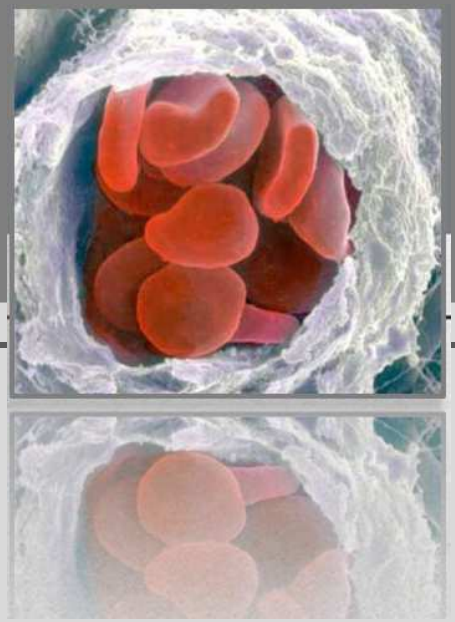
Società Medico Chirurgica di Ferrara

Le indagini di laboratorio nella diagnosi delle malattie ematologiche:
quando il medico e il laboratorista parlano la stessa lingua

Sabato 16 Dicembre 2017 - Aula Magna, Nuovo Arcispedale S. Anna

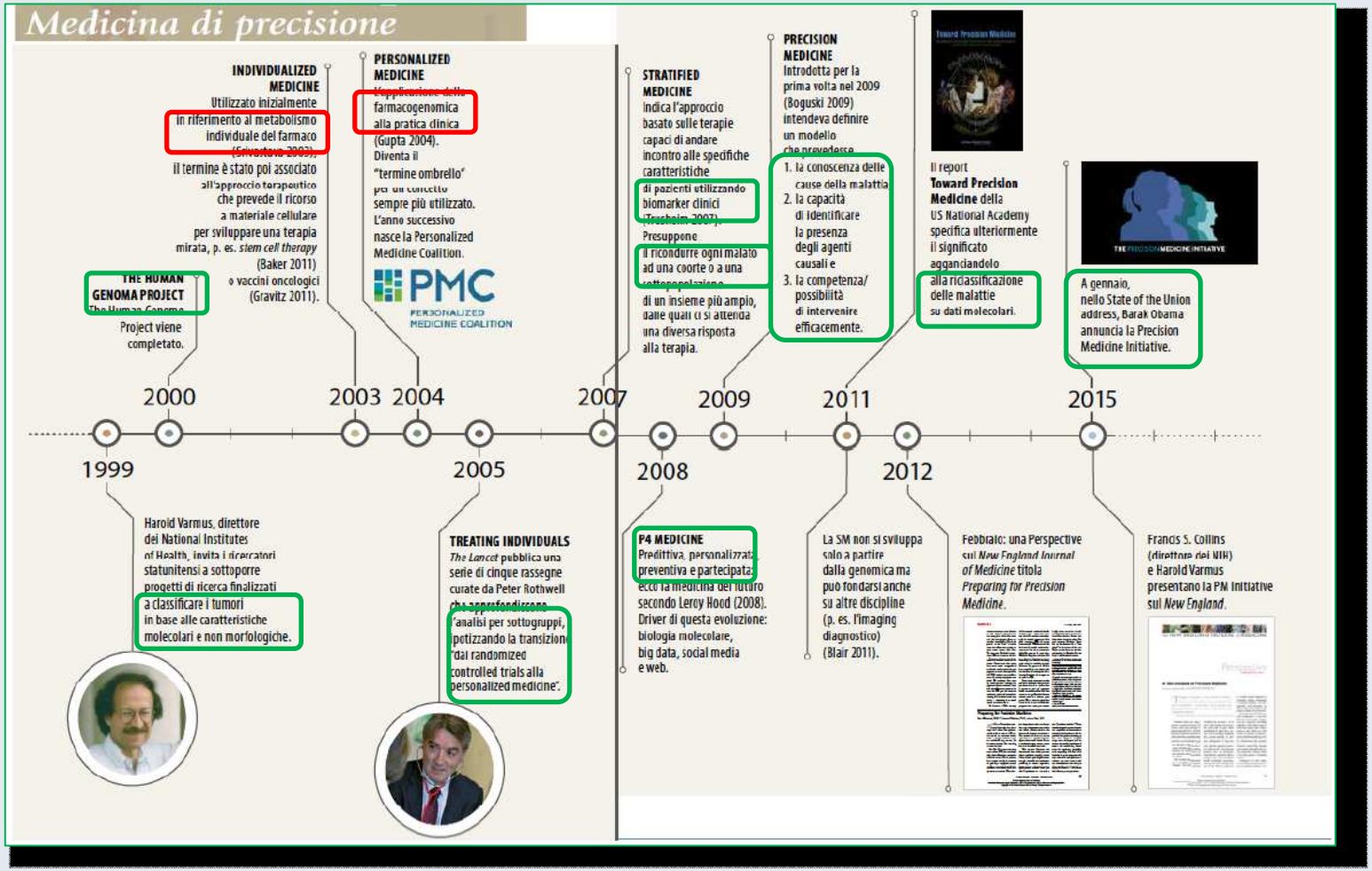


Monitoraggio Terapeutico dei Farmaci
Una visione (d')insieme

Dott. Alessio Cariani
Biologo Clinico
U.O. Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche e Microbiologia

Azienda Ospedaliero - Universitaria
Ferrara

Medicina di precisione/personalizzata,.....



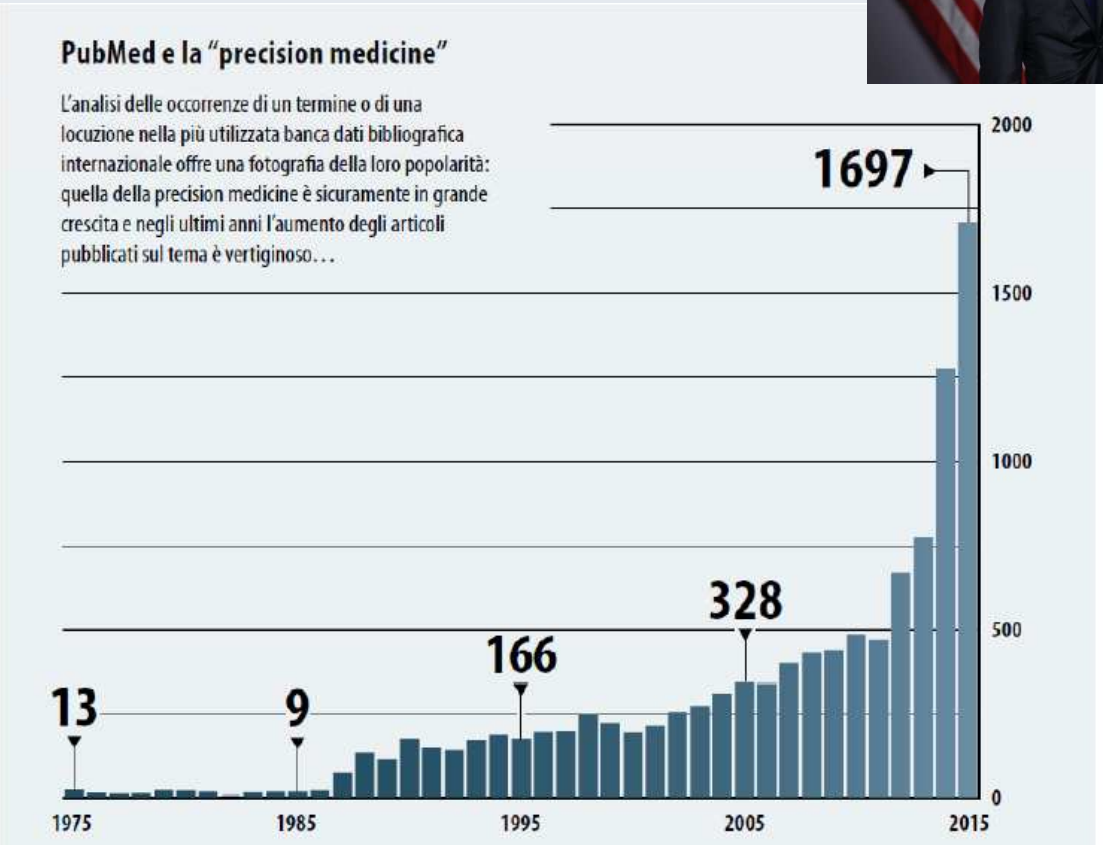
Medicina personalizzata

« Born in U.S.A»

