



TERÁPIÁS GYÓGYSZERSZINT MONITOROZÁS II.

KARVALY GELLÉRT BALÁZS

SEMMELWEIS EGYETEM LABORATÓRIUMI MEDICINA INTÉZET

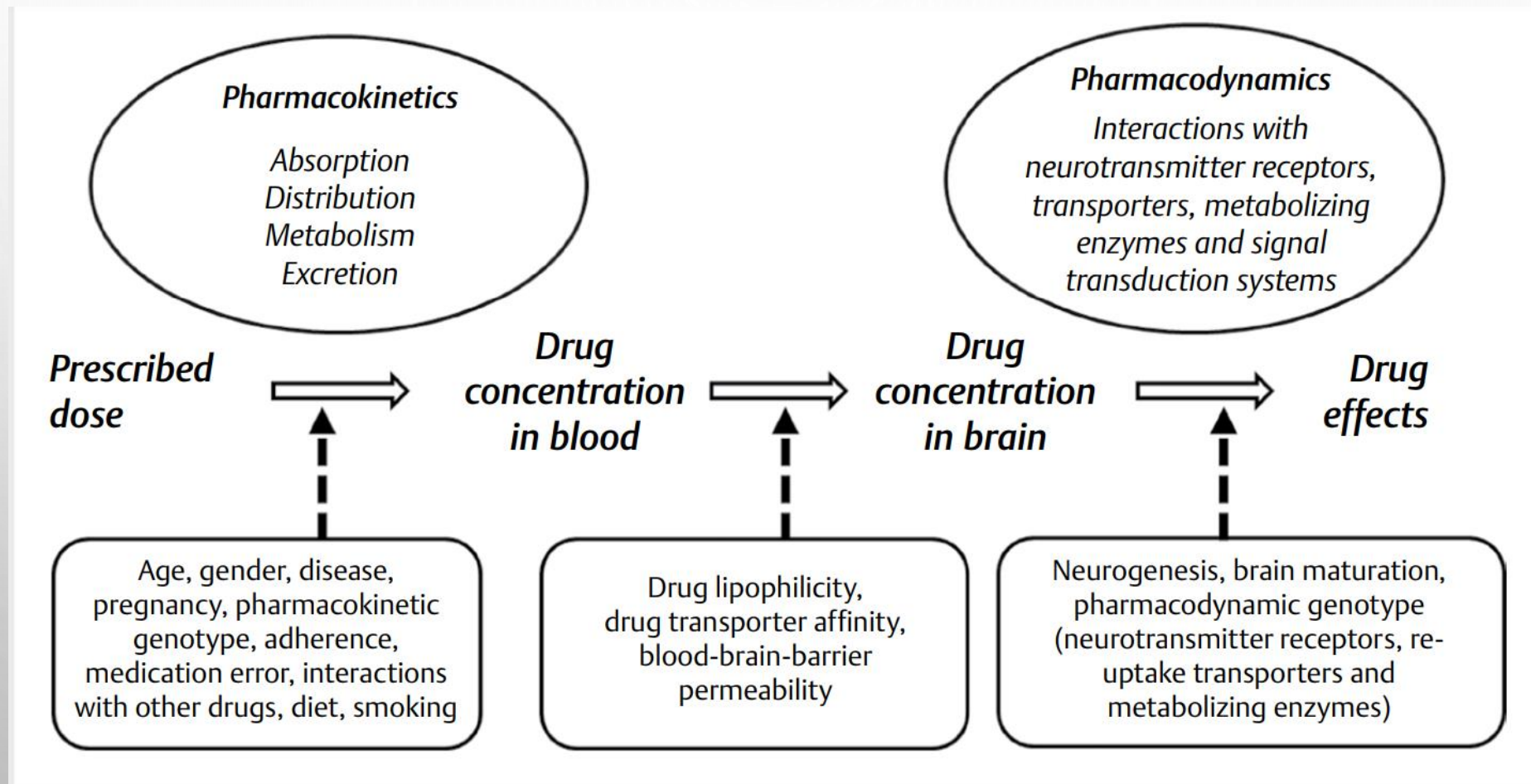
TÖMEGSPEKTROMETRIAI ÉS ELVÁLASZTÁSTECHNIKAI LABORATÓRIUM

The background 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.

TDM MELLETT ALKALMAZNI JAVASOLT GYÓGYSZERCSOPORTOK

Közlemény	Gyógyszerek, gyógyszercsoportok
Hiemke C et al. Pharmacopsychiatry 2018;51:9.	antipszichotikumok, antidepresszánsok, antiepileptikumok, anxiolitikumok, antiparkinson szerek
Jacob S, Nair AB. Drugs R D 2016;16:303.	antiepileptikumok
Patsalos PN et al. Epilepsia 2008;49:1239.	antiepileptikumok
Aonuma K et al. Circ J 2017;81:581.	kardiovaszkuláris szerek
Roberts JA et al. Brit J Clin Pharmacol 2011;73:27.	antibiotikumok
Back D et al. Ther Drug Monit 2006;28:468.	antivirális szerek
Ashbee HR et al. J Antimicrob Ther 2014;69:1162.	gombaellenes szerek
Freudenberger K et al. Trends Anal Chem 2016;79:257.	immunszuppresszánsok
Mitrev N et al. Aliment Pharmacol Ther 2017;46:1037.	infliximab, adalimumab
Choong E et al. Ther Drug Monit 2018;40:84.	busulfan
Paci A et al. Eur J Cancer 2014;50:2010., Widmer N et al. Eur J Cancer 2014;50:2020.	onkológiai szerek
Abdul-Aziz MH et al. Intensive Care Med 2020;46:1127.	Antibiotic TDM in intensive care position paper

MONITOROZOTT GYÓGYSZERCSOPORTOK: KÖZPONTI IDEGRENDSZERRE HATÓ GYÓGYSZEREK



► **Fig. 1** From prescribed dose to drug effects modulated by multiple factors leading to marked pharmacokinetic and pharmacodynamic variability.

MONITOROZOTT GYÓGYSZERCSOPORTOK: KÖZPONTI IDEGRENDSZERRE HATÓ GYÓGYSZEREK

- GYÓGYSZERCSOPORTOK:
 - ANTIDEPRESSZÁNSOK
 - ANTIPSZICHOTIKUMOK
 - HANGULATSTABILIZÁLÓ SZEREK
 - ANTIEPILEPTIKUMOK
 - ANXIOLITIKUMOK ÉS ALVÁSI RENDELLENESSÉGRE ADOTT SZEREK
 - DEMENCIA ELLENI GYÓGYSZEREK
 - SZERHASZNÁLAT ESETÉBEN ADOTT GYÓGYSZEREK
 - FIGYELEMHIÁNYOS HIPERAKTIVITÁS GYÓGYSZEREI
 - PARKINSON ELLENES SZEREK
- AZ AJÁNLÁS ERŐSSÉGÉT 1-4. KÖZÖTTI SKÁLÁN FEJEZIK KI (1: LEGERŐSEBB)

MONITOROZOTT GYÓGYSZERCSOPORTOK: KÖZPONTI IDEGRENDSZERRE HATÓ GYÓGYSZEREK

- GYORS ÉS NAGYMÉRTÉKŰ FELSZÍVÓDÁS A GASZTROINTESTINÁLIS TRAKTUSBÓL, A CSÚCSKONCENTRÁCIÓT 1-6 ÓRA ALATT ELÉRIK
- BIOHASZNOSULÁS: 5-100% KÖZÖTT
- GYORS MEGOSZLÁS A CENTRÁLIS REKESZ ÉS A KÖZPONTI IDEGRENDSZER KÖZÖTT
- NAGY LÁTSZÓLAGOS MEGOSZLÁSI TÉRFOGAT
- JELLEMZŐ A METABOLIZMUS (CYP450, UDP-GLUKURONOZIL-TRANSZFERÁZOK)
- ELIMINÁCIÓS FÉLÉLETIDŐ JELLEMZŐEN 12-36 H
- JELLEMZŐ A LINEÁRIS FARMAKOKINETIKAI VISELKEDÉS

FONTOS TÉNYEZŐK A PSZICHIÁTRIAI KEZELÉSEK MONITOROZÁSÁVAL KAPCSOLATBAN

- A BETEGEK EGY RÉSZÉ POLITERÁPIÁBAN RÉSZESÜL
- DEPÓ ANTIPSZICHOTIKUM KÉSZÍTMÉNYEK (LONG-ACTING INJECTABLES, LAI)
 - FLUPHENAZINE, FLUPENTIXOL, HALOPERIDOL, ZUCLOPENTHIXOL
 - ARIPIRAZOLE (MONOHYDRATE, LAUROXIL), PALIPERIDONE PALMITATE, OLANZAPINE PAMOATE, RISPERIDONE MIKROGÖMBÖK
 - 2-12 HETENKÉNT KERÜLNEK BEADÁSRA

ANTIPSZICHOTIKUMOK MELLÉKHATÁSAI

- TARDÍV DISZKINÉZIA
- AKATÍZIA
- NEUROLEPTIKUM-INDUKÁLT DEFICIT SZINDRÓMA (NIDS)
- AGRANULOCYTOSIS
- ÚJSZÜLÖTTRE GYAKOROLT HATÁSOK: HARMADIK TRIMESZTERI HASZNÁLAT ÉS SZOPTATÁS

ANTIEPILEPTIKUMOK MELLÉKHATÁSAI

- NEUROLÓGIAI MELLÉKHATÁSOK
 - SZEDÁCIÓ
 - MOZGÁSKOORDINÁCIÓS ZAVAROK
 - DIPLOPIA
 - HANGULATVÁLTOZÁS
 - SZEXUÁLIS ZAVAROK
- KRÓNIKUS MELLÉKHATÁSOK
 - TESTSÚLYVÁLTOZÁS
- MAGZATRA, ÚJSZÜLÖTTRE GYAKOROLT HATÁSOK
 - KONGENITÁLIS MALFORMÁCIÓK
 - VALPROÁT KIEMELTEN KOCKÁZATOS

AGNP AJÁNLÁS: ADAGOLÁSSAL ÖSSZEFÜGGŐ REFERENCIA TARTOMÁNYOK

$$C_{av} = \frac{D_m}{d_i} \times \frac{F}{Cl}$$

C_{av} : átlagos steady-state koncentráció (ng/ml)

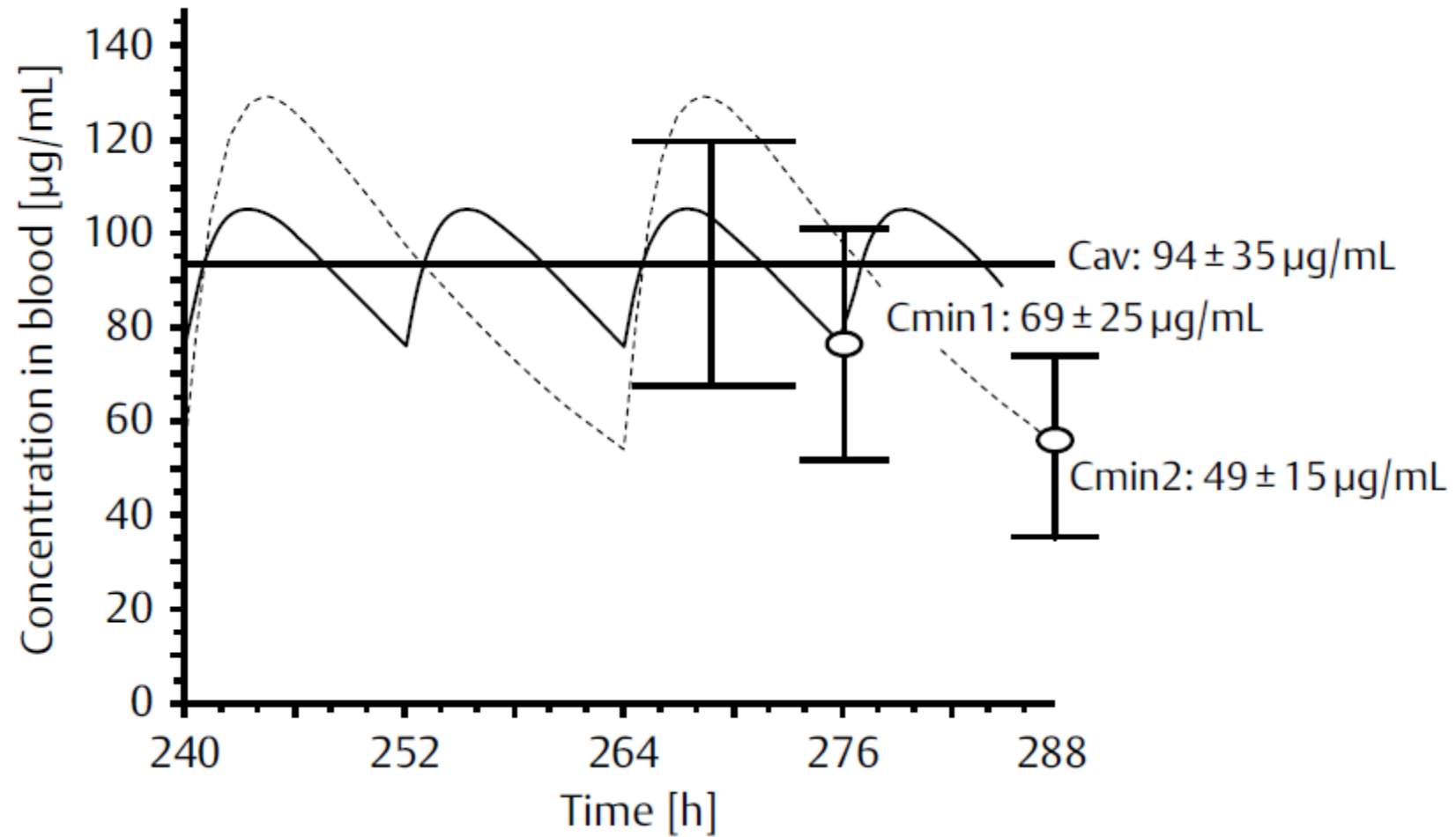
D_m : napi fenntartó dózis (ng)

d_i : adagolási intervallum (min)

CL: clearance (ml/min)

F: biohasznosulás (mértékegység nélkül)

Limitáció: ha a felezési idő viszonylag rövid és az adagolási intervallum a felezési időnél hosszabb, az egyenlet nem hatékony a mélyponti koncentrációk megjósolásában



AGNP AJÁNLÁS: ADAGOLÁSSAL ÖSSZEFÜGGŐ REFERENCIA TARTOMÁNYOK

$$C_t = \frac{D_m}{d_i} \times \frac{F}{Cl} \times \left(\frac{k_e \times d_i}{1 - e^{-k_e d_i}} \right) \times e^{-k_e t}$$

$$k_e = \frac{\ln 2}{t_{1/2}}$$

C_t : tetszőleges időpontban becsült koncentráció (ng/ml)

D_m : napi fenntartó dózis (ng)

D_i : adagolási intervallum (min)

F/Cl : látszólagos clearance reciproka (min/ml)

k_e : eliminációs sebességi állandó (min)

t : bevételtől a mintavételig eltelt idő

Limitáció: egyrekeszes gyógyszerkinetikai modellt feltételez, az ismételt adagolással nem kalkulál

AGNP AJÁNLÁS: ADAGOLÁSSAL ÖSSZEFÜGGŐ REFERENCIA TARTOMÁNYOK: DRC FAKTOR

$$C_{min} = \frac{D_m}{24} \times \underbrace{\frac{F}{Cl} \times \frac{k_e \times 24}{1 - e^{-k_e \times 24}}}_{\text{„DRC-faktor”}} \times e^{-k_e t}$$

C_{min} : becsült mélyponti koncentráció (ng/ml)

D_m : napi fenntartó dózis (ng)

F/Cl : látszólagos clearance reciproka (min/ml)

k_e : eliminációs sebességi állandó (min)

t : bevételtől a mintavételig eltelt idő

Limitáció: egyrekeszes gyógyszerkinetikai modellt és napi egyszeri beadást feltételez, az ismételt adagolással nem kalkulál

