



THERAPEUTISCHES DRUG-MONITORING II.

KARVALY, GELLÉRT BALÁZS

INSTITUT FÜR LABORMEDIZIN DER SEMMELWEIS-UNIVERSITÄT

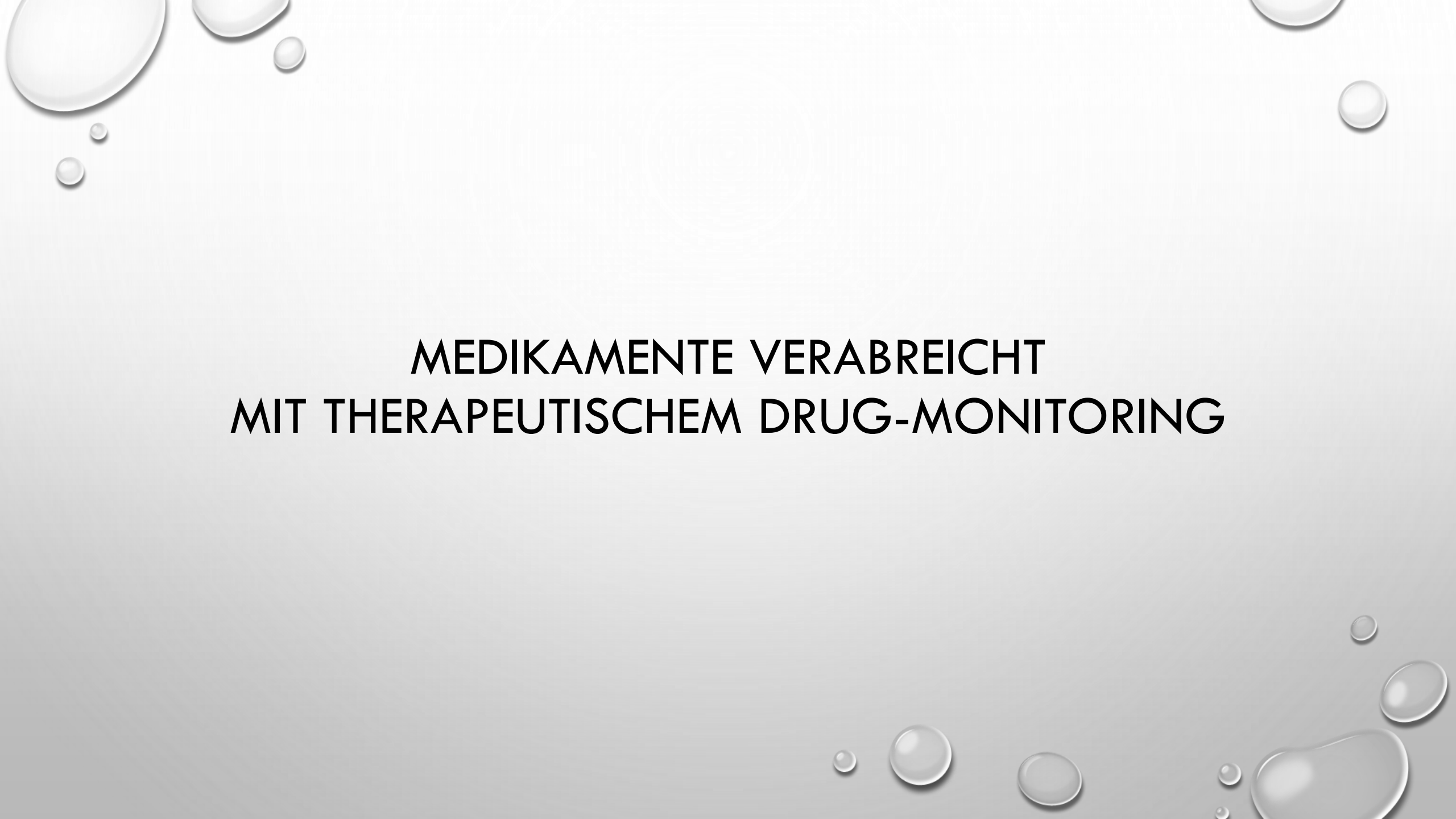
LABORATORIUM FÜR MASSENSPEKTROMETRIE UND CHROMATOGRAPHIE



ANERKENNUNG

ICH DANKE BENCE CHRISZT FÜR DIE ÜBERSETZUNG DER
PRÄSENTATION

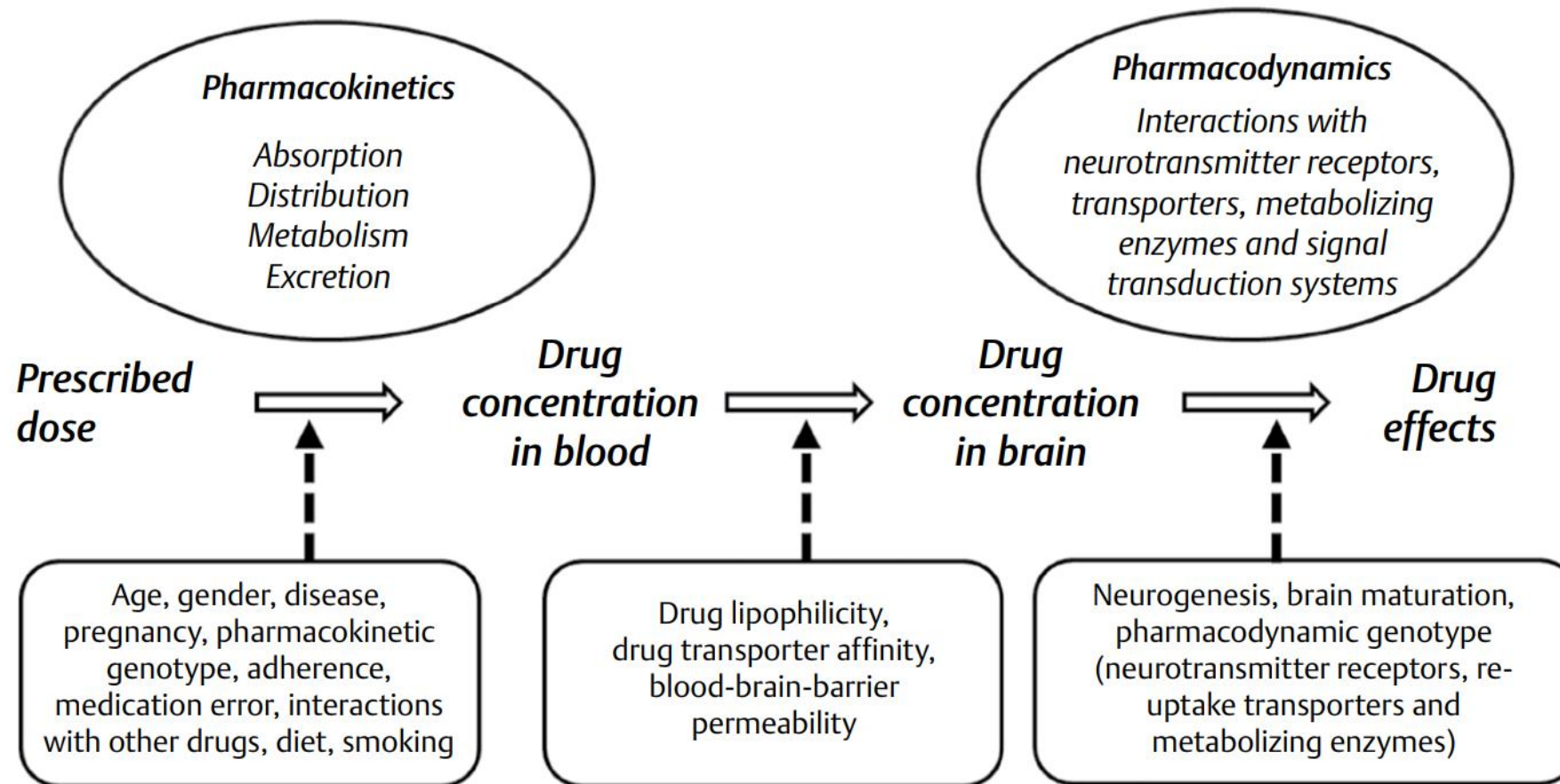


The background is a light gray gradient. In the top-left and bottom-right corners, there are several realistic-looking water droplets of various sizes, some overlapping. The text is centered in the middle of the slide.

MEDIKAMENTE VERABREICHT MIT THERAPEUTISCHEM DRUG-MONITORING

Publikation	Medikamenten. Medikamentengruppen
Hiemke C et al. Pharmacopsychiatry 2018;51:9.	Antipsychotika, Antidepressiva, Antikonvulsiva, Anxiolytika, Antiparkinsonmittel
Jacob S. Nair AB. Drugs R D 2016;16:303.	Antikonvulsiva
Patsalos PN et al. Epilepsia 2008;49:1239.	Antikonvulsiva
Aonuma K et al. Circ J 2017;81:581.	Kardiovaskuläre Medikamente
Roberts JA et al. Brit J Clin Pharmacol 2011;73:27.	Antibiotika
Back D et al. Ther Drug Monit 2006;28:468.	Antivirale Medikamente
Ashbee HR et al. J Antimicrob Ther 2014;69:1162.	Antimykotika
Freudenberger K et al. Trends Anal Chem 2016;79:257.	Immunsuppressiva
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.	Onkologische Medikamente
Abdul-Aziz MH et al. Intensive Care Med 2020;46:1127.	Positionspapier zum Antibiotika-TDM in der Intensivpflege

MEDIKAMENTE GEGEN STÖRUNGEN DES ZENTRALEN NERVENSYSTEMS



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

MEDIKAMENTE GEGEN STÖRUNGEN DES ZENTRALEN NERVENSYSTEMS

- MEDIKAMENTENGRUPPEN :
 - ANTIDEPRESSIVA
 - ANTIPSYCHOTIKA
 - STIMMUNGSSTABILISATOREN
 - ANTIKONVULSIVA
 - ANXIOLYTIKA UND MEDIKAMENTE GEGEN SCHLAFSTÖRUNGEN
 - ANTIDEMENTIVA
 - DROGEN UND DROGENKONSUM
 - MEDIKAMENTE BEI AUFMERKSAMKEITSDEFIZIT- UND HYPERAKTIVITÄTSSTÖRUNGEN
 - ANTIPARKINSON-MEDIKAMENTE
- DIE EMPFEHLUNGEN WERDEN AUF EINER SKALA VON 1 BIS 4 EINGESTUFT (1: AM STÄRKSTEN)

MEDIKAMENTE GEGEN STÖRUNGEN DES ZENTRALEN NERVENSYSTEMS

- SCHNELLE UND EFFIZIENTE ABSORPTION AUS DEM MAGEN-DARM-TRAKT, SPITZENKONZENTRATION WIRD IN 1-6 STUNDEN ERREICHT
- BIOVERFÜGBARKEIT: 5-100%
- SCHNELLE VERTEILUNG ZWISCHEN ZENTRALEM KOMPARTIMENT UND ZENTRALEM NERVENSYSTEM
- GROßES SCHEINBARES VERTEILUNGSVOLUMEN
- METABOLISMUS FINDET HÄUFIG STATT (CYP450, UDP-GLUCURONOSYLTRANSFERASEN)
- ELIMINATIONSHALBWERTSZEIT: 12-36 H
- LINEARE PHARMAKOKINETIK

BESONDERE ASPEKTE DES MONITORINGS DER ANTIPSYCHOTISCHEN BEHANDLUNG

- MEHRERE PATIENTEN WERDEN POLYTHERAPIERT
- DEPOT-ANTIPSYCHOTIKA (LANG WIRKENDE INJIZIERBARE, LAI)
 - FLUPHENAZIN, FLUPENTHIXOL, HALOPERIDOL, ZUCLOPENTHIXOL
 - ARIPIPAZOL (MONOHYDRAT, LAUROXIL), PALIPERIDONPALMITAT, OLANZAPINPAMOAT, RISPERIDON-MIKROSPHÄREN
 - ALLE 2-12 WOCHEN VERABREICHT

NACHTEILIGE AUSWIRKUNGEN VON ANTIPSYCHOTIKA

- TARDIVE DYSKINESIE
- AKATHISIE
- NEUROLEPTIKA-INDUZIERTES DEFIZIT-SYNDROM (NIDS)
- AGRANULOZYTOSE
- AUSWIRKUNGEN AUF DAS NEUGEBORENE: AUSWIRKUNGEN IM DRITTEN TRIMESTER UND IN DER LAKTATION

NACHTEILIGE AUSWIRKUNGEN VON ANTIKONVULSIVA

- NEUROLOGISCHE AUSWIRKUNGEN
 - SEDIERUNG
 - STÖRUNGEN DER BEWEGUNGSKOORDINATION
 - DIPLOPIE
 - STIMMUNGSINSTABILITÄT
 - SEXUELLE STÖRUNGEN
- CHRONISCHE NACHTEILIGE AUSWIRKUNGEN
 - VERÄNDERUNGEN DER KÖRPERMASSE
- AUSWIRKUNGEN AUF DEN FÖTUS UND DAS NEUGEBORENE
 - ANGEBORENE FEHLBILDUNGEN
 - VALPROAT HAT EIN HERAUSRAGENDES RISIKOPOTENZIAL

AGNP-LEITLINIE: DOSISABHÄNGIGE REFERENZBEREICHE

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

C_{av} : mittlere Steady-State Konzentration (ng/mL)

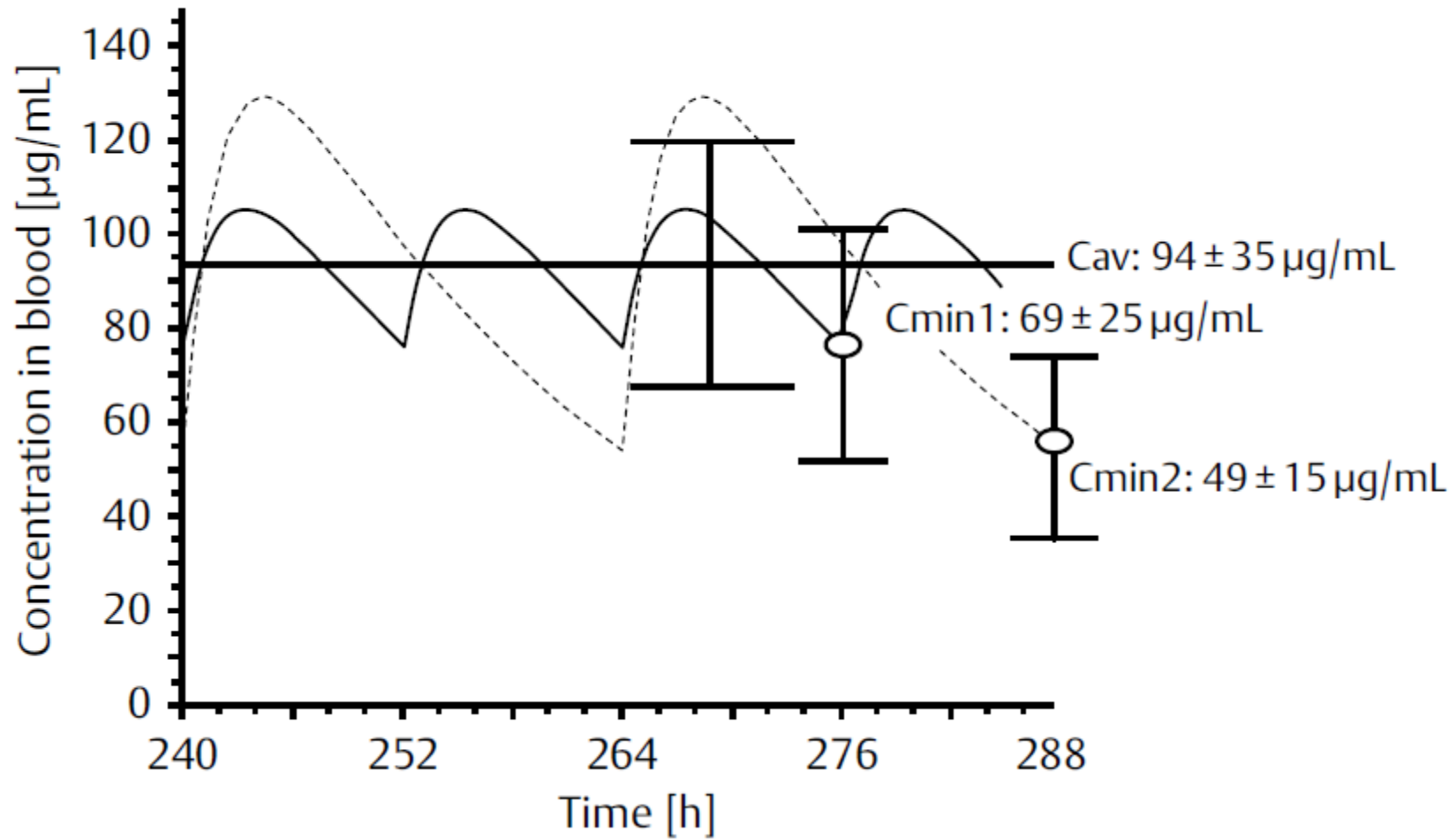
D_m : tägliche Erhaltungsdosis (ng)

d_i : Dosierintervall (min)

Cl : Räumung (ml/min)

F : Bioverfügbarkeit (einheitenlos)

Limitierung: Wenn die Eliminationshalbwertszeit relativ kurz ist und das Dosierungsintervall länger ist als die Eliminationshalbwertszeit, kann die Gleichung die Talkonzentrationen nicht effizient vorhersagen.