Tonight, I'm launching a new Precision Medicine Initiative to bring us closer to curing diseases like cancer and diabetes — and to give all of us access to the personalized information we need to keep ourselves and our families healthier.

President Barack Obama, State of the Union Address, January 20, 2015

Il Pensiero ScientificoEditore
recentiprogressi.it/forward

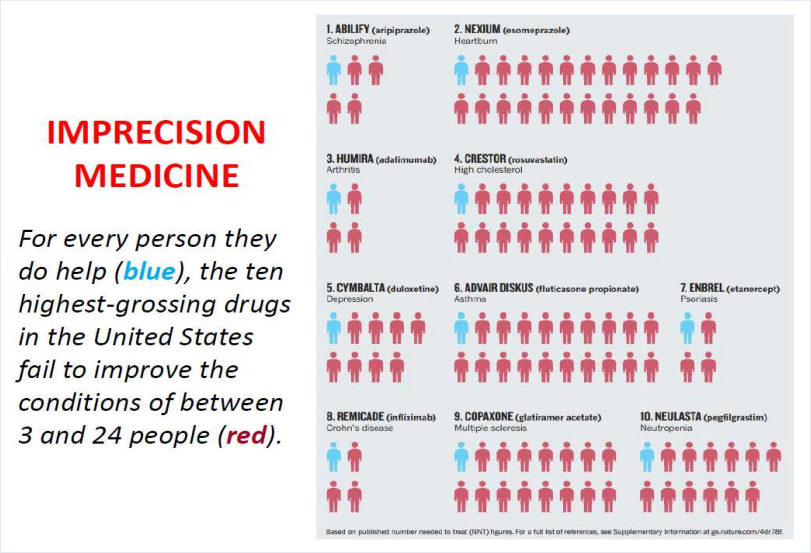


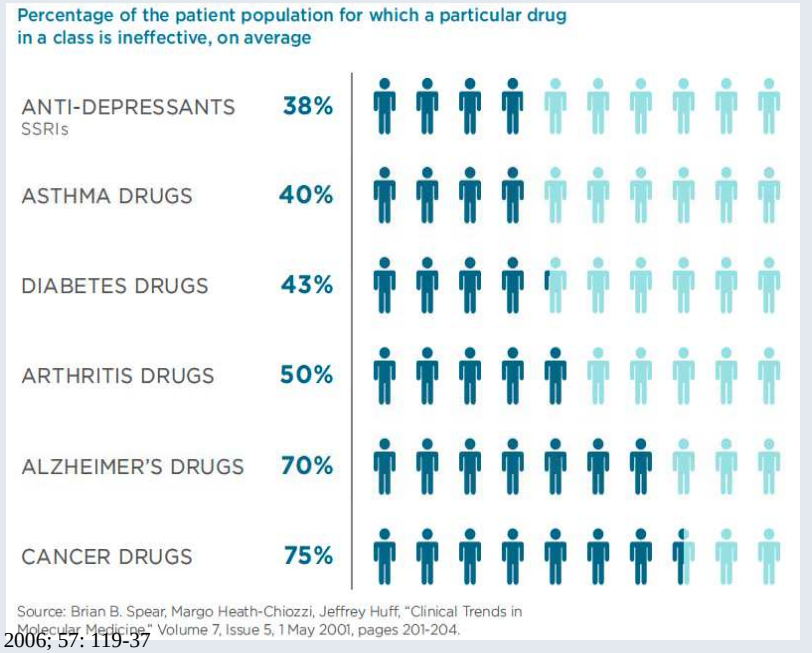
Medicina di precisione,… Perché?

- **Si stima una inefficacia terapeutica dal 30 al 75% per numerose classi di farmaci**

- In alcune categorie di pazienti affetti da malattie metaboliche, psichiatriche, neurologiche, cardiache, oncologiche, infettive o in ICU, l'insuccesso terapeutico medio è di circa il 30-40%

- Aumento della popolazione anziana (comorbilitò, politerapia,……)



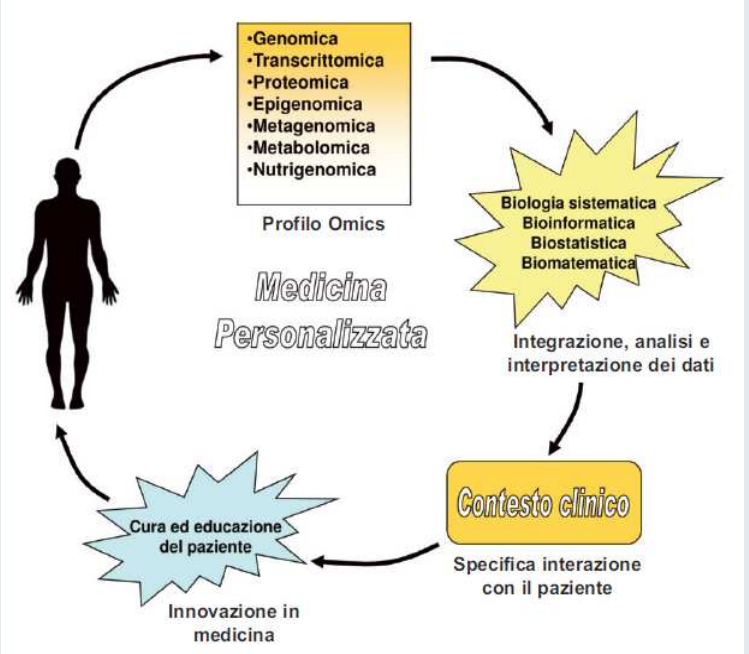


Spear BB, Heath-Chiozzi M, Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. Trends Mol Med 2001; 7: 201-6.
Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. Annu Rev Med 2006; 57: 119-37
Morandi A, Bellelli G, Vasilevskis EE, et al. Predictors of rehospitalization among elderly patients admitted to a rehabilitation hospital: the role of polypharmacy, functional status, and length of stay. J Am Med Dir Assoc 2013; 14: 761-7.

Medicina personalizzata Definizione?

