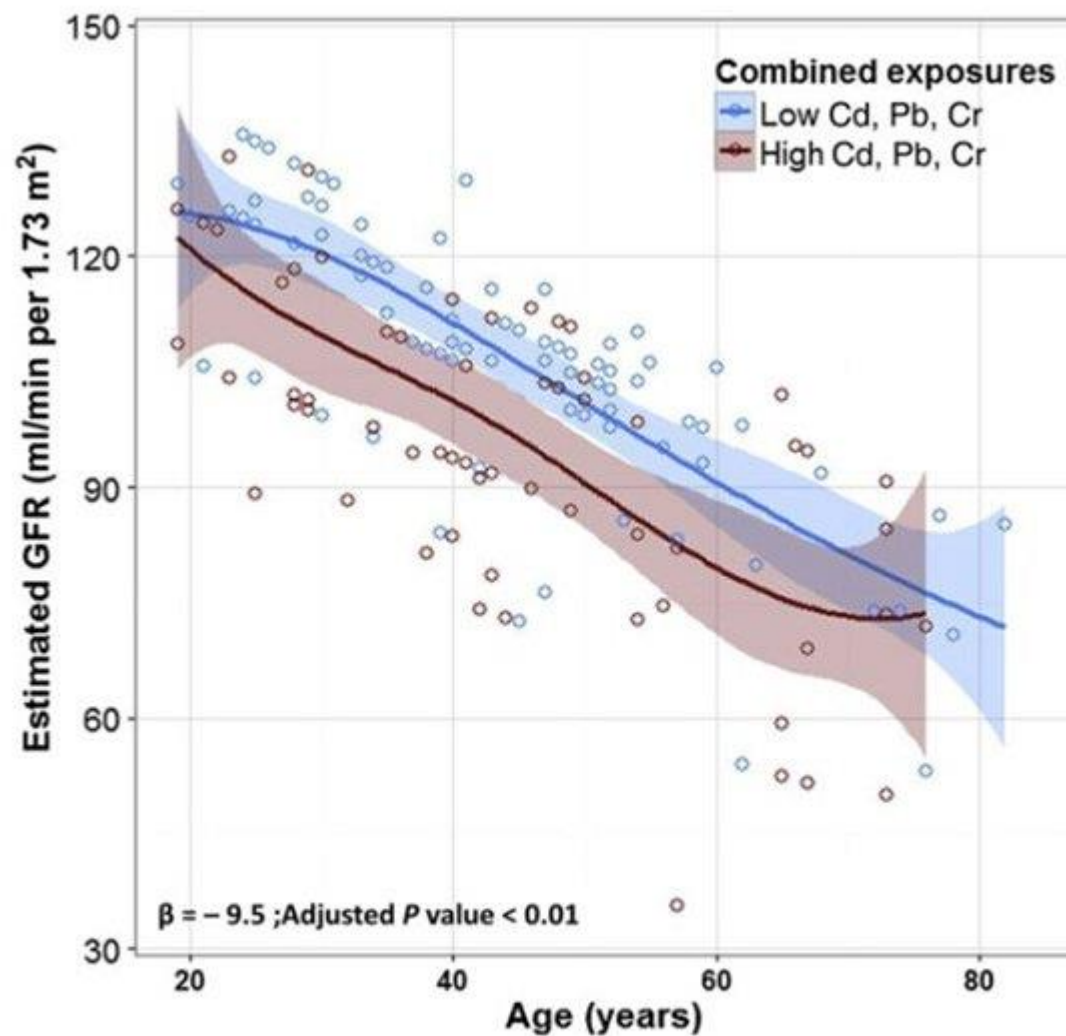


Figure. Decreased estimated glomerular filtration rate (eGFR) with age in participants with multiple metal exposure over the median of the general population

Table 2 Most common drugs causing ADR-related hospital admission in the elderly

Antibacterials^{5,18,20}

Anticonvulsants⁵⁸

Antineoplastic agents^{5,35}

Antipsychotics^{5,35}

Antithrombotics (anticoagulants and antiplatelets)^{18,20,23,24,35,58}

Cardiovascular drugs (diuretics,^{5,20,22–24,35} cardiac glycosides,^{5,18,58} angiotensin-converting enzyme inhibitors,^{18,23,24,29,58} beta-blockers,^{29,58} antiarrhythmics,^{18,24} calcium channel blockers⁵)