AGNP-LEITLINIE: DOSISABHÄNGIGE REFERENZBEREICHE

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

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

C_t : Konzentration zu jedem Zeitpunkt t (ng/mL)

D_m : tägliche Erhaltungsdosis (ng)

d_i : Dosierintervall (min)

F/Cl : reziproke scheinbare Räumung (min/mL)

k_e : Eliminationsratenkonstante (min)

t : Zeit von der Aufnahme bis zur Probenahme

Limitierung: geht von einer Einkompartiment-Pharmakokinetik aus, berücksichtigt nicht die wiederholte Einnahme von Dosen

AGNP-LEITLINIE: DOSISABHÄNGIGE REFERENZBEREICHE

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

C_{min} : geschätzte Tal Spiegel-konzentration (ng/mL)

D_m : tägliche Erhaltungsdosis (ng)

F/Cl : reziproke scheinbare Räumung (min/mL)

k_e : Eliminationsratenkonstante (min)

t : Zeit von der Aufnahme bis zur Probenahme

Limitierung: geht von einer Einkompartiment-Pharmakokinetik aus, berücksichtigt nicht die wiederholte Einnahme von Dosen

AGNP-LEITLINIE: DOSISABHÄNGIGE REFERENZBEREICHE

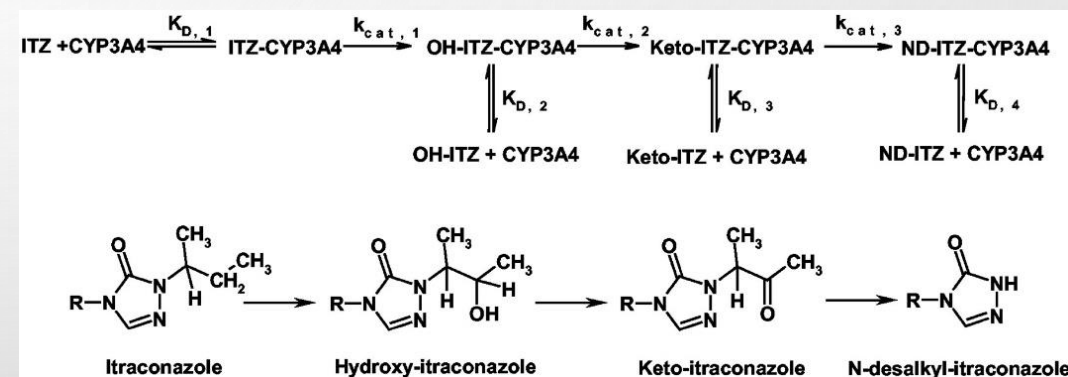
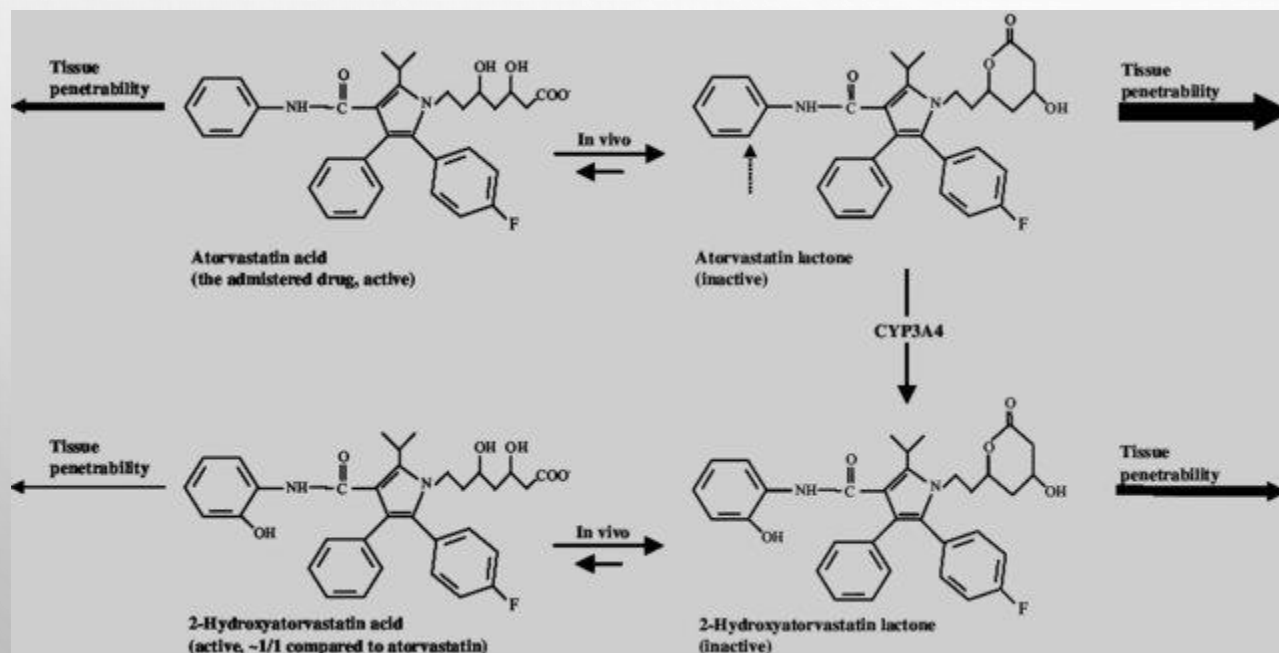
Definition

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	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]
Levomopromazine	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]

GLEICHZEITIGE MESSUNG VON ANTIPSYCHOTIKA UND IHREN PHARMAKOLOGISCH AKTIVEN METABOLITEN

- PHARMAKOLOGISCH AKTIVE METABOLITEN SIND HÄUFIG WICHTIG FÜR DIE KLINISCHE WIRKUNG EINES ARZNEIMITTELS
- AKTIVE METABOLITEN KÖNNEN SOGAR DIE KLINISCHEN AUSWIRKUNGEN DOMINIEREN
- MEHRERE HUNDERT MEDIKAMENTE WERDEN ZU AKTIVEN PRODUKTEN METABOLISIERT



Molden E. Heart Drug 2004;4:55.

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

GLEICHZEITIGE MESSUNG VON ANTIPSYCHOTIKA UND IHREN PHARMAKOLOGISCH AKTIVEN METABOLITEN

- DIE GLEICHZEITIGE MESSUNG DES ARZNEIMITTELS UND SEINES PHARMAKOLOGISCH AKTIVEN METABOLITEN WIRD EMPFOHLEN :
 - AMITRIPTYLINE + NORTRIPTYLINE (THERAPEUTISCHES SPEKTRUM, TS: 80-200 NG/ML)
 - BUPROPION + HYDROXYBUPROPION (TS: 850-1500 NG/ML, 550-1500 NG/ML BEI DER BEHANDLUNG VON SCHLAFSTÖRUNGEN)
 - CLOMIPRAMINE + N-DESMETHYLCLOMIPRAMINE (TS: 230-450 NG/ML)
 - DOXEPIN + N-DESMETHYLDOXEPIN (TS: 50-150 NG/ML)
 - FLUOXETINE + N-DESMETHYLFLUOXETINE (TS: 120-500 NG/ML)
 - IMIPRAMINE + DESIPRAMINE (TS: 175-300 NG/ML)
 - VENLAFAXINE + O-DESMETHYLVENLAFAXINE (TS: 100-400 NG/ML)
 - ARIPIRAZOLE + DEHYDROARIPIRAZOLE (TS: 150-500 NG/ML)
 - QUETIAPINE (TS: 100-500 NG/ML) + N-DESALKYLQUETIAPINE (TS: 100-250 NG/ML)

SIMULTANEOUS MEASUREMENT OF ANTIPSYCHOTICS AND THEIR PHARMACOLOGICALLY ACTIVE METABOLITES

- THE SIMULTANEOUS MEASUREMENT OF THE DRUG AND ITS PHARMACOLOGICALLY ACTIVE METABOLITE IS RECOMMENDED:
 - RISPERIDONE + 9-HYDROXYRISPERIDONE (TR: 20-60 NG/ML)
 - CLOBAZAM (TR: 30-300 NG/ML) + N-DESMETHYL CLOBAZAM (TR: 300-3000 NG/ML)
 - METHSUXIMIDE + N-DESMETHYL METHSUXIMIDE (TR: 10-40 NG/ML)
 - OXCARBAZEPINE + 10-HYDROXYCARBAZEPINE (TR: 10-35 NG/ML)
 - DIAZEPAM + N-DESMETHYLDIAZEPAM (TR: 100-2500 NG/ML)
 - BUSPIRONE + 6-HYDROXYBUSPIRONE + 1-(PYRIMIDINYL)-PIPERAZINE (TR: 1-4 NG/ML)
 - FLURAZEPAM (TR: 0-4 NG/ML 1-3 HOURS AFTER ADMINISTRATION) + N-1-DESALKYLFLURAZEPAM (TR: 10-22 NG/ML 1-3 HOURS AFTER ADMINISTRATION, 75-165 NG/ML 10 HOURS AFTER ADMINISTRATION)
 - MEDAZEPAM + DESMETHYLMEDAZEPAM + TEMAZEPAM + OXAZEPAM (TR: 200-2500 NG/ML)
 - DISULFIRAM (TR: 50-400 NG/ML) + DIETHYLTHIOMETHYL-CARBAMATE-METHYLESTER (TR: 270-10 NG/ML)

AGNP-Leitlinie: C/D-Verhältnis

- C: TALSPIEGEL-KONZENTRATION
- D: DOSIS
- HOHES C/D-VERHÄLTNIS: LANGSAMER STOFFWECHSEL
- NIEDRIGES C/D-VERHÄLTNIS: SCHNELLER STOFFWECHSEL
- C/D-VERHÄLTNISSE KÖNNEN WEITERE INFORMATIONEN ÜBER DEN PATIENTEN ODER DAS MEDIKAMENT PK LIEFERN, WENN DIE BEWERTUNG AUF POP PK ODER AUF EINER LÄNGSSCHNITTMONITORING BERUHT
- KANN EIN INSTRUMENT ZUR IDENTIFIZIERUNG VON ARZNEIMITTELINTERAKTIONEN SEIN

AGNP-Leitlinie

Verhältnis von Metaboliten zu elterlicher Verbindung, MPR

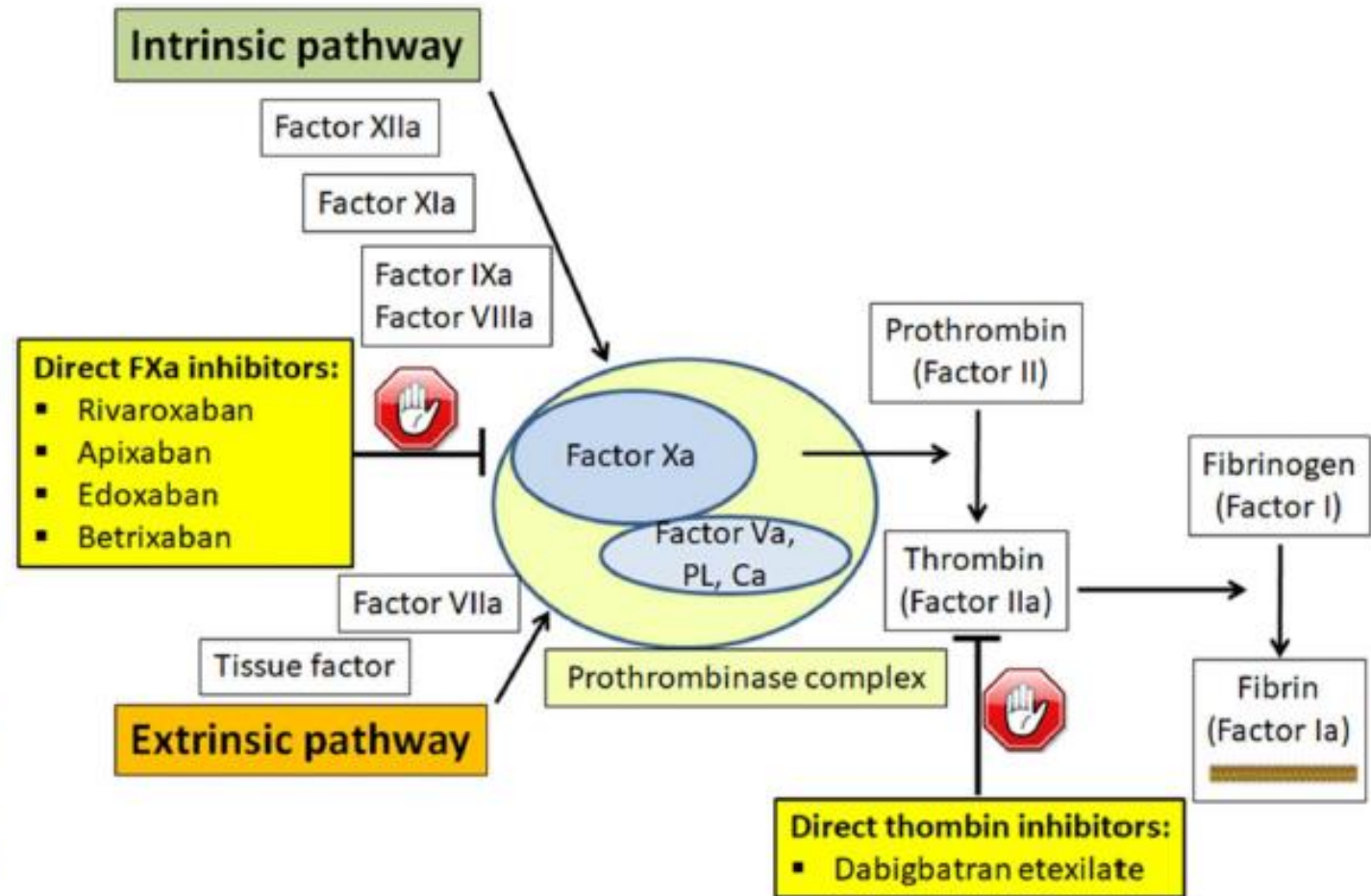
Medikament	Aktiver Metabolit	MPR
Aripiprazole	Dehydro-Aripiprazole	0.3-0.5
Escitalopram	N-Desmethyl-Escitalopram	0.3-1.0
Fluvoxamin	Fluvoxamin-Säure	0-1.2
Clozapin	N-Desmethyl-Clozapine	0.45-0.79
Quetiapine	N-Desalkyl-Quetiapine	0.54-3.10
Mianserine	N-Desmethyl-Mianserine	0.5-0.8
Mirtazapine	N-Desmethyl Mirtazapine	0.5-1.2
Olanzapine	N-Desmethyl-Olanzapine	0.1-0.3
Sertraline	N-Desmethyl-Sertraline	1.7-3.4
Risperidone	Paliperidone	3.6-22.7
Venlafaxin	O-Desmethyl-Venlafaxin	2.7-7.7

LABORUNTERSUCHUNGEN VON ANTIPSYCHOTIKA

- PROBE: SERUM (NATIVBLUT) ODER PLASMA (ANTIKOAGULANS: EDTA)
- METHODE: FLÜSSIGCHROMATOGRAPHIE-TANDEM-MASSENSPEKTROMETER

Per os verabreichte, direkt wirkende Antikoagulanzen

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 etexilate blocks thrombin and consequently fibrin formation.