- EC: «*un metodo di medicina che utilizza un profilo molecolare per individualizzare la corretta strategia terapeutica per la persona giusta al tempo giusto e/o per identificare la predisposizione alla malattia e/o rendere possibile una prevenzione tempestiva e mirata*»

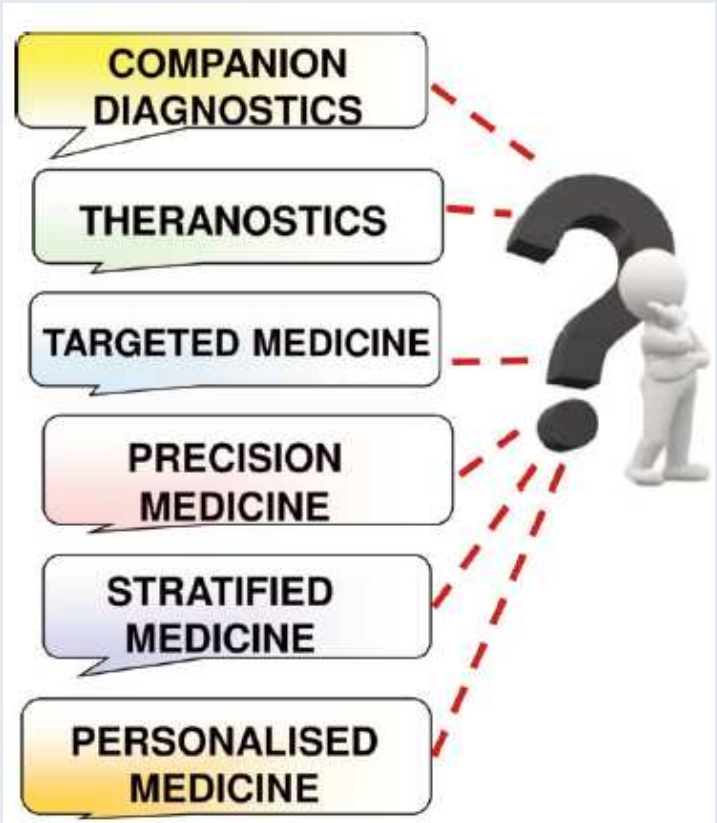
Commission on 31 October 2013



- ***«Esposoma?»***

http://ec.europa.eu/health/human-use/personalised-medicine/index_en.htm.

Medicina personalizzata .....Definizioni!



Definizioni proposte di medicina personalizzata

Definizione	Fonte (rif.)
Prevenzione, diagnosi e terapia di una specifica malattia in base al profilo genetico individuale	Carlson B (3)
Uso di nuovi metodi di analisi molecolare per gestire meglio una malattia o la predisposizione a patologie	Personalized Medicine Coalition (4)
Fornire il trattamento giusto al paziente giusto, alla dose giusta	Unione Europea (5)
Medicina basata sulle informazioni cliniche, genetiche e ambientali di ciascuna persona	American Medical Association (6)
Medicina che utilizza le informazioni su geni, proteine e ambiente della persona per prevenire, diagnosticare e curare le malattie	National Cancer Institute (7)

http://ec.europa.eu/health/human-use/personalised-medicine/index_en.htm.

3. Carlson B. What the devil is personalized medicine? Biotechnol Healthc 2008;5:17-9.
4. http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Resources/The_Case_for_Personalized_Medicine.
5. http://ec.europa.eu/research/health/policy-issues-personalised-medicine_en.html.
6. http://www.ama-assn.org/ama/pub/advocacy/topics/personalized-medicine.page.
7. National Cancer Institute. http://www.cancer.gov/

Medicina personalizzata
Obiettivi principali

1. Capacità di assumere **decisioni cliniche** basate su **maggiori informazioni possibili**

2. **Maggiore probabilità di effetti desiderati grazie a terapie più mirate**

3. **Ridotta probabilità di eventi avversi e reazioni indesiderate ai farmaci**

4. Focalizzazione sulla **prevenzione e predizione** piuttosto che reazione a malattie già sintomatiche

5. **Benefici economici** e miglior contenimento dei costi per i sistemi sanitari

La Rete Nazionale di Farmacovigilanza dell'AIFA registra in Italia ogni anno circa 20.000 ADR.

Ministero della Salute

DIPARTIMENTO DELLA QUALITÀ
DIREZIONE GENERALE DELLA PROGRAMMAZIONE SANITARIA, DEI LIVELLI DI ASSISTENZA E DEI PRINCIPI ETICI DI SISTEMA
UFFICIO III

RACCOMANDAZIONE PER LA PREVENZIONE DELLA MORTE, COMA O GRAVE DANNO DERIVATI DA ERRORI IN TERAPIA FARMACOLOGICA

Un uso non corretto dei farmaci può determinare eventi avversi con conseguenze gravi per i pazienti

Drug	Toxic concentration
Carbamazepine	15 μg/mL
Ethosuximide	150 μg/mL
Gabapentin	85 μg/mL
Lamotrigine	20 μg/mL
Phenobarbital	40 μg/mL
Phenytoin	20 μg/mL
Valproic acid	100 μg/mL
Digoxin	2.4 ng/mL
Tricyclic antidepressants	500 ng/mL
Lithium	1.5 mmol/L
Acetaminophen	150 μg/mL
Acetylsalicylic acid	500 μg/mL (intoxication)
Ibuprofen	200 μg/mL
Theophylline	20 μg/mL
Amikacin	32 μg/mL (peak)
Gentamicin/tobramycin	12 μg/mL (peak) 2 μg/mL (trough)
Vancomycin	80 μg/mL (peak) 10 μg/mL (trough)
Chloramphenicol	25 μg/mL
Rifampin	55 μg/mL
5-Fluorouracil	3 μg/mL
Methotrexate	5 μmol/L (24 h post high-dose therapy)
Efavirenz	8 mg/L (peak)
Nevirapine	12 mg/L (peak)
Amprenavir	8 mg/L (peak)
Indinavir	10 mg/L (peak)
Nelfinavir	6 mg/L (peak)
Ritonavir	22 mg/L (peak)
Saquinavir	6 mg/L (peak)

Medicina personalizzata una scienza «analitica»

- La Medicina Personalizzata/di Precisione si basa su **tre pilastri** principali fondamentalmente **analitici** quali:

1. **Genomica (Farmacogenomica, Genotipizzazione,…)**
2. **Monitoraggio Terapeutico dei Farmaci (Therapeutic Drug Monitoring-TDM)**
3. **Metabolomica**

TDM (presomministrazione)
Farmacogenomica

- La farmacogenetica è una disciplina che valuta le variazioni nella **sequenza del DNA**, capaci di modificare la quantità o la funzione di **proteine coinvolte nel metabolismo, nel trasporto cellulare del farmaco o nel pathway farmacodinamico.**
- Tali variazioni interessano **più dell'1% della popolazione** e sono caratterizzate dalla sostituzione di un singolo nucleotide o da delezioni/inserzioni di una o più basi.
- I principali ***polimorfismi funzionali*** capaci di modificare il metabolismo dei farmaci sono a carico di : **CYP3A4/5,CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, DPYD, TPMT, UGT1A1**,.....
- Test farmacogenetici in relazione all'impiego terapeutico di alcuni farmaci sono stati **approvati da EMA e FDA**. Ad oggi, in Italia, **l'unico test farmacogenetico obbligatorio, predittivo** di reazione di ipersensibilità da **abacavir,** è il test per l'identificazione dell'allele **HLA-B*5701**

Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. N Engl J Med. 2008; 358: 568-579.

TDM
Farmacogenomica
potenziali applicazioni

- **Antiretrovirali** (tenofovir, efavirenz, nevirapina, atazanavir, ribavirina);
- **Antifungini (**voriconazolo);
- **Chemioterapici** (fluoropirimidine, irinotecano, derivati del platino);
- **Immunosoppressori** (azatioprina, metotressato);
- **Antiestrogeni** (tamoxifene, Inibitori aromatasi);
- Farmaci attivi sul **sistema nervoso centrale** (antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici,oppioidi);
- Farmaci **cardiovascolari** (anticoagulanti orali, antiaggreganti, statine);
- Farmaci **antigottosi** (allopurinolo)
- ……..