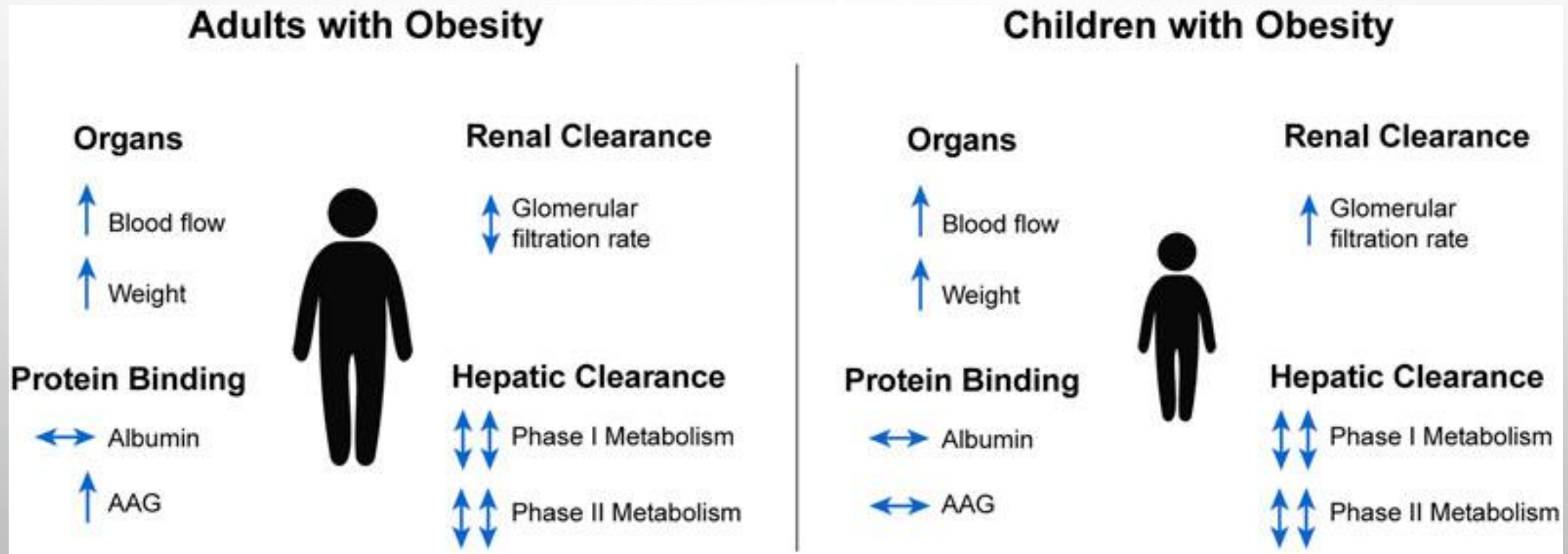
Corticosteroids⁵

Hypoglycemics^{35,58}

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs^{5,18,22–24,58}

Abbreviation: ADR, adverse drug reaction.