AGNP AJÁNLÁS: ADAGOLÁSSAL ÖSSZEFÜGGŐ REFERENCIA TARTOMÁNYOK

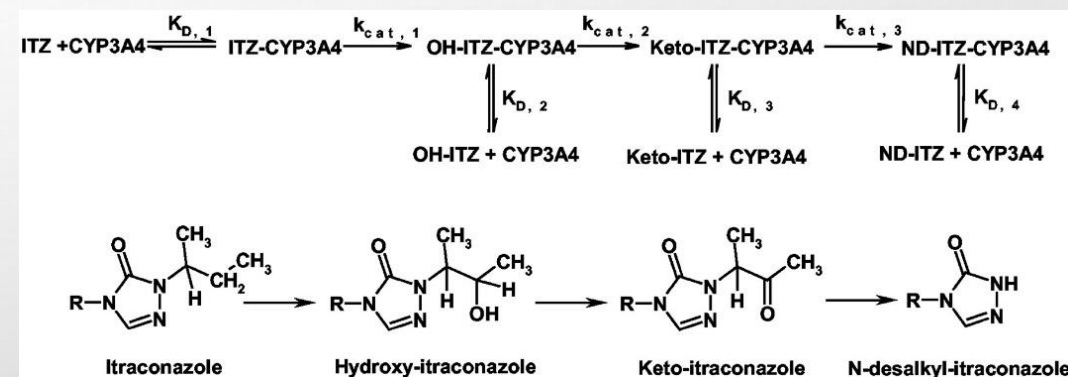
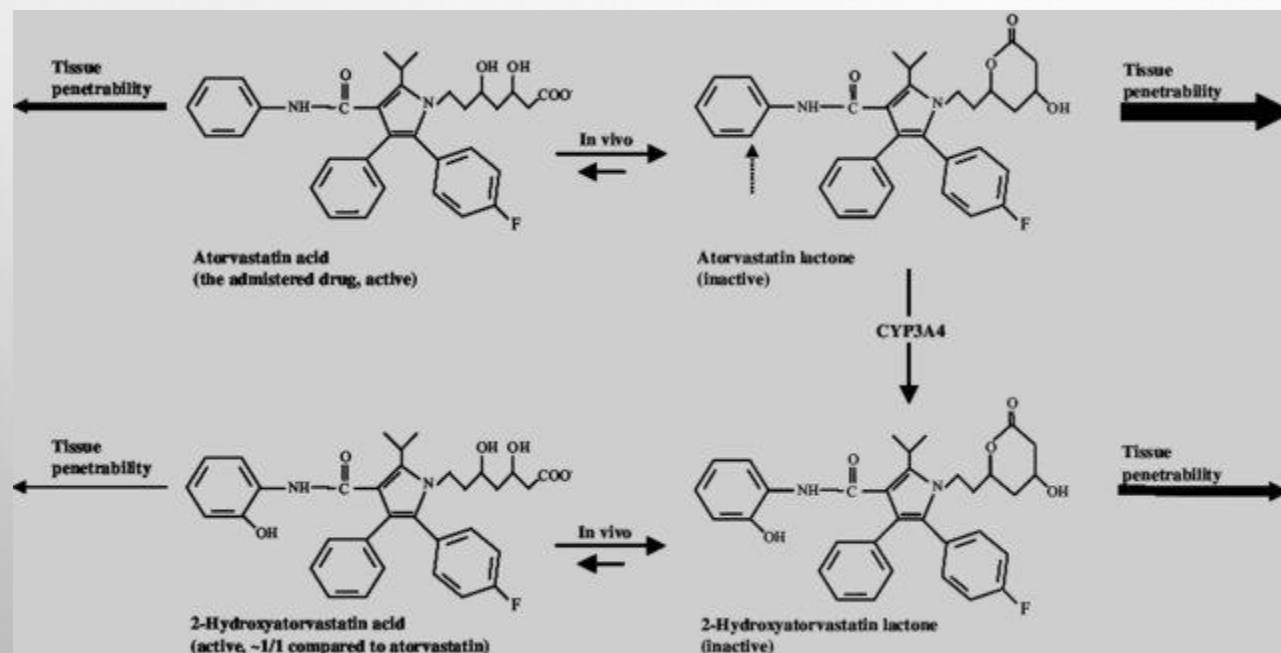
Definition

The “dose-related reference range” reported in the present guidelines is defined as the mean–SD to mean + SD range of the trough concentration of a drug under steady-state conditions. The mean $\pm$ SD includes 68 % of a population of “normal” patients who ingested their medication, are aged 18–65 years, with a body weight of 70 kg and without pharmacokinetically relevant comorbidity, comedication or genetic abnormalities in drug metabolism. Dose-related reference ranges are obtained by multiplying DRC factors low and high of ► **Table 5** by the daily dose.

Drugs and metabolites	CL/F $\pm$ SD	F	t _{1/2}	Δt	DRC factors			Comments	References
	[mL/min]	[%]	[h]	[h]	mean	low	high		
Vilazodone	415 $\pm$ 129	70	32	24	1.28	0.88	1.67	CL affected by CYP3A4	[127–128]
Vortioxetine	550 $\pm$ 83	80	66	24	1.11	0.94	1.28	CL affected by CYP2D6	[47, 548, 834]
Antipsychotic drugs									
Amisulpride	586 $\pm$ 174	50	16	24	0.67	0.47	0.87	CL not affected by CYP enzymes, renal excretion	[138, 827, 829, 1018]
Aripiprazole	53 $\pm$ 16	90	70	24	11.72	8.15	15.29	CL affected by CYP2D6 and CYP3A4.	[626, 751–752]
dehydroaripiprazole	132 $\pm$ 49		94		4.82	3.04	6.60		
active moiety					16.54	11.19	21.89		
Asenapine	2,761 $\pm$ 1,783	35	24	12	0.25	0.09	0.41	CL similar in patients elder or younger than 65 years	[197, 312]
Benperidol	1,266 $\pm$ 513	50	6	12	0.40	0.24	0.56		[1068]
Brexiprazole	23 $\pm$ 13	95	91	24	27.4	11.6	43.2	CL affected by CYP2D6	[443]
Bromperidol	1,598 $\pm$ 607	30	20	12	0.42	0.26	0.58		[690, 1155]
Cariprazine	279 $\pm$ 67	100	44	24	2.05	1.56	2.54	CL affected by CYP3A4	[840]
N-desmethylocariprazine	869 $\pm$ 178		37		0.63	0.50	0.76		
N-didesmethylocariprazine	125 $\pm$ 32		446		5.45	4.06	6.85		
Chlorpromazine	623 $\pm$ 203	30	30	24	0.83	0.56	1.10		[1338]
Chlorprothixene	2,507 $\pm$ 478	50	10	12	0.25	0.20	0.30		[62, 970]
Clozapine	637 $\pm$ 367	50	12	12	1.01	0.43	1.59	CL may be enhanced in smokers due to induction of CYP1A2 and decreased during inflammation. CL/F is twofold higher in Asian than Caucasian patients, for clozapine, t _{1/2} is prolonged to 30 h in intoxicated patients.	[133, 216, 240, 290, 575, 703, 1075]
N-desmethyloclozapine	667 $\pm$ 283	8	24	24	0.50	0.21	0.79		
				12	0.87	0.50	1.25		
				24	0.31	0.18	0.44		
Flupentixol	2,148 $\pm$ 814	50	35	12	0.32	0.20	0.44	CL associated with CYP2D6	[2, 595, 914]
Fluphenazine	9,990 $\pm$ 2,820	35	16	12	0.07	0.05	0.09	CL affected by CYP2D6	[944]
Fluspirilene	No data								
Haloperidol	826 $\pm$ 203	60	18	12	0.81	0.61	1.01	CL affected by CYP2D6	[205, 381, 914, 941]
Iloperidone	1,258 $\pm$ 425	100	18	12	0.53	0.35	0.71	CL affected by CYP2D6	[175, 1031]
Levomepromazine	2,630 $\pm$ 1,580	50	28	12	0.26	0.10	0.42		[255, 779]
Levosulpiride	425 $\pm$ 140	30	8	12	1.35	0.90	1.79	CL affected by P-gp (ABCB1)	[214, 1331]
Loxapine	807 $\pm$ 138	30	7	4	1.51	1.26	1.78	Aerosol application	[1126, 1164]
				24	0.21	0.17	0.25		
Lurasidone	3,902 $\pm$ 702	20	18	24	0.11	0.09	0.13	CL affected by food intake (fat content)	[225, 358, 951]
Melperone	2,555 $\pm$ 476	60	5	12	0.18	0.14	0.21		[135]

ANTIPSZICHOTIKUMOK + FARMAKOLÓGIAILAG AKTÍV METABOLITJAIK EGYÜTTES MÉRÉSE

- A HATÁSKIFEJTÉSBEN SOKSZOR A FARMAKOLÓGIAILAG AKTÍV METABOLITOK SZEREPE T JÁTSZANAK
- AZ AKTÍV METABOLIT A HATÁSKIFEJTÉST DOMINÁLHATJA!
- AZ AKTÍV METABOLITTÁ ALAKULÓ HATÓANYAGOK SZÁMA TÖBBSZÁZ



Molden E. Heart Drug 2004;4:55.

Isoherranen N. Drug Metab Dispos 2004;32:1121.

ANTIPSZICHOTIKUMOK + FARMAKOLÓGIAILAG AKTÍV METABOLITJAIK EGYÜTTES MÉRÉSE

- A GYÓGYSZER ÉS A FARMAKOLÓGIAILAG AKTÍV METABOLIT EGYÜTTES MÉRÉSÉT JAVASOLJA AZ AJÁNLÁS AZ ALÁBBI ESETEKBEN:
 - AMITRIPTYLINE + NORTRIPTYLINE (KÖZÖS TERÁPIÁS TARTOMÁNY, TT: 80-200 NG/ML)
 - BUPROPION + HYDROXYBUPROPION (KÖZÖS TT: 850-1 500 NG/ML, ALVÁSPROBLÉMÁK KEZELÉSÉNÉL 550-1 500 NG/ML))
 - CLOMIPRAMINE + N-DESMETHYLCLOMIPRAMINE (KÖZÖS TT: 230-450 NG/ML)
 - DOXEPIN + N-DESMETHYLDOXEPIN (KÖZÖS TT: 50-1 50 NG/ML)
 - FLUOXETINE + N-DESMETHYLFLUOXETINE (KÖZÖS TT: 1 20-500 NG/ML)
 - IMIPRAMINE + DESIPRAMINE (KÖZÖS TT: 175-300 NG/ML)
 - VENLAFAXINE + O-DESMETHYLVENLAFAXINE (KÖZÖS TT: 100-400 NG/ML)
 - ARIPIRAZOLE + DEHYDROARIPIRAZOLE (KÖZÖS TT: 1 50-500 NG/ML)
 - QUETIAPINE (TT: 100-500 NG/ML) + N-DESALKYLQUETIAPINE (TT: 100-250 NG/ML)

ANTIPSZICHOTIKUMOK + FARMAKOLÓGIAILAG AKTÍV METABOLITJAIK EGYÜTTES MÉRÉSE

- A GYÓGYSZER ÉS A FARMAKOLÓGIAILAG AKTÍV METABOLIT („ACTIVE MOIETY”) EGYÜTTES MÉRÉSÉT JAVASOLJA AZ AJÁNLÁS AZ ALÁBBI ESETEKBEN:
 - RISPERIDONE + 9-HYDROXYRISPERIDONE (KÖZÖS TT: 20-60 NG/ML)
 - CLOBAZAM (TT: 30-300 NG/ML) + N-DESMETHYL CLOBAZAM (TT: 300-3000 NG/ML)
 - METHSUXIMIDE + N-DESMETHYL METHSUXIMIDE (KÖZÖS TT: 10-40 NG/ML)
 - OXCARBAZEPINE + 10-HYDROXYCARBAZEPINE (KÖZÖS TT: 10-35 NG/ML)
 - DIAZEPAM + N-DESMETHYLDIAZEPAM (KÖZÖS TT: 100-2500 NG/ML)
 - BUSPIRONE + 6-HYDROXYBUSPIRONE + 1-(PYRIMIDINYL)-PIPERAZINE (KÖZÖS TT: 1-4 NG/ML)
 - FLURAZEPAM (TT: 0-4 NG/ML 1-3 ÓRÁVAL BEVÉTEL UTÁN) + N-1-DESALKYLFLURAZEPAM (TT: 10-22 NG/ML 1-3 ÓRÁVAL BEVÉTEL UTÁN, 75-165 NG/ML 10 ÓRÁVAL BEVÉTEL UTÁN)
 - MEDAZEPAM + DESMETHYLMEDAZEPAM + TEMAZEPAM + OXAZEPAM (KÖZÖS TT: 200-2500 NG/ML)
 - DISULFIRAM (TT: 50-400 NG/ML) + DIETHYLTHIOMETHYL-CARBAMATE-METHYLESTER (TT: 270-10 NG/ML)

AGNP ajánlás: A C/D arány

- C: MÉLYPONTI KONCENTRÁCIÓ
- D: DÓZIS
- MAGAS C/D ARÁNY: LASSÚ METABOLIZMUS
- ALACSONY C/D ARÁNY: GYORS METABOLIZMUS
- POPULÁCIÓS ADATOK GYŰJTÉSÉVEL VAGY HOSSZABB TÁVÚ LONGITUDINÁLIS KÖVETÉssel A C/D ARÁNY A BETEGRŐL, VAGY A GYÓGYSZER-EXPOZÍCIÓ VÁLTOZÁSÁRÓL INFORMÁCIÓT NYÚJTHAT
- ALKALMAS LEHET A GYÓGYSZERINTERAKCIÓK GYORS FELISMERÉSÉRE

AGNP ajánlás

A metabolit/gyógyszer koncentráció-arány (metabolite-to-parent compound ratio, MPR)

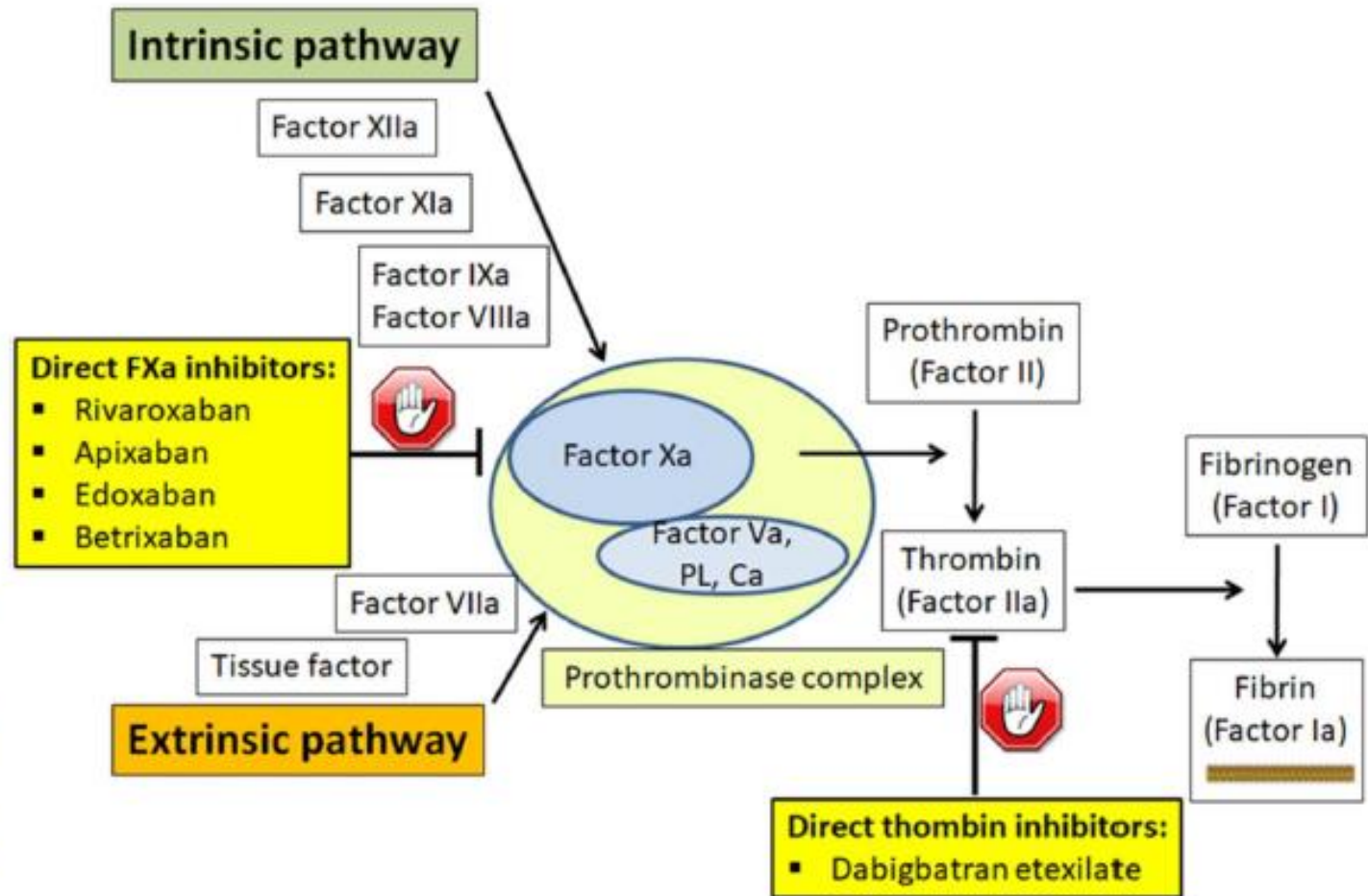
Gyógyszer	Aktív metabolit	MPR
Aripiprazol	Dehidro-aripiprazol	0,3-0,5
Eszcitalopram	N-dezmetil-eszcitalopram	0,3-1,0
Fluvoxamin	Fluvoxaminsav	0-1,2
Klozapin	N-dezmetil-klozapin	0,45-0,79
Kvetiapin	N-dezalkil-kvetiapin	0,54-3,10
Mianszerin	N-dezmetil-mianszerin	0,5-0,8
Mirtazapine	N-dezmetil-mirtazapin	0,5-1,2
Olanzapin	N-dezmetil-olanzapin	0,1-0,3
Szertralin	N-dezmetil-szertralin	1,7-3,4
Risperidon	Paliperidon	3,6-22,7
Venlafaxin	O-dezmetilvenlafaxin	2,7-7,7

ANTIPSZICHOTIKUMOK LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATA

- MINTA TÍPUS: SZÉRUM (NATÍV VÉR) VAGY PLAZMA (EDTA-VAL ALVADÁSGÁTOLT VÉR)
- MÓDSZER: FOLYADÉKKROMATOGRÁFFAL KAPCSOLT TANDEM TÖMEGSPEKTROMÉTER

Per os szedhető, direkt hatású antikoagulánsok

FIGURE 1. Coagulation cascade and targets of DOACs: The extrinsic and intrinsic pathways of the coagulation cascade converge at the prothrombinase complex constituted by factor Xa, factor Va, phospholipids (PLs), and calcium (Ca). Direct FXa inhibitors block activated factor X (factor Xa), thereby preventing consecutively thrombin and fibrin formation. The direct thrombin inhibitor dabigatran is administered as its pro-drug dabigatran etexilate and blocks thrombin and consequently fibrin formation.