Monitoraggio Terapeutico dei Farmaci
una nuova/vecchia scienza!

- **Negli anni 1960** la scienza del TDM introdusse nuovi aspetti nella pratica clinica legando, con **teorie matematiche, aspetti farmacocinetici (PK) alle risposte terapeutiche.**
- **Negli anni 1970** i primi studi pionieristici interessarono gli **effetti avversi** e la identificazione degli intervalli terapeutici di farmaci quali la **digossina, fenitoina, litio e teofillina**

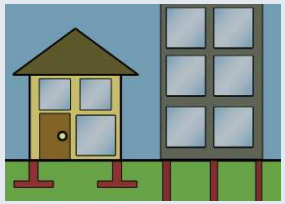
Definizione (Touw 2005).

…misurazione di laboratorio clinico di un parametro «collegato al farmaco» che, con una appropriata interpretazione, può direttamente influenzare una procedura prescrittiva.

Therapeutic Drug Measuring/Monitoring/Managment

Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: a systemic review. Ther Drug Monit 2005;27:10-17.

Monitoraggio Terapeutico dei Farmaci Presupposti….pratici



La scienza del monitoraggio terapeutico nasce dalla consapevolezza che:

•alcuni farmaci hanno un **intervallo terapeutico ristretto**

•in concentrazioni superiori al limite superiore del range terapeutico, il farmaco può essere **tossico**

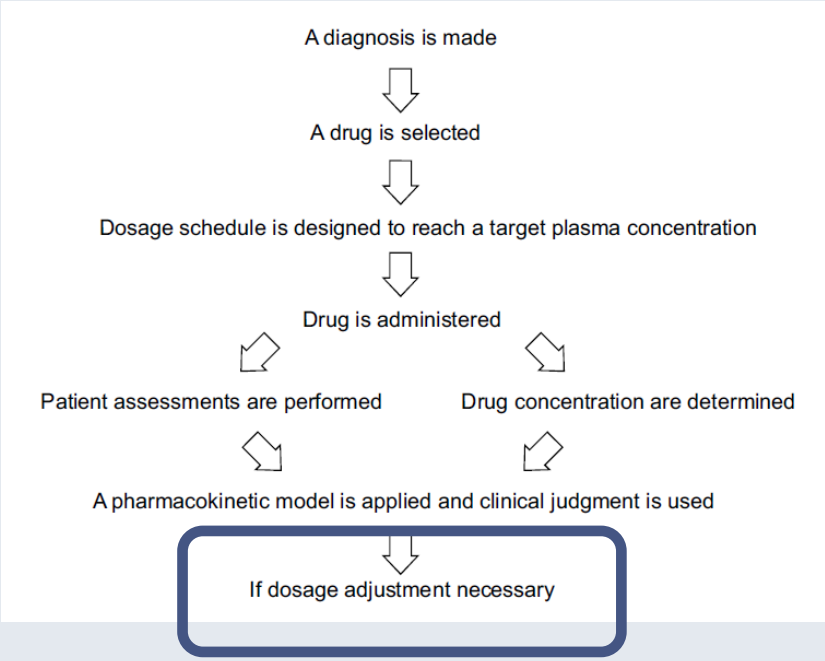
•in concentrazioni inferiori al limite inferiore del range terapeutico, il farmaco può essere **inefficace**

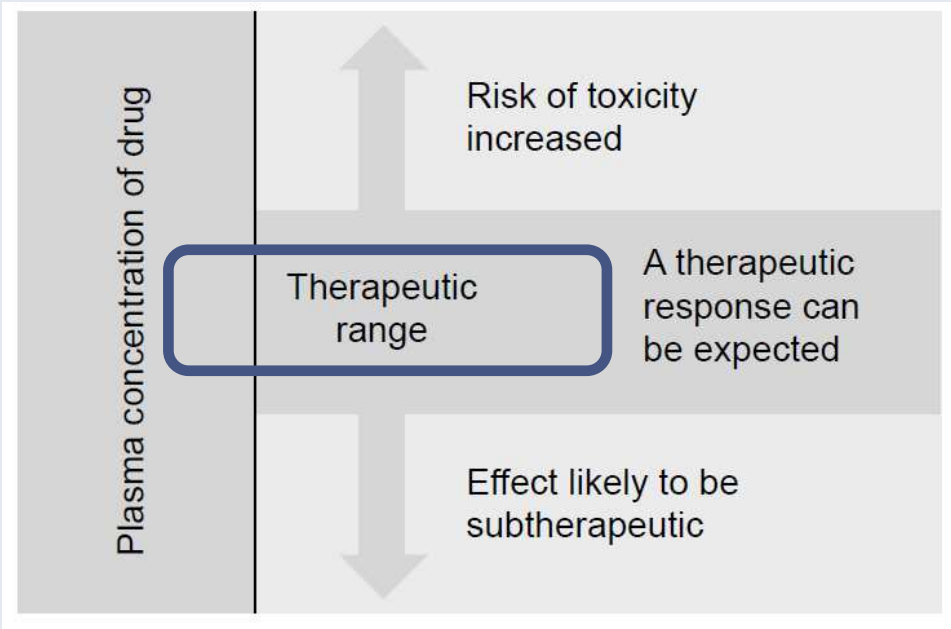
•**non tutti i soggetti hanno la stessa risposta** a dosi simili ovvero esiste una notevole variabilità dei parametri farmacocinetici /farmacodinamici

•***….esiste un errata convinzione secondo il quale un clinico possa raggiungere lo stesso risultato di un monitoraggio terapeutico del farmaco semplicemente prescrivendo il farmaco e basandosi sulla risposta clinica del paziente……***

Bochner F, Tonkin A.The clinician and therapeutic drug monitoring in the 1990s.Med J Aust 1993;158:422-426