Per os verabreichte, direkt wirkende Antikoagulanzen: pharmakodynamische und pharmakokinetische Eigenschaften

Eigenschaften	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
Zielprotein	Faktor Xa	Faktor IIa	Faktor Xa	Faktor Xa
Dosierungsregime	b.i.d.	b.i.d.	q.d.	q.d.
Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration	3-4 Stunden	1.5-3 Stunden	1-2 Stunden	2-4 Stunden
Halbwertszeit der Eliminierung	10-14 Stunden	12-14 Stunden	9-11 Stunden	5-9 Stunden
Bioverfügbarkeit	50%	3-7%	60%	80-100%
Proteinbindung	85%	35%	40-60%	90-95%
Nieren eliminierte Fraktion	25%	80%	50%	40%
Interaktionen während des Stoffwechsels	CYP3A4, p-Glykoprotein	P-Glykoprotein	P-Glykoprotein	CYP3A4, p-Glykoprotein

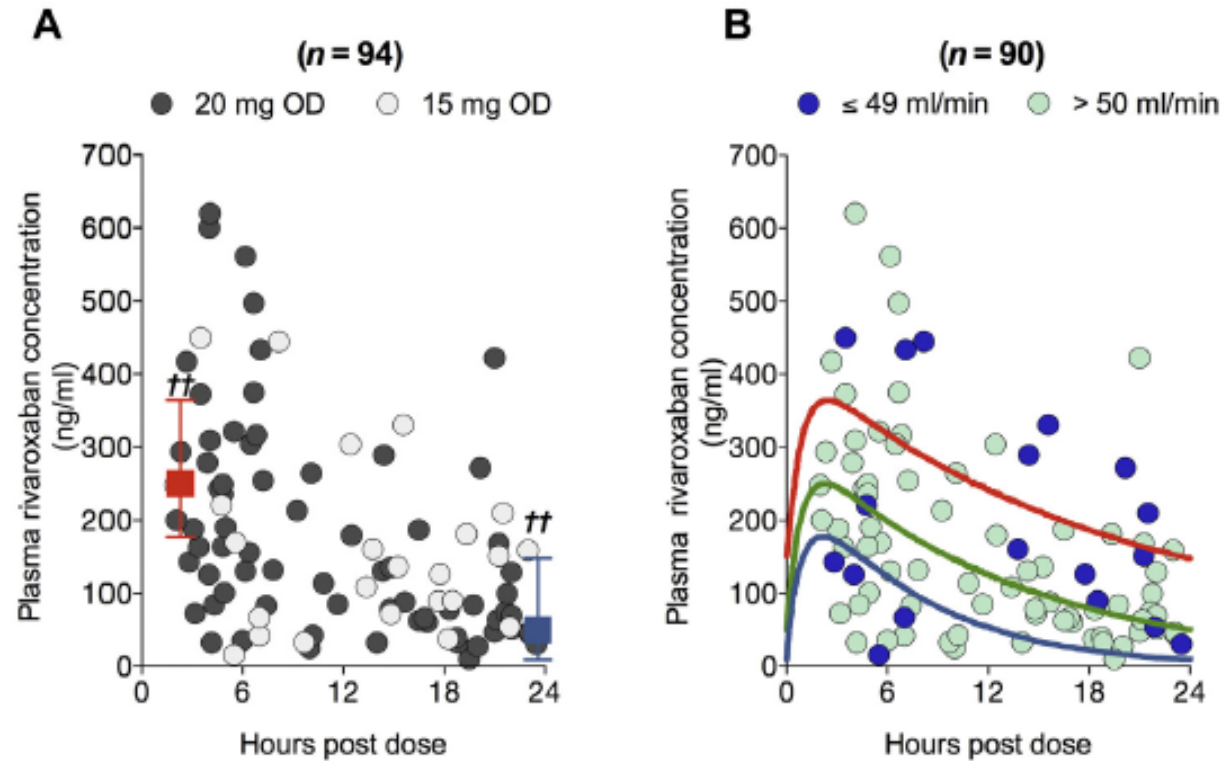


Figure 2. Observed plasma rivaroxaban concentration in relation to (A) dose and criteria required for appropriate dosing, (B) estimated creatinine clearance, superimposed onto clinical trial pharmacokinetic population data for patients with atrial fibrillation (AF) (See Methods section). Estimated creatinine 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.

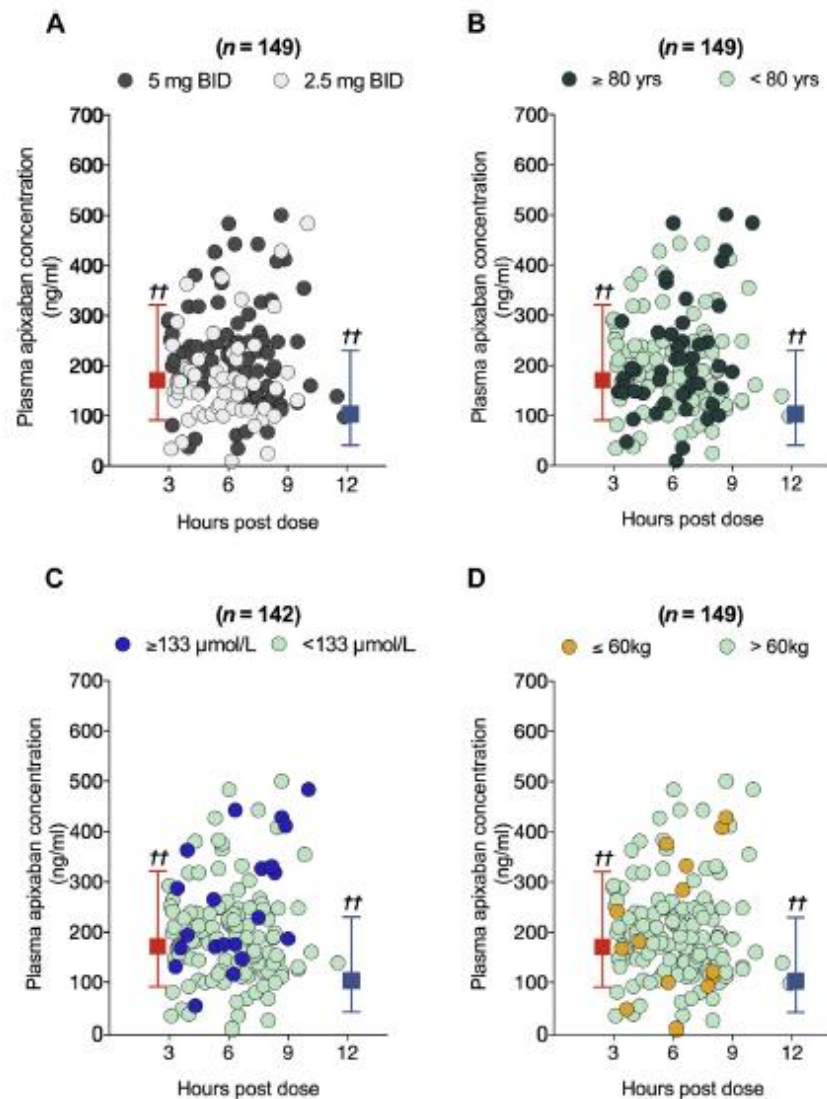


Figure 3. (A) Observed plasma apixaban concentration in relation to dose, and criteria required for appropriate dosing: (B) age, (C) serum creatinine, and (D) weight. Measured concentration compared with predicted maximum (C_{max}) and minimum (C_{min}) plasma concentrations values for 5-mg, twice-daily 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.

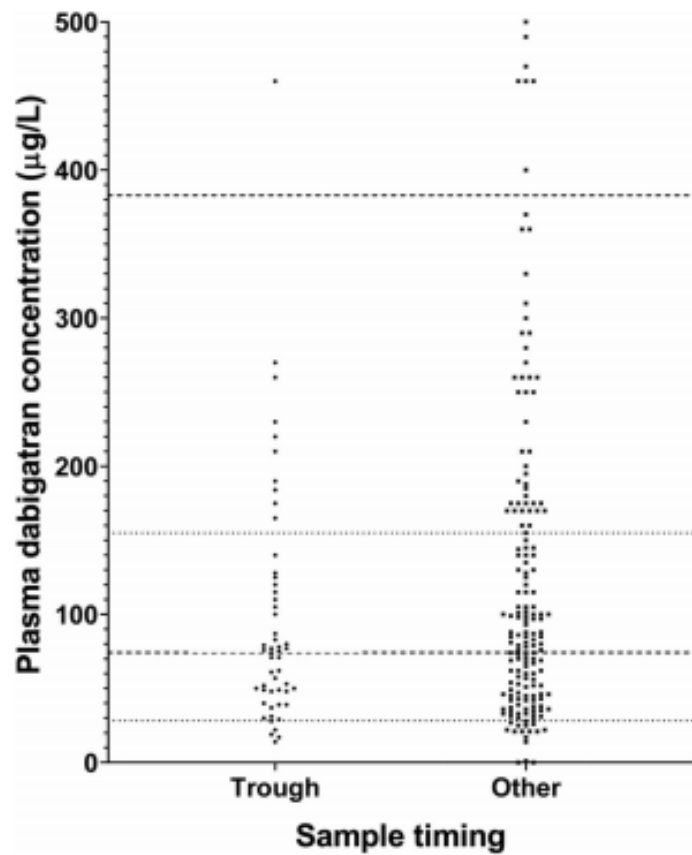
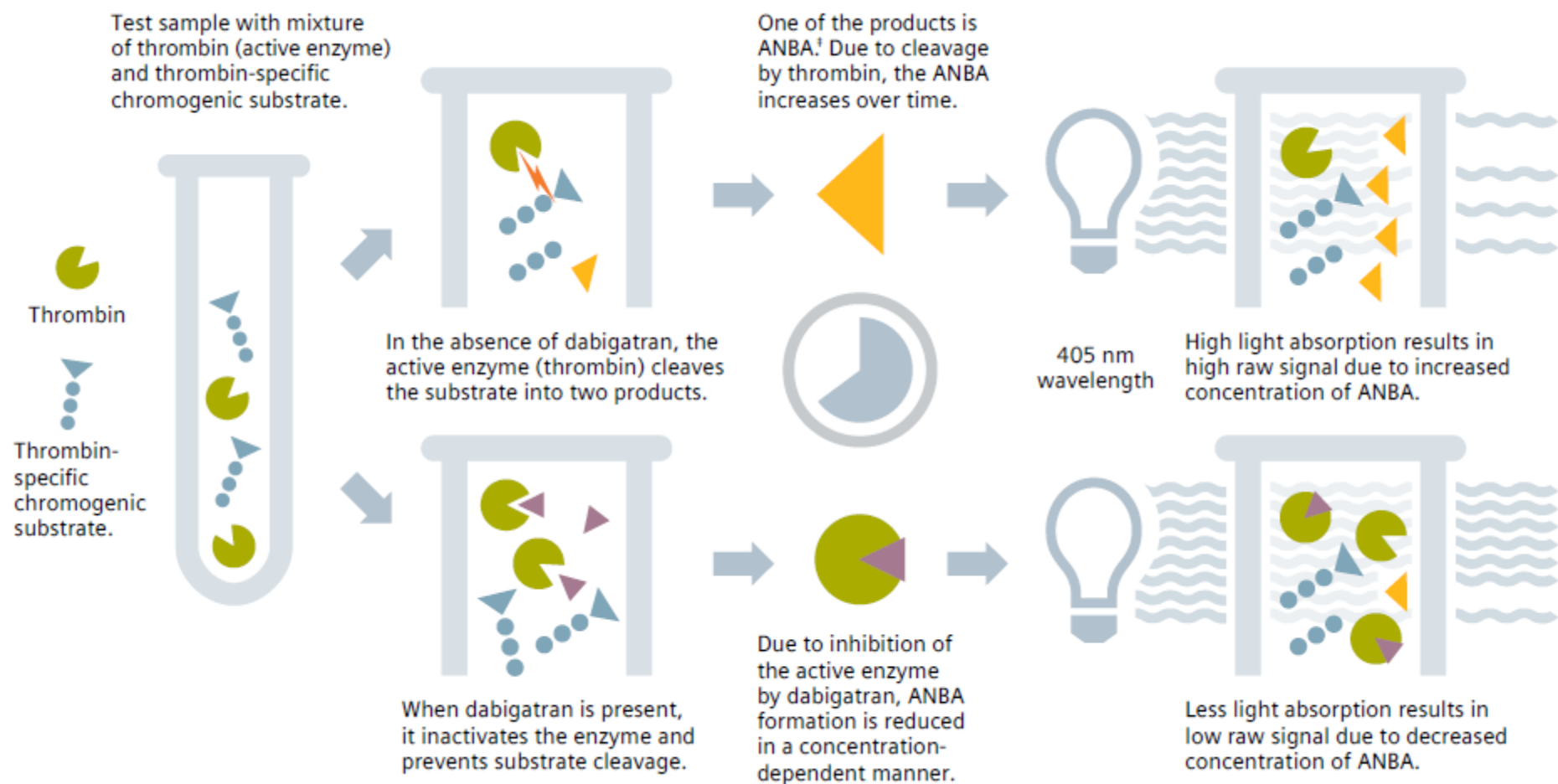


FIGURE 1. Scatter plot of dabigatran concentrations stratified into (A) “trough” with administration of last dose recorded in the in-patient electronic chart as >10 hours before the sample, and (B) “Other,” comprising all other samples, such as those where the last dose was received in the community, 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).

LABORTESTS VON DIREKT WIRKENDEN ANTIKOAGULANTIEN

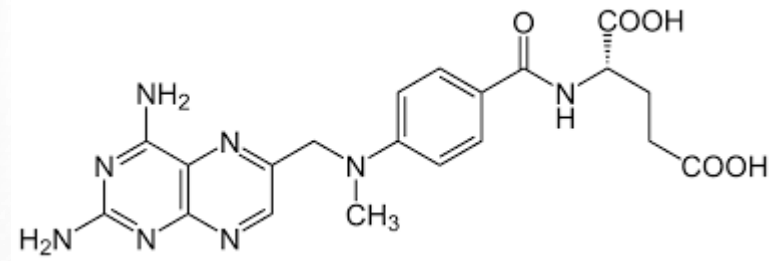
- PROBE: SERUM (NATIVBLUT) ODER PLASMA (ANTIKOAGULANS: EDTA)
- DIE APIXABAN- UND RIVAROXABAN-KONZENTRATIONEN IM SERUM SIND TIPISCH UM 15-20 % BZW. 35-40 % HÖHER ALS DIE CITRAT-PLASMAKONZENTRATIONEN.
- DIE APIXABAN- UND RIVAROXABAN-KONZENTRATIONEN IM SERUM SIND TIPISCH UM 5 % BZW. 15 % HÖHER ALS DIE EDTA-PLASMAKONZENTRATIONEN.
- ANALYSEMETHODEN: FLÜSSIGCHROMATOGRAPHIE-TANDEM-MASSENSPEKTROMETRIE, AKTIVITÄTSTESTS

Aakeroy R et al. Ther Drug Monit 2022;44:578.