DIREKT HATÁSÚ ANTIKOAGULÁNSOK FONTOSABB GYÓGYSZERKINETIKAI JELLEMZŐI

Jellemző	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
Célfehérje	Xa alvadási faktor	IIa alvadási faktor	Xa alvadási faktor	Xa alvadási faktor
Bevételi gyakoriság	Naponta 2x	Naponta 2x	Naponta 1x	Naponta 1x
Csúcskoncentráció eléréséhez szükséges idő	3-4 óra	1,5-3 óra	1-2 óra	2-4 óra
Féléleletidő	10-14 óra	12-14 óra	9-11 óra	5-9 óra
Biohasznosulás	50%	3-7%	60%	80-100%
Fehérjekötés mértéke	85%	35%	40-60%	90-95%
Vesén keresztül ürülő frakció	25%	80%	50%	40%
Metabolizmus során fellépő interakció	CYP3A4, p-glikoprotein	P-glikoprotein	P-glikoprotein	CYP3A4, p-glikoprotein

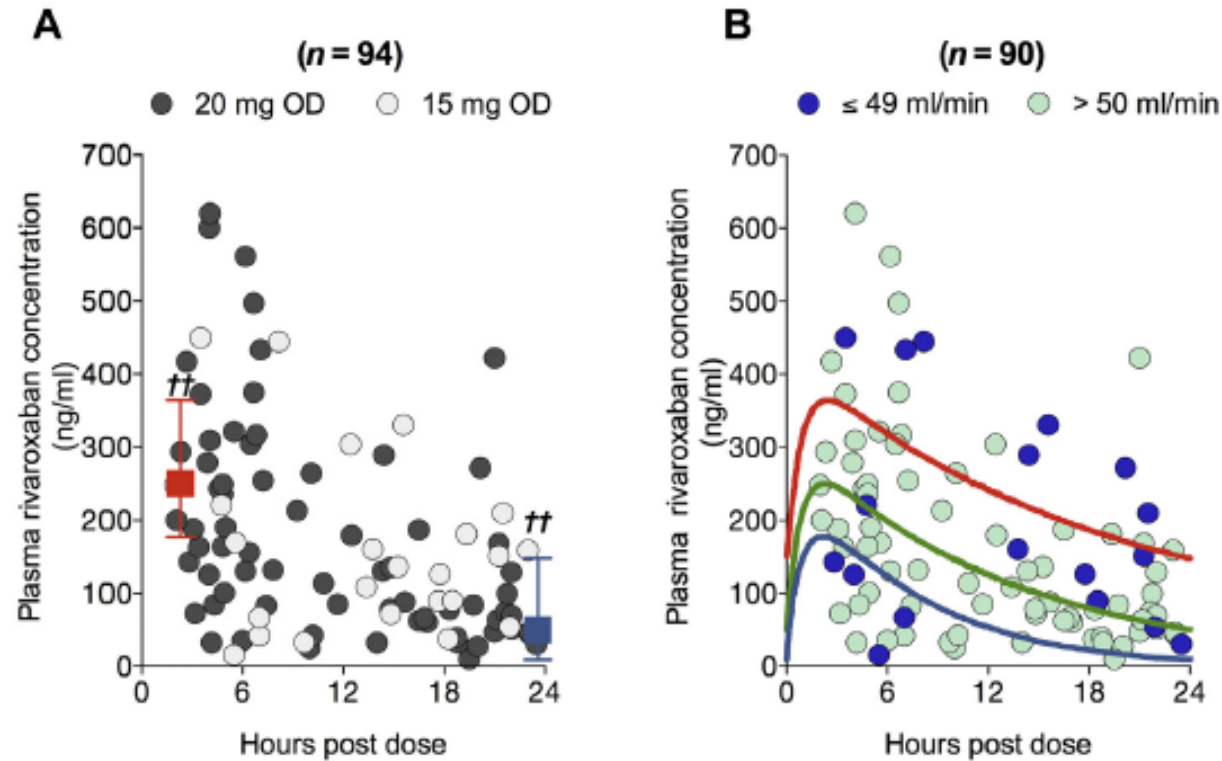


Figure 2. Observed plasma rivaroxaban concentration in relation to (A) dose and criteria required for appropriate dosing, (B) estimated creatinine clearance, superimposed onto clinical trial pharmacokinetic population data for patients with atrial fibrillation (AF) (See Methods section). Estimated creatinine clearance calculated using Cockcroft-Gault's formula; patients missing serum creatinine data were excluded (B, n = 4). C_{max}, maximum concentration; C_{min}, minimum concentration; OD, once daily.

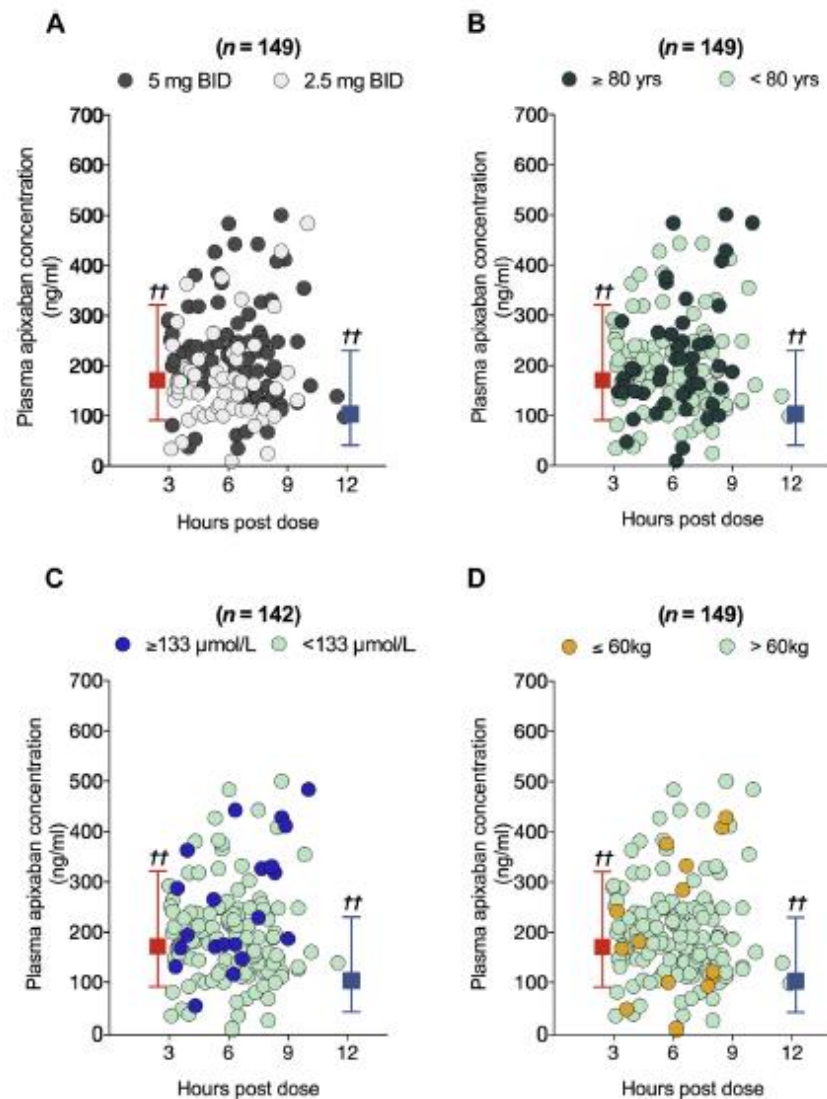


Figure 3. (A) Observed plasma apixaban concentration in relation to dose, and criteria required for appropriate dosing: (B) age, (C) serum creatinine, and (D) weight. Measured concentration compared with predicted maximum (C_{max}) and minimum (C_{min}) plasma concentrations values for 5-mg, twice-daily dose, as noted in the apixaban product monograph for patients with atrial fibrillation (AF). (C) Patients missing serum creatinine data were excluded (n = 7). BID, twice daily.

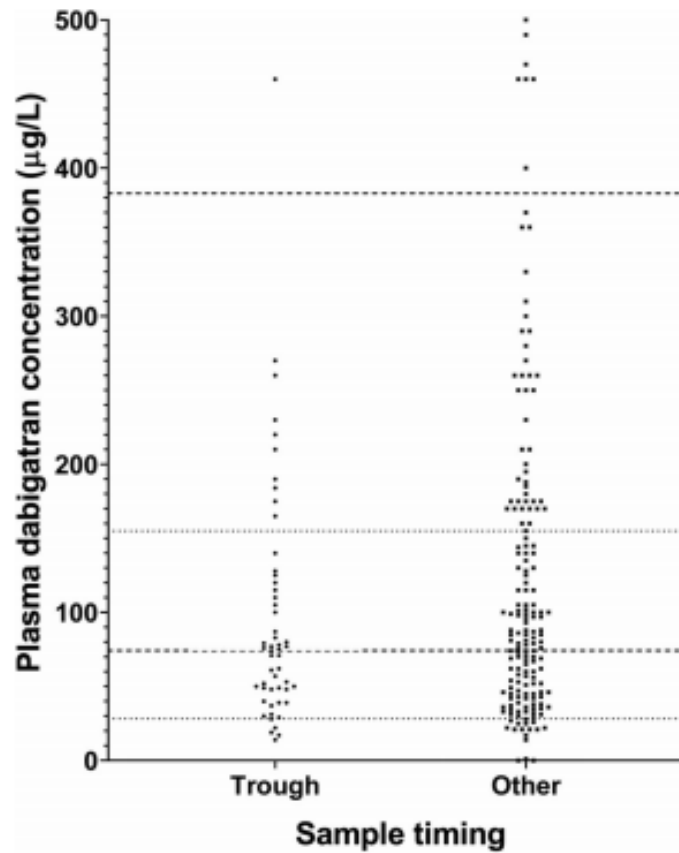
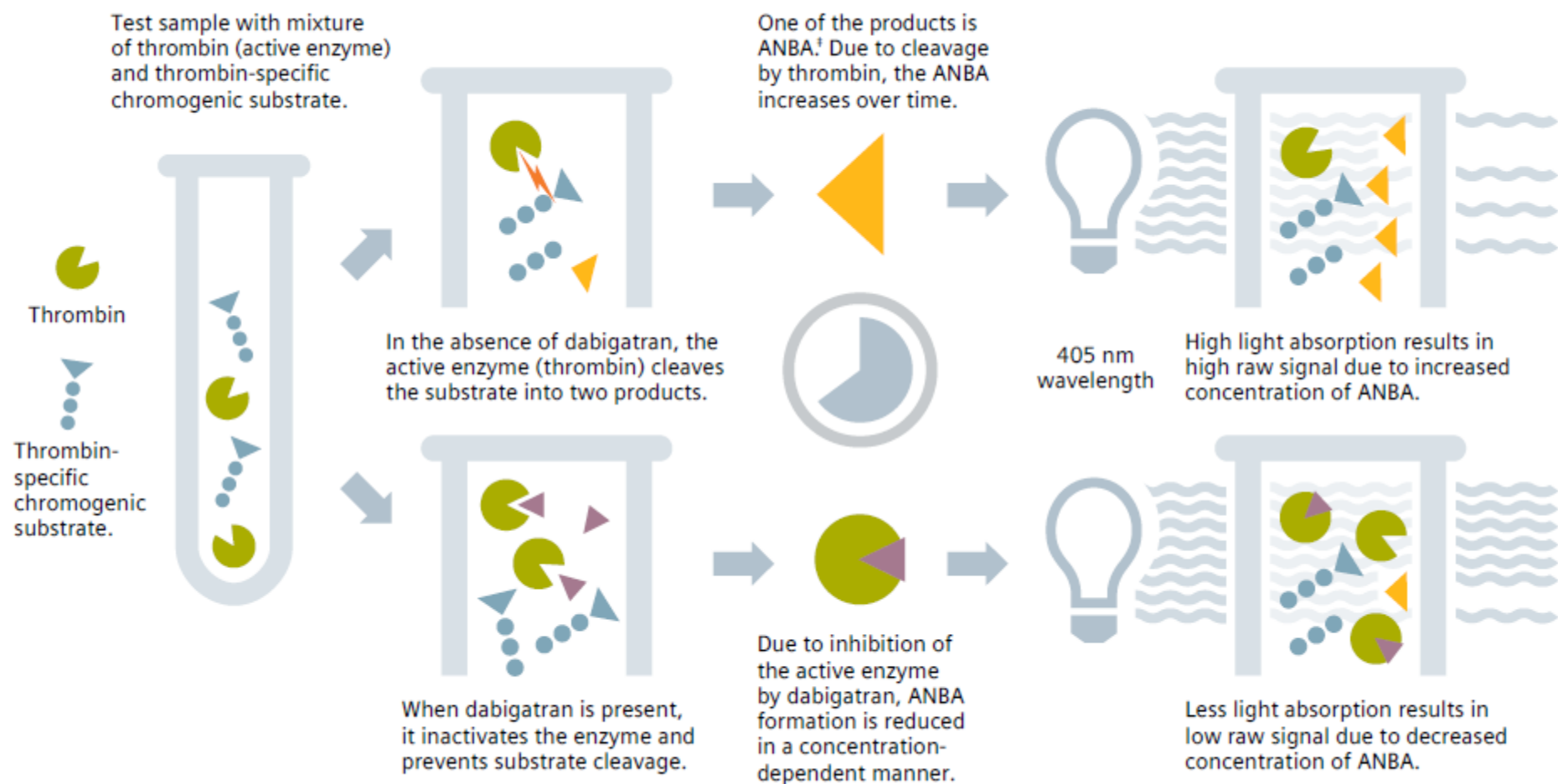


FIGURE 1. Scatter plot of dabigatran concentrations stratified into (A) “trough” with administration of last dose recorded in the in-patient electronic chart as >10 hours before the sample, and (B) “Other,” comprising all other samples, such as those where the last dose was received in the community, and nontrough samples. Horizontal lines are the 10th and 90th centiles from the RE-LY trial.³ Dotted lines are 10th to 90th centiles of the trough concentrations for the 110 mg twice daily dose (28.2 and 155 mcg/L). Dashed lines are 10th to 90th centiles of peak concentrations for the 150 mg twice daily dose (74.3 and 383 mcg/L). Two values in the “other” group are not shown (630 and 1060 mcg/L).

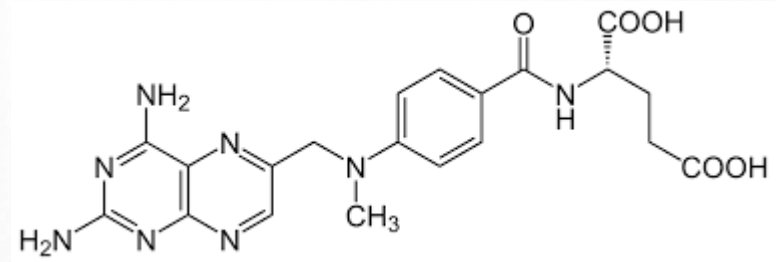
DIREKT ANTIKOAGULÁNSOK LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATA

- MINTA TÍPUS: SZÉRUM (NATÍV VÉR) VAGY PLAZMA (EDTA-VAL ALVADÁSGÁTOLT VÉR)
- SZÉRUM MINTÁK APIXABAN TARTALMA 15-20%-KAL, RIVAROXABANÉ 35-40%-KAL MAGASABB, MINT A CITRÁTTAL ALVADÁSGÁTOLT PLAZMÁÉ.
- SZÉRUM MINTÁK APIXABAN TARTALMA 5%-KAL, RIVAROXABANÉ 15%-KAL MAGASABB, MINT AZ EDTA-VAL ALVADÁSGÁTOLT PLAZMÁÉ.
- MÓDSZER: FOLYADÉKKROMATOGRÁFFAL KAPCSOLT TANDEM TÖMEGSPEKTROMÉTER, AKTIVITÁSI TESZTEK



METOTREXÁT

- „S-FÁZIS SPECIFIKUS” CITOTOXIKUS SZER
- FOLSAV CIKLUS ENZIMEIT GÁTOLJA
- ALACSONY DÓZISÚ KEZELÉS: $<50 \text{ MG/M}^2$ (HÓLYAGRÁK, MELLRÁK, DESMOID TUMOROK, LGL-LEUKÉMIA, AKUT LIMFOID LEUKÉMIA, AKUT PROMIELOCITÁS LEUKÉMIA, MYCOSIS FUNGOIDES, IMMUNMEDIÁLT BETEGSÉGEK)
- KÖZEPES DÓZISÚ KEZELÉS: $50\text{-}500 \text{ MG/M}^2$ (MALIGNUS GESZTÁCIÓS TROFOBLASZT BETEGSÉG)
- MAGAS DÓZISÚ (HDMTX) KEZELÉS: $>500 \text{ MG/M}^2$ (CNS PROFILAXIS LEUKÉMIA, NAGY RIZIKÓJÚ LIMFÓMA ESETÉN, LEPTOMENINGEÁLIS METASZTÁZIS, CNS LIMFÓMA, OSTEOSARCOMA)



METOTREXÁT KEZELÉS MELLÉKHATÁSAI

- MÁJKÁROSODÁS
- VESEKÁROSODÁS
- HEMATOLÓGIAI TOXICITÁS
- TÜDŐKÁROSODÁS
- NEUROTOXICITÁS (ENCEPHALOPATHIA)
- BŐRKÁROSODÁS

METOTREXÁT KEZELÉS: LEUCOVORIN RESCUE

- FOLINSAV (5-FORMIL-TETRAHIDROFOLSAV) – L-LEUCOVORIN (LEVOLEUCOVORIN) A HATÁSOS FORMA
- LEUCOVORIN KÉSZÍTMÉNYEK: TABLETTA (5-25 MG), INJEKCIÓ (50-500 MG)
- METOTREXÁT TÚLADAGOLÁS ÉS HDMTX KEZELÉS ESETÉN ADJÁK
- KEZELÉS BEÁLLÍTÁSÁHOZ ÉS KÖVETÉSÉHEZ A METOTREXÁT SZINTEK LEGALÁBB NAPONTA TÖRTÉNŐ MONITOROZÁSA SZÜKSÉGES
 - NORMÁL MTX ELIMINÁCIÓ: <10 MCMOL/L 24 ÓRA, <1 MCMOL/L 48 ÓRA, $<0,2$ MCMOL/L 72 ÓRA UTÁN
 - KÉSLELTETETT KÉSŐI MTX ELIMINÁCIÓ: $>0,2$ MCMOL/L 72 ÓRA, $>0,05$ MCMOL/L 96 ÓRA UTÁN
 - KÉSLELTETETT KORAI MTX ELIMINÁCIÓ: >50 MCMOL/L 24 ÓRA, >30 MCMOL/L 36 ÓRA, > 5 MCMOL/L 48 ÓRA UTÁN, VAGY $>100\%$ -OS SZÉRUM KREATININ SZINT EMELKEDÉS 24 ÓRÁNÁL A KEZDETI ÉRTÉKHEZ KÉPEST