Megváltozott farmakokinetika elhízott betegekben



Megváltozott farmakokinetika az intenzív terápiában részesülő betegekben

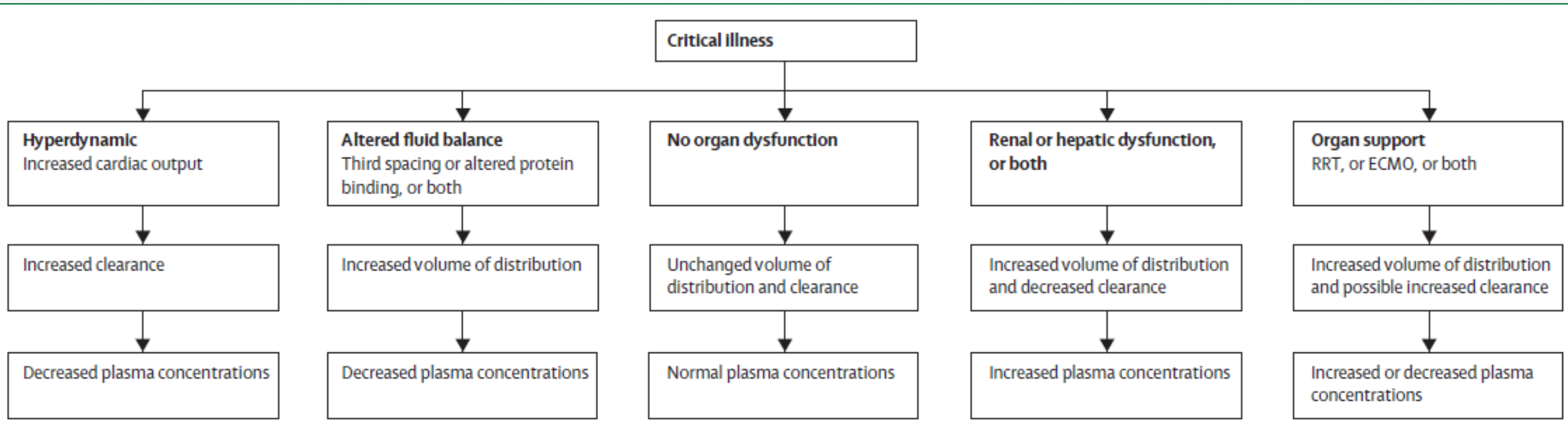
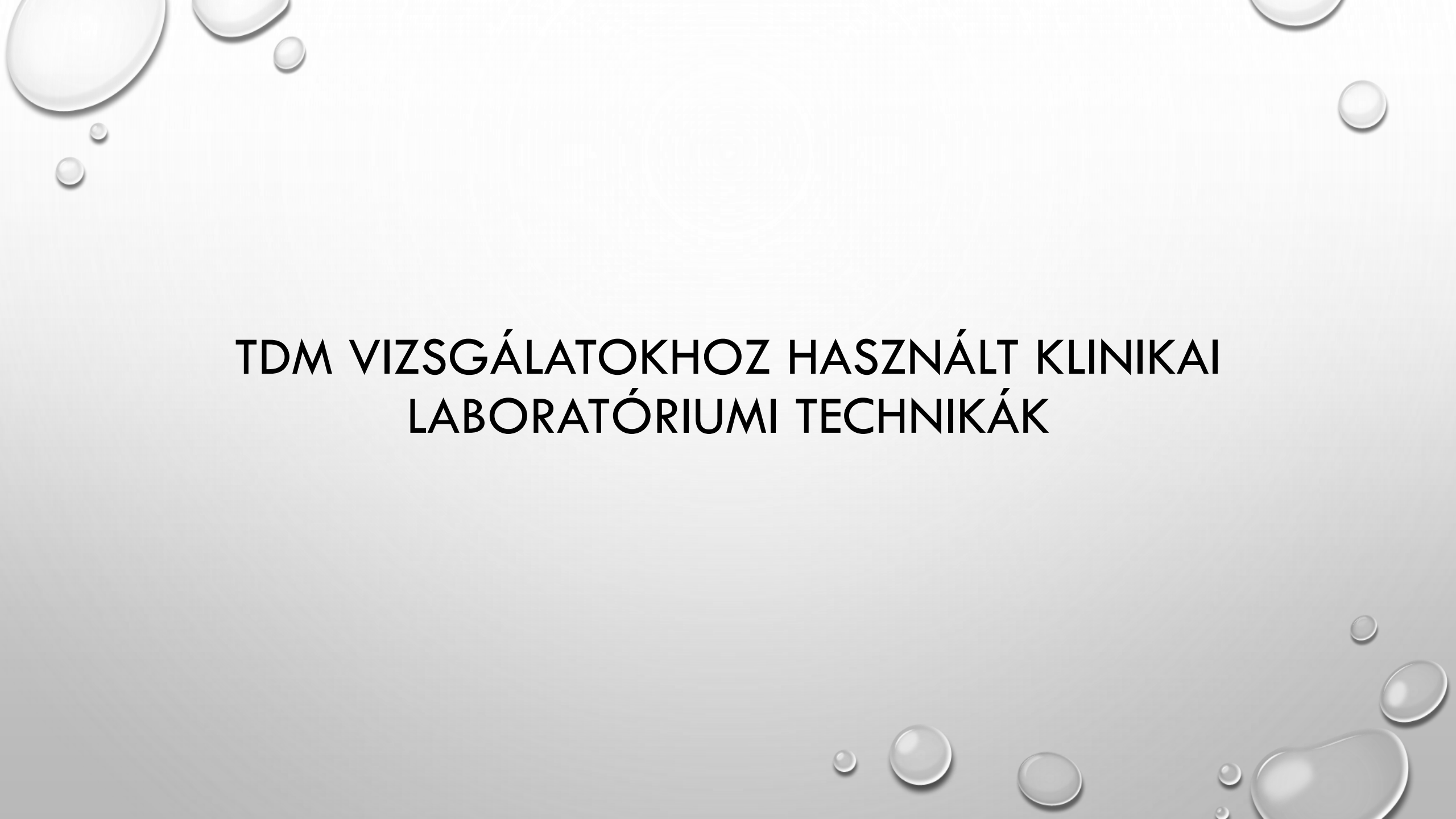
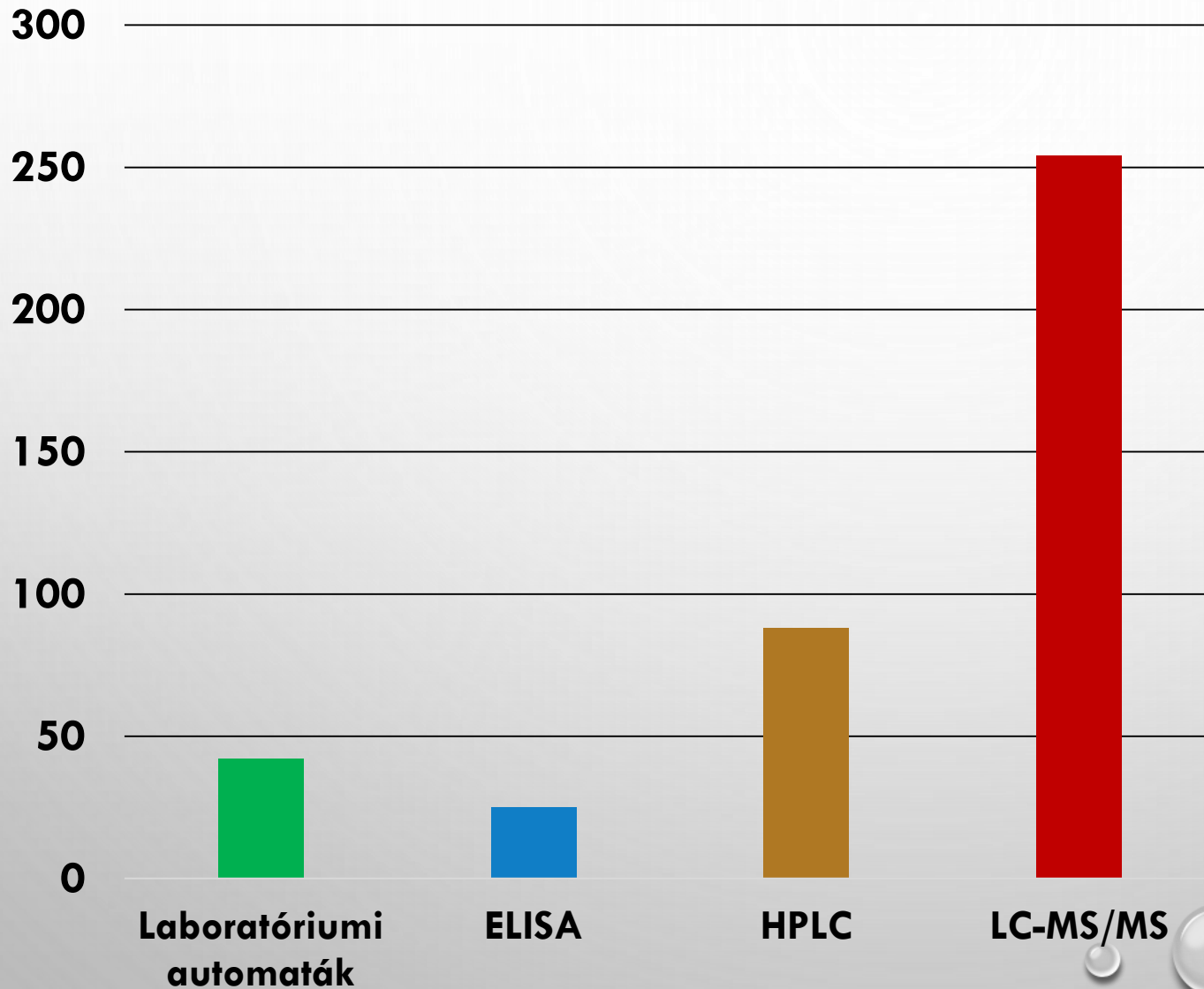