METHOTREXATE

- „S-PHASEN-SPEZIFISCHES" ZYTOTOXISCHES AGENS
- HEMMT ENZYME DES FOLSÄUREZYKLUS
- NIEDRIG DOSIERTE THERAPIE: <50 MG/M² (HARNBLASE, BRUSTKREBS, DESMOIDE TUMORE, LGL-LEUKÄMIE, ALLE, AKUTE PROMYELOZYTENLEUKÄMIE, MYCOSIS FUNGOIDES, IMMUNVERMITTELTE ERKRANKUNGEN)
- THERAPIE IN MITTLERER DOSIS: 50-500 MG/M² (BÖSARTIGE TROPHOBLASTENERKRANKUNG IM SCHWANGERSCHAFT)
- HOCHDOSISTHERAPIE (HDMTX): >500 MG/M² (ZNS-PROPHYLAXE BEI LEUKÄMIE UND HOCHRISIKO-LYMPHOMEN, LEPTOMENINGEALE METASTASEN, ZNS-LYMPHOME, OSTEOSARKOME)



METHOTREXAT: NACHTEILIGE AUSWIRKUNGEN

- **LEBERINSUFFIZIENZ**
- **NIERENINSUFFIZIENZ**
- **HÄMATOLOGISCHE TOXIZITÄT**
- **LUNGENINSUFFIZIENZ**
- **NEUROTOXIZITÄT (ENZEPHALOPATHIE)**
- **HAUTKRANKHEITEN**

METHOTREXAT: LEUCOVORIN-RETTUNG

- FOLINSÄURE (5-FORMYLTETRAHYDROFOLSÄURE) - L-LEUCOVORIN (LEVOLEUCOVORIN) IST DIE AKTIVE FORM
- LEUCOVORIN-PRÄPARATE: TABLETTE (5-25 MG), INJEKTION (50-500 MG)
- INDIKATIONEN: METHOTREXAT-ÜBERDOSIERUNG UND HDMTX-THERAPIE
- TÄGLICHE ÜBERWACHUNG DER METHOTREXAT-KONZENTRATION IST ERFORDERLICH:
 - NORMALE MTX-ELIMINIERUNG: $<10 \text{ MCMOL/L}$ UM 24 H, $<1 \text{ MCMOL/L}$ UM 48 H, $<0.2 \text{ MCMOL/L}$ UM 72 H
 - VERZÖGERTE SPÄTE MTX-ELIMINIERUNG: $>0.2 \text{ MCMOL/L}$ UM 72 S, $>0.05 \text{ MCMOL/L}$ UM 96 S
 - VERZÖGERTE FRÜHE MTX-ELIMINIERUNG: $>50 \text{ MCMOL/L}$ UM 24 S, $>30 \text{ MCMOL/L}$ UM 36 S, $> 5 \text{ MCMOL/L}$ UM 48 S, OR $>100\%$ SERUM-KREATININ-ERHÖHUNG UM 24 S IM VERGLEICH ZUM AUSGANGSWERT

METHOTREXATE MONITORING

- HOMOGENER ENZYM-IMMUNOASSAY (CE-IVD-REAGENZIEN, AUTOMATISIERTE PLATTFORM)
- FLÜSSIGCHROMATOGRAPHIE-TANDEM-MASSENSPEKTROMETRIE (IM LABOR ENTWICKELTE TESTS)
- TESTPROBE: SERUM (NATIVBLUT)

BUSULFAN

- CHRONISCHE MYELOISCHE LEUKÄMIE, ZNS-TUMORE, AUTOLOGE ODER ALLOGENE HÄMATOPOETISCHE STAMMZELLTRANSPLANTATION
- PÄDIATRIE: KONDITIONIERUNG BEI HÄMATOPOETISCHER STAMMZELLTRANSPLANTATION
- WIRKUNGSMECHANISMUS: ALKYLIERUNGSMITTEL, MYELOSUPPRESSIVE UND IMMUNSUPPRESSIVE WIRKUNGEN
- FORMULIERUNG: IV. INFUSION
- KOMBINATION MIT FLUDARABIN (NUR ERWACHSENE)

BUSULFAN

- SUBTHERAPEUTISCHE DOSEN FÜHREN ZU TRANSPLANTATABSTOßUNG UND RÜCKFÄLLEN
- NACHTEILIGE AUSWIRKUNGEN:
 - VENENVERSCHLUßKRANKHEIT (C_{MAX} KORRELIERT MIT DEM RISIKO)
 - INFESTIONEN (40% DER ERWACHSENEN, FEBRILE NEUTROPENIE BEI 90% DER PÄDIATRISCHEN PATIENTEN)
 - LEBERINSUFFIZIENZ
- TESTMETHODE: FLÜSSIGCHROMATOGRAPHIE-TANDEM-MASSENSPEKTROMETRIE

AUC berechnet auf Basis der nach der 1.
Dosis erhaltenen Konzentrationen

Mit Bayes'scher Modellierung
berechnete Steady-State-AUC

Steady-State-AUC berechnet mit Bayes'scher
Modellierung und individualisierten
Behandlungszielen

Philippe M et al. Bone Marrow
Transplant 2016;51:72.

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 ($P < 0.001$).		

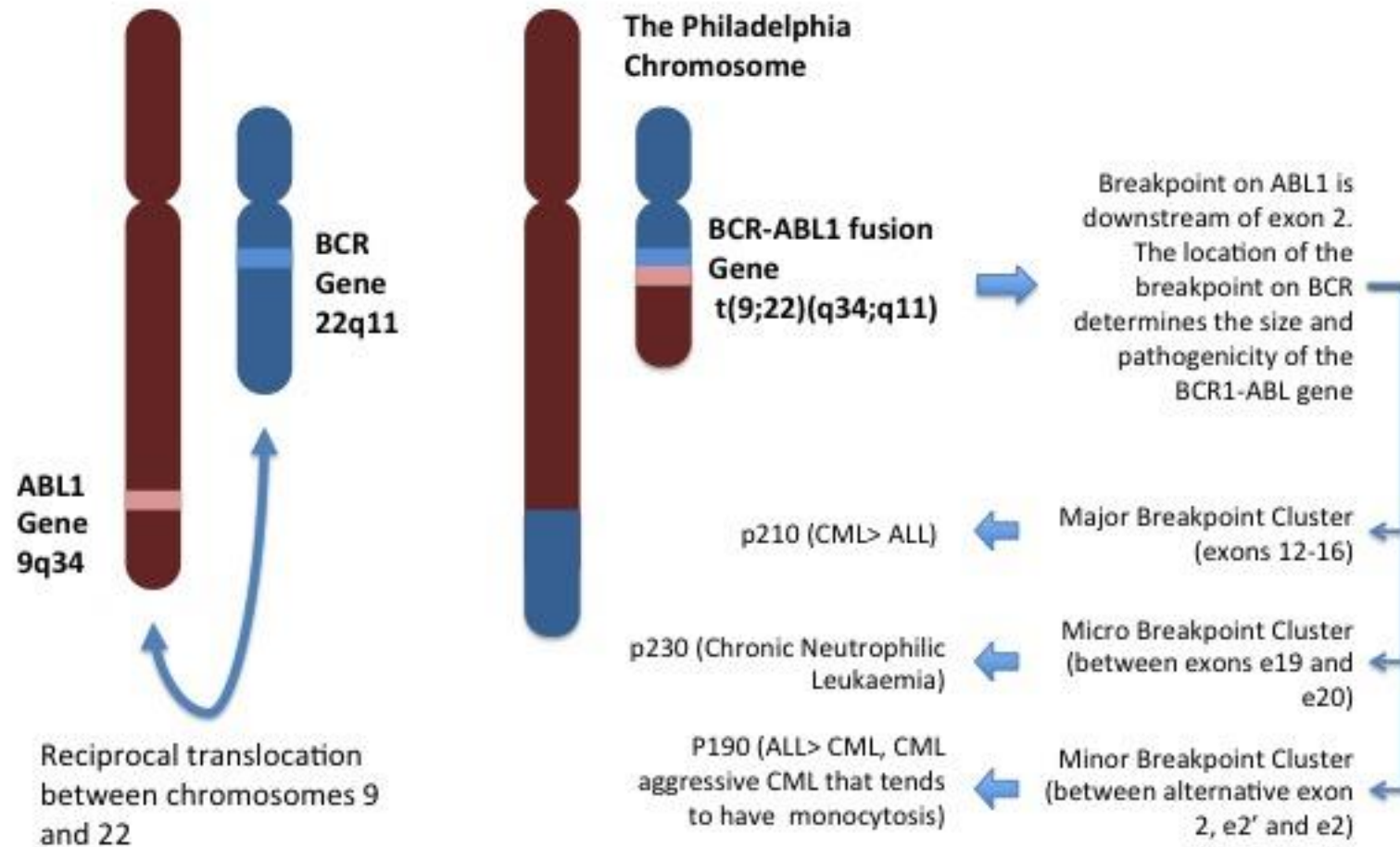
5-FLUORURACIL

- PRODRUG VON 5-FLUORDESOXYURIDINMONOPHOSPHAT (ANTIMETABOLIT)
- INDIKATIONEN: GASTROINTESTINALE TUMORE, FORTGESCHRITTENE KOPF-HALS-TUMORE, BRUSTKREBS
- FORMULIERUNGEN: INTRAVENÖSE INFUSION, TOPISCHE ANWENDUNG
- SÄTTIGBARER FIRST-PASS-EFFEKT (DIHYDROPIRIMYDIN-DEHYDROGENASE)
- KNOCHENMARKSTOXIZITÄT
- AUC: 20-30 MG*H/L
- TESTPROBE: SERUM (NATIVBLUT)
- TESTMETHODE: FLÜSSIGCHROMATOGRAPHIE-TANDEM-MASSENSPEKTROMETRIE

TAMOXIFEN

- ÖSTROGENREZEPTOR(ER)-ANTAGONIST DER BRUST, ÖSTROGENREZEPTOR-AGONIST DER GEBÄRMUTTER
- EHER EIN PRODRUG MIT AKTIVEN FORMEN WIE 4-HYDROXYTAMOXIFEN UND N-DESMETHYL-4-HYDROXYTAMOXIFEN (ENDOXIFEN), DIE DEN GRÖßTEN TEIL DER KLINISCHEN WIRKUNG AUSÜBEN
- KOMPLEXER STOFFWECHSEL (CYP2D6, CYP3A4)
- INDIKATION: ER-POSITIVER BRUSTKREBS
- TDM: ENDOXIFEN, TALSPIEGEL-ZIEL >6 NG/ML
- TESTPROBE: SERUM, PLASMA
- TESTMETHODE: FLÜSSIGCHROMATOGRAPHIE-TANDEM-MASSENSPEKTROMETRIE

Molecular Biology of Chronic Myeloid Leukaemia



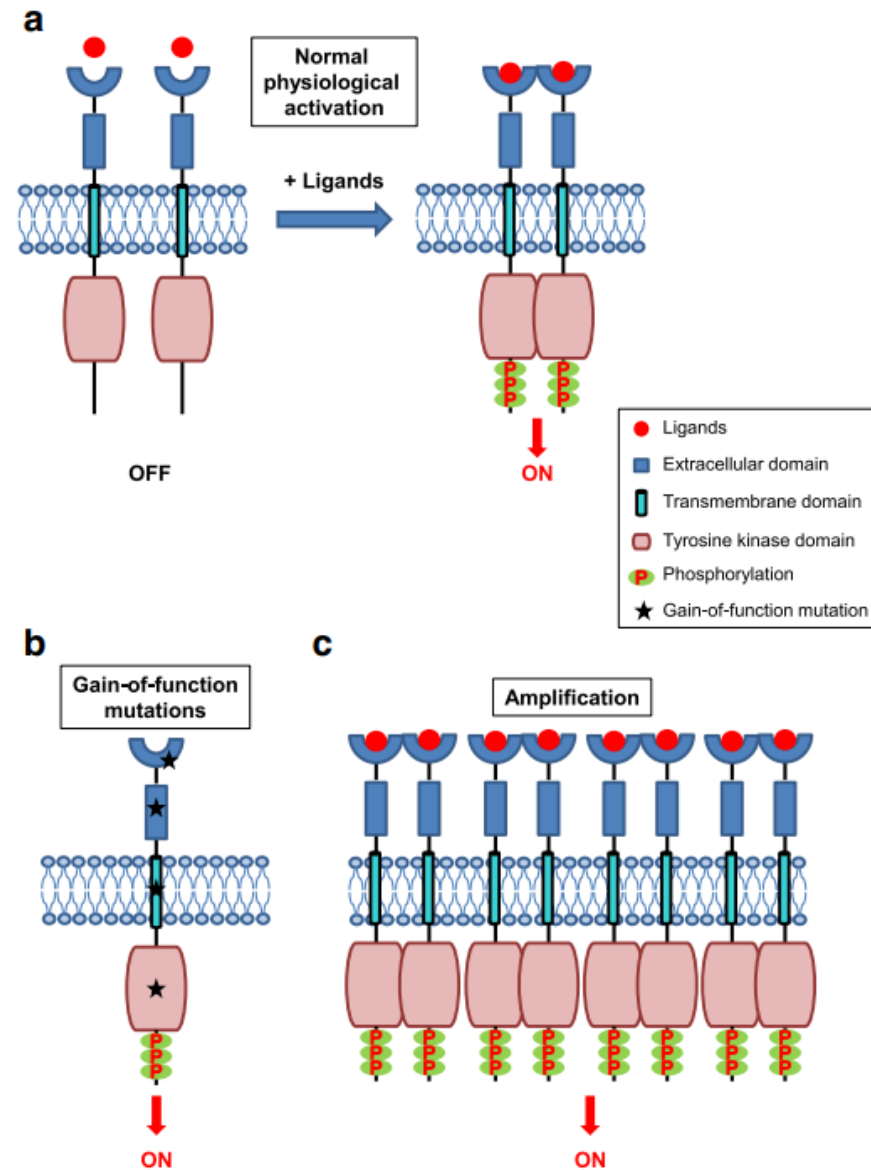
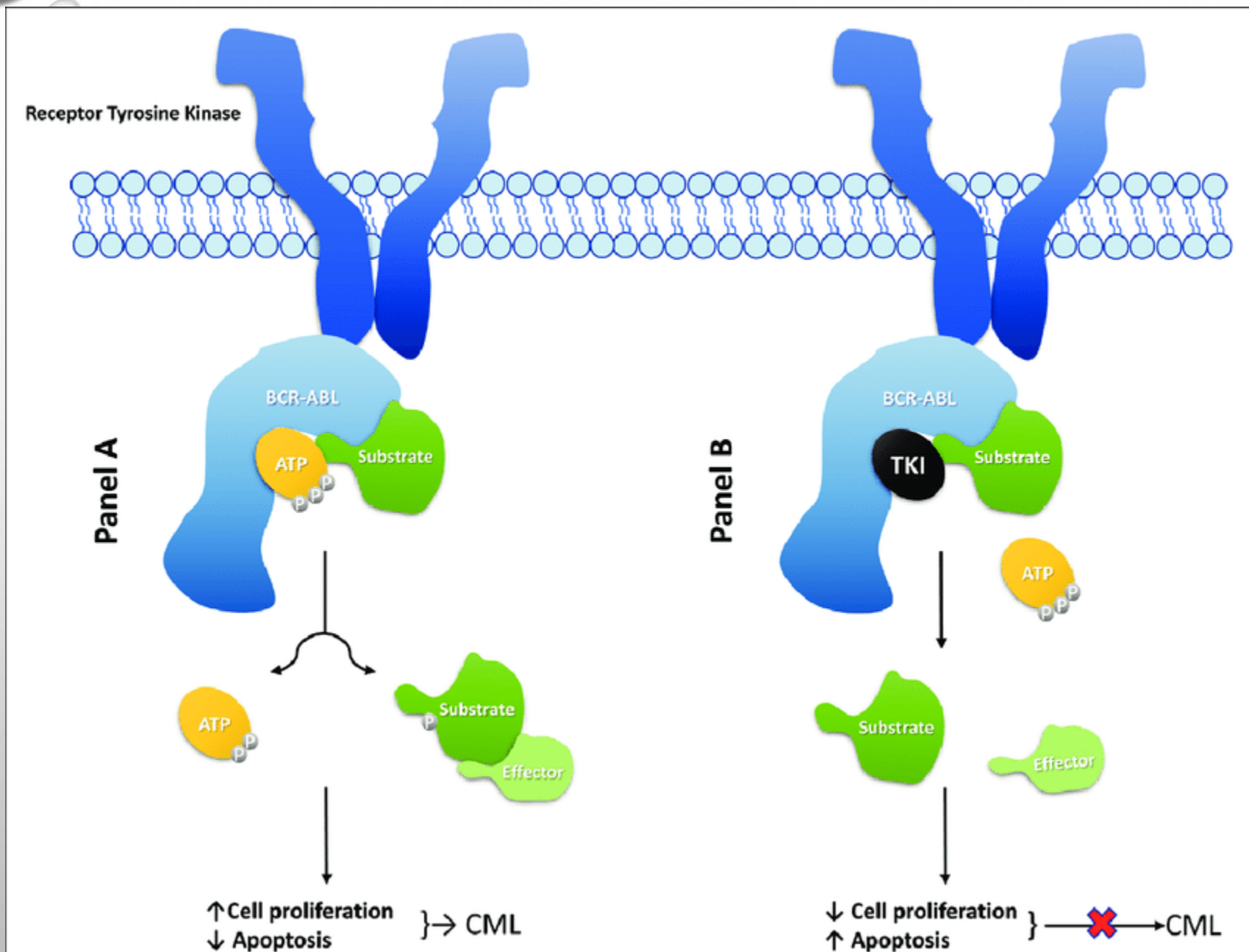