METOTREXÁT KEZELÉS MONITOROZÁSA

- HOMOGÉN ENZIM IMMUNOASSAY (CE-IVD REAGENCIA, AUTOMATA PLATFORM)
- FOLYADÉKKROMATOGRÁFIÁVAL KAPCSOLT TÖMEGSPEKTROMETRIA (LABORATÓRIUMI FEJLESZTÉSŰ MÓDSZEREK)
- VIZSGÁLATI MINTA: SZÉRUM (NATÍV VÉRMINTA)

BUSULFAN

- KRÓNIKUS MIELOGÉN LEUKÉMIA, KÖZPONTI IDEGRENDSZERI DAGANATOK, AUTOLÓG VAGY ALLOGÉN HEMATOPOIETIKUS ŐSSEJT TRANSZPLANTÁCIÓ
- GYERMEKEKNÉL HEMATOPOIETIKUS ŐSSEJT TRANSZPLANTÁCIÓ ELŐTTI KONDICIONÁLÁS
- HATÁSMECHANIZMUS: ALKILÁLÓSZER, MIELOSZUPRESSZÍV ÉS IMMUNSZUPRESSZÍV HATÁS
- GYÓGYSZERFORMA: IV. INFÚZIÓ
- KOMBINÁCIÓ: FLUDARABINNAL (CSAK FELNŐTTEKNÉL)

BUSULFAN

- SZUBTERÁPIÁS ADAGOLÁS: GRAFT KILÖKÖDÉS, RELAPSZUS
- MELLÉKHATÁSOK:
 - VENOOKKLUZÍV BETEGSÉG (CMAX ÉS KIALAKULÁS KOCKÁZATA KÖZÖTT KORRELÁCIÓ VAN!)
 - FERTŐZÉSEK (FELNÖTT BETEGEK KB. 40%-A ÉRINTETT, GYERMEKEK 90%-ÁNÁL FEBRILIS NEUTROPÉNIA)
 - MÁJKÁROSODÁS
- VIZSGÁLATI MÓDSZER: FOLYADÉKKROMATOGRÁFFAL KAPCSOLT TÖMEGSPEKTROMÉTER

1. dózis után számított AUC

Populációs farmakokinetikai modell
alapján számított steady-state AUC

Bayes-i modellezés és egyéni dózis célérték
alapján számított steady-state AUC

Table 4. Achievement of AUC target range		
	% Achievement of target AUC (% below; % above)	
	Conventional target range 900–1500 $\mu\text{mol min/L}$	Local target range 980–1250 $\mu\text{mol min/L}$
$\text{AUC}_{\text{dose1}}$		
Overall ($n = 142$)	67.6 (29.5, 2.9)	43.9 (43.2, 12.9)
< 9 kg ($n = 23$)	56.2 (43.8, 0)	34.8 (52.2, 13)
$\text{AUC}_{16}^{\text{a}}$		
Overall ($n = 142$)	74.8 (18.0, 7.2)	43.9 (30.2, 25.9)
< 9 kg ($n = 23$)	69.6 (30.4, 0)	26.1 (47.8, 26.1)
$\text{adjAUC}_{16}^{\text{b}}$		
Overall ($n = 142$)	90.8 (7.8, 1.4)	66.2 (16.9, 16.9)
< 9 kg ($n = 23$)	82.6 (17.4, 0)	56.4 (21.8, 21.8)
Abbreviation: AUC = area under the concentration-time curve. ^a Comparison of AUC_{16} and adjAUC_{16} for conventional and local target range (overall and < 9 kg). ^b χ^2 Pearson's test: statistically significant ($P < 0.001$).		

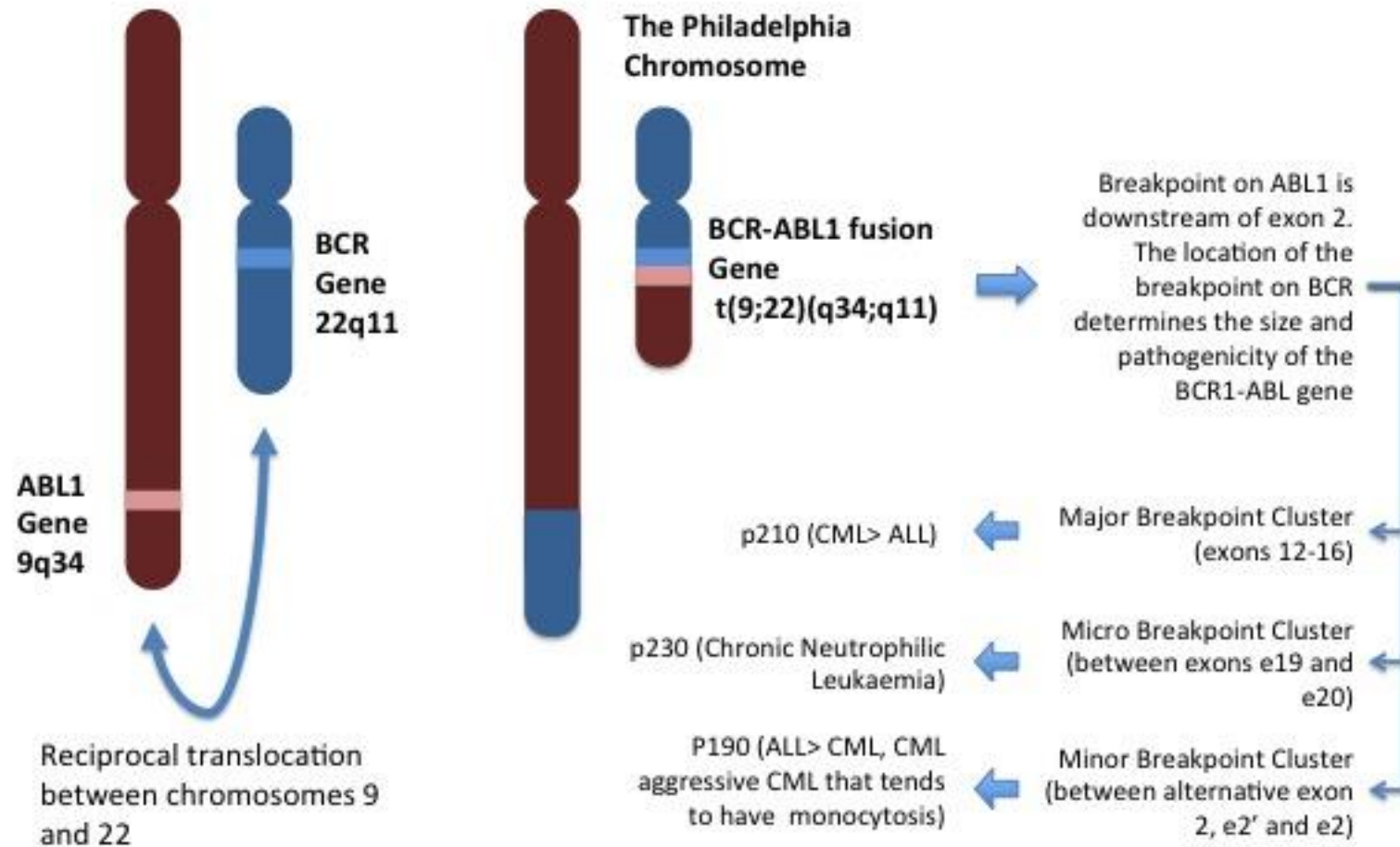
5-FLUORURACIL

- 5-FLUORO-DEOXI-URIDIN-MONOFOSZFÁT (ANTIMETABOLIT) PRODRUGJA
- INDIKÁCIÓK: GASZTROINTESZTINÁLIS TUMOROK, FEJ-NYAK TUMOR, EMLŐRÁK
- IV. INFÚZIÓKÉNT (ILL. KÜLSŐLEGESEN) ALKALMAZZÁK
- TELÍTHETŐ FIRST-PASS EFFECT (DIHIDROPIRIMIDIN-DEHIDROGENÁZ METABOLIZÁLJA)
- CSONTVELŐI TOXICITÁS JELLEMZŐ
- AUC: 20-30 MG*H/L
- MINTA TÍPUS: SZÉRUM
- KROMATOGRÁFIÁS MÓDSZEREKKEL VIZSGÁLJÁK

TAMOXIFEN

- EMLŐ ÖSZTROGÉN-RECEPTOR (ER) ANTAGONISTA, ENDOMETRIÁLIS ÖSZTROGÉN RECEPTOR AGONISTA
- LÉNYEGÉBEN PRODRUG, AZ AKTÍV FORMÁK A 4-HIDROXI-TAMOXIFEN ÉS AZ N-DEZMETIL-4-HIDROXI-TAMOXIFEN (ENDOXIFEN) - KOMPLEX METABOLIZMUS: CYP 2D6, 3A4!
- ER-POZITÍV MELLRÁK GYÓGYÍTÁSÁRA HASZNÁLJÁK
- AZ ENDOXIFENT MONITOROZZÁK, VÖLGYKONCENTRÁCIÓ: >6 NG/ML
- VIZSGÁLATI MINTA: SZÉRUM, PLAZMA
- VIZSGÁLATI MÓDSZER: FOLYADÉKKROMATOGRÁFIA-TANDEM TÖMEGSPEKTROMETRIA

Molecular Biology of Chronic Myeloid Leukaemia



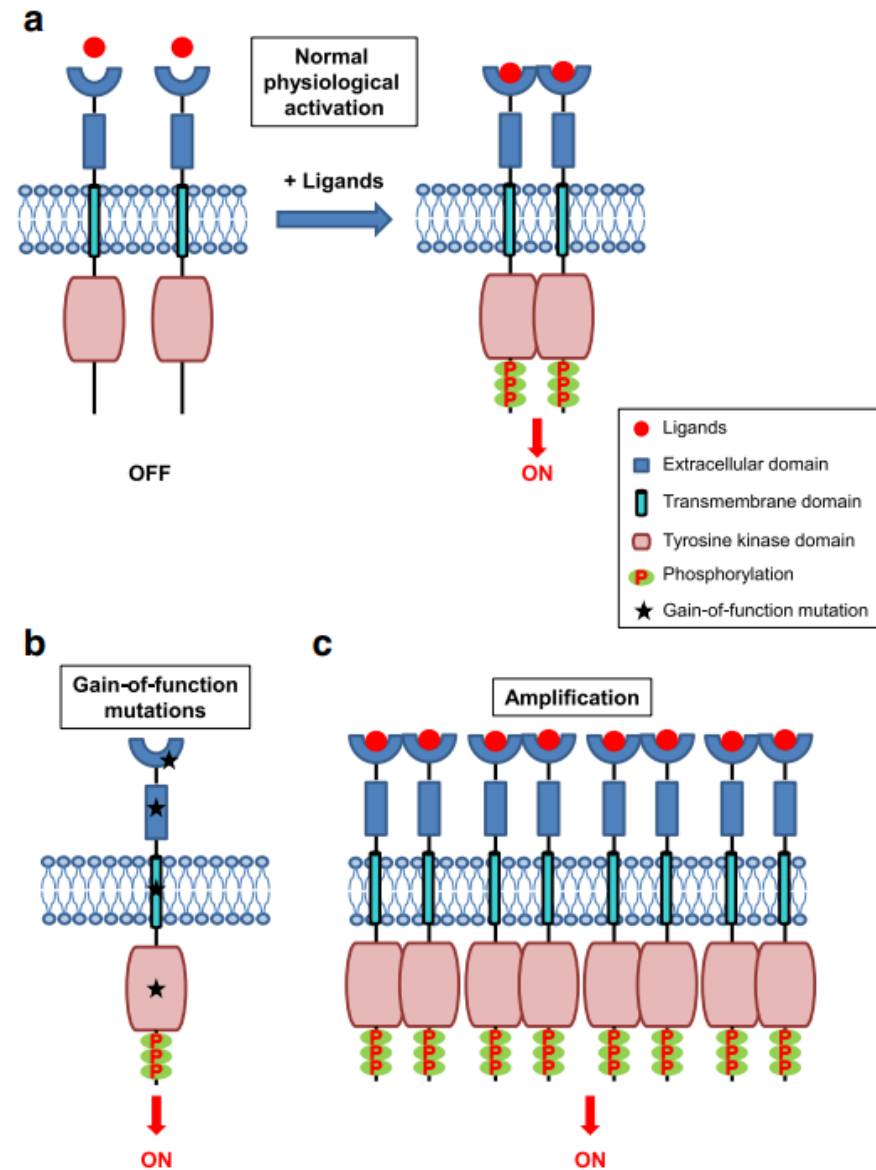
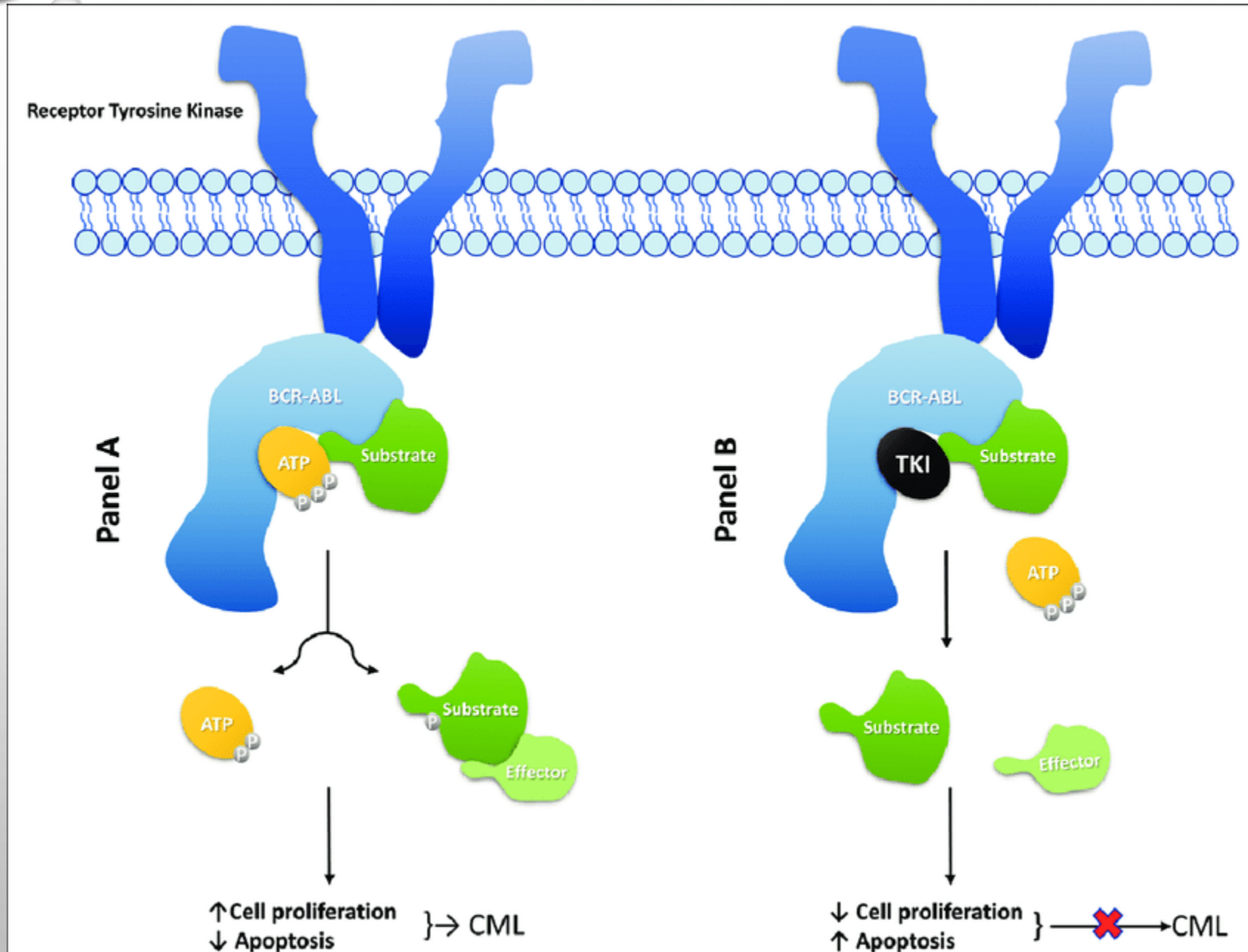


Fig. 1 Mechanisms of physiological and oncogenic RTK activation. **a** Schematic representation of RTK activation in normal physiology. RTKs are activated through formation of inter-molecular dimerization in the presence of ligands, resulting in kinase activation and phosphorylation of the receptor C-terminal tail. **b** Schematic representation of potential gain-of-function mutations in the various subdomains of an RTK. The mutations lead to constitutive activation of the RTK, typically in the absence of ligand. **c** Overexpression of RTKs – often as a result of genomic amplification of the RTK gene – leads to increased local concentration of receptors