Figure: The range of altered pathophysiology in patients with critical illness, and its effects on drug concentrations
RRT=renal replacement therapy. ECMO=extracorporeal membrane oxygenation.

The background of the slide is a light gray gradient. In the top-left and bottom-right corners, there are clusters of realistic water droplets of various sizes, rendered with soft shadows and highlights to give them a three-dimensional appearance. The text is centered in the middle of the slide.

TDM VIZSGÁLATOKHOZ HASZNÁLT KLINIKAI LABORATÓRIUMI TECHNIKÁK

**CE-IVD minősítésű reagenskészlettel
vizsgálható gyógyszerek/metabolitok száma**

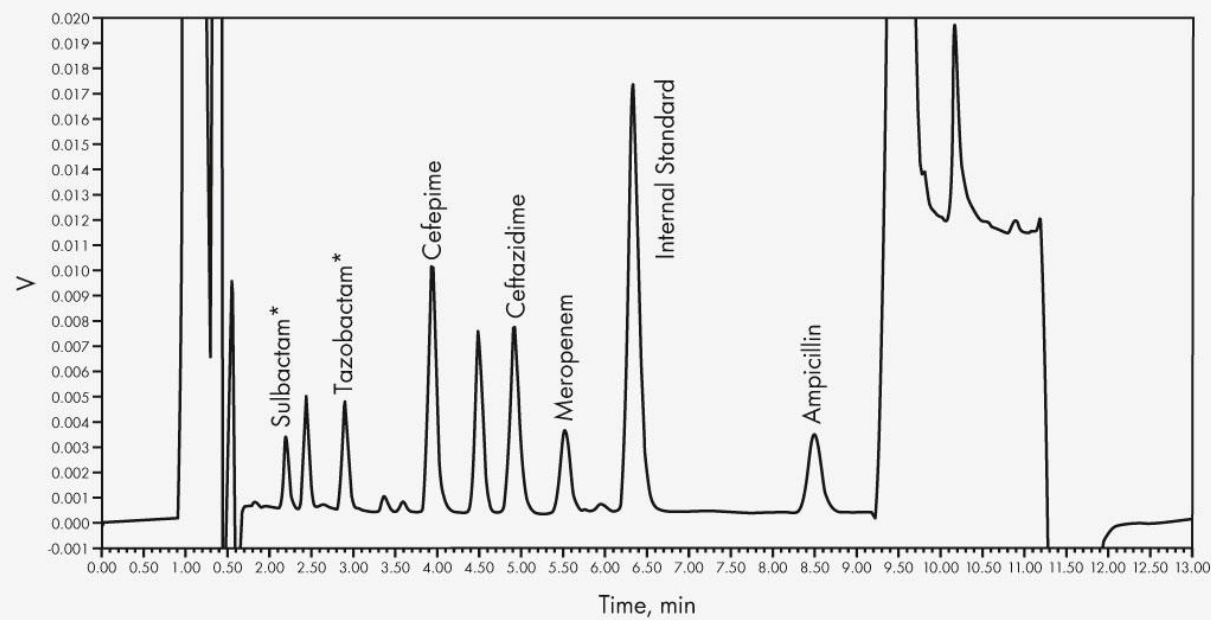


ELISA: enzimmel kapcsolt immunszorbens assay

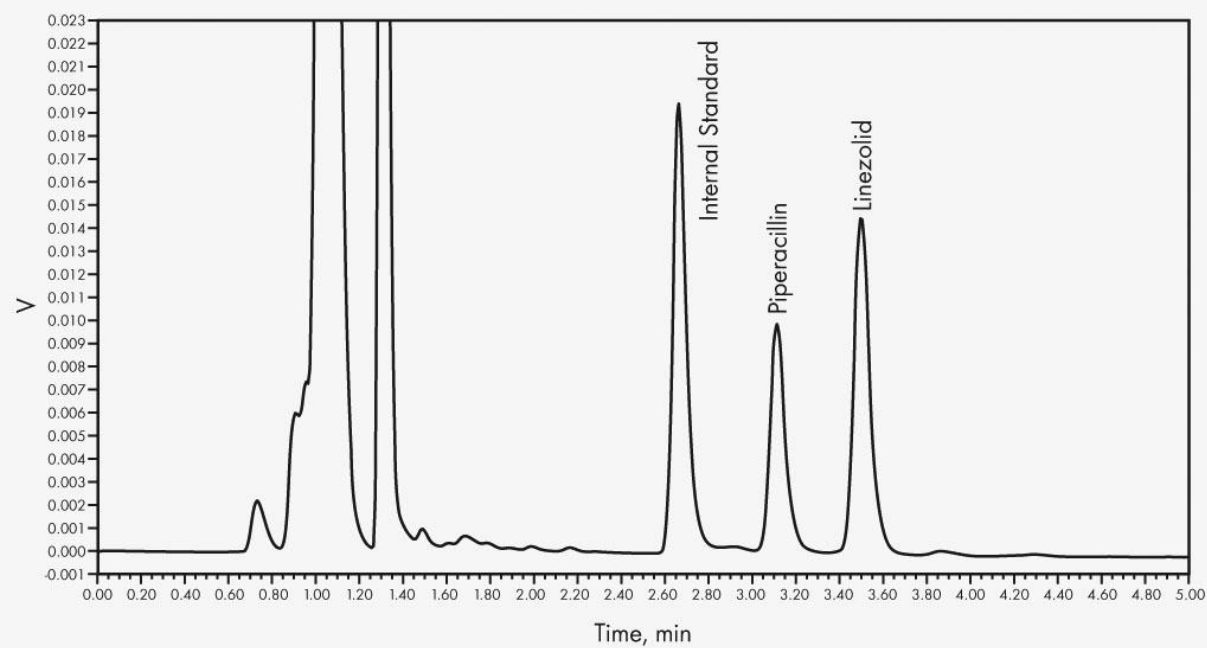
HPLC: nagyhatékonyságú
folyadékkromatográf