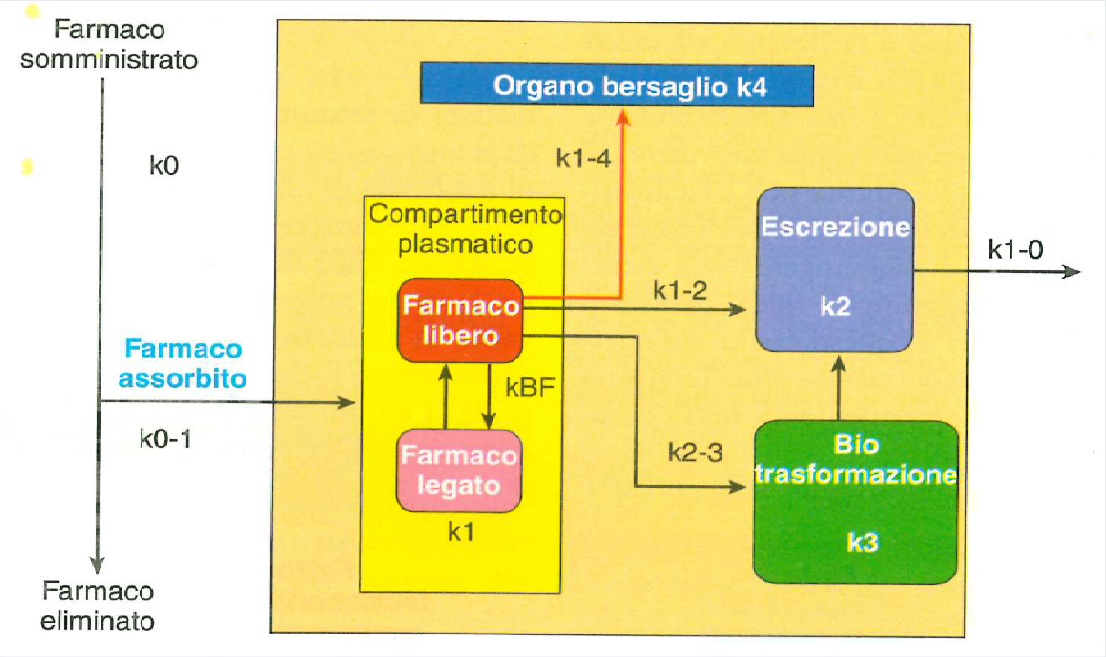
TDM-SCOPO

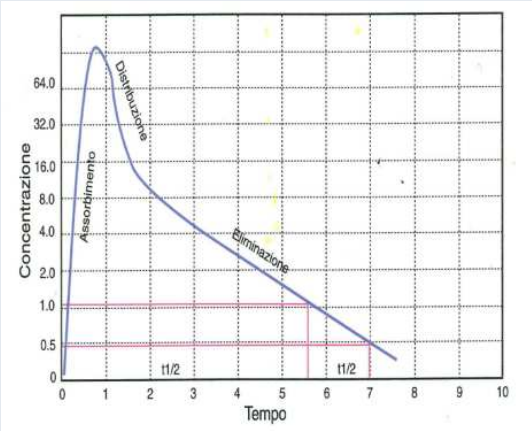

A diagnosis is made
A drug is selected
Dosage schedule is designed to reach a target plasma concentration
Drug is administered
Patient assessments are performed
Drug concentration are determined
A pharmacokinetic model is applied and clinical judgment is used
If dosage adjustment necessary

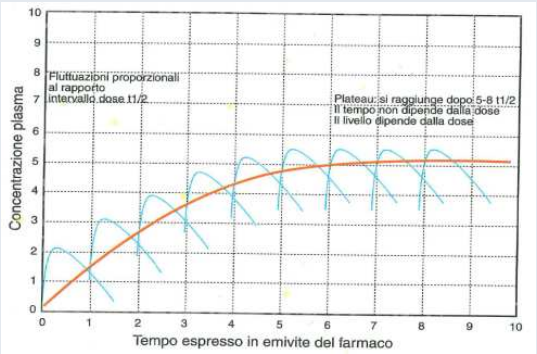

Plasma concentration of drug
Risk of toxicity increased
Therapeutic range
A therapeutic response can be expected
Effect likely to be subtherapeutic

PK/PD


Fattori farmacocinetici
Assorbimento
Distribuzione
Metabolismo
Eliminazione
Dose
Livello plasmatico
Fattori farmacodinamici
Interazione recettoriale
Risposto recettoriale
Effetto


Farmaco somministrato
k0
Farmaco assorbito
k0-1
Farmaco eliminato
Organo bersaglio k4
k1-4
Compartimento plasmatico
Farmaco libero
kBF
Farmaco legato
k1
k1-2
Escrezione
k2
k1-0
k2-3
Bio trasformazione
k3


Concentrazione
Tempo
Distribuzione
Assorbimento
Eliminazione
t1/2
t1/2


Concentrazione plasma
Tempo espresso in emivite del farmaco
Fluttuazioni proporzionali al rapporto intervallo dose.t1/2
Plateau: si raggiunge dopo 5-8 t1/2
Il tempo non dipende dalla dose
Il livello dipende dalla dose

Monitoraggio terapeutico dei farmaci
Quando è/sarebbe necessario?

- Efficacia dei farmaci difficilmente osservabile clinicamente (antiepilettici,..)
- Sospetta/sfumata tossicità
- **Risposta terapeutica inadeguata (per aumentare efficacia)**
- Problemi compliance
- Inizio somministrazione (Genotipizzazione)
- Somministrazione cronica
- Cambiamento del dosaggio
- Cambiamento dello stato clinico del paziente (funz. renale, epatica,..)
- Cambiamento dei farmaci cosomministrati
- Manifestazioni di tossicità e stato di malattia sono simili (teofillina, digossina,..)
- Uscita dalla terapia

Monitoraggio terapeutico dei farmaci
Quando non è necessario?

- La tossicità legata al farmaco non è una preoccupazione realistica
- Gli effetti di un farmaco possono essere misurati attraverso test di laboratorio funzionali (anticoagulanti,…)
- La concentrazione plasmatica non è un parametro che permette di predire gli effetti di un farmaco (anticoagulanti,…)
- Il rapporto concentrazione plasmatica/effetti rimane indefinito
- ……

TDM
Condizioni Operative

Il TDM è efficace se:

1. Il farmaco ha le caratteristiche idonee (ridotta finestra terapeutica,….)

2. Si ha ben presente il quesito diagnostico (efficacia, tossicità,…) e si hanno informazioni specifiche sul paziente e sul protocollo terapeutico

3. Si utilizza la matrice idonea (sangue, siero/plasma, DBS, saliva, lacrime..)

4. Si utilizza la metodica analitica idonea (FPIA, EMIT, ACMIA, HPLC, LC-SM, LC-SM/SM)

5. Si segue il timing corretto per il farmaco ed il quesito diagnostico

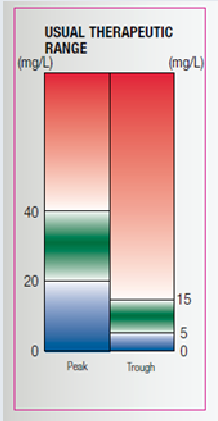
6. Si sviluppa e si applica uno specifico/corretto schema interpretativo

TDM
Condizioni Operative

Il TDM è efficace se:

1. Il farmaco ha le caratteristiche idonee (ridotta finestra terapeutica,….)
2. Si ha ben presente il quesito diagnostico (efficacia, tossicità,…) e si hanno informazioni specifiche sul paziente e sul protocollo terapeutico
3. Si utilizza la matrice idonea (sangue, siero/plasma, DBS, saliva, lacrime..)
4. Si utilizza la metodica analitica idonea (FPIA, EMIT, ACMIA, HPLC, LC-SM, LC-SM/SM)
5. Si segue il timing corretto per il farmaco ed il quesito diagnostico
6. Si sviluppa e si applica uno specifico/corretto schema interpretativo

TDM
Caratteristiche farmaco



- **Ridotta finestra terapeutica**
- **Notevole variabilità PK e PD interpersonale**
- **Limitata variabilità PK intraindividuale**
- Metabolismo epatico
- Eliminazione renale
- Elevato legame del farmaco alle proteine (>80% legame: albumina-AE, alfa1glicoproteina acida-IP, lipoproteine-IS)
- **Suscettibilità alle interazioni farmacocinetiche**

Es:

Digossina, Litio, Teofillina, Antiepilettici , Antibiotici (Aminoglicosidi, Glicopeptidi, Beta lattamici,..) Antimicotici,, Immunosoppressori, Antivirali/retrovirali, Antiaritmici, Antidepressivi, Antitubercolari, Antineoplastici,……**NOAC**

Antovic JP, Skeppholm M, Eintrei J, Eriksson-Boija E, Söderblom L, Rönquist Y, Pohanka A, Beck O, Norberg E-M, Hjemdahl P, Malmström RE (2013). How to monitor dabigatran when needed: comparison of coagulation laboratory methods and dabigatran concentrations in plasma. Abstract. 24th ISTH Congress and 59th Annual Scientific and Standardization Committee (SSC) Meeting, Amsterdam

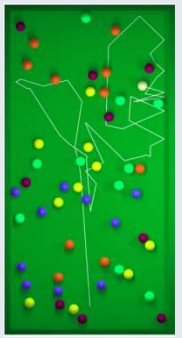
TDM
>>Variabilità PK/PD intra/interindividuali
Classi speciali

- Assorbimento
- Distribuzione
- Legame alle proteine
- Metabolismo epatico (fase I-II)
- Eliminazione renale

- Neonati
- Anziani
- Gravidanza
- Obesi
- Pazienti critici (ICU)
- Sepsi (MOF,ARC,SIRS..)
- ……

POLIMORFISMI GENETICI (CYP)

TDM
INTERAZIONI
FARMACOCINETICHE



«variazione della risposta prevedibile/attesa al farmaco come conseguenza di una azione competitiva di altre sostanze non prodotte dal nostro organismo»

- **Variazioni nel legame con le proteine**
- **Variazione dei transporter (proteici)**
- **Induzione (lenta)-inibizione(rapida) degli enzimi intestinali ed epatici (CYP450)**
- Variazioni equilibrio acido base-idroelettrolitico

Dovute a : altri farmaci, cibo, alcool, tabacco, prodotti vegetali (erbe),..