TKI	Time to market	Development company	Target	Application of disease
Imatinib	2001	Novartis	Abl, PDGFR, SCFR	CML, GIST
Gefitinib	2003	AstraZeneca	EGFR	NSCLC
Nilotinib	2004	Novartis	Bcr-Abl, PDGFR	CML
Sorafenib	2005	Bayer	Raf, VEGFR, PDGER	Advanced RCC
Sunitinib	2006	Pfizer	PDGFR, VEGFR,	GIST, Advanced RCC
Dasatinib	2006	Bristol-Myers Squibb	Bcr-Abl, SRC, PDGFR	CML
Lapatinib	2007	GlaxoSmithKline	EGFR	Breast cancer
Pazopanib	2009	GlaxoSmithKline	VEGFR, PDGFR, FGFR	Advanced RCC,STS,NSCLC
Crizotinib	2011	Pfizer	ALK	NSCLC
Ruxolitinib	2011	Novartis	JAK1, JAK2	myelofibrosis
vandetanib	2011	AstraZeneca	VEGFR, EGFR	Advanced Thyroid cancer
Axitinib	2012	Pfizer	VEGFR	Advanced RCC
Bosutinib	2012	Wyeth	Abl, SRC	CML
Afatinib	2013	Boehringer Ingelheim	EGFR	NSCLC
Erlotinib	2013	Roche	EGFR	NSCLC
Ceritinib	2014	Novartis	ALK	NSCLC
Osimertinib	2015	AstraZeneca	EGFR	NSCLC
Lenvatinib	2015	Eisai	VEGFR	DTC
Alectinib	2015	Roche	ALK	NSCLC
Regorafenib	2017	Bayer	VEGFR, EGFR	HCC, CRC,GIST
Neratinib	2017	Puma	HER2	Breast cancer
Brigatinib	2017	Ariad	ALK	NSCLC

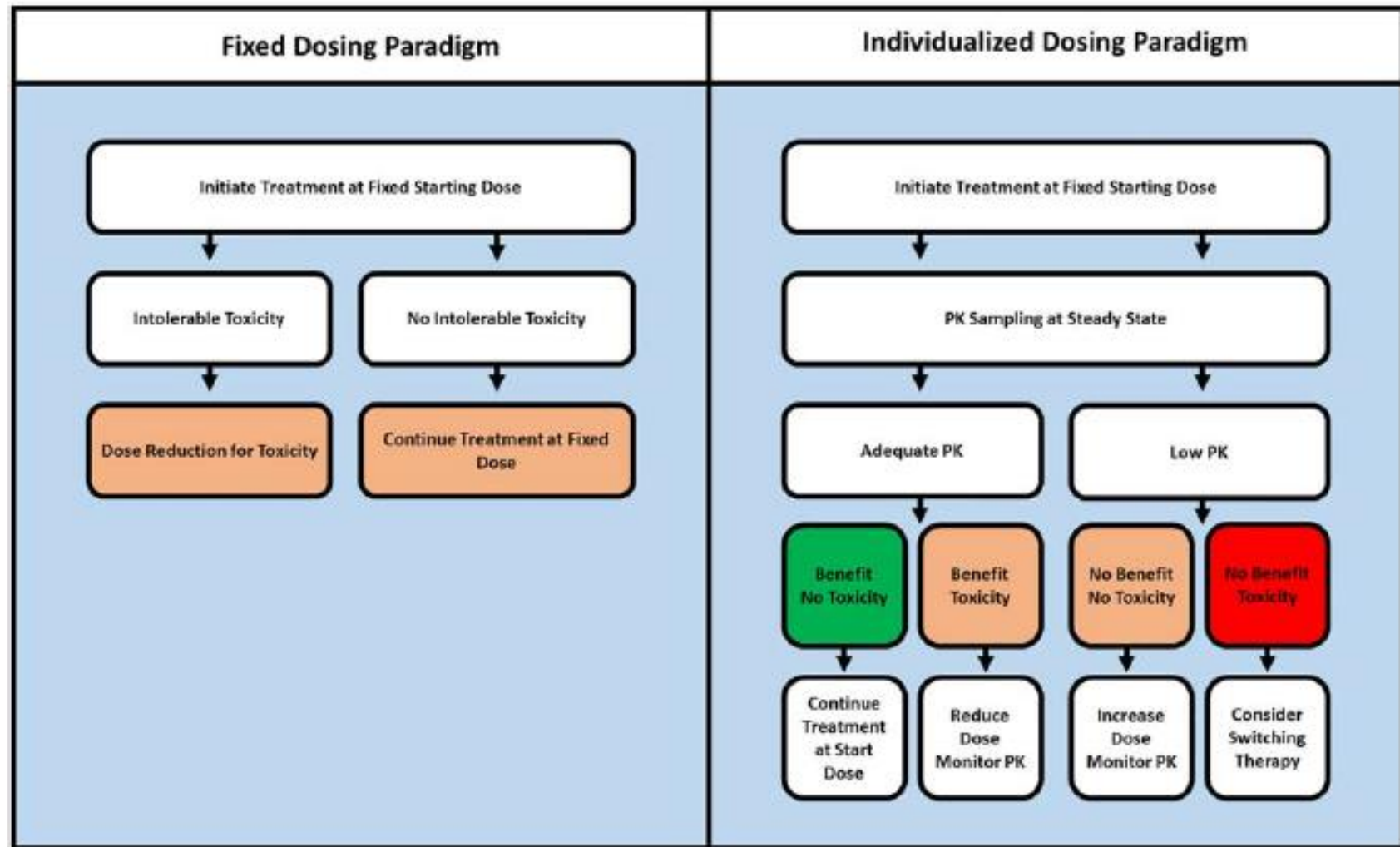
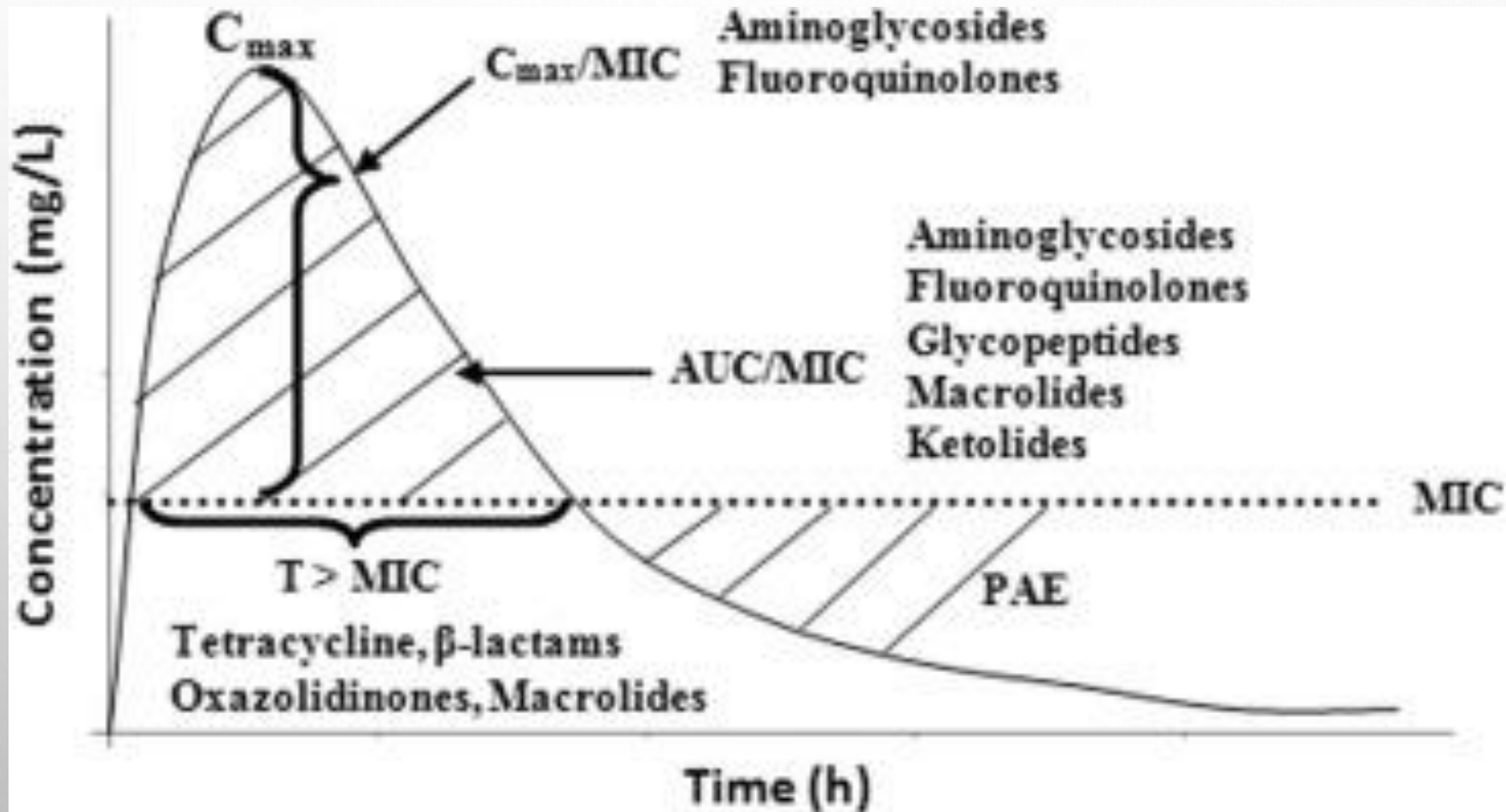


Figure 1 Current fixed dosing paradigm (left) vs. the proposed individualized or TDM dosing algorithm (right).

PER OS ALKALMAZOTT, KIS MOLEKULASÚLYÚ DAGANATELLENES SZEREK BEJUTÁSA A PERIFÉRIÁS TEREKBE ÉS EXKRÉTUMOKBA

- VÉR-AGY GÁTON VALÓ ÁTJUTÁS KISMÉRTÉKŰ
- NYÁLBAN ALACSONY KONCENTRÁCIÓK JELLEMZŐK
- PLEURÁLIS FOLYADÉKBAN, ASCITES FOLYADÉKBAN KUMULÁCIÓ
- ANYATEJJEL JELENTŐS MÉRTÉKBEN ÜRÜLNEK
- VÉR-HERE GÁTON ÁTJUTNAK

ANTIBIOTIKUMOK MONITOROZÁSA



ALAPFOGALMAK: MINIMÁLIS GÁTLÓ KONCENTRÁCIÓ

- MINIMÁLIS GÁTLÓ KONCENTRÁCIÓ (MINIMAL INHIBITORY CONCENTRATION, MIC): EGY ANTIMIKROBIÁLIS SZER LEGALACSONYABB ALKALMAZOTT KONCENTRÁCIÓJA, AMELY EGY IZOLÁLT MIKROORGANIZMUS TÖRZS NÖVEKEDÉSÉT SZEMMEL LÁTHATÓAN MEGGÁTOLJA.
- EUCAST MIC: EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING ÁLTAL MEGHATÁROZOTT MIC ÉRTÉKEK
- 2^N KONCENTRÁCIÓ SORKÉNT ADJÁK MEG A MIC ÉRTÉKEKET
- A MIC IN VITRO KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT MEGHATÁROZOTT ÉRTÉK, ELSŐSORBAN REZISZTENCIA IGAZOLÁSÁRA ALKALMAS

MIC meghatározás E-testtel: <https://www.youtube.com/watch?v=ATBoj5jWJhg>

Pseudomonas aeruginosa érzékenysége különböző antibiotikumokkal szemben (2022)

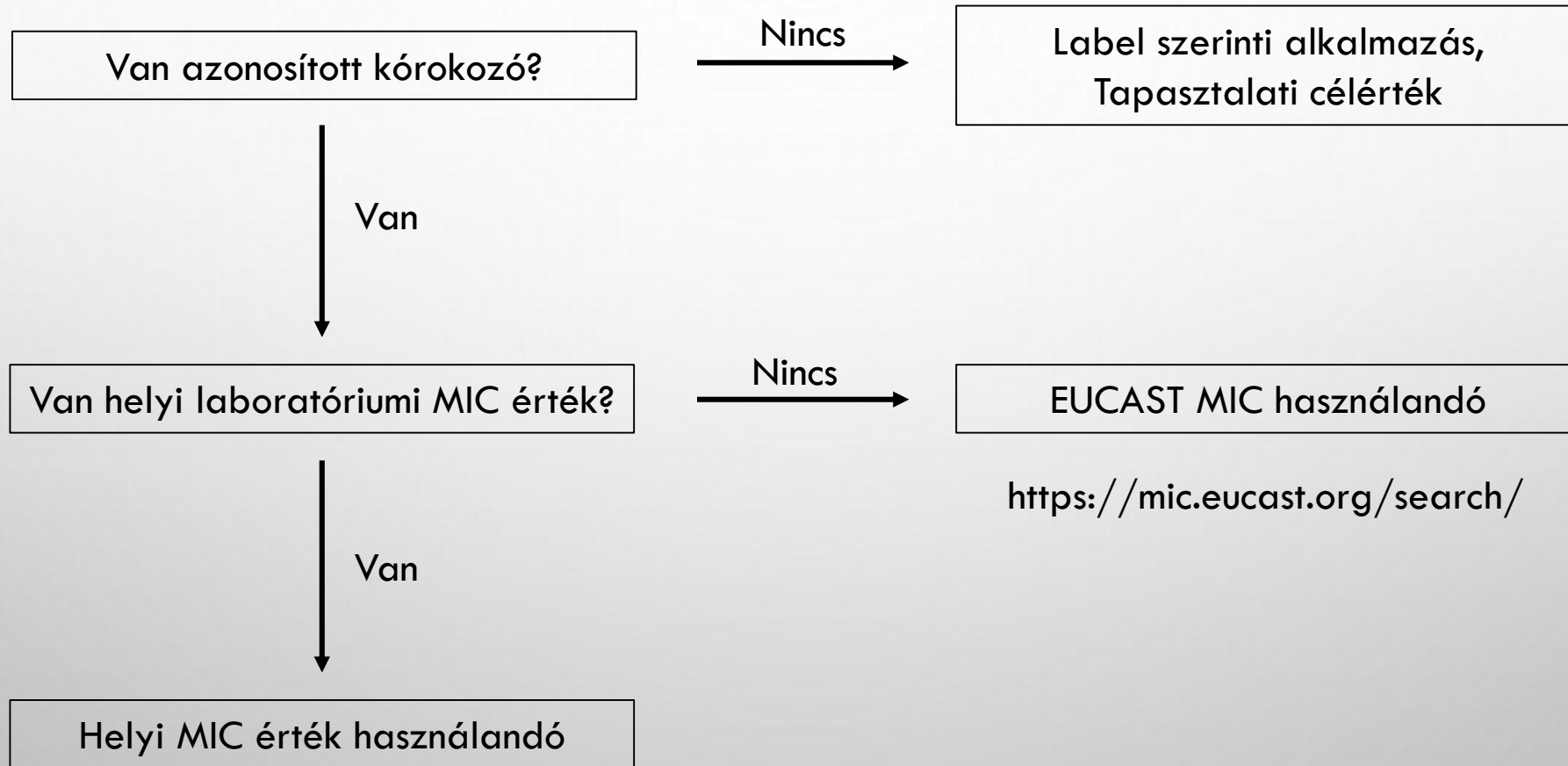


MIC EUCAST

Login

Meropenem	0	0	3	38	134	2610	6008	10843	11960	8798	5154	3763	3229	3934	385	441	31	13	0	55	57344	2	2 - 8
	0.002	0.004	0.008	0.016	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	Distributions	Observations	(T)ECOFF	Confidence interval
Moxifloxacin	0	0	0	1	1	2	6	46	230	680	481	333	264	208	180	182	443	8	0	8	5089	4	4 - 32
Netilmicin	0	0	0	0	0	2	4	8	53	175	235	192	74	36	9	1	7	42	25	5	863	8	4.000 - 32.000
Norfloxacin	0	0	0	0	0	0	6	49	139	38	17	8	0	0	0	1	0	0	0	2	258	ID	
Ofloxacin	0	0	0	0	3	6	26	98	586	561	275	180	133	48	145	102	0	0	0	8	2163	4	1 - 16
Piperacillin	0	0	0	0	0	0	9	4	45	340	1095	3429	1446	884	331	237	199	245	192	12	8456	16	
Piperacillin-tazobactam	0	0	5	1	0	4	23	37	453	886	3147	10479	5692	3595	1879	1506	3135	863	161	71	31866	16	
Sitafloxacin	0	0	1	0	7	39	162	64	26	20	14	12	5	2	0	1	0	0	0	5	353	0.5	0.125 - 1
Sparfloxacin	0	0	0	0	0	1	9	46	119	183	84	40	34	31	21	26	10	3	0	2	607	-	
Sulbactam	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	1	2	8	5	328	1	347	-	
Ticarcillin	0	0	0	0	0	0	1	1	2	247	71	119	386	3761	5303	1917	2106	2806	30	3	16750	-	
Ticarcillin-clavulanic acid	0	0	0	0	0	0	1	1	2	545	138	260	955	5251	10981	4742	4496	5206	12	4	32590	(16)	
Tigecycline	0	0	0	0	0	0	0	1	5	7	13	47	136	290	116	27	5	3	0	6	650	64	
Tobramycin	0	0	0	3	5	12	387	2712	10547	7139	2054	535	345	448	364	224	73	35	116	42	24999	2	1 - 4
Trimethoprim-sulfamethoxazole	0	0	0	0	2	4	3	1	5	15	40	124	142	66	21	106	0	0	0	4	529	(32)	8 - 64