LC-MS/MS: folyadékkromatográffal kapcsolt
tandem tömegspektrométer

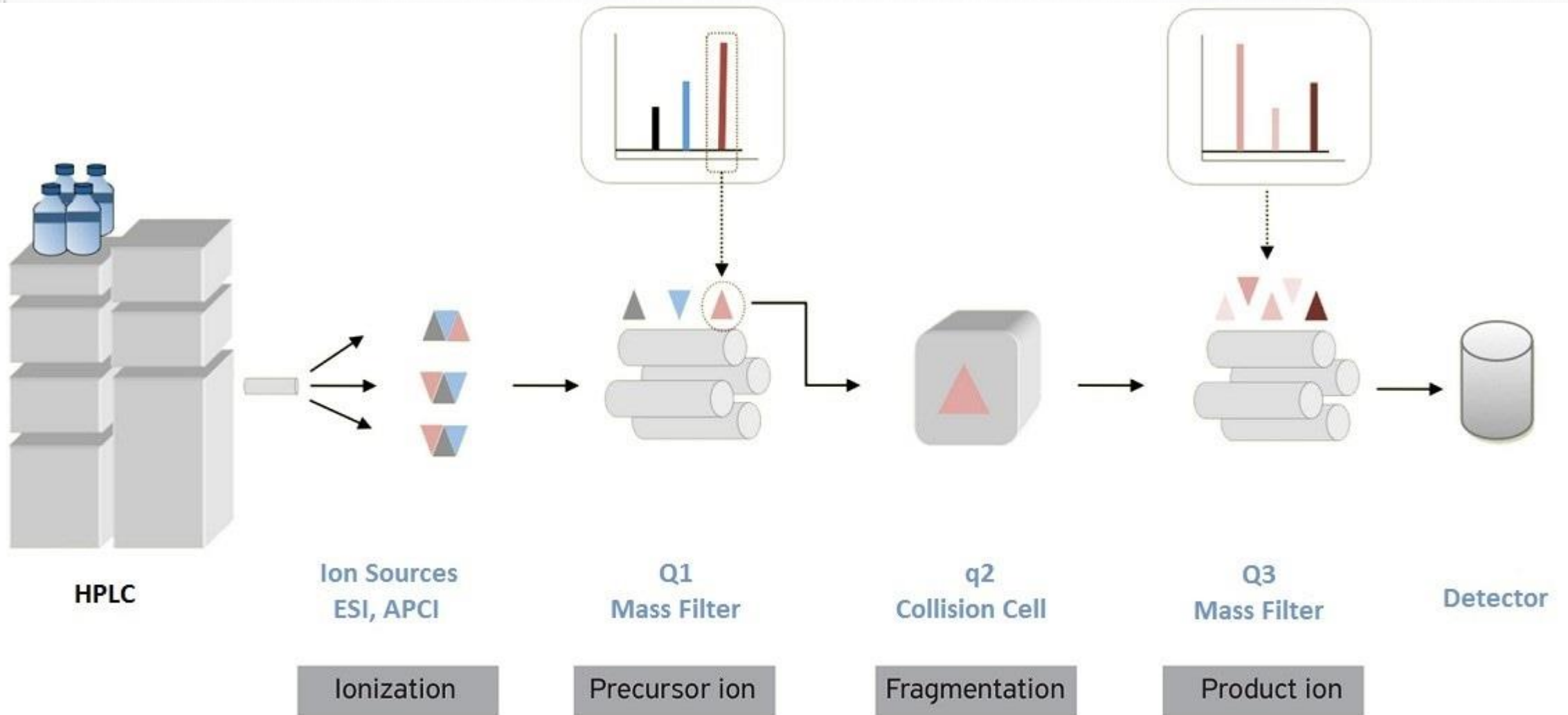
Group 1
Gradient run
210/290 nm



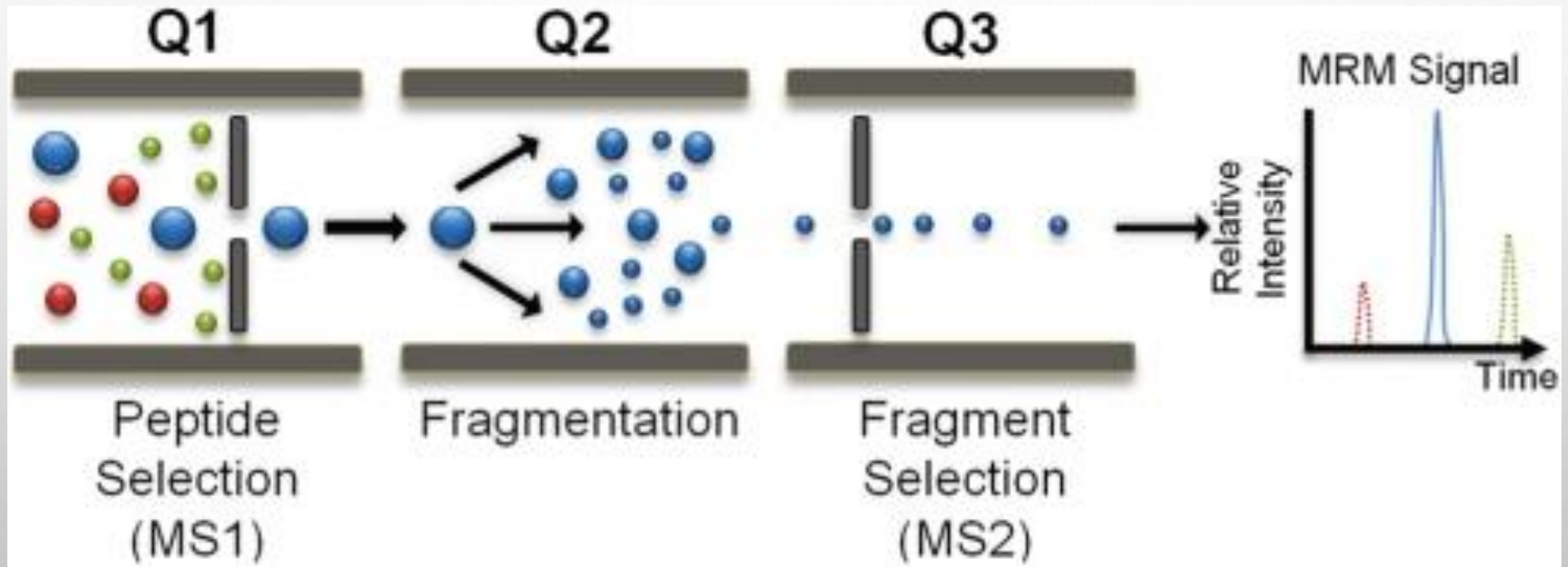
Group 2
Isocratic run
255 nm



FOLYADÉKKROMATOGRÁFIÁVAL KAPCSOLT HÁRMAS KVADRUPOL TÖMEGSPEKTROMETRIA



TÖBBSZÖRÖS REAKCIÓ MONITOROZÁS (MULTIPLE REACTION MONITORING, MRM)



Karvaly GB et al. Plos One 2020,
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229873>