Es: Antiepilettici, antibiotici, antimicotici, antivirali, antidepressivi, antipsicotici, immunosoppressori, antineoplastici.

Armijo JA, Sanchez MB, Campos C, Adin J. wThe interactions of antiepileptic drugs in oncology practicex. Rev Neurol 2006;42:681–90
Hu Z, Yang X, Ho PC, Chan SY, Heng PW, Chan E, et al. Herb-drug interactions: a literature review. Drugs 2005;65: 1239–82.

Table 4 Most common herb-drug interactions described in the literature (95).

Herb and drug	Outcomes of interaction	Possible mechanism
Hypericum perforatum (St. John's wort)		
Amitriptyline	Decreases AUC	Induction of CYP3A4
Midazolam	Increases clearance	Induction of CYP3A4
Cyclosporine	Decreases blood concentration	Induction of CYP3A4 and P-gp
Digoxin	Decreases AUC, C_{max}, trough concentration	Induction of P-gp
Methadone	Decreases trough concentration	Induction of CYP
Oral contraceptives	Intermenstrual bleeding	Induction of CYP
Indinavir	Decreases AUC	Induction of CYP3A4
Imatinib	Decreases AUC	Induction of CYP
Simvastatin	Decreases C_{max}	Induction of CYP3A4
Tacrolimus	Decreases AUC	Induction of CYP
Theophylline	Decreases blood concentration	Induction of CYP
Gingko biloba		
Warfarin	Haemorrhage	Additive effect
Acetylsalicylic acid	Spontaneous hyphaema	Additive effect
Panax ginseng		
Warfarin	Decrease INR	Additive effect
Alcohol	Increases blood clearance	Delayed gastric emptying and enzyme induction
Allium sativum (Garlic)		
Warfarin	Increases INR and clotting time	Additive effect
Saquinavir	Decreases AUC and blood concentrations	Induction of CYP3A4 and P-gp
Silybum marianum		
Indinavir	Decreases AUC and trough concentrations	Modulation of CYP3A and P-gp
Piperine from black and long peppers		
Phenytoin	Increases AUC in healthy volunteers	Inhibition of CYP
Propranolol	Increases AUC in healthy volunteers	Inhibition of CYP
Theophylline	Increases AUC in healthy volunteers	Inhibition of CYP
Rifampicin	Increases plasma concentrations in patients with pulmonary tuberculosis	Inhibition of P-gp
Eleutheroccus senticosus (Siberian ginseng)		
Digoxin	Increases serum concentration	Interference with assay

INR, international normalized ratio.

TDM
NOAC,DOAC,.....

Eur J Clin Pharmacol (2013) 69 (Suppl 1):S25–S32
DOI 10.1007/s00228-013-1504-x

SPECIAL ARTICLE

Therapeutic drug monitoring for tomorrow

Erik Eliasson · Jonatan D. Lindh · Rickard E. Malmström · Olof Beck · Marja-Liisa Dahl

Genotyping to predict starting dose of warfarin Warfarin is a racemic drug, and its more potent *S*-enantiomer is almost completely metabolised by the CYP2C9 enzyme. For more than a decade, it has been well-known that common polymorphisms of the CYP2C9 gene have a major impact on warfarin dose requirements and that in homozygous carriers of the *CYP2C9*3* allele, a dose reduction by about 80 % may be necessary to avoid over-anticoagulation and increased risk of bleeding [35, 36]. Similarly, polymorphisms of the VKORC1 gene encoding warfarin's target molecule alter the anticoagulant effect. The polymorphisms in these two genes are the single most important factor underlying the huge inter-individual variation in warfarin dose requirements [37, 38]. Polymorphisms of VKORC1 and in

bleeding [43]. In addition to compliance, a number of factors, including age, gender, certain medications and renal and hepatic function, may alter the plasma levels of these drugs [39, 44–46]. Therefore, in light of the apparent

LC-MS/MS methods are currently being established for the detection and quantification of the NOACs dabigatran, rivaroxaban and apixaban. However, these will probably be

the near future. In parallel, a number of functional coagulation tests are being developed that indirectly estimate plasma concentrations; the most promising of these being diluted thrombin time and ecarin clotting time for dabigatran, and anti-factor Xa assays for the factor Xa inhibitors [47]. Our first comparisons of plasma concentrations of dabigatran, measured by LC-MS/MS and these coagulation assays, indicate

that both the diluted thrombin time and ecarin clotting time assays may be used to estimate the intensity of dabigatran anticoagulation and drug levels in many situations [48].

Antovic JP, Skeppholm M, Eintrei J, Eriksson-Boija E, Söderblom L, Rönquist Y, Pohanka A, Beck O, Norberg E-M, Hjemdahl P, Malmström RE (2013). How to monitor dabigatran when needed: comparison of coagulation laboratory methods and dabigatran concentrations in plasma. Abstract. 24th ISTH Congress and 59th Annual Scientific and Standardization Committee (SSC) Meeting, Amsterdam

TDM
Condizioni Operative

Il TDM è efficace se:

1.Il farmaco ha le caratteristiche idonee (ridotta finestra terapeutica,….)

2.Si ha ben presente il quesito diagnostico (efficacia, tossicità,…) e si hanno informazioni specifiche sul paziente e sul protocollo terapeutico

3.Si utilizza la matrice idonea (sangue, siero/plasma, DBS, saliva, lacrime..)

4.Si utilizza la metodica analitica idonea (FPIA, EMIT, ACMIA, HPLC, LC-SM, LC-SM/SM)

5.Si segue il timing corretto per il farmaco ed il quesito diagnostico

6.Si sviluppa e si applica uno specifico/corretto schema interpretativo

TDM
Quesito diagnostico?

Provenienza: 731 MEDICINA INTERNA OSPEDALIERA (73.1)

Data di Stampa: 15/12/2017 Ore: 13:42 Pag. 1 / 1 **Routine**

Esame	*Esito*	*U.M.*	*Intervalli Riferimento*
[0] LAMOTRIGINA :	**3.50**	mg/l	Intervallo terapeutico indicativo 3 - 15
[0] VANCOMICINA :	**6.5**	µg/ml	Valle: 5.0 - 10.0 Picco: 20.0 - 40.0

Table 2 The information required to interpret a drug concentration.

The information required to interpret a drug concentration includes:

- time blood sample taken
- time dose given
- dosage regimen (dose, duration, dosage form)
- patient demographics (sex, age, concomitant disease, ethnicity etc)
- comedications
- indication for monitoring
- pharmacokinetics and therapeutic range of the drug

Sesso: F

Data Nascita: 07/12/1983 Età: 33 Anni

TDM
Condizioni Operative

Il TDM è efficace se:

1.Il farmaco ha le caratteristiche idonee (ridotta finestra terapeutica,….)