A MIC MEGHATÁROZÁS ALGORITMUSA



A FARMAKOKINETIKAI-FARMAKODINAMIKAI (PK/PD) INDEXEK

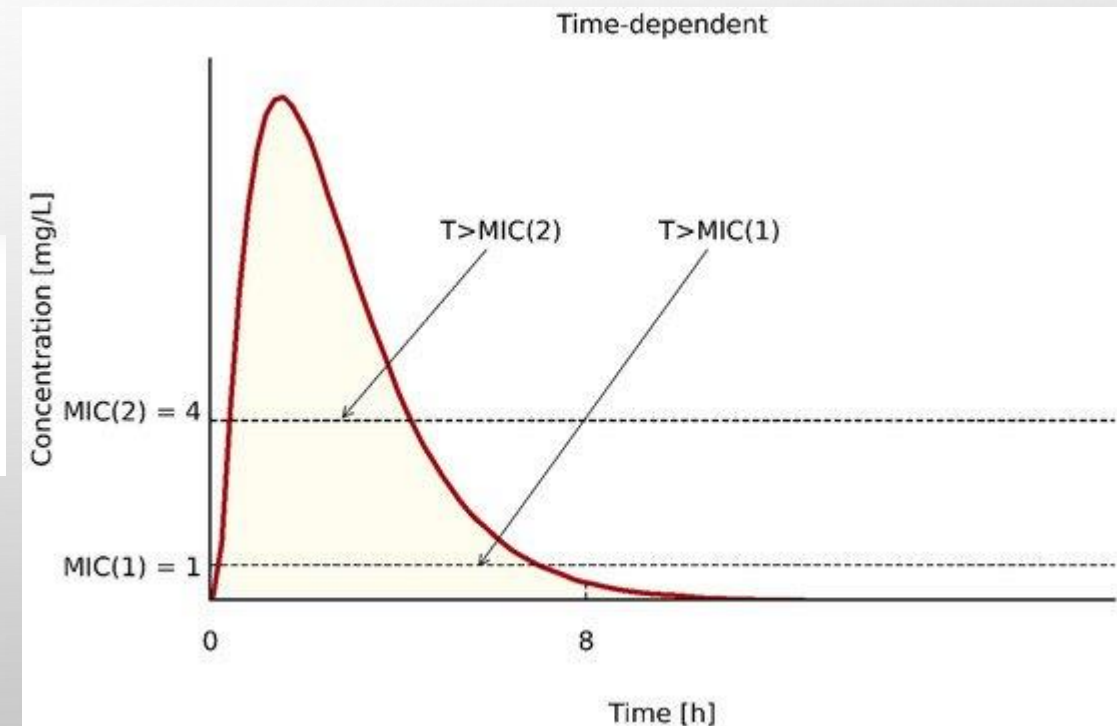
- IDŐFÜGGŐ HATÉKONYSÁG: $T > MIC$
- CSÚCSKONCENTRÁCIÓ-FÜGGŐ HATÉKONYSÁG: C_{MAX}/MIC
- EXPOZÍCIÓ-FÜGGŐ HATÉKONYSÁG: AUC_{0-24}/MIC
- A KEZELÉS HATÉKONYSÁGÁNAK MONITOROZÁSÁRA CÉLÉRTÉKET ÁLLAPÍTANAK MEG
- VANCOMYCIN: 15 MG/L VÖLGYKONCENTRÁCIÓ FELETT EMELKEDETT A NEFROTOXICITÁS KOCKÁZATA
- AMINOGLIKOZIDOK: 2 MG/L VÖLGYKONCENTRÁCIÓ FELETT EMELKEDETT A NEFRO- ÉS OTOTOXICITÁS KOCKÁZATA
- DILEMMA: AZ EMELKEDETT GYÓGYSZEREXPOZÍCIÓ A VESEKÁROSODÁS OKA ÉS KÖVETKEZMÉNYE IS LEHET

• IDŐFÜGGŐEN HATÓ (TIME-DEPENDENT, T>MIC) ANTIBIOTIKUMOK

- CÉL: A GYÓGYSZER KONCENTRÁCIÓJA ADOTT IDŐTARTAMON BELÜL (T) A MIC ÉRTÉK, VAGY ANNAK TÖBBSZÖRÖSE FELETT LEGYEN
- BÉTA-LAKTÁMOK (PENICILLIN-SZÁRMAZÉKOK, KARBAPENEMEK)

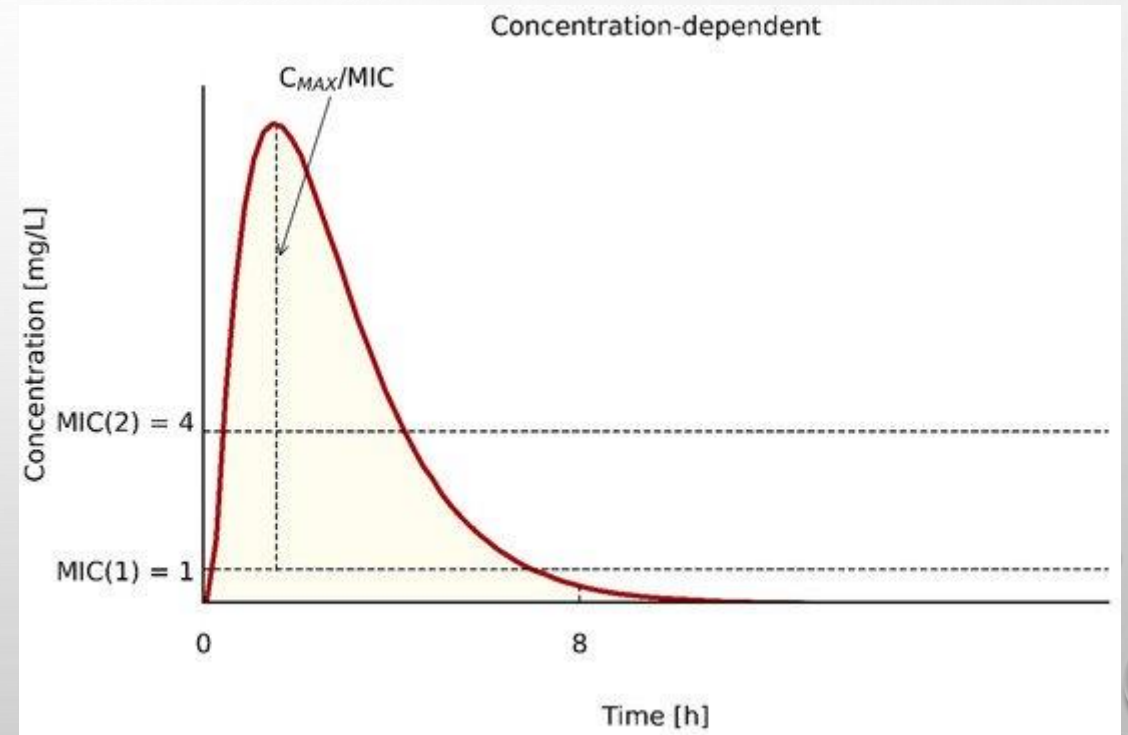
$$\%T_{C>MIC} = \ln \left[\frac{\text{Dose}}{V_d \times MIC} \right] \times \left[\frac{t_{1/2}}{0.693} \right] \times \left[\frac{100}{DI} \right] \quad (1)$$

where: ln—natural logarithm, V_d —volume of distribution (L/kg), (kg), $t_{1/2}$ —serum half-life (hours), elimination rate constant (h⁻¹), DI = dosing interval (hours).



CSÚCSKONCENTRÁCIÓ-FÜGGŐEN HATÓ (C_{MAX}/MIC) ANTIBIOTIKUMOK

- CÉL: A GYÓGYSZER CSÚCSKONCENTRÁCIÓJA A MIC ÉRTÉK, VAGY ANNAK TÖBBSZÖRÖSE FELETT LEGYEN
- AMINOGLIKOZIDOK, FLUOROKINOLONOK



GÖRBE ALATTI TERÜLETTŐL FÜGGŐEN HATÓ (AUC/MIC) ANTIBIOTIKUMOK

- CÉL: A GYÓGYSZER 24 ÓRÁS KONCENTRÁCIÓ-IDŐ GÖRBE ALATTI TERÜLETE A MIC ÉRTÉK, VAGY ANNAK TÖBBSZÖRÖSE FELETT LEGYEN
- GLIKOPEPTIDEK, LINEZOLID

$$\frac{AUC}{MIC} = \ln \left[\frac{\text{Dose}}{V_d \times MIC} \right] \times \left[\frac{t_{1/2}}{0.693} \right] \times \left[\frac{24}{DI} \right] \quad (2)$$

where: ln—natural logarithm, V_d —volume of distribution (L/kg), $t_{1/2}$ —serum half-life (hours), DI—dosing interval (hours).

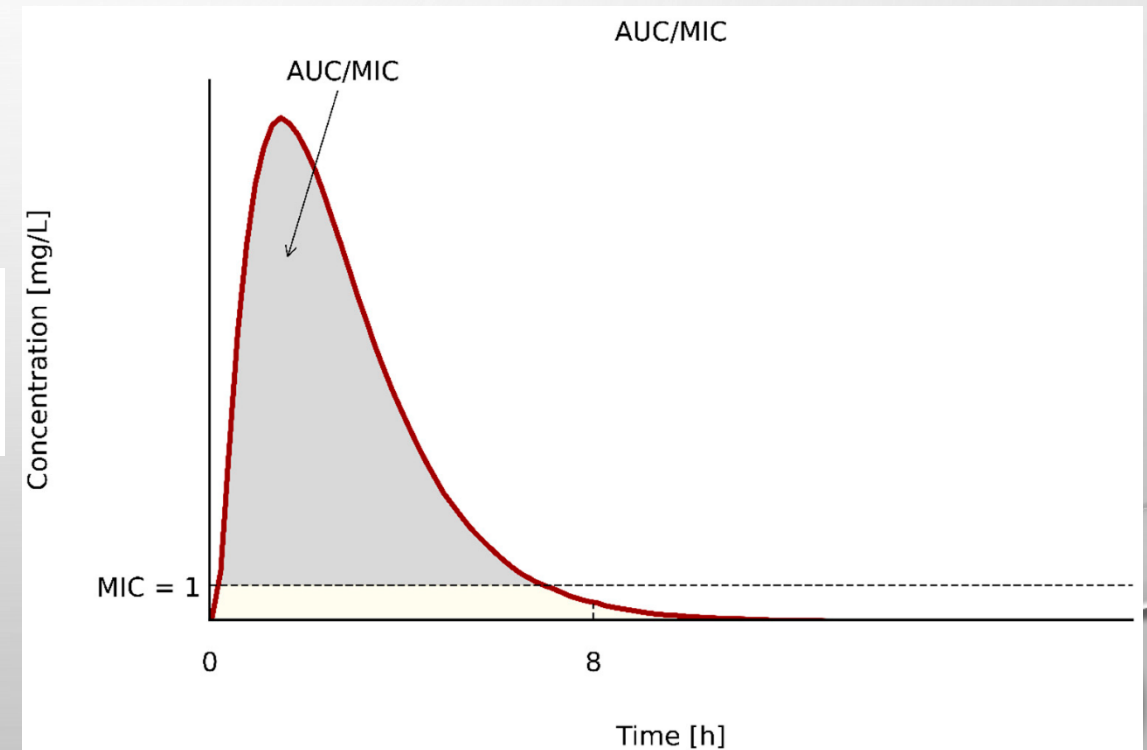
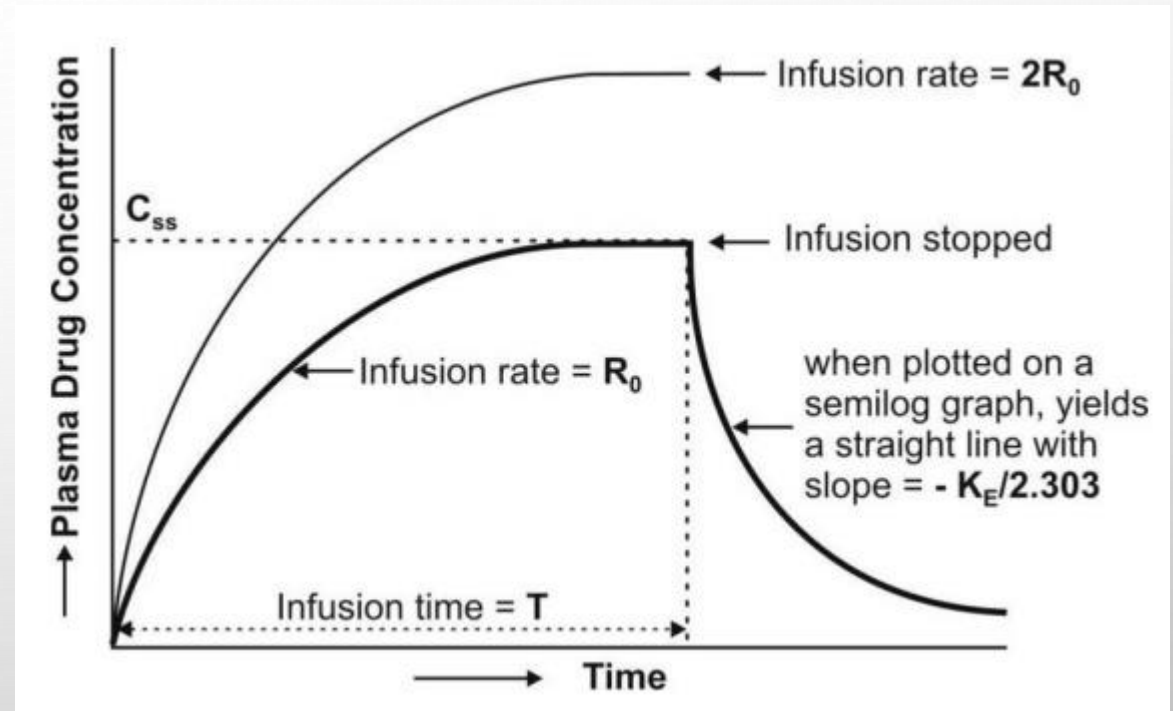


Table 4. Type of PK/PD ratio and target value for clinical efficacy.

PK/PD Type	Antibiotics	PK/PD Index	References
T > MIC	penicillins	≥ 50	[58,60,64,69]
	cephalosporins	$\geq 50-70$	[58,60,64,69]
	carbapenems	≥ 40	[58,60,64,69]
	for patients with immunosupresion	100	[60,65,66]
C _{max} /MIC	aminoglycosides	>8	[58,64]
	fluoroquinolones	>8	[58,64]
	polymyxins	$\int C_{max}/MIC \geq 6$	[73]
	metronidazole	NK	
AUC/MIC	aminoglycosides	>70 [47]; ≥ 156 [41]	[58,64]
	ciprofloxacin	AUC/MIC > 125; $\int AUC/MIC > 88$	[60]
	levofloxacin	AUC/MIC > 34; $\int AUC/MIC > 24$	[60]
	vancomycin	AUC/MIC > 400; $\int AUC/MIC > 200$	[60]
	daptomycin	AUC/MIC 388–537 [47]; AUC/MIC ≥ 666 [57]	[64,74]
	oksazolidinones	>80	[58,64,74]
	polymyxins	total AUC/MIC > 50; $\int AUC/MIC > 25$	[64,73]
	fosfomycin	>8.6	[64]
	tygecycline	skin and skin structure infections AUC/MIC ≥ 17.9	[76]
		Intra-abdominal infections AUC/MIC ≥ 6.96	[76]
		hospital acquired pneumonia AUC/MIC ≥ 4.5	[76]

A PK/PD INDEXEK MEGHATÁROZÁSA

- $T > MIC$: LEGALÁBB 2 IDŐPONTBAN ÉRDEMES VIZSGÁLNI (PL. $1 \times$ ÉS $2 \times T_{1/2}$, VAGY $2 \times$ ÉS $4 \times T_{1/2}$)
- C_{MAX}/MIC : INFÚZIÓ BEFEJEZÉSE UTÁN 10-15 PERCCSEL
- AUC/MIC :
 - (A) LEGALÁBB 3 IDŐPONTBAN
 - INF. MEGKEZDÉSE ELŐTT,
 - INF. BEFEJEZÉSE UTÁN 10-15 PERCCSEL,
 - KÖVETKEZŐ INF. MEGKEZDÉSE ELŐTT
 - (B) KALKULÁTOR HASZNÁLATA ESETÉN A KALKULÁTOR ÁLTAL JAVASOLT IDŐPONTOKBAN



ANTIBIOTIKUMOK VIZSGÁLATI MÓDSZEREI

- IMMUNOASSAY
 - AMINOGLIKOZIDOK: GENTAMICIN, TOBRAMYCIN
 - GLIKOPEPTIDEK: TEICOPLANIN, VANCOMYCIN
- NAGYHATÉKONYSÁGÚ FOLYADÉKKROMATOGRÁFIA UV/VIS DETEKTÁLÁSSAL
 - BÉTA-LAKTÁMOK: AMPICILLIN, CEFEPIM, CEFTAZIDIM, LINEZOLID, MEROPENEM, PIPERACILLIN
 - BÉTA-LAKTAMÁZ GÁTLÓK: SZULBAKTAM, TAZOBAKTAM
- FOLYADÉKKROMATOGRÁFFAL KAPCSOLT TANDEM TÖMEGSPEKTROMÉTER
 - AMINOGLIKOZIDOK
 - GLIKOPEPTIDEK
 - BÉTA-LAKTÁMOK
 - FLUOROKINOLONOK

SZABAD GYÓGYSZERKONCENTRÁCIÓK MEGHATÁROZÁSA

- KÍSÉRLETI MEGHATÁROZÁS:

- EKVILIBRIUM DIALÍZIS
- ULTRAFILTRÁCIÓ

- IRODALMI ÉRTÉKEK ALAPJÁN TÖRTÉNŐ BECSLÉS:

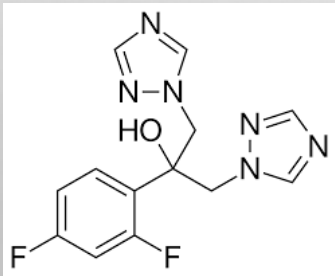
szabad gyógyszer koncentráció = mért koncentráció $\times$ (1 – fehérjéhez kötött frakció)