Fig. 1 Mechanisms of physiological and oncogenic RTK activation. **a** Schematic representation of RTK activation in normal physiology. RTKs are activated through formation of inter-molecular dimerization in the presence of ligands, resulting in kinase activation and phosphorylation of the receptor C-terminal 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

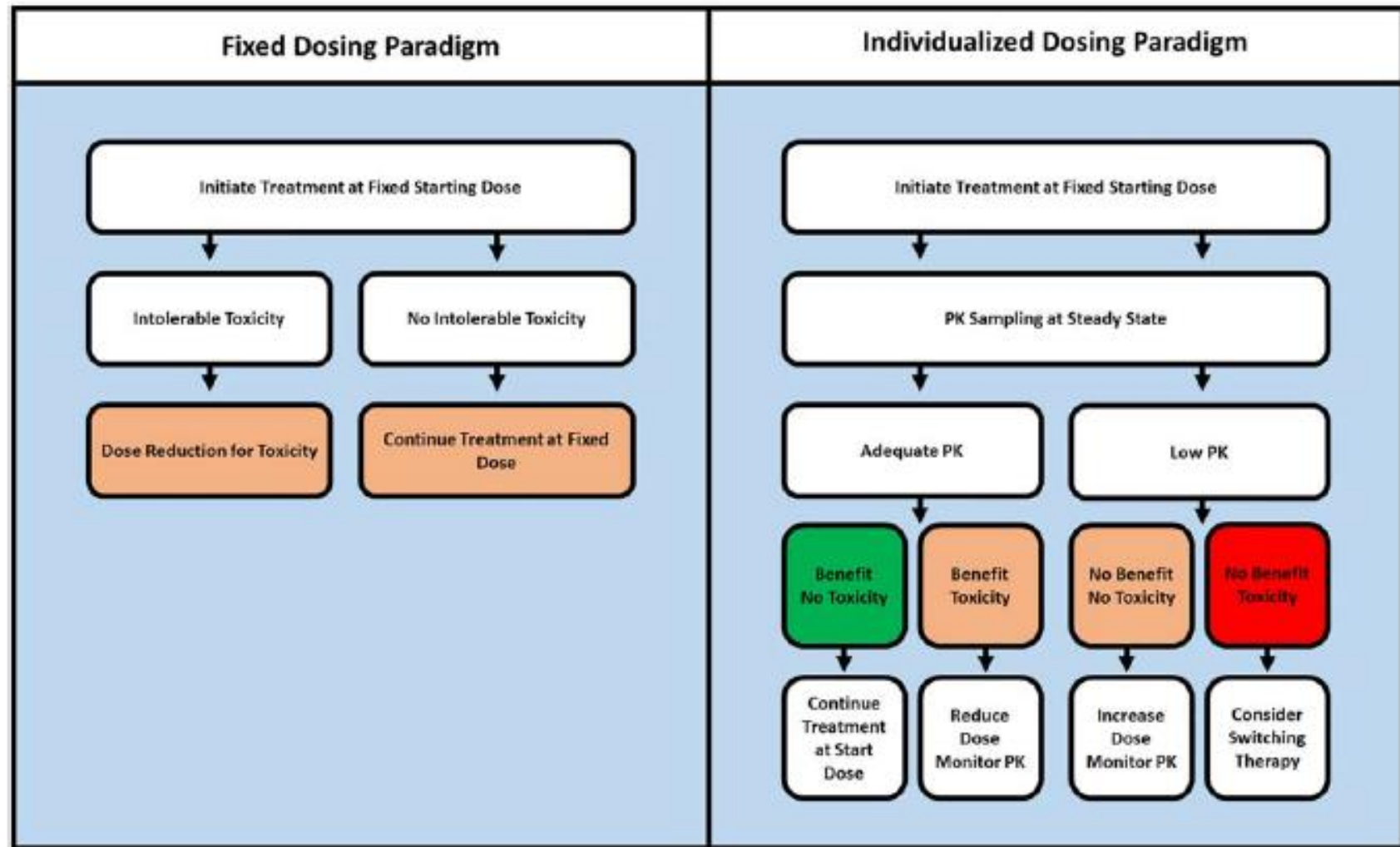
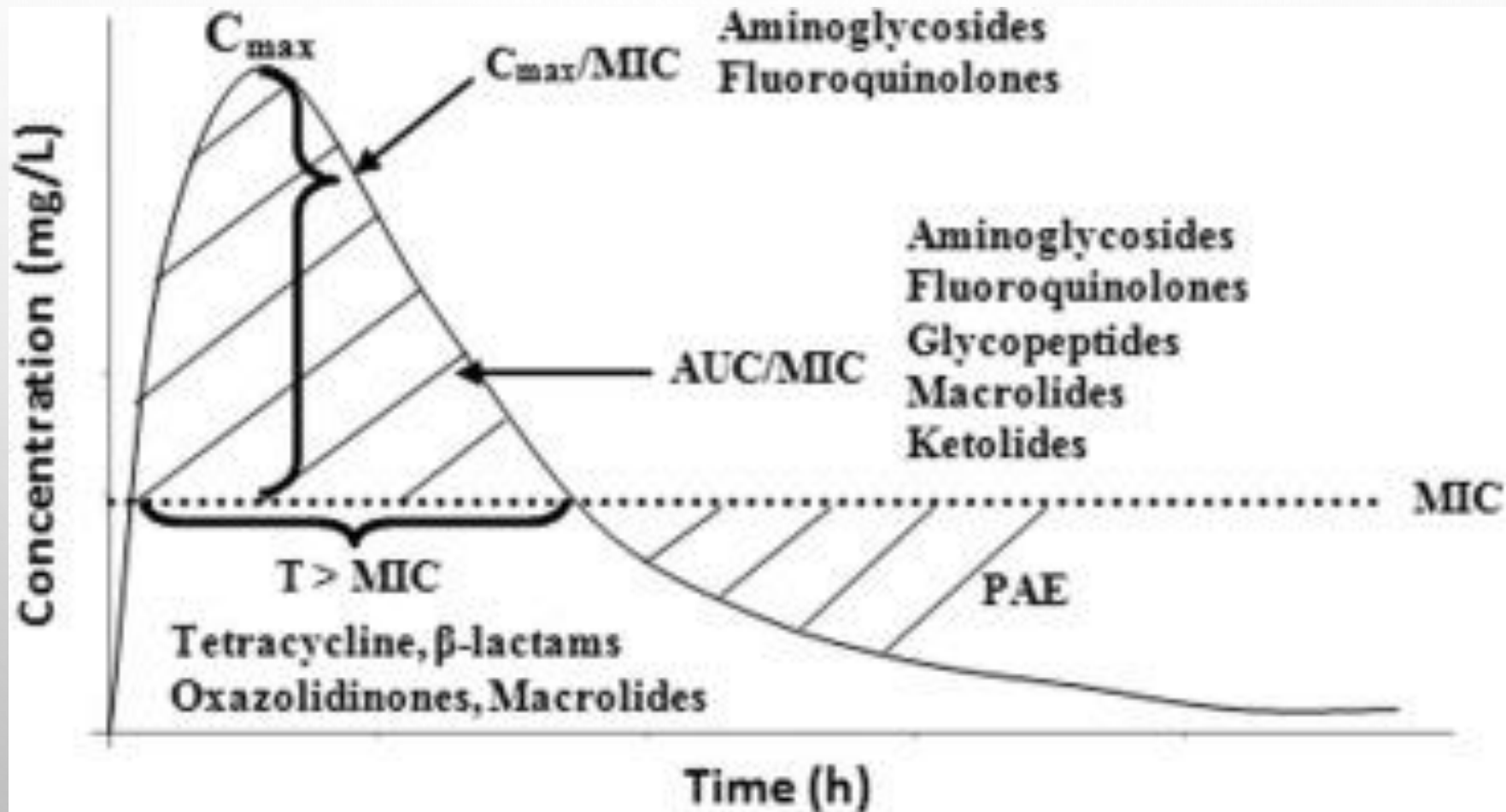


Figure 1 Current fixed dosing paradigm (left) vs. the proposed individualized or TDM dosing algorithm (right).

VERTEILUNG VON PER OS VERABREICHTEN NIEDERMOLEKULAREN KREBSMEDIKAMENTEN MIT SPEZIFISCHEN PROTEINTARGETS IN DIE PERIPHEREN FLÜSSIGKEITSRÄUME

- SCHLECHTE DURCHDRINGUNG DER BLUT-HIRN-SCHRANKE
- NIEDRIGE KONZENTRATIONEN IM SPEICHEL WERDEN ERREICHT
- AKKUMULATION IN PLEURAFLÜSSIGKEIT, ASZITESFLÜSSIGKEIT
- WIRD ÜBER DIE MUTTERMILCH AUSGESCHIEDEN
- DURCHDRINGUNG DER BLUT-HODEN-SCHRANKE

THERAPEUTISCHE MONITORING VON ANTIBIOTIKA



GRUNDLAGEN: MINIMAL INHIBITORY CONCENTRATION

- MINIMAL INHIBITORY CONCENTRATION (MIC): DIE NIEDRIGSTE KONZENTRATION EINES ANTIBIOTIKUMS, DIE DAS WACHSTUM EINES ISOLIERTEN MIKROORGANISMENSTAMMS SICHTBAR HEMMT
- EUCAST MIC: VOM EUROPÄISCHEN AUSSCHUSS FÜR ANTIMIKROBIELLE EMPFINDLICHKEITSPRÜFUNGEN VERÖFFENTLICHTE MIKROWERTE
- MIC-WERTE WERDEN ALS EINE REIHE VON 2N-KONZENTRATIONEN BESTIMMT
- MIC WIRD IN VITRO BESTIMMT UND EIGNET SICH DAHER IN ERSTER LINIE ZUR ERMITTLUNG VON ANTIBIOTIKARESISTENZEN

MIC-Bestimmung mit E-Test: <https://www.youtube.com/watch?v=ATBoj5jWJhg>

Anfälligkeit von *Pseudomonas aeruginosa* gegenüber verschiedenen Antibiotika(2022)