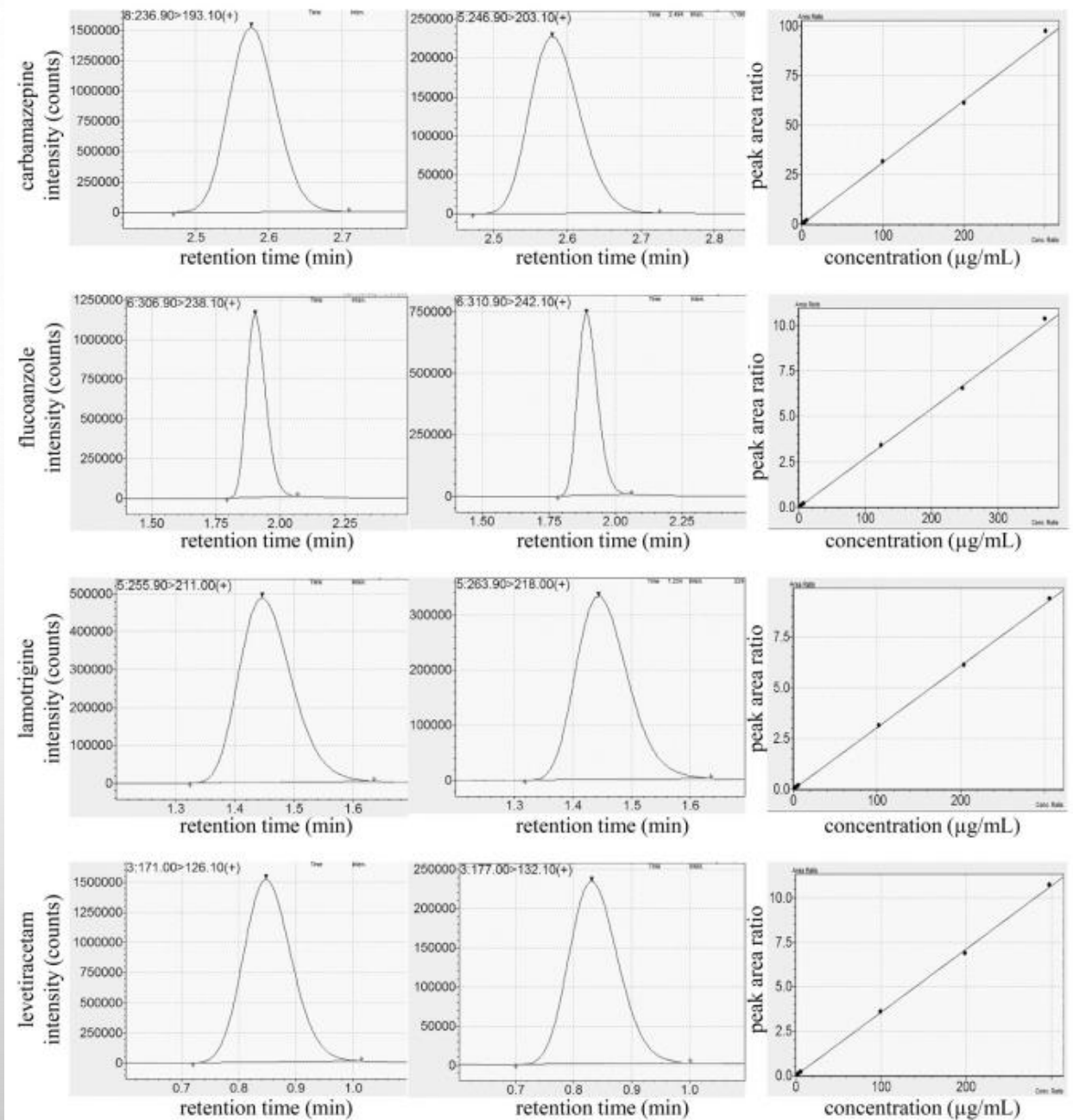


Fig 3. Representative analytical data. Ion chromatograms of the analytes (left) and the internal standards (middle), and representative calibration curves (right) obtained in the experiments.

MÉRÉSEK MINŐSÉGBIZTOSÍTÁSA

- **MÉRŐRENDSZER KALIBRÁCIÓJA**
 - **MINDEN MÉRÉSI SOROZAT ELEJÉN FUT**
 - **„EGYEZŐ MÁTRIX” (MATRIX-MATCHED) KALIBRÁTOROK**
 - **A KALIBRÁTOROK A VIZSGÁLATI MINTÁKKAL MEGEGYEZŐ MÓDON KERÜLNEK FELDOLGOZÁSRA**
 - **3-7 MÉRÉSI PONTTAL (KONCENTRÁCIÓ SZINTTEL) FELVETT KALIBRÁCIÓS MODELL**
- **BELSŐ KONTROLL MÉRÉSEK**
 - **MINDEN MÉRÉSI SOROZATBAN EGY VAGY TÖBB ALKALOMMAL FUT**
 - **EGYEZŐ MÁTRIX KONTROLLOK**
 - **A KONTROLL MINTÁK A VIZSGÁLATI MINTÁKKAL MEGEGYEZŐ MÓDON KERÜLNEK FELDOLGOZÁSRA**
 - **2-4 KONCENTRÁCIÓ SZINT**
 - **HA FORGALOMBAN ELÉRHETŐ, FÜGGETLEN KONTROLL KÉSZÍTMÉNYT ALKALMAZUNK**
- **KÜLSŐ KÖRVIZSGÁLATBAN VALÓ RÉSZVÉTEL**
 - **ÉVENTE 4-12 ALKALOMMAL KÜLD A SZERVEZŐ KÉT MINTÁT**
 - **EREDMÉNYEKET LEGFELJEBB 2 HÉTEN BELÜL KÜLDENI KELL**
 - **AZ EREDMÉNYEKET CÉLÉRTÉKHEZ ÉS/VAGY A TÖBBI LABOR ÁLTAL KÜLDÖTT EREDMÉNYEKHEZ HASONLÍJTJÁK + A KÖVETKEZETESSÉGET JELZŐ STATISZTIKAI ÉRTÉKELÉST ALKALMAZNAK (LINEARITÁS, REPRODUKÁLHATÓSÁG)**



MINTAVÉTEL, MINTASTABILITÁS, MINTALOGISZTIKA

GYÓGYSZERSZINT VIZSGÁLATOKHOZ GYŰJTÖTT MINTÁK

- SZÉRUM (PROKOAGULÁNSSAL BEVONT FALÚ VÉRVÉTELI CSŐBE VETT MINTA FELÜLÚSZÓJA)
- PLAZMA (ANTIKOAGULÁNSSAL BEVONT FALÚ VÉRVÉTELI CSŐBE VETT MINTA FELÜLÚSZÓJA)
- TELJES VÉR: IMMUNSZUPRESSZÁNS SZEREK, B1 ÉS B6 VITAMIN
- MA MÁR MEGVAN A TECHNIKAI LEHETŐSÉG ARRA, HOGY EXTRAVASZKULÁRIS FOLYADÉKTEREKBEN ÉS EXKRÉTUMOKBAN IS MEGBÍZHATÓ VIZSGÁLATOKAT VÉGEZZÜNK
 - PL. CEREBROSPINÁLIS FOLYADÉK, PLEURÁLIS FOLYADÉKGYÜLEM, ASCITES FOLYADÉK, NYÁL, ONDÓ

MINTASTABILITÁS

Fekvőbeteg osztály,
mintavételi labor stb.