„TRIAZOL” CSOPORTBA TARTOZÓ GOMBAELLENES SZEREK MONITOROZÁSA

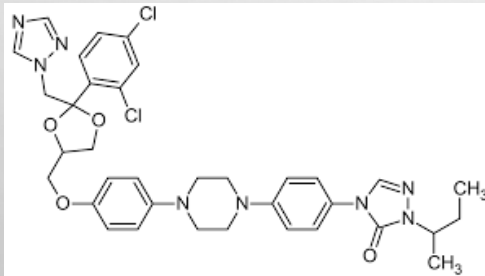
- SZISZTÉMÁS ASPERGILLOSIS ÉS CANDIDIASIS GYÓGYSZEREI
- A SZISZTÉMÁS GOMBÁS MEGBETEGEDÉSEK SZERVÁTÜLTETÉS, COVID, INTENZÍV OSZTÁLYOS ELLÁTÁS, EGYÉB IMMUNHIÁNYOS ÁLLAPOTOK SZÖVŐDMÉNYEKÉNT LÉPNEK FEL (MORTALITÁS: 30-70%)
- **FLUKONAZOL:** NEM BIZONYÍTOTT A TDM ALAPJÁN TÖRTÉNŐ DÓZISOPTIMALIZÁLÁS KLINIKAI HOZADÉKA, JAVASOLT $AUC_{0-24}/MIC > 100$
- **ITRAKONAZOL:** KARDIOVASZKULÁRIS MELLÉKHATÁSOK, METABOLIZMUS MIATT FONTOS A MONITOROZÁS
- **IZAVUKONAZOL:** OBEZ BETEGEK, MÁJKÁROSODOTTAK, GYERMEKGYÓGYÁSZAT
- **POZAKONAZOL:** $>0,7$ MG/L MÉLYPONTI CÉLKONCENTRÁCIÓ (PROFILAXIS), >1 MG/L INVAZÍV GOMBÁS MEGBETEGEDÉS ESETÉN. CYP3A4 GÁTLÓ
- **VORIKONAZOL:** MÉLYPONTI TERÁPIÁS TARTOMÁNY: 1,0-5,5 MG/L. CYP2C19 SZUBSZTRÁT

TRIAZOL GOMBAELLENES SZEREK VIZSGÁLATI JELLEMZŐI

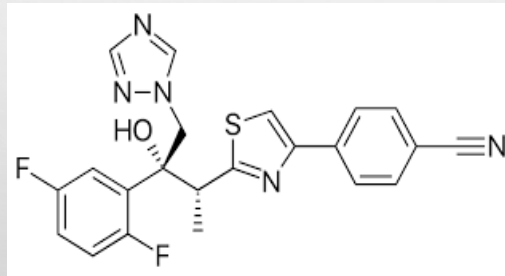
- VIZSGÁLATI MÓDSZEREK:
 - NAGYHATÉKONYSÁGÚ FOLYADÉKKROMATOGRÁF UV/VIS VAGY FLUORESZCENS DETEKTÁLÁSSAL
 - FOLYADÉKKROMATOGRÁFFAL KAPCSOLT TANDEM TÖMEGSPEKTROMÉTER
- VIZSGÁLATI MINTA: SZÉRUM, PLAZMA



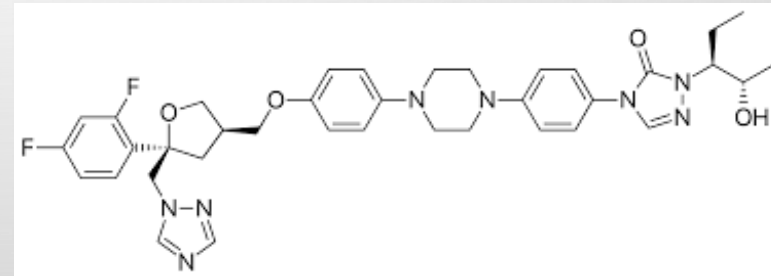
flukonazol



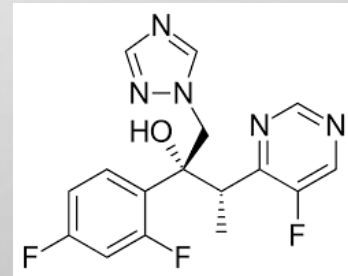
itrakonazol



izavukonazol



pozakonazol



vorikonazol

VÍRUSELLENES SZEREK MONITOROZÁSA

- HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY (HAART) – HIV MEGBETEGEDÉS
- MONITOROZOTT GYÓGYSZERCSOPORTOK:
 - **PROTEÁZ-INHIBITOROK:** INDINAVIR, RITONAVIR, SAQUINAVIR, NELFINAVIR, AMPRENAVIR, LOPINAVIR, ATAZANAVIR, DARUNAVIR, FOSAMPRENAVIR, TIRANAVIR
 - **NEM-NUKLEOZID REVERZ TRANSZKRIPTÁZ INHIBITOROK:** NEVIRAPIN, DELAVIRDIN, EFAVIRENZ, ETRAVIRIN, RILPIVIRIN
 - **INTEGRÁZ-INHIBITOROK:** DOLUTEGRAVIR, ELVITEGRAVIR, RALTEGRAVIR
- INDIKÁCIÓK:
 - TERÁPIÁS ADHERENCIA VIZSGÁLATA
 - GYÓGYSZERINTERAKCIÓK (CYP3A4, 2B6, 2D6, 2C19)
 - TERHESSÉG

VÍRUSELLENES SZEREK MONITOROZÁSA

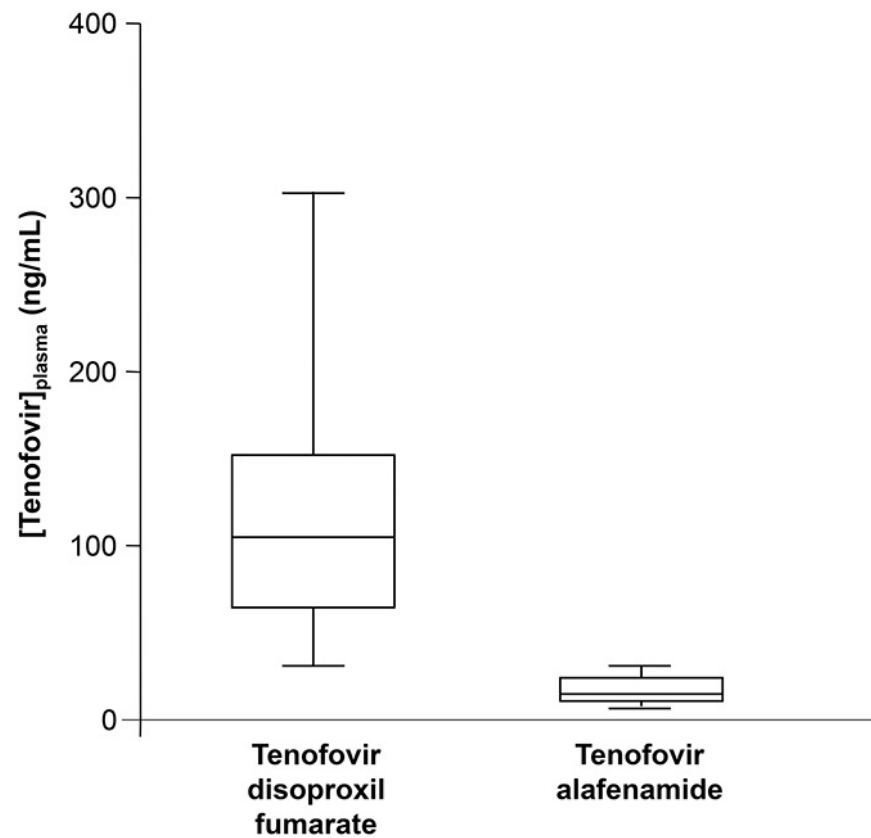
Drug	Sampling Time	Therapeutic Ranges (ng/mL)
Tenofovir from TDF	Trough	40–180
Efavirenz	12-h after intake	1000–4000
Etravirine	Trough	>300
Nevirapine	Trough	3000–6000
Rilpivirine	Trough	>20
Amprenavir	Trough	>400
Atazanavir	Trough	150–800
Darunavir	Trough	>550
Indinavir	Trough	150–550
Lopinavir	Trough	1000–7000
Saquinavir	Trough	100–250
Tipranavir	Trough	>20,500
Dolutegravir	Trough	>64
Elvitegravir	Trough	>45
Raltegravir	Trough*	>40
Maraviroc	Trough	>50

→ A völgykoncentráció a vesetubulus károsodás kialakulásának valószínűségével korrelációt mutat

These ranges were retrieved from available literature (summarized in Ref. 29) for tenofovir, efavirenz, etravirine, nevirapine, amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir, and maraviroc. For the other drugs, the lower therapeutic thresholds are protein-adjusted 90% ICs.

*Consider the assessment of the area under the curve given the poor predictive value of raltegravir trough concentrations.

VÍRUSELLENES SZEREK MONITOROZÁSA



Box-plot of tenofovir plasma trough concentrations in PLWH given TDF or TAF (n = 500 for each group).

GANCICLOVIR MONITOROZÁSA

- VALGANCICLOVIR (PRODRUG): PER OS ADHATÓ ANTIVIRÁLIS SZER
- AKTÍV FORMA: GANCICLOVIR
- ALKALMAZÁS: SZERVTRANSZPLANTÁCIÓ UTÁN CYTOMEGALOVIRUS INFEKCIÓ PROFILAXIS
- CÉLKONCENTRÁCIÓK:
 - CSÚCS: 3-12,5 MG/L
 - VÖLGY: 1-3 MG/L

VÍRUSELLENES SZEREK VIZSGÁLATI MÓDSZEREI

- FOLYADÉKKROMATOGRÁFFAL KAPCSOLT TANDEM TÖMEGSPEKTROMÉTER

IMMUNSZUPRESSZÁNS GYÓGYSZEREK MONITOROZÁSA

- T-SEJTES IMMUNVÁLASZT GÁTOLJÁK
- CALCINEURIN INHIBITOROK
 - CYCLOSPORINE A
 - TACROLIMUS
- MAMMALIAN TARGET OF RAPAMYCIN (MTOR) INHIBITOROK
 - EVEROLIMUS
 - SIROLIMUS (RAPAMYCIN)
- INOZIN-MONOFOSZFÁT DEHIDROGENÁZ INHIBITOR
 - MYCOPHENOLATE

IMMUNSZUPRESSZÁNS GYÓGYSZEREK ALKALMAZÁSA

- CYCLOSPORINE:
 - MÁJ-, VESE ÉS SZÍVÁTÜLTETÉS UTÁN GRAFT REJEKCIÓ PROFILAXIS
 - RHEUMATOID ARTHRITIS, PSORIASIS
 - ORPHAN ALKALMAZÁSOK: TÜDŐTP., CROHN-BETEGSÉG,
 - PER OS ÉS IV INJ. KÉSZÍTMÉNYEK
- TACROLIMUS:
 - MÁJ-, VESE ÉS SZÍVÁTÜLTETÉS UTÁN GRAFT REJEKCIÓ PROFILAXIS
 - PER OS, IV INF. ÉS IV INJ. KÉSZÍTMÉNYEK

IMMUNSZUPRESSZÁNS GYÓGYSZEREK ALKALMAZÁSA

- SIROLIMUS:
 - VESETRANSZPLANTÁCIÓ UTÁN GRAFT REJEKCIÓ PROFILAXIS
 - LYMPHANGIOLEIOMYOMATOSIS
 - LEGALÁBB AZ ELSŐ 2-4 HÓNAPBAN CYCLOSPORINE-NAL KOADMINISZTRÁCIÓ
 - PER OS, IV INF. KÉSZÍTMÉNYEK
- EVEROLIMUS:
 - MÁJ-, VESE ÉS SZÍVÁTÜLTETÉS UTÁN GRAFT REJEKCIÓ PROFILAXIS
 - ELŐREHALADOTT VESESEJTES KARCINOMA
 - SUBEPENDYMALIS ÓRIÁSSEJTES ASZTROCITOMA (SEGA)
 - HASNYÁLMIRIGY NEUROENDOKRIN TUMOROK
 - HER2-NEGATÍV MELLRÁK (EXAMESTANE-NAL)
 - PER OS KÉSZÍTMÉNYEK

IMMUNSZUPRESSZÁNS GYÓGYSZEREK ALKALMAZÁSA

- MYCOPHENOLATE (MYCOPHENOLATE MOFETIL FORMÁBAN):
 - MÁJ-, VESE ÉS SZÍVÁTÜLTETÉS UTÁN GRAFT REJEKCIÓ PROFILAXIS
 - CYCLOSPORIN A-VAL ÉS KORTIKOSZTEROIDOKKAL KOMBINÁLT ALKALMAZÁS
 - PER OS KÉSZÍTMÉNYEK ELÉRHETŐK

IMMUNSZUPRESSZÁNSOK GYÓGYSZERKINETIKAI JELLEMZŐI

	Cyclosporin A	Everolimus	Mycophenolate	Sirolimus	Tacrolimus
Moltömeg	1202	958	320	914	822
Biohasznosulás	Készítménytől függ	kb. 15%	>70%	kb. 10%	kb. 20%
Csúcskoncentráció eléréséhez szükséges idő	1-6 óra	1-3 óra	1-2,5 óra	1-2 óra	0,5-6,0 óra
Megoszlási térfogat	4-6 l/kg	4-20 l/kg	kb. 4 l/kg	4-20 l/kg	0,3-2,36 l/kg
Fehérjekötés mértéke	90-99% (lipoproteinek)	75%	>98%	kb. 90%	kb. 99%
Eliminációs féléletidő	6-27 óra, gyermekekben életkorfüggő	18-35 óra	8-18 óra	46-78 óra	3,9-34,8 óra
Metabolizmus	>30 metabolit CYP3A4	Kb. 20 metabolit CYP3A4, p- glikoprotein	>4 metabolit UGT	>7 metabolit CYP3A, p- glikoprotein	>9 metabolit
Elimináció	Epével	Epével	Vizelettel	Epével	Epével

IMMUNSZUPRESSZÁNS SZEREK VIZSGÁLATI MINTÁI

- **TELJES VÉR**

- CYCLOSPORINE A
- EVEROLIMUS
- SIROLIMUS
- TACROLIMUS

- **SZÉRUM VAGY PLAZMA**

- MYCOPHENOLATE

IMMUNSZUPRESSZÁNS SZEREK VIZSGÁLATI MÓDSZEREI

- IMMUNOASSAY
 - MIKROPARTIKULÁRIS ENZIM IMMUNOASSAY (MEIA)
 - KLÓNOZOTT ENZIMDONOR IMMUNOASSAY (CEDIA)
 - ANTITEST KONJUGÁTUM MÁGNESES IMMUNOASSAY (ACMIA)
 - KEMILUMINESZCENS MIKROPARTIKULÁRIS IMMUNOASSAY (CMIA)
 - ELEKTROKEMILUMINESZCENS IMMUNOASSAY (ECLIA)
 - RÉSZECSKÉKKEL SEGÍTETT TURBIDIMETRIÁS INHIBÍCIÓS IMMUNOASSAY (PETINIA)
- NAGYHATÉKONYSÁGÚ FOLYADÉKKROMATOGRÁFIA UV/VIS DETEKTÁLÁSSAL
 - MYCOPHENOLATE
- FOLYADÉKKROMATOGRÁFFAL KAPCSOLT TANDEM TÖMEGSPEKTROMÉTER
 - CYCLOSPORINE A, EVEROLIMUS, SIROLIMUS, TACROLIMUS, MYCOPHENOLATE

AZ IMMUNSZUPRESSZÁNSOK IMMUNOASSAY VIZSGÁLATÁT ZAVARÓ TÉNYEZŐK

- KERESZTREAKCIÓK
 - CYCLOSPORINE: METABOLITOK, ENDOGÉN HETEROFIL ANTITESTEK
 - EVEROLIMUS: METABOLITOK
 - MYCOPHENOLATE: SAVAS GLUKURONID METABOLIT
 - SIROLIMUS: METABOLITOK
 - TACROLIMUS: METABOLITOK, ENDOGÉN ÉS ENDOGÉN HETEROFIL ANTITESTEK
- ALACSONY HEMATOKRIT
 - TACROLIMUS
- ALACSONY KONCENTRÁCIÓ-TARTOMÁNYBAN NEM MEGFELELŐ REPRODUKÁLHATÓSÁG
 - TACROLIMUS

IMMUNSZUPRESSZÁNS SZINTEK MONITOROZÁSA: CÉLTARTOMÁNYOK

- CYCLOSPORIN A
 - VÖLGYKONCENTRÁCIÓK (FENNTARTÓ KEZELÉS: <150 NG/ML), BEVÉTEL UTÁN 2 ÓRÁVAL VIZSGÁLT (C2) SZINTEK
 - TRANSZPLANTÁLT SZERVETŐL, A TP. ÓTA ELTELT IDŐTARTAMTÓL ÉS A VIZSGÁLATI TECHNIKÁTÓL FÜGG
- EVEROLIMUS
 - 3-8 NG/ML (VÖLGY)
- MYCOPHENOLATE
 - 1,0-3,5 MG/L (VÖLGY)
- SIROLIMUS
 - 5-20 NG/ML (MONOTERÁPIA)
 - 5-15 NG/ML (KOMBINÁLT KEZELÉS)
- TACROLIMUS
 - 5-15 NG/ML (VÖLGY)
 - A 0-12 ÓRÁS KONCENTRÁCIÓ-IDŐ GÖRBE ALATTI TERÜLET JOBB PREDIKTÍV ÉRTÉKKEL HASZNÁLHATÓ

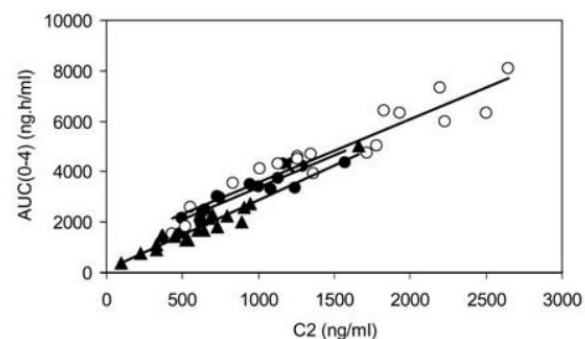


Fig. 2 Regression of the cyclosporine concentration 2 h post dose (C2) and the area under the concentration-time curve in the first 4 h post dose [AUC(0-4)] in pediatric de novo kidney (*open circles*), maintenance kidney (*filled circles*), and maintenance liver (*filled triangles*) allograft recipients. Shown are the associated regression lines. The corresponding regression parameters are listed in Table 2

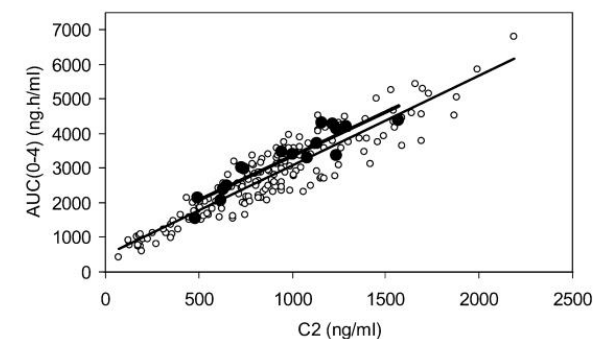


Fig. 3 Regression of the cyclosporine concentration 2 h post dose (C2) and the area under the concentration-time curve in the first 4 h post dose [AUC(0-4)] in pediatric (*filled circles*) and adult (*open circles*) maintenance kidney allograft recipients. Shown are the corresponding regression lines. The pediatric data are the same as in Fig. 2 for maintenance kidney transplant patients and serve as a link between the figures

Kovarik JM et al. *Pediatr Nephrol* 2003;18:1275.