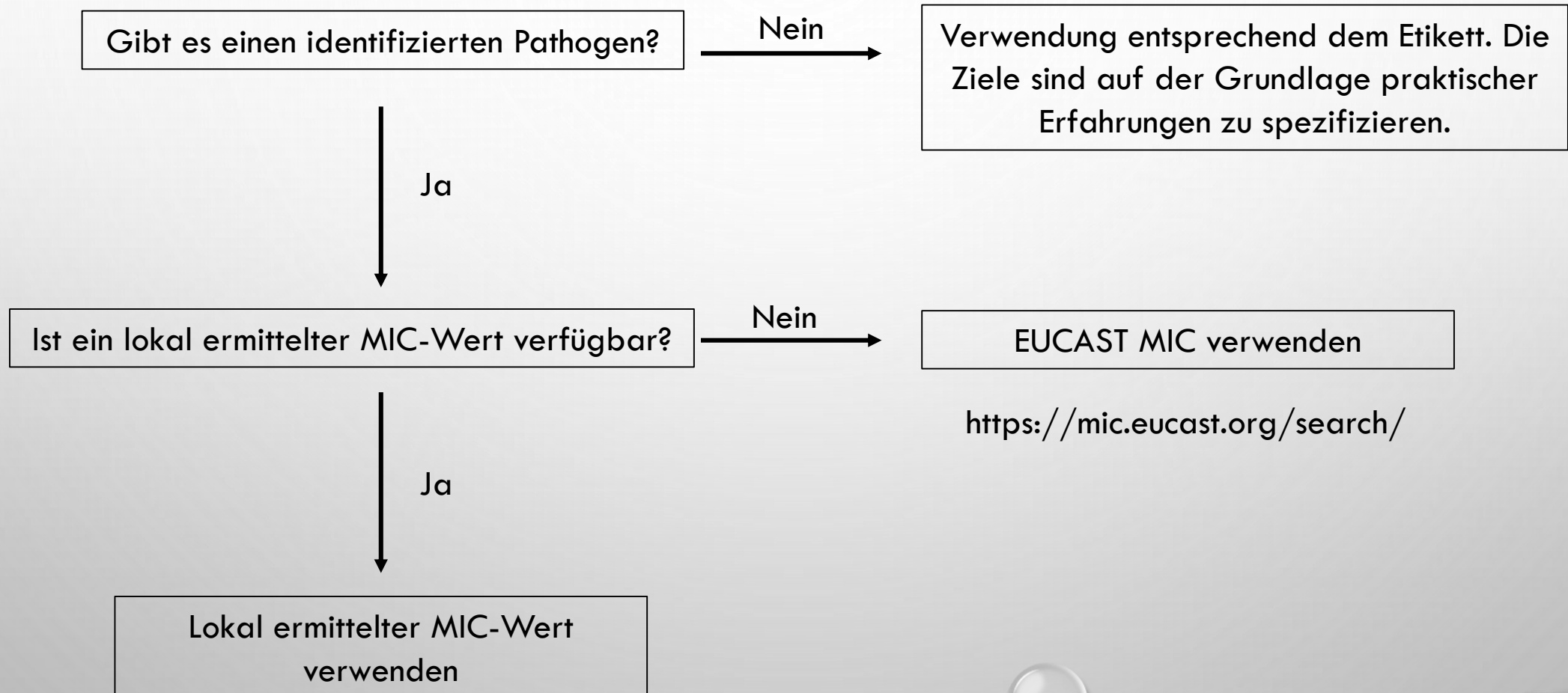


MIC EUCAST

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

ALGORITHMUS DER MIC-BESTIMMUNG



PHARMAKOKINETISCH-PHARMAKODYNAMISCHE (PK/PD) INDIZES

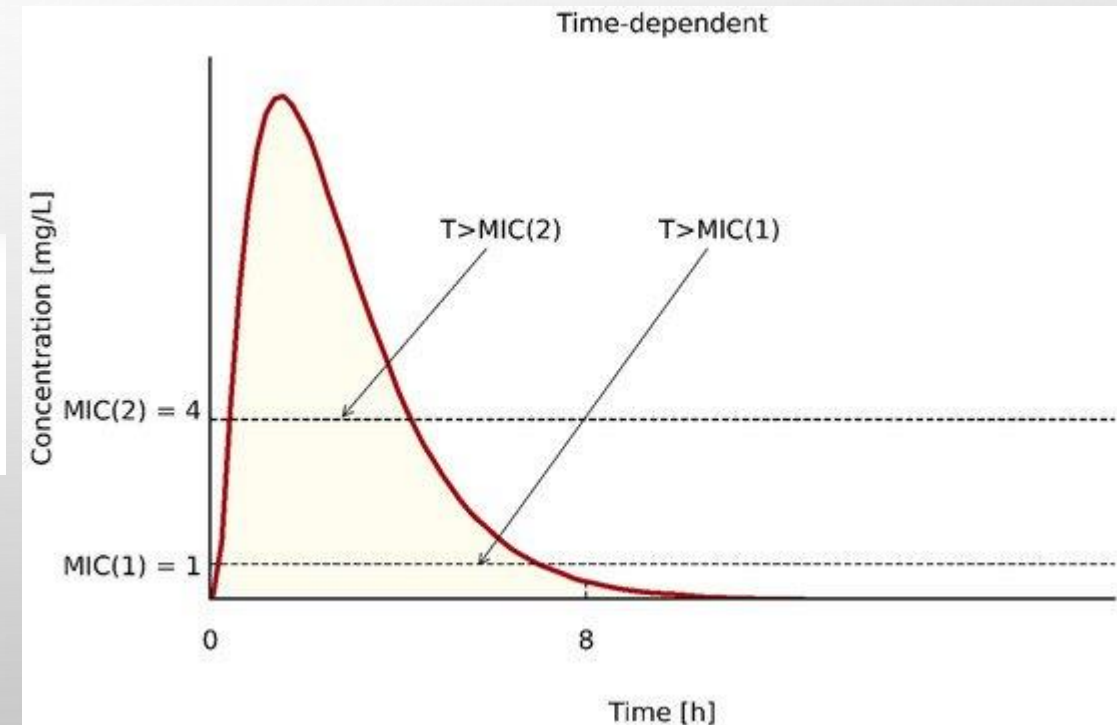
- ZEITABHÄNGIGE WIRKSAMKEIT: $T > MIC$
- SPITZENKONZENTRATIONSABHÄNGIGE WIRKSAMKEIT: C_{MAX}/MIC
- EXPOSITIONSABHÄNGIGE WIRKSAMKEIT: AUC_{0-24}/MIC
- ES MÜSSEN ZIELVORGABEN FÜR DIE BEWERTUNG DER WIRKSAMKEIT DER BEHANDLUNG FESTGELEGT WERDEN
- VANCOMYCIN-TALSPIEGEL $> 15 \text{ MG/L}$: ERHÖHTES RISIKO DER NEPHROTOXIZITÄT
- AMINOGLYKOSID-TALSPIEGEL 2 MG/L : ERHÖHTES RISIKO VON NEPHRO- UND OTOTOXIZITÄT
- DILEMMA: EINE ERHÖHTE ARZNEIMITTELEXPOSITION KANN SOWOHL DIE URSACHE ALS AUCH DIE FOLGE EINER EINGESCHRÄNKTEN NIERENFUNKTION SEIN

ZEITABHÄNGIGE (T>MIC) ANTIBIOTIKA

- ZIEL: DIE ARZNEIMITTELKONZENTRATION FÜR EINEN BRUCHTEIL DES DOSIERUNGSINTERVALLS ÜBER DEM ZIELWERT ZU HALTEN
- BETA-LACTAME (PENICILLINE, CARBAPENEME)

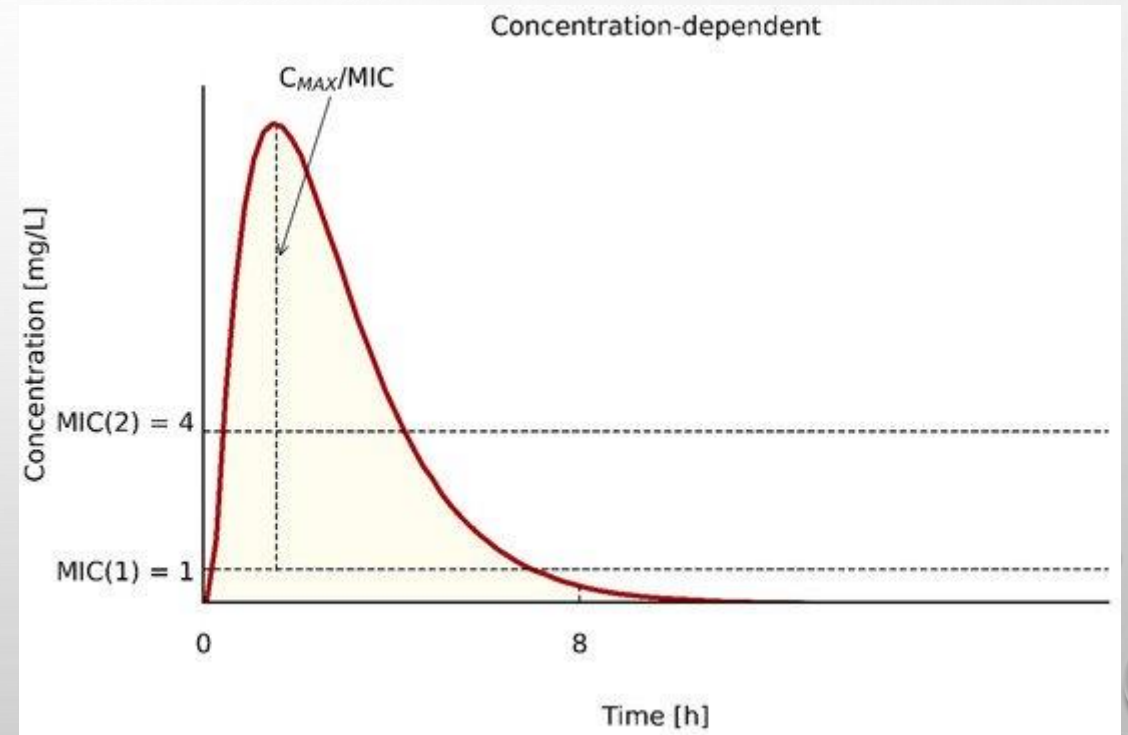
$$\%T_{C>MIC} = \ln \left[\frac{\text{Dose}}{V_d \times MIC} \right] \times \left[\frac{t_{1/2}}{0.693} \right] \times \left[\frac{100}{DI} \right] \quad (1)$$

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).



SPITZENKONZENTRATIONSABHÄNGIGKEIT (C_{MAX}/MIC) ANTIBIOTICS

- ZIEL: ERREICHEN EINES DEFINIERTEN VERHÄLTNISSSES VON SPITZENKONZENTRATION UND MIC
- AMINOGLYCOSIDEN, FLUORQUINOLONEN

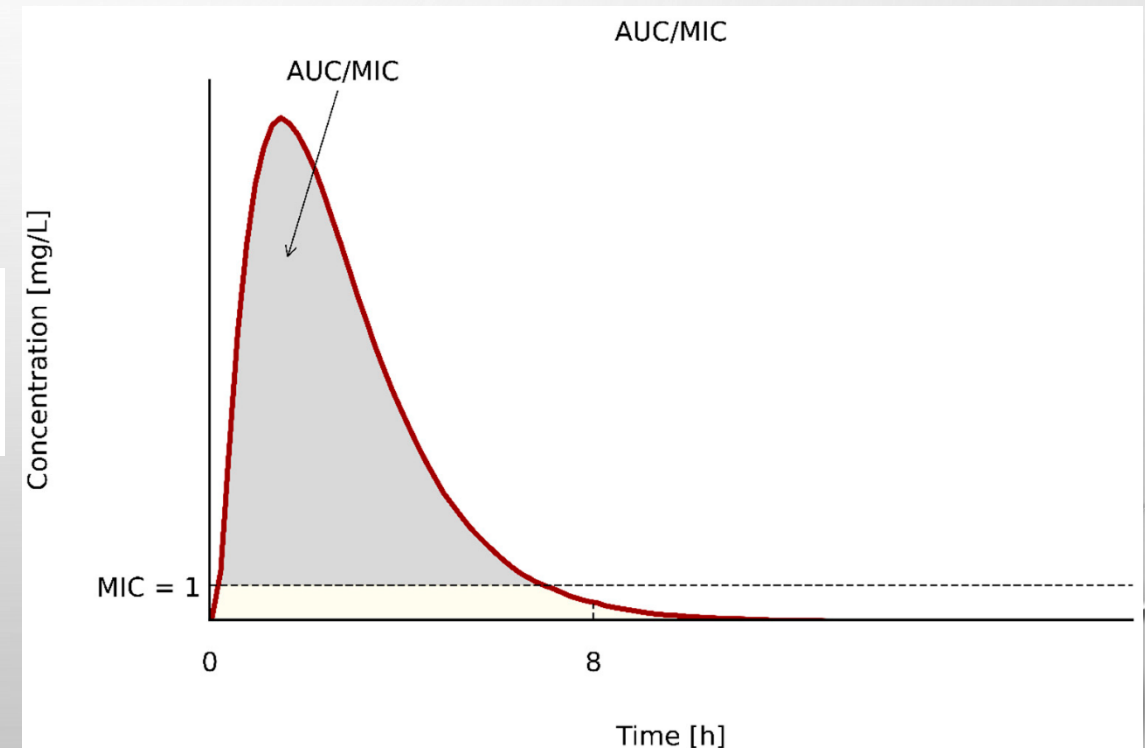


AUC-ABHÄNGIG (AUC/MIC) ANTIBIOTICS

- ZIEL: ERREICHEN VON KONZENTRATIONEN, DIE EINEM BESTIMMTEN VERHÄLTNIS ZWISCHEN DER FLÄCHE UNTER DER KONZENTRATIONS-ZEIT-KURVE UND MIC ODER IHREM VIELFACHEN ENTSPRECHEN
- GLYKOPEPTIDE, LINEZOLID

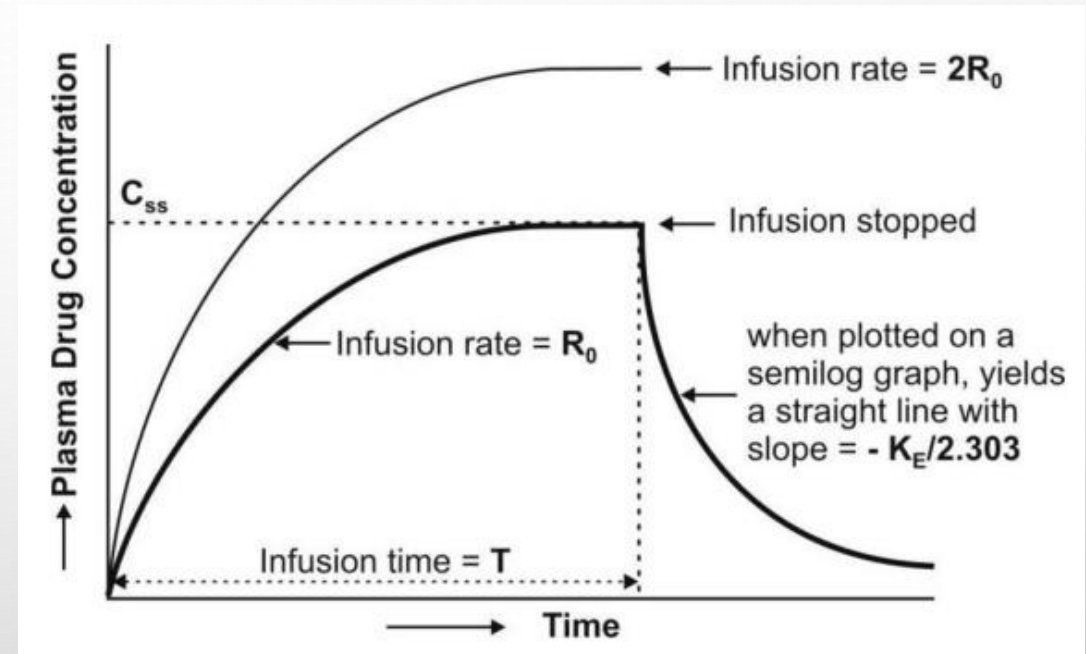
$$\frac{AUC}{MIC} = \ln \left[\frac{\text{Dose}}{V_d \times MIC} \right] \times \left[\frac{t_{1/2}}{0.693} \right] \times \left[\frac{24}{DI} \right] \quad (2)$$

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



ERSTELLUNG VON PK/PD-INDIZES

- $T > MIC$: >2 MESSUNGEN ERFORDERLICH
(Z.B. 1X UND 2X $T_{1/2}$. ODER 2X UND 4X $T_{1/2}$)
- C_{MAX}/MIC : 10-15 MIN NACH BEENDIGUNG DER INFUSION
- AUC/MIC :
 - (A) MINDESTENS 3 MESSUNGEN ERFORDERLICH
 - BEVOR BEGINN DER INFUSION
 - INNERHALB VON 15 MINUTEN NACH BEENDIGUNG DER INFUSION
 - BEVOR BEGINN DER NÄCHSTEN INFUSION
 - (B) BEI VERWENDUNG EINER RECHNERANWENDUNG
ZU DEN EMPFOHLENEN PROBENAHMEZEITEN



METHODEN ZUM TESTEN VON ANTIBIOTIKA

- IMMUNOASSAY
 - AMINOGLYKOSIDE: GENTAMICIN, TOBRAMYCIN
 - GLYKOPEPTIDE: TEICOPLANIN, VANCOMYCIN
- HOCHLEISTUNGS-FLÜSSIGKEITSCHROMATOGRAPHIE MIT UV/VIS-DETEKTION
 - BETA-LAKTAME: AMPICILLIN, CEFEPIM, CEFTAZIDIM, LINEZOLID, MEROPENEM, PIPERACILLIN
 - BETA-LACTAMASE-HEMMER: SULBACTAM, TAZOBACTAM
- FLÜSSIGCHROMATOGRAPHIE-TANDEM-MASSENSPEKTROMETRIE
 - AMINOGLYKOSIDE
 - GLYKOPEPTIDE
 - GLYKOPEPTID
 - FLUORCHINOLONE

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]

MONITORING DER KONZENTRATIONEN VON FREIER DROGEN

- EXPERIMENTELLE TECHNIKEN:
 - GLEICHGEWICHTSDIALYSE
 - ULTRAFILTRATION
- SCHÄTZUNGEN AUF DER GRUNDLAGE VON LITERATURDATEN:

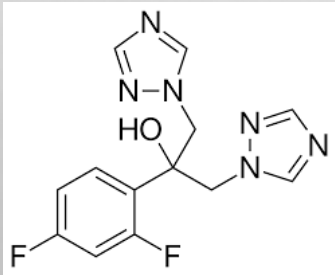
free drug concentration = measured concentration $\times$ (1 – protein – bound fraction)

MONITORING TRIAZOLE SYSTEMISCHE ANTIFUNGALIEN

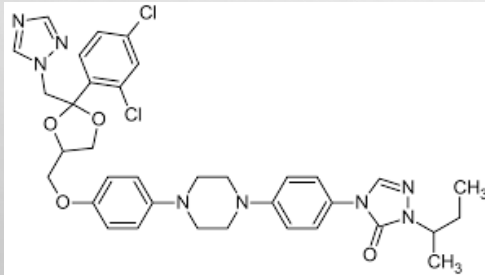
- BEHANDLUNG DER SYSTEMISCHEN ASPERGILLOSE UND CANDIASIS
- SYSTEMISCHE PILZINFEKTIONEN TRETEN BEI ORGANTRANSPLANTATIONEN, COVID-INFEKTIONEN, AUF DER INTENSIVSTATION ODER UNTER ANDEREN IMMUNSCHWACHEN BEDINGUNGEN AUF (STERBLICHKEIT: 30-70 %)
- **FLUCONAZOL:** DER NUTZEN VON TDM IST NICHT VOLLSTÄNDIG BELEGT. EMPFOHLEN
 $AUC_{0-24}/MIC > 100$
- **ITRACONAZOL:** KARDIOVASKULÄRE UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN, MONITORING IST ANGEZEIGT WEGEN DER BILDUNG VERSCHIEDENER METABOLITEN
- **ISAVUCONAZOL:** FETTLLEIBIGE PATIENTEN, LEBERVERSAGEN, PÄDIATRIE
- **POSACONAZOL:** $>0,7$ MG/L TALSPIEGEL-ZIEL (PROPHYLAXE). >1 MG/L BEI PILZINFEKTIONEN. CYP450 3A4-INHIBITOR
- **VORICONAZOL:** THERAPEUTISCHER TALSPIEGEL-BEREICH: $1,0-5,5$ MG/L. CYP2C19-SUBSTRAT