Gyűjtött minta preklinikai stabilitása
(teljes vér, plazma/szérum)

Vizsgáló laboratórium

Vizsgálati minta
tárolási stabilitása

Méréshez előkészített minták
mintaadagoló- stabilitása

Méréshez előkészített
minta tárolási stabilitása

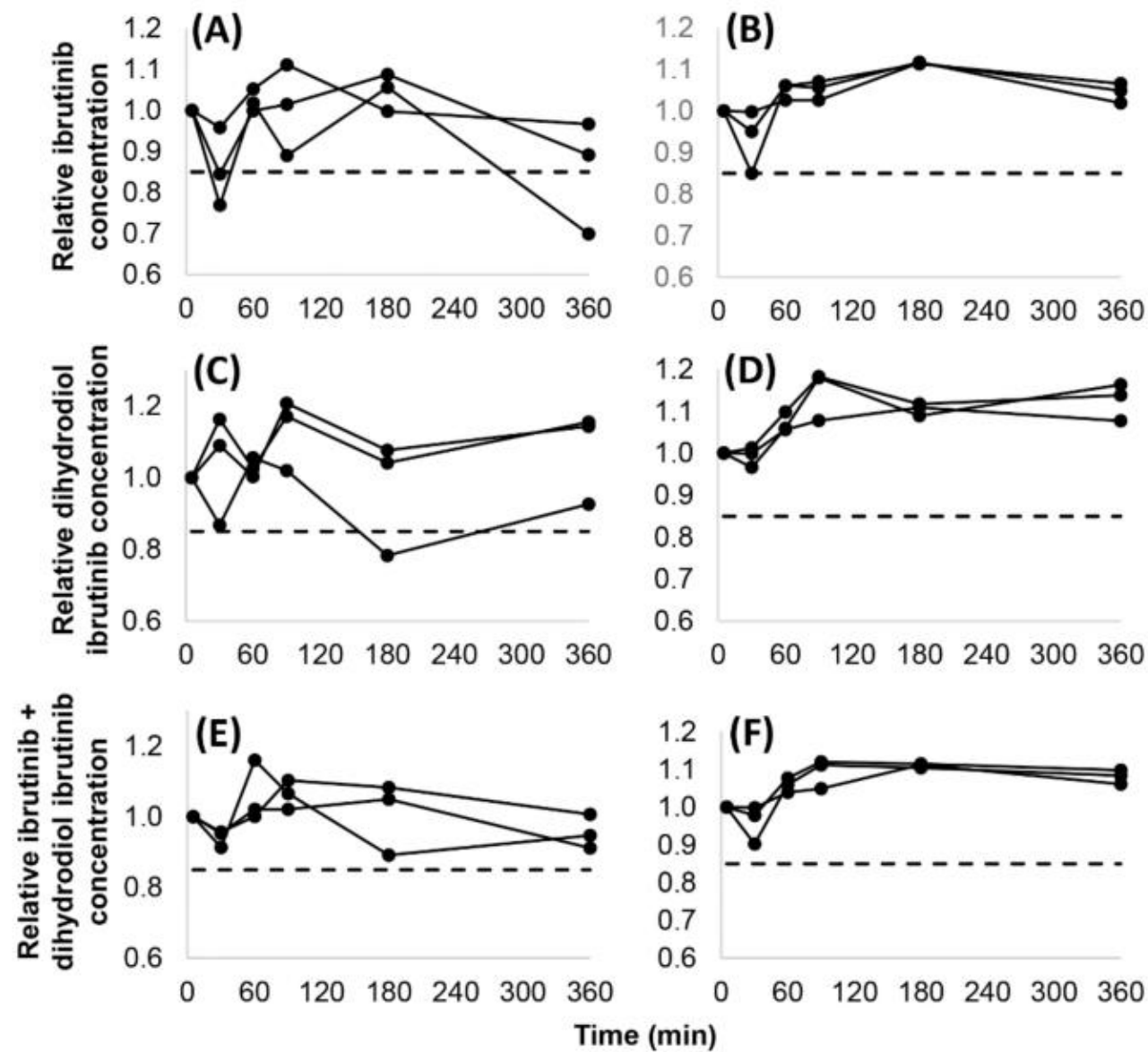


Figure 2. Stability of ibrutinib (A,B), dihydrodiol ibrutinib (C,D) and the active moiety (sum of ibrutinib and dihydrodiol ibrutinib concentrations) (E,F) in whole blood (A,C,E) and in plasma (B,D,F) at 25 °C over 6 h in 3 independent samples. The dashed line (---) displays the limit for judging analyte stability as acceptable (0.85).

MINTA STABILITÁS A VIZSGÁLÓ LABORATÓRIUMBAN

- TÁROLÁSI STABILITÁS A VIZSGÁLATI MINTÁBAN:
 - KÖRNYEZETI HŐMÉRSÉKLET, 2-8 °C, -18 °C ALATT, -70 °C ALATT
- STABILITÁS FAGYASZTÁS-FELOLVASZTÁS SORÁN
- MÉRÉSHEZ ELŐKÉSZÍTETT MINTA TÁROLÁSI STABILITÁSA
- STABILITÁS A MINTAADAGOLÓ TÁLCÁN

ANTIBIOTIKUMOK STABILITÁSA SZÉRUMBAN, PLAZMÁBAN

Gyógyszer	Tartósítás nélkül			Tartósítva		
	RT	2-8 °C	< -18 °C	RT	2-8 °C	< -18 °C
Cefepime	4 h	8 h	2 hónap	24 h	4 nap	Nem vizsgálták
Ceftazidime	12 h	12 h	1 hét	12 h	4 nap	
Linezolid	24 h	4 nap	12 hét	48 h	4 nap	
Meropenem	1 h	3 h	45 nap	6 h	4 nap	
Piperacillin	4 h	24 h	2 hónap	24 h	4 nap	