2.Si ha ben presente il quesito diagnostico (efficacia, tossicità,…) e si hanno informazioni specifiche sul paziente e sul protocollo terapeutico

3.Si utilizza la matrice idonea (sangue, siero/plasma, DBS, saliva, lacrime..)

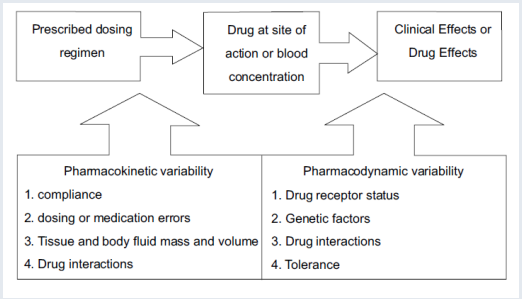
4.Si utilizza la metodica analitica idonea (FPIA, EMIT, ACMIA, HPLC, LC-SM, LC-SM/SM)

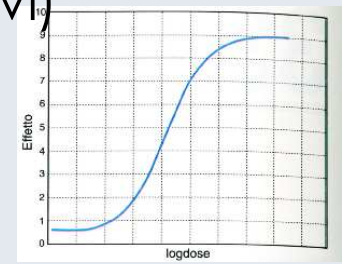
5.Si segue il timing corretto per il farmaco ed il quesito diagnostico

6.Si sviluppa e si applica uno specifico/corretto schema interpretativo

TDM
Matrice

- Il TDM sul **plasma** è efficace in particolare per i farmaci che hanno una **buona correlazione tra concentrazione plasmatica (PK) e dose nonché tra concentrazione e risposta ovvero «concentrazione» nel sito target (PD), rappresentando un indice surrogato della esposizione corporea al farmaco** (ridotta presenza/produzione di metaboliti attivi)





- **Saliva, lacrime, «goccia secca»** sono in fase di studio per diverse molecole
- **La concentrazione tessutale-cellulare sicuramente potrebbe meglio correlare** con gli effetti farmacodinamici (es: citarabina, cisplatino) ma ad oggi non è una procedura di routine.

Gross AS. Best practice in therapeutic drug monitoring. Br J Clin. Pharmacol. 2001;52(Suppl. 1):5S-10S.

TDM
Condizioni Operative

Il TDM è efficace se:

1.Il farmaco ha le caratteristiche idonee (ridotta finestra terapeutica,….)

2.Si ha ben presente il quesito diagnostico (efficacia, tossicità,…) e si hanno informazioni specifiche sul paziente e sul protocollo terapeutico

3.Si utilizza la matrice idonea (sangue, siero/plasma, DBS, saliva, lacrime..)

4.Si utilizza la metodica analitica idonea (FPIA, EMIT, ACMIA, HPLC, LC-SM, LC-SM/SM)

5.Si segue il timing corretto per il farmaco ed il quesito diagnostico

6.Si sviluppa e si applica uno specifico/corretto schema interpretativo

TDM
INTERFERENZE PRE/ANALITICHE

- **contenitore, trasporto/conservazione**

Table 2 Analytical interferences described for the most commonly monitored drugs.

Drug	Interfering substance	Method	Interference/references
Acetaminophen	Bilirubin	Colorimetric and enzymatic (no interference in immunoassays and chromatography)	Positive bias (49–51)
	IgM paraprotein	Enzymatic	Negative bias (55)
Amitriptyline	Imipramine	Immunoassays	Cross-reactivity (7)
Digoxin	Heterophilic antibodies	Immunoassays	Positive bias by cross-reactivity
	Digoxin-like immunoreactive factors	Immunoassays	Cross-reactivity
	Spironolactone	Immunoassays	Positive and negative bias by cross-reactivity (62–64)
	Canrenone	Not observed in Tina-Quant (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA)	
	Chinese medicines (Bufalin)	FPIA, MEIA	Positive and negative bias by cross-reactivity (59–61)
	Gingseng (Whitapherin-A)		
	Nerium oleander (Oleandrin)		
Lithium	Hemoglobin	–	Positive bias (7)
	Carbamazepine, quinidine, procainamide	Ion-selective electrode	Positive bias (7)
	Calcium, quinidine		Negative bias
	Quinidine, procainamide	Colorimetry	Negative bias (7)
Mycophenolic acid	Acyl glucuronide of mycophenolic acid	EMIT (not observed in HPLC)	Positive bias by cross-reactivity with the metabolite (60)
	Mycophenolate mofetil		Cross-reactivity with prodrug (58)
Nortriptyline	Desipramine, methadone	Immunoassays HPLC	Cross-reactivity (7)
Phenytoin	Fosphenytoin		Cross-reactivity with prodrug (58)
	5-(p-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin	Immunoassays (not observed in newer immunoassays)	Cross-reactivity with the metabolite (59, 61)
TCA	Hemoglobin	–	Variable effects (7)
	Hydroxizine, cetirizine	FPIA	Positive bias (56)
Vancomycin	Bilirubin	FPIA (no interference in MEIA)	Negative bias (62)

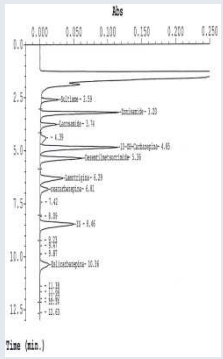
TDM
Metodi analitici
(CLIA 88; CV <5-10%)

Metodi **immunometrici** (automatizzabili, alta capacità, analisi In urgenza, velocità, costi)

- RIA
- **ELISA**
- FPIA
- **EMIT** **(Enzyme Multiplied Immunoassay Technique**
- **ACMIA (Affinity column mediated immunoassay)**

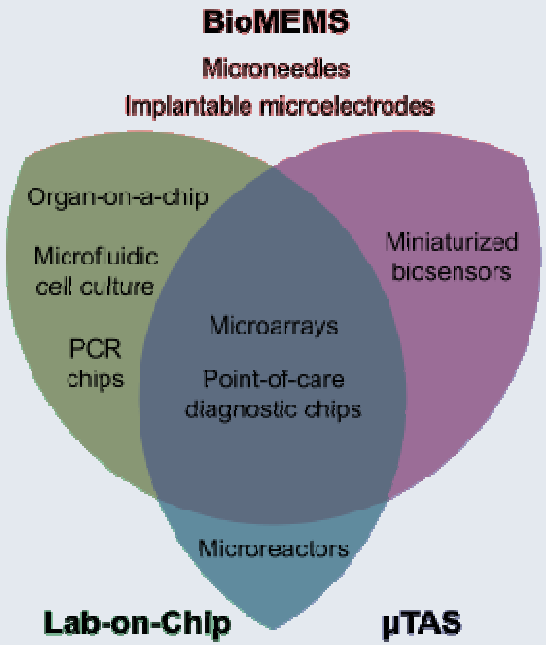
Metodi **«cromatografici»** (precisione, accuratezza, analisi multianalita, flessibilità analitica, robustezza,..)