TESTEN VON TRIAZOL-ANTIMYKOTIKA

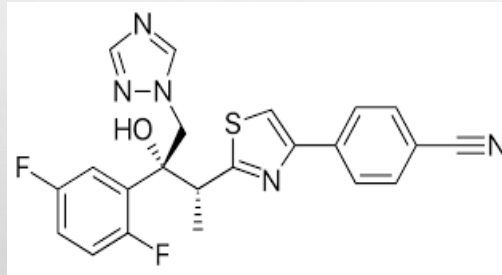
- TESTMETHODEN:
 - HOCHLEISTUNGS-FLÜSSIGKEITSCHROMATOGRAPHIE MIT UV/VIS- ODER FLUORESZENZ-DETEKTION
 - FLÜSSIGCHROMATOGRAPHIE-TANDEM-MASSENSPEKTROMETRIE
 - TESTPROBE: SERUM, PLASMA



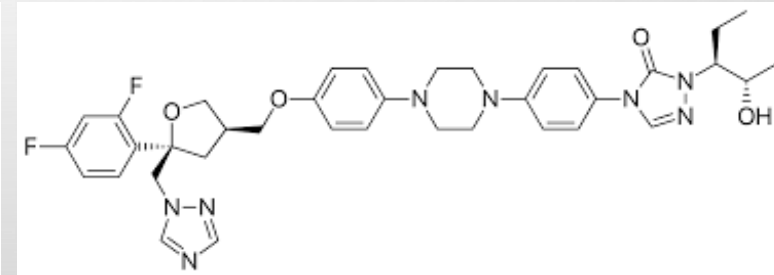
fluconazole



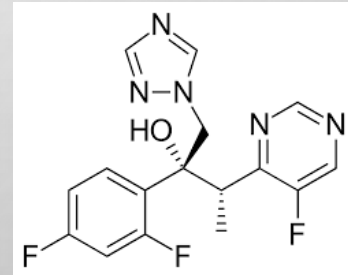
itraconazole



isavuconazole



posaconazole



voriconazole

MONITORING ANTIVIRALER MEDIKAMENTE

- HOCHAKTIVE ANTIRETROVIRALE THERAPIE (HAART)
- MONITORIERTER MEDIKAMENTEN:
 - **PROTEASEINHIBITOR:** INDINAVIR, RITONAVIR, SAQUINAVIR, NELFINAVIR, AMPRENAVIR, LOPINAVIR, ATAZANAVIR, DARUNAVIR, FOSAMPRENAVIR, TIRANAVIR
 - **NICHT-NUKLEOSIDISCHE REVERSE-TRANSKRIPTASE-INHIBITOR:** NEVIRAPIN, DELAVIRDIN, EFAVIRENZ, ETRAVIRIN, RILPIVIRIN
 - **INTEGRASE-HEMMER:** DOLUTEGRAVIR, ELVITEGRAVIR, RALTEGRAVIR
- HINWEISE:
 - MONITORING DER THERAPIETREUE
 - WECHSELWIRKUNGEN MIT MEDIKAMENTEN (CYP3A4, 2B6, 2D6, 2C19)
 - SCHWANGERSCHAFT

MONITORING ANTIVIRALER MEDIKAMENTE

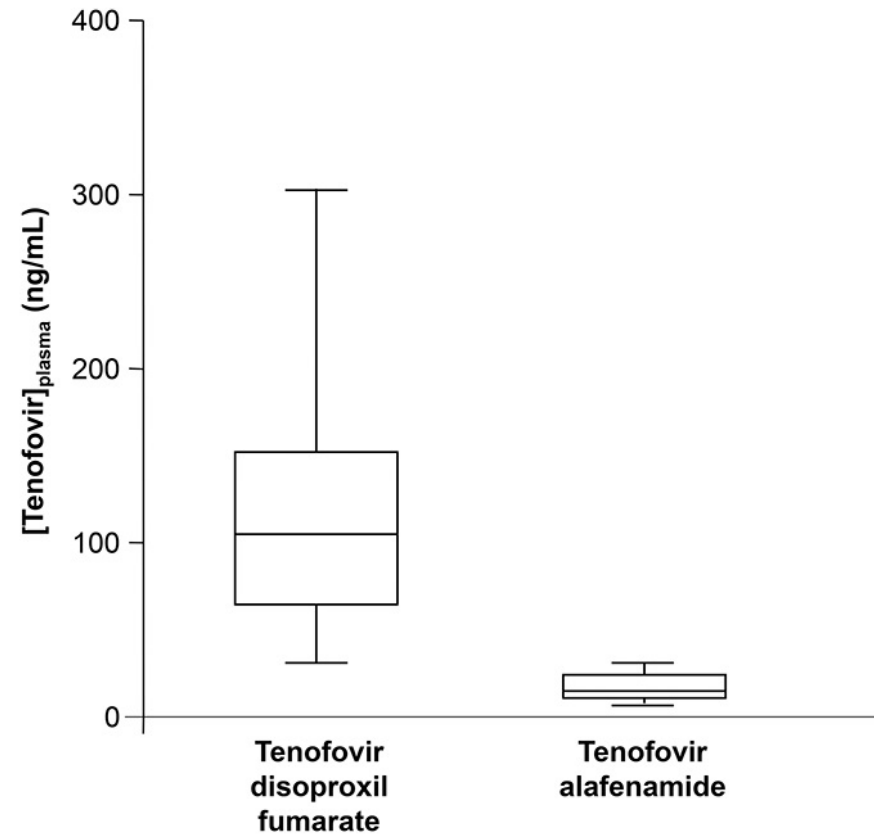
Drug	Sampling Time	Therapeutic Ranges (ng/mL)
Tenofovir from TDF	Trough	40–180
Efavirenz	12-h after intake	1000–4000
Etravirine	Trough	>300
Nevirapine	Trough	3000–6000
Rilpivirine	Trough	>20
Amprenavir	Trough	>400
Atazanavir	Trough	150–800
Darunavir	Trough	>550
Indinavir	Trough	150–550
Lopinavir	Trough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

Die Talspiegelkonzentrationen korrelieren mit dem Risiko der Entwicklung einer Nierentubulusschädigung

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.

MONITORING ANTIVIRALER MEDIKAMENTE



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

MONITORING GANCICLOVIR

- VALGANCICLOVIR (PRODRUG): EIN PER-OS-ANTIVIRAL
- AKTIVE FORM: GANCICLOVIR
- ANWENDUNG: PROPHYLAXE DER ZYTOMEGALIEVIRUS-INFEKTION NACH ORGANTRANSPLANTATION
- ZIELKONZENTRATIONEN:
 - SPITZ: 3-12.5 MG/L
 - TALSPIEGEL: 1-3 MG/L

METHODEN ZUR PRÜFUNG ANTIVIRALER MITTEL

- **FLÜSSIGCHROMATOGRAPHIE-TANDEM-MASSENSPEKTROMETRIE**

MONITORING VON IMMUNSUPPRESSIVA

- HEMMUNG DER T-ZELLEN-IMMUNANTWORT
- CALCINEURIN-INHIBITOREN
 - CYCLOSPORIN A
 - TACROLIMUS
- MAMMALIAN TARGET OF RAPAMYCIN (MTOR)-INHIBITOREN
 - EVEROLIMUS
 - SIROLIMUS (RAPAMYCIN)
- INOSIN-MONOPHOSPHAT-DEHYDROGENASE-INHIBITOR
 - MYCOPHENOLATE

ANWENDUNG VON IMMUNSUPPRESSIVA

- CYCLOSPORINE A:
 - PROPHYLAXE DER TRANSPLANTATABSTOßUNG NACH LEBER-, NIEREN- UND HERZTRANSPLANTATION
 - RHEUMATOIDE ARTHRITIS, PSORIASIS
 - ANWENDUNGEN FÜR SELTENE KRANKHEITEN: LUNGENTRANSPLANTATION, CROHNKRANKHEIT
 - PER OS UND INTRAVENÖS INJIZIERBARE FORMULIERUNGEN
- TACROLIMUS:
 - PROPHYLAXE DER TRANSPLANTATABSTOßUNG NACH LEBER-, NIEREN- UND HERZTRANSPLANTATION
 - FORMULIERUNGEN PER OS, IV INF. UND IV INJ.

ANWENDUNG VON IMMUNSUPPRESSIVA

- SIROLIMUS:
 - PROPHYLAXE NACH NIERENTRANSPLANTATION
 - LYMPHANGIOLEIOMYOMATOSE
 - GLEICHZEITIGE VERABREICHUNG MIT CYCLOSPORIN A FÜR MINDESTENS 2-4 MONATE
 - FORMULIERUNGEN PER OS, IV INF. UND IV INJ.
- EVEROLIMUS:
 - PROPHYLAXE DER TRANSPLANTATABSTOßUNG NACH NIEREN-, LEBER- UND HERZTRANSPLANTATION
 - FORTGESCHRITTENES NIERENZELLKARZINOM
 - SUBEPYNDEMALES RIESENZELLASTROZYTOM (SEGA)
 - NEUROENDOKRINE TUMORE DER BAUCHSPEICHELDRÜSE
 - HER2-NEGATIVER BRUSTKREBS (MIT EXAMESTAN)
 - PER-OS-FORMULIERUNGEN

ANWENDUNG VON IMMUNSUPPRESSIVA

- MYCOPHENOLAT (IN FORM VON MYCOPHENOLATMOFETIL):
 - PROPHYLAXE DER TRANSPLANTATABSTOßUNG NACH NIEREN-, LEBER- UND HERZTRANSPLANTATION
 - KOMBINATION MIT CYCLOSPORIN A UND KORTIKOSTEROIDEN
 - PER OS-FORMULIERUNGEN SIND VERFÜGBAR

PHARMAKOKINETISCHE EIGENSCHAFTEN VON IMMUNSUPPRESSIVA

	Cyclosporin A	Everolimus	Mycophenolate	Sirolimus	Tacrolimus
Molekulargewicht	1202	958	320	914	822
Bioverfügbarkeit	Abhängig von der Formulierung	15%	>70%	10%	20%
Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration	1-6 S	1-3 S	1-2.5 S	1-2 S	0.5-6.0 S
Volumen der Verteilung	4-6 L/kg	4-20 L/kg	kb. 4 L/kg	4-20 L/kg	0.3-2.36 L/kg
Proteinbindung	90-99% (Lipoproteinen)	75%	>98%	90%	99%
Halbwertszeit der Eliminierung	6-27 S. Abhängig vom Alter bei pädiatrischen Patienten	18-35 S	8-18 S	46-78 S	3.9-34.8 S
Stoffwechsel	>30 Metaboliten CYP3A4	etw. 20 Metaboliten CYP3A4, p-Glycoprotein	>4 Metaboliten UGT	>7 Metaboliten CYP3A, p-Glycoprotein	>9 Metaboliten
Eliminierung	Galle	Galle	Urin	Galle	Galle

TESTPROBEN FÜR DIE MONITORING VON IMMUNSUPPRESSIVA

- **VOLLBLUT**

- CYCLOSPORIN A
- EVEROLIMUS
- SIROLIMUS
- TACROLIMUS

- **SERUM ODER PLASMA**

- MYCOPHENOLATE

METHODEN FÜR DIE MONITORING VON IMMUNSUPPRESSIVA

- IMMUNOASSAYS

- MIKROPARTIKULÄRER ENZYM-IMMUNOASSAY (MEIA)
- GEKLONTER ENZYMSPENDER-IMMUNOASSAY (CEDIA)
- MAGNETISCHER ANTIKÖRPER-KONJUGAT-IMMUNOASSAY (ACMIA)
- CHEMILUMINESZENTER MIKROPARTIKULÄRER IMMUNOASSAY (CMIA)
- ELEKTROCHEMILUMINESZENZ-IMMUNOASSAY (ECLIA)
- PARTIKELVERSTÄRKTER TURBIDIMETRISCHER HEMMUNGSIMMUNOASSAY (PETINIA)

- HOCHLEISTUNGS-FLÜSSIGKEITSCHROMATOGRAPHIE MIT UV/VIS-DETEKTION

- MYCOPHENOLATE

- FLÜSSIGCHROMATOGRAPHIE-TANDEM-MASSENSPEKTROMETRIE

- CYCLOSPORIN A, EVEROLIMUS, SIROLIMUS, TACROLIMUS, MYCOPHENOLAT

INTERFERENZEN MIT IMMUNOASSAYS, DIE ZUR MONITORING VON IMMUNSUPPRESSIVA EINGESETZT WERDEN

- KREUZREAKTIONEN
 - CYCLOSPORIN: METABOLITEN, KÖRPEREIGENE HETEROPHILE ANTIKÖRPER
 - EVEROLIMUS: METABOLITEN
 - MYCOPHENOLAT: SAURER GLUCURONID-METABOLIT
 - SIROLIMUS: METABOLITEN
 - TACROLIMUS: METABOLITEN, KÖRPEREIGENE UND KÖRPEREIGENE HETEROPHILE ANTIKÖRPER
- NIEDRIGER HÄMATOKRIT
 - TACROLIMUS
- SCHLECHTE REPRODUZIERBARKEIT BEI NIEDRIGEN KONZENTRATIONEN
 - TACROLIMUS

ZIELVORGABEN FÜR DIE MONITORING VON IMMUNSUPPRESSIVA

- CYCLOSPORIN A
 - TALSPIEGEL-KONZENTRATIONEN (ERHALTUNGSTHERAPIE: <150 NG/ML), C2-KONZENTRATIONEN
 - ABHÄNGIG VON DER ART DER TRANSPLANTATION, DER ZEIT NACH DER TRANSPLANTATION UND DER TESTMETHODE
- EVEROLIMUS
 - 3-8 NG/ML (TALSPIEGEL)
- MYCOPHENOLATE
 - 1.0-3.5 MG/L (TALSPIEGEL)
- SIROLIMUS
 - 5-20 NG/ML (MONOTHERAPIE)
 - 5-15 NG/ML (KOMBINATIONSBEHANDLUNGEN)
- TACROLIMUS
 - 5-15 NG/ML (TALSPIEGEL)
 - 0-12 FLÄCHEN UNTER DER KONZENTRATIONS-ZEIT-KURVE HABEN EINEN BESSEREN VORHERSAGEWERT

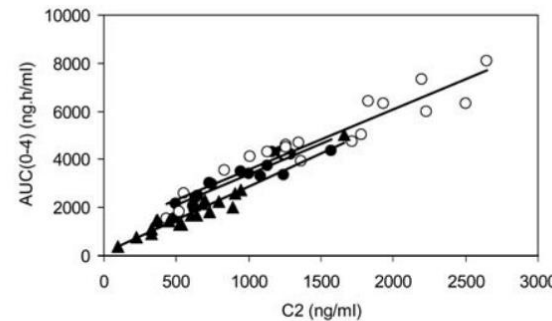


Fig. 2 Regression of the cyclosporine concentration 2 h post dose (C2) and the area under the concentration-time curve in the first 4 h post dose [AUC(0-4)] in pediatric de novo kidney (open circles), maintenance kidney (filled circles), and maintenance liver (filled triangles) allograft recipients.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

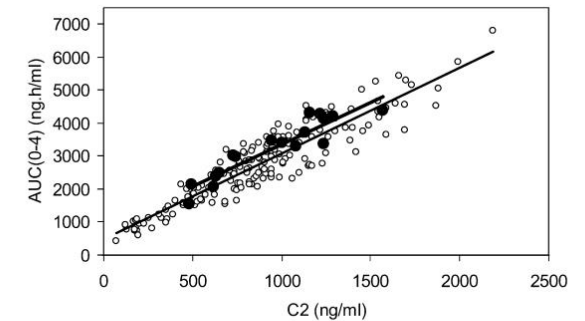


Fig. 3 Regression of the cyclosporine concentration 2 h post dose (C2) and the area under the concentration-time curve in the first 4 h post dose [AUC(0-4)] in pediatric (filled circles) and adult (open circles) maintenance kidney allograft recipients. Shown are the corresponding regression lines. The 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.