TACROLIMUS MONITOROZÁSA MIKROMINTAVÉTELEZÉSEL

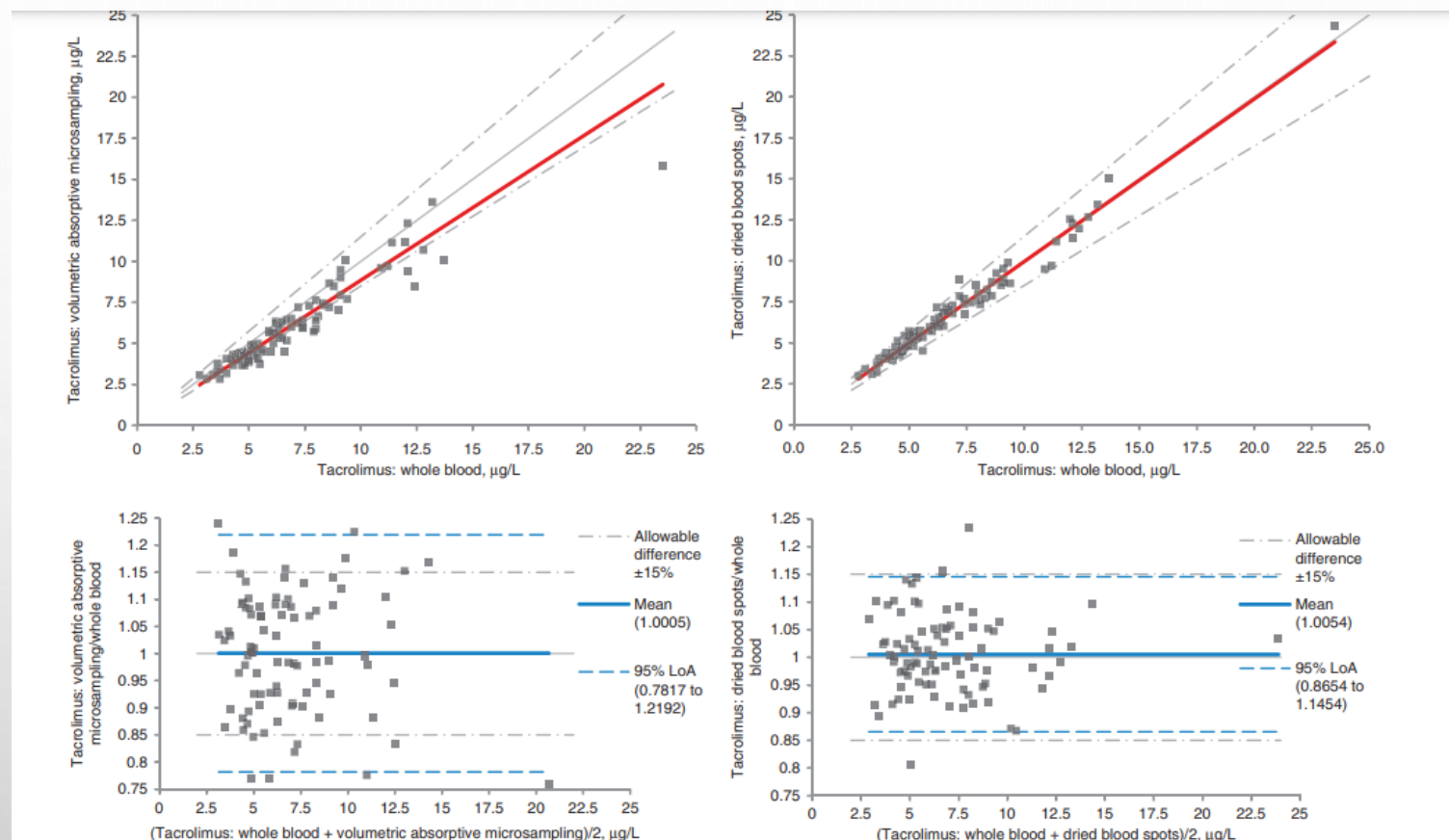
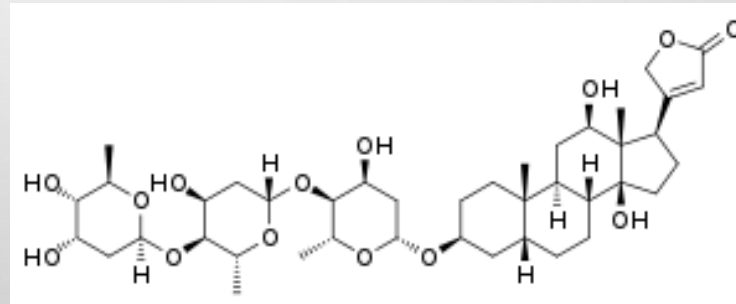


Figure 2: Method comparison between whole blood (WB) tacrolimus levels, volumetric absorptive microsampling (VAMS) tacrolimus levels and dried blood spot (DBS) tacrolimus levels for 88 matched samples.

In the upper left panel, the bold red continuous line is the Passing-Bablok regression line $y = 0.88x + 0.01$ (95% CI slope, 0.81–0.97; 95% CI intercept, -0.47 – 0.39) for WB vs. VAMS. The dotted/dashed line is the 15% limit of clinical acceptance. In the upper right panel, the bold red continuous line is the Passing-Bablok regression line $y = 0.99x + 0.02$ (95% CI slope, 0.95–1.04; 95% CI intercept, -0.26 – 0.28) for WB vs. DBS. The dotted/dashed line is the 15% limit of clinical acceptance. The lower left panel shows the Bland-Altman analysis bias estimation based on recalculated values for VAMS using the formula $[\text{tacrolimus WB concentration}] = [\text{tacrolimus VAMS concentration}] / 0.88$. Calculated bias is 1.00 (95% CI 0.98–1.02). The dotted/dashed line is the 15% limit of clinical acceptance. The dashed line is the 95% limits of agreement (LoA). The lower right panel shows the Bland-Altman analysis bias estimation for WB vs. DBS of 1.01 (95% CI 0.99–1.02). The dotted/dashed line is the 15% limit of clinical acceptance. The dashed line is the 95% LoA.

KARDIOVASZKULÁRIS GYÓGYSZEREK MONITOROZÁSA: DIGOXIN

- JAVALLATOK:
 - PUMPAFUNKCIÓ ELÉGTELENSÉGE MIATT KIALAKULÓ SZÍVELÉGTELENSÉG
 - PITVARFIBRILLÁCIÓ
 - PITVARI FLUTTER
 - PAROXYSMALIS SZUPRAVENTRIKULÁRIS TACHYCARDIA
- HATÁSMECHANIZMUS:
 - NA/K ATP-ÁZ GÁTLÓ
 - POZITÍV INOTRÓP HATÁSÚ SZER



KARDIOVASZKULÁRIS GYÓGYSZEREK MONITOROZÁSA: DIGOXIN

- ALAPVETŐEN TOXIKUS HATÓANYAG, SZŰK TERÁPIÁS TARTOMÁNY
 - MELLÉKHATÁSOK: ARRYTHMIA, SZÍVBLOKÁD, NEUROLÓGIAI TÜNEKET, GI TÜNETEK
 - ANTIDOTUM: DIGIBIND, DIGIFAB
- PER OS ÉS IV. FORMÁBAN ALKALMAZZÁK
- DÓZISBEÁLLÍTÁS EGYÉNILEG TÖRTÉNIK:
 - PITVARI ARRYTHMIÁK KEZELÉSÉHEZ ÁLTALÁBAN NAGYOBB DÓZIS SZÜKSÉGES, MINT A SZÍVELÉGTELENSÉG KEZELÉSÉHEZ
 - ZSÍRMENTES TESTTÖMEGRE SZÁMÍTOTT ADAG
 - VESEFUNKCIÓ
 - HORMONÁLIS STÁTUSZ (PL. PAJZSMIRIGY)
 - KÍSÉRŐBETEGSÉGEK
 - EGYÜTT SZEDETT GYÓGYSZEREK (ANTIBIOTIKUMOK!)

KARDIOVASZKULÁRIS GYÓGYSZEREK MONITOROZÁSA: DIGOXIN

- PER OS BIOHASZNOSULÁS: 50-100%
- MEGOSZLÁSI TÉRFOGAT: 5-7,5 L-KG
 - SZÍVIZOMZATBAN A PLAZMA KONCENTRÁCIÓ 10-30-SZOROSÁT ÉRI EL
 - MEGOSZLÁS A TELJES VÍZTÉRBEN
- FEHÉRJEKÖTÉS MÉRTÉKE: KB. 25%
- ELIMINÁCIÓS FELEZÉSI IDŐ: 26-48 ÓRA
- METABOLIZMUS: CUKORCSOPORTOK ELVESZTÉSE, KONJUGÁCIÓ, REDUKCIÓ (BÉLBEN)
- ELIMINÁCIÓ: ELSŐRENDŰ KINETIKA SZERINT, ELSŐSORBAN VESÉN KERESZTÜL
- NEM DIALIZÁLHATÓ

KARDIOVASZKULÁRIS GYÓGYSZEREK MONITOROZÁSA: DIGOXIN

- CÉLTARTOMÁNY: 0,5-1,0 NG/ML
- TOXICITÁS: KB. 2 NG/ML FELETT
- VIZSGÁLATI MINTA: SZÉRUM, PLAZMA
- VIZSGÁLATI MÓDSZER: IMMUNOASSAY

Biológiai terápiás szerek reaktív gyógyszer szint monitorozása

- Gyulladásos bélbetegség és egyéb immunmediált gyulladásos megbetegedések fehérvértermészetű gyógyszerei
- TNF-alfa gátlók, immunglobulin G1 antitestek
- A hatáselmaradás oka lehet a gyógyszer elleni antitest képződése, ezeket is monitorozzák
- Rendkívül súlyos mellékhatások léphetnek fel
- Adalimumab, infliximab, golimumab, ustekinumab, vedolizumab stb.
- Vizsgálati technika: Enzimmel kapcsolt immunszorbens assay (ELISA)

GYÓGYSZEREK HATÁSA A LABORATÓRIUMI TESZTEKRE

- A LABOREREDMÉNYEK BEN JELENTKEZŐ GYÓGYSZERMELLÉKHATÁS ÉS A TECHNIKAI INTERFERENCIA KÖZÖTT KÜLÖNBSÉGET KELL TENNI.
- PÉLDÁK GYÓGYSZERMELLÉKHATÁSOKRA:
 - PROTONPUMPA INHIBITOROK CSÖKKENTIK AZ IONSZINTEKET
 - STATINOK – KREATIN-KINÁZ (CK), GLUTAMÁT-OXÁLACETÁT-TRANSZAMINÁZ, GLUTAMÁT-PIRUVÁT-TRANSZAMINÁZ
 - SZELEKTÍV SZEROTONIN REUPTAKE GÁTLÓK HIPONATRAEMIÁT OKOZHATNAK
 - NEMSZELEKTÍV BÉTA-BLOKKOLÓK HIPERKALAEMIÁT OKOZHATNAK
- PÉLDÁK TECHNIKAI INTERFERENCIÁRA:
 - BIOTIN (B7 VITAMIN) BEFOLYÁSOLJA A BIOTIN-ALAPÚ IMMUNOASSAY-K EREDMÉNYEIT
 - CEFALOSPORINOK ÉS MÁS BÉTA-LAKTÁMOK FALS POZITÍV VIZELET GLUKÓZ ÉS KETON SZINTEKET, COOMBS-TEST EREDMÉNYT ADNAK

PÉLDA: AMFETAMIN IMMUNOASSAY KERESZTREAKTIVITÁSA MDMA-VAL (ECSTASY), MDA-VAL

Immunoassay típusa	MDMA keresztreaktivitás (%)	MDA keresztreaktivitás (%)
DRI-amphetamine	11-44	51-99
CEDIA-amphetamine	57-68	0
EMIT d.a.u. monoklonális IA	7-46	175-214
SYNCHRON-CX-amphetamine	49-100	58-73
COBAS Integra amphetamine	38-48	24-42

PÉLDA: AMFETAMIN IMMUNOASSAY KERESZTREAKTIVITÁSA GYÓGYSZEREKKEL

- BUPROPION, MEXILETINE, PHENYLEPHRINE, PROMETHAZIN, RANITIDINE

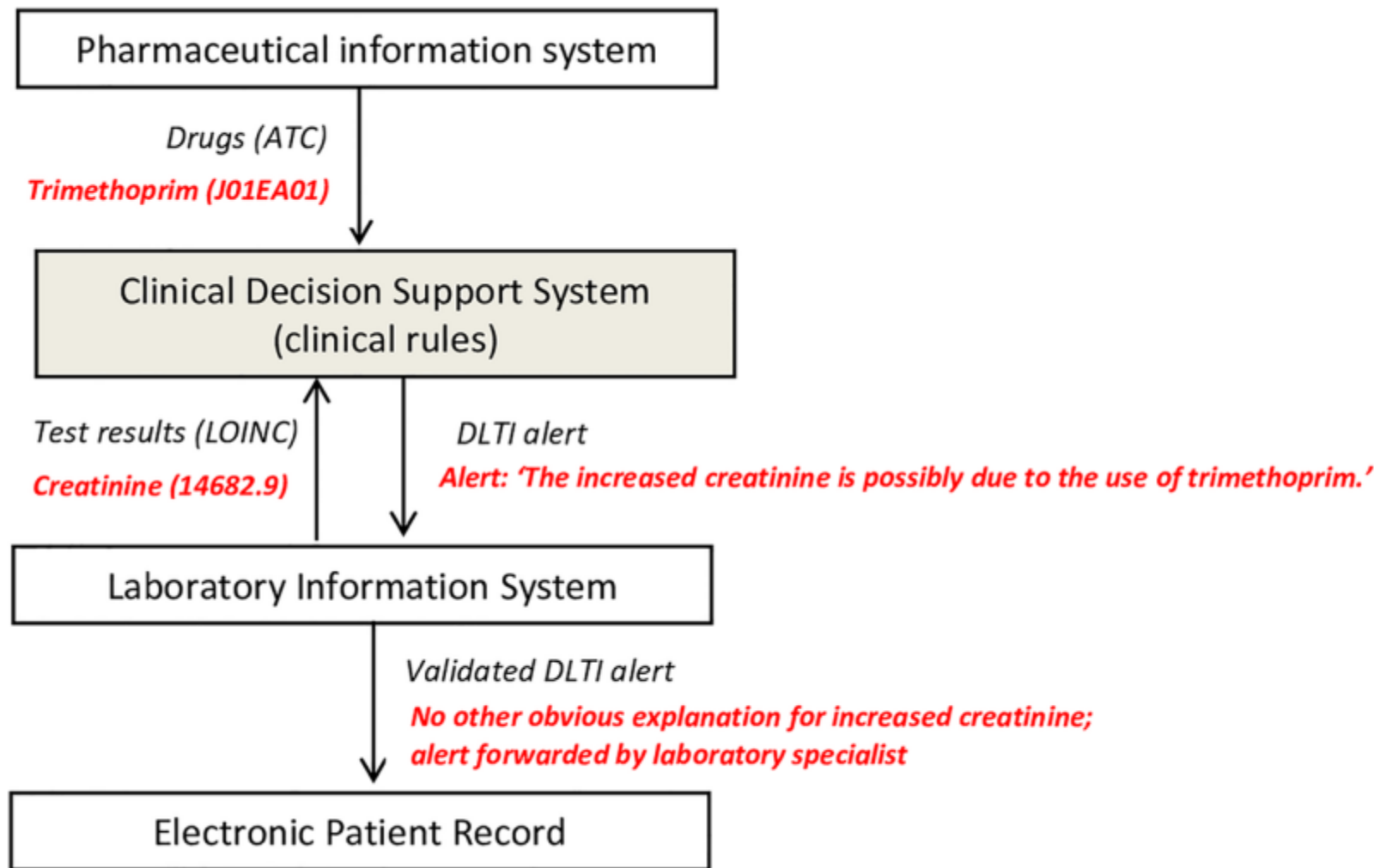


Figure 2: Connections of electronic decision support system (containing clinical rules) to receive real-time patient data and consequently, send DLTI messages. ATC, anatomical therapeutic chemical (drug classification system of the World Health Organization); LOINC, logical observation identifiers names and codes (universal standard for identifying medical laboratory observations, such as laboratory tests); DLTI, drug laboratory test interaction.

KÖSZÖNÖM A FIGYELMET

DR. KARVALY GELLÉRT BALÁZS

SEMMELWEIS EGYETEM LABORATÓRIUMI MEDICINA INTÉZET

TÖMEGSPEKTROMETRIAI ÉS ELVÁLASZTÁSTECHNIKAI
LABORATÓRIUM

KARVALY.GELLERT_BALAZS@MED.SEMMELWEIS-UNIV.HU