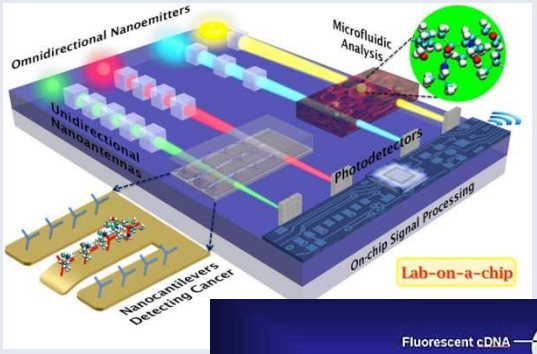
- **HPLC**
- **GC**
- **SM**
- **LC/GC/SM**
- **LC/SM/SM**

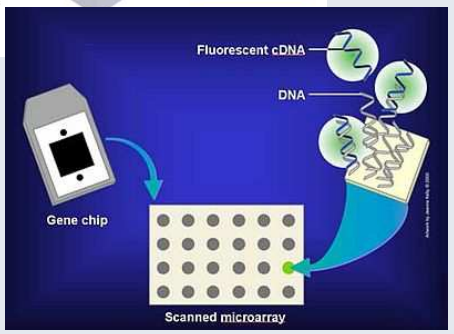


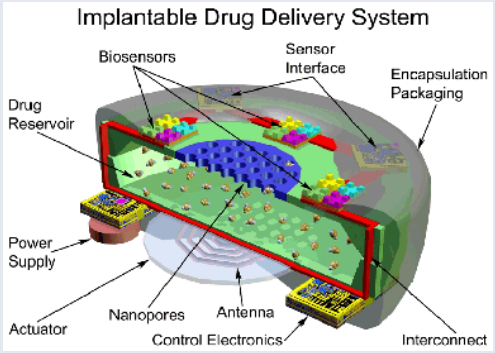
Westgard JO, Ehrmeyer SS, Darcy TP. CLIA final rules for quality systems, 1st ed., 2004.

TDM «NANO»-FUTURO









Misura della concentrazione ematica- tissutale-cellulare (in tempo reale!!!) e dispensazione locale/mirata/controllata dei farmaci!!!

TDM
Condizioni Operative

Il TDM è efficace se:

1.Il farmaco ha le caratteristiche idonee (ridotta finestra terapeutica,….)

2.Si ha ben presente il quesito diagnostico (efficacia, tossicità,…) e si hanno informazioni specifiche sul paziente e sul protocollo terapeutico

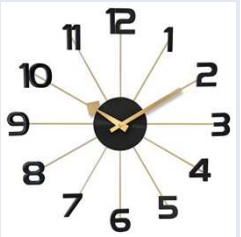
3.Si utilizza la matrice idonea (sangue, siero/plasma, DBS, saliva, lacrime..)

4.Si utilizza la metodica analitica idonea (FPIA, EMIT, ACMIA, HPLC, LC-SM, LC-SM/SM)

5.Si segue il timing corretto per il farmaco ed il quesito diagnostico

6.Si sviluppa e si applica uno specifico/corretto schema interpretativo

TDM
Timing?



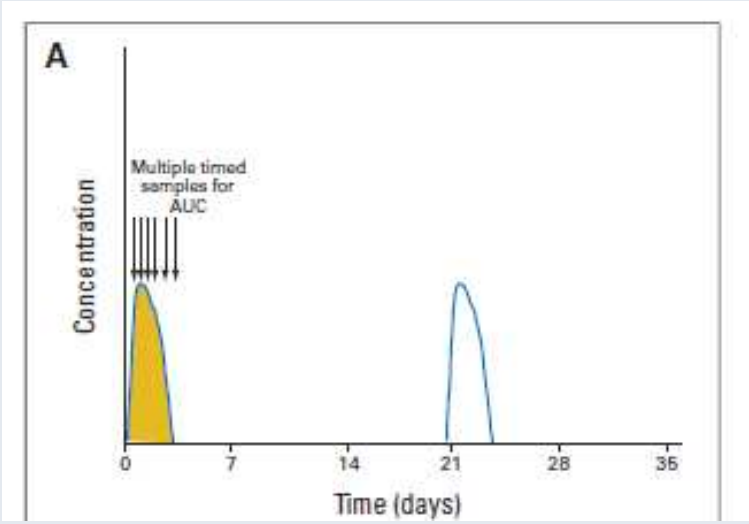
- **Se il quesito diagnostico è legato alla efficacia terapeutica** di un farmaco, la concentrazione allo **steady-state (4-5 emivite) a valle (Ctrough)**, **ovvero prima della somministrazione successiva (Cssmin),** è da preferire nella maggior parte dei casi (eccetto digossina, Litio ed antidepressivi triciclici).
- **Nel caso in cui il quesito diagnostico sia legato ad un sospetto di tossicità** la fase di **picco** e da preferire nella maggior parte dei casi (30-60 minuti dopo somministrazione orale; 2 ore CSA; 4-6 ore FK506,.....).
- Per alcuni ATB possono essere utili, ad inizio terapia, sia il punto di **valle che di picco** (per aminoglicosidi può bastare il picco)

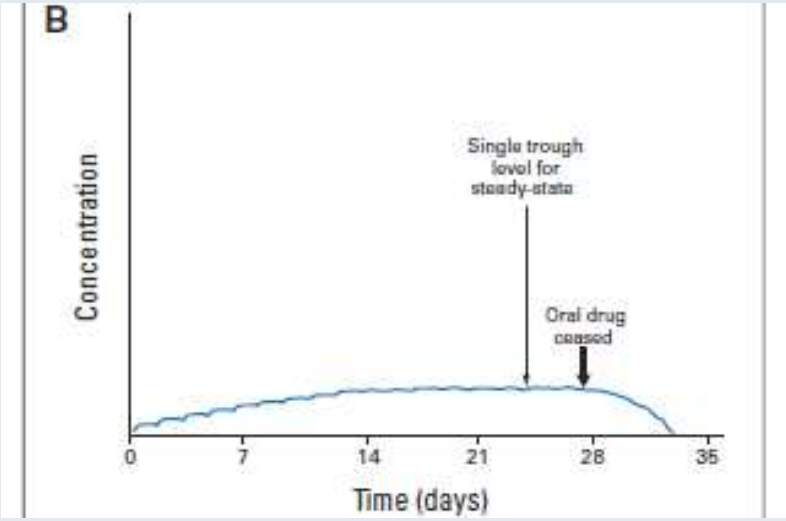
In funzione del tipo di molecola i tempi di SS e picco possono essere molto variabilli

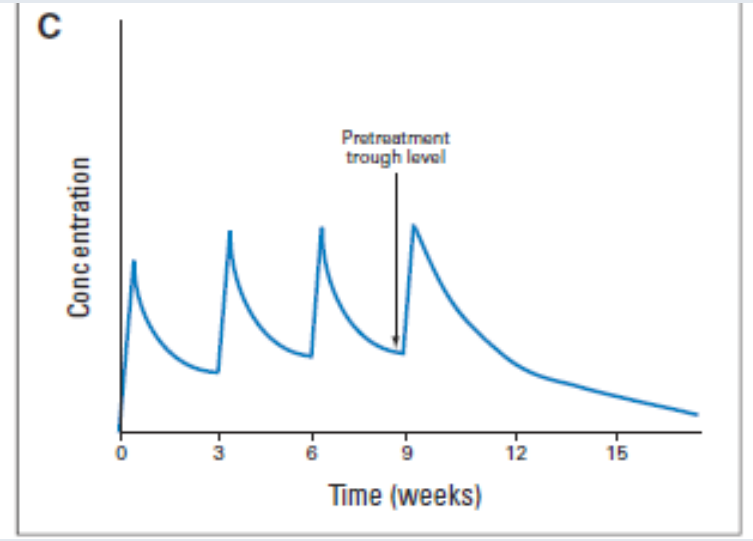
- **Alternativamente si possono raccogliere campioni casuali di