MONITORING VON TACROLIMUS MITTELS MIKROPROBENNAHME

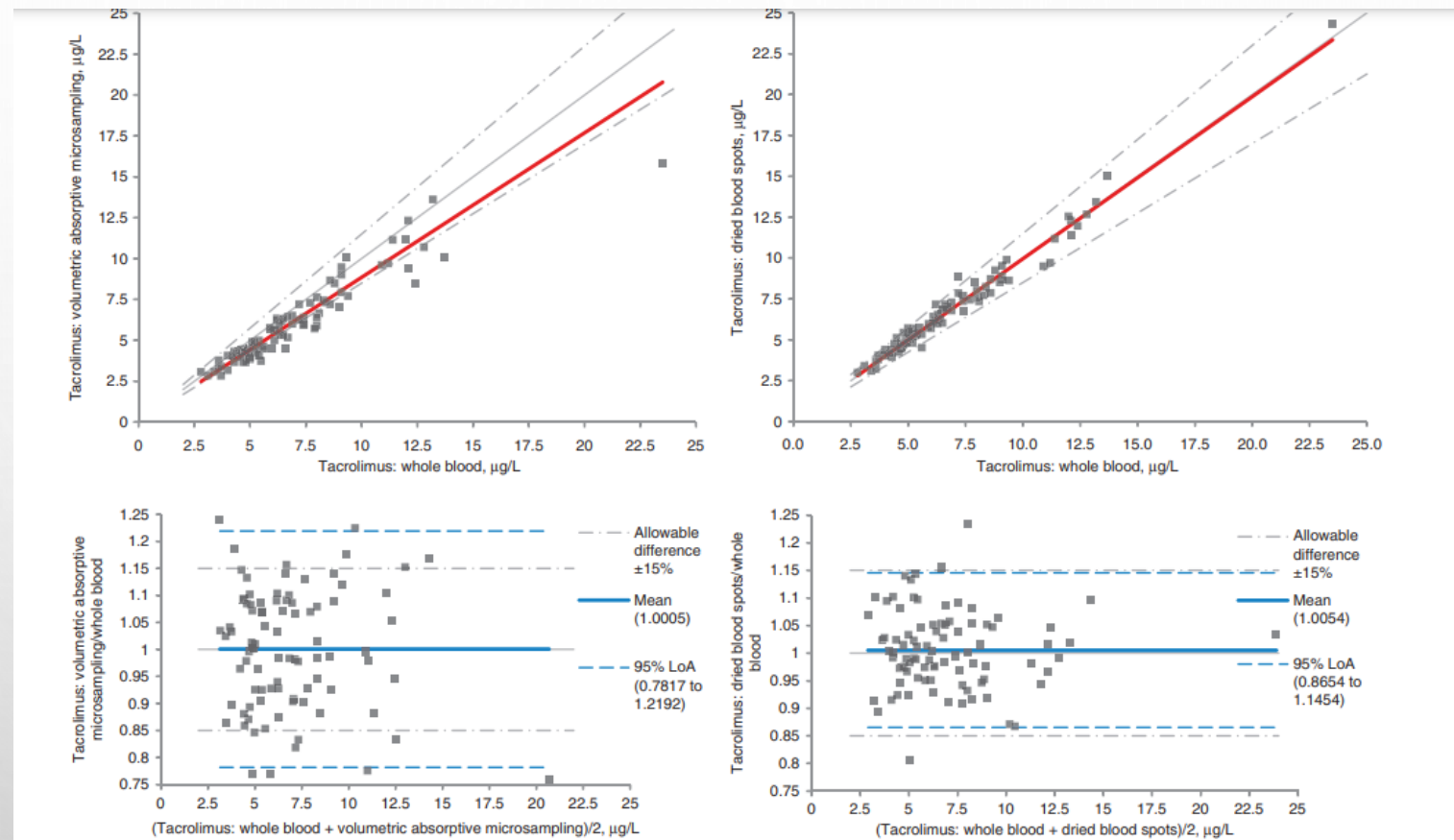
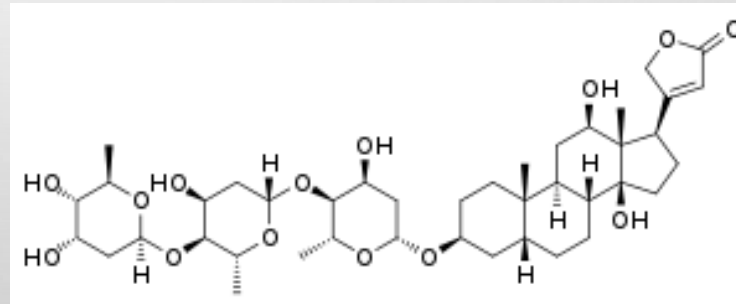


Figure 2: Method comparison between whole blood (WB) tacrolimus levels, volumetric absorptive microsampling (VAMS) tacrolimus levels and dried blood spot (DBS) tacrolimus levels for 88 matched samples.

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.

MONITORING KARDIOVASKULÄRER ARZNEIMITTEL: DIGOXIN

- INDIKATIONEN FÜR DIE THERAPIE:
 - HERZINSUFFIZIENZ AUFGRUND EINER GESTÖRTEN PUMPFUNKTION
 - VORHOFFLATTERN
 - VORHOFFLIMMERN
 - PAROXYSMALE SUPRAVENTRIKULÄRE TACHYKARDIE
- MECHANISMUS DER WIRKUNG:
 - NA/K-ATP-ASE-INHIBITOR
 - POSITIV INOTROPES MITTEL



MONITORING KARDIOVASKULÄRER ARZNEIMITTEL: DIGOXIN

- TOXISCHES MITTEL MIT ENGER THERAPEUTISCHER BREITE
 - NACHTEILIGE AUSWIRKUNGEN: HERZRHYTHMUSSTÖRUNGEN, HERZBLOCKADE, NEUROLOGISCHE SYMPTOME, MAGEN-DARM-SYMPTOME
 - GEGENMITTEL: DIGIBIND. DIGIFAB
- PER OS UND IV. FORMULIERUNGEN
- INDIVIDUELLE DOSISANPASSUNG ANGEZEIGT:
 - DIE BEHANDLUNG VON HERZRHYTHMUSSTÖRUNGEN ERFORDERT GEWÖHNLICH HÖHERE DOSEN ALS DIE ZUR BEHANDLUNG VON HERZINSUFFIZIENZ VERABREICHTEN
 - DIE DOSIS MUSS FÜR DIE FETTFREIE KÖRPERMASSE BERECHNET WERDEN.
 - NIERENFUNKTION
 - HORMONELLER STATUS (Z. B. SCHILDDRÜSEN)
 - KOMORBIDITÄTEN
 - MITVERABREICHTE MEDIKAMENTE (Z. B. ANTIBIOTIKA))

MONITORING KARDIOVASKULÄRER ARZNEIMITTEL: DIGOXIN

- BIOVERFÜGBARKEIT PER OS: 50-100%
- VOLUMEN DER VERTEILUNG: 5-7.5 L-KG
 - ERREICHT IM HERZMUSKEL EINE 10-30FACHE PLASMAKONZENTRATION
 - VERTEILT SICH IM GESAMTEN KÖRPERWASSER
- RATE DER PROTEINBINDUNG: 25%
- HALBWERTSZEIT DER ELIMINIERUNG: 26-48 H
- METABOLISMUS: DEGLYKOSYlierung, KONJUGATION, REDUKTION (DARMMIKROBEN))
- AUSSCHIEDUNG: KINETIK ERSTER ORDNUNG, HAUPTSÄCHLICH ÜBER DIE NIEREN
- NICHT DIALYSIERBAR

MONITORING KARDIOVASKULÄRER ARZNEIMITTEL: DIGOXIN

- ZIEL-TIEFPUNKTBEREICH: 0.5-1.0 NG/ML
- TOXIZITÄT : VON 2 NG/ML
- TESTPROBE: SERUM, PLASMA
- TESTMETHODE: IMMUNOASSAY

MONITORING DER BIOLOGISCHEN THERAPIEMITTEL

- PROTEINE ZUR BEHANDLUNG ENTZÜNDLICHER DARMERKRANKUNGEN UND ANDERER IMMUNVERMITTELTEN ENTZÜNDLICHER STÖRUNGEN
- TNF-ALPHA-INHIBITOR UND IMMUNGLOBULIN G1-ANTIKÖRPER
- DIE BILDUNG VON ANTIKÖRPERN GEGEN DAS MEDIKAMENT KANN ZU EINER SUBOPTIMALEN WIRKSAMKEIT FÜHREN; DIESE ANTIKÖRPER WERDEN EBENFALLS MONITORIERT.
- NACHTEILIGE AUSWIRKUNGEN KÖNNEN SCHWERWIEGEND SEIN
- ADALIMUMAB, INFLIXIMAB, GOLIMUMAB, USTEKINUMAB, VEDOLIZUMAB USW.
- TESTMETHODE: ENZYMIMMUNOASSAY (ELISA)

AUSWIRKUNGEN VON DROGEN AUF LABORTESTS

- BIOLOGISCHE FOLGEN (NACHTEILIGE AUSWIRKUNGEN) UND TECHNISCHE EINGRIFFE SIND UNTERSCHIEDLICH!
- BEISPIELE FÜR NACHTEILIGE AUSWIRKUNGEN VON ARZNEIMITTELN IM ZUSAMMENHANG MIT LABORTESTS :
 - PROTONENPUMPENINHIBITOREN VERRINGERN DIE IONENKONZENTRATION
 - STATINE - KREATINKINASE (CK), GLUTAMAT-OXALACETAT-TRANSAMINASE, GLUTAMAT-PYRUVAT-TRANSAMINASE
 - SELEKTIVE SEROTONIN-WIEDERAUFNAHMEHEMMER KÖNNEN EINE HYPONATRIÄMIE VERURSACHEN
 - NICHT-SELEKTIVE BETABLOCKER KÖNNEN HYPERKALIÄMIE VERURSACHEN
- BEISPIELE FÜR TECHNISCHE EINGRIFFE:
 - BIOTIN (VITAMIN B7) BEEINFLUSST DIE ERGEBNISSE VON AUF BIOTIN BASIERENDEN IMMUNOASSAYS
 - CEFALOSPORINE UND ANDERE BETALAKTAME KÖNNEN ZU FALSCH-POSITIVEN GLUKOSE- UND KETONTESTS IM URIN SOWIE ZU VERÄNDERTEN COOMBS-TESTERGEBNISSEN FÜHREN

EXAMPLE: CROSS-REACTIVITY OF AMPHETAMINE IMMUNOASSAYS WITH MDMA (ECSTASY) AND MDA

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

EXAMPLE: CROSS-REACTIVITY OF AMPHETAMINE IMMUNOASSAYS WITH DRUGS

- BUPROPION. MEXILETINE. PHENYLEPHRINE. PROMETHAZIN. RANITIDINE

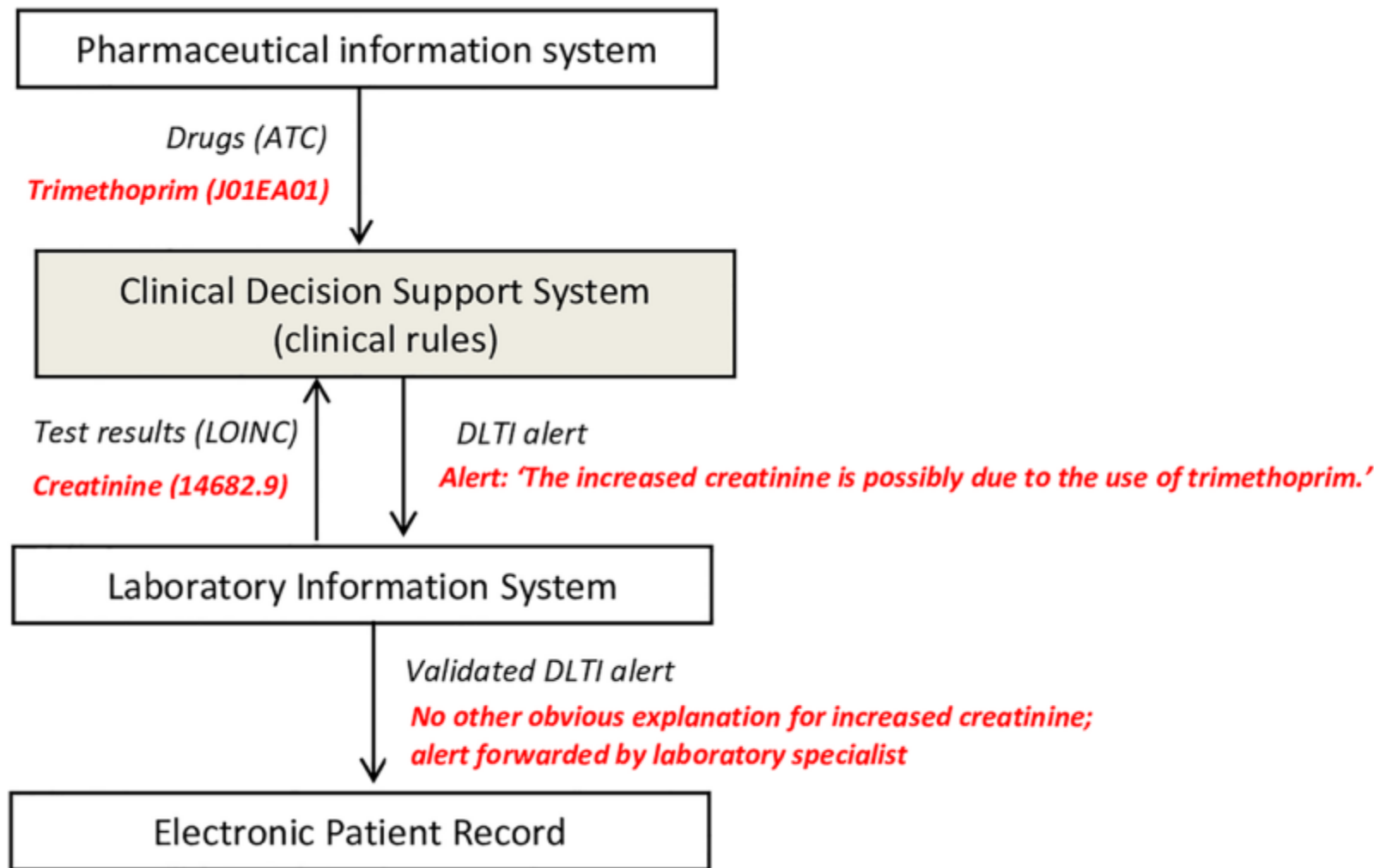


Figure 2: Connections of electronic decision support system (containing clinical rules) to receive real-time patient data and consequently, send DLTI messages. ATC, anatomical therapeutic chemical (drug classification system of the World Health Organization); LOINC, logical observation identifiers names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



VIELEN DANK FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT

DR. KARVALY, GELLÉRT BALÁZS

LABORATORIUM FÜR MASSENSPEKTROMETRIE UND CHROMATOGRAPHIE

INSTITUT FÜR LABORMEDIZIN DER SEMMELWEIS-UNIVERSITÄT

KARVALY.GELLERT_BALAZS@MED.SEMMELWEIS-UNIV.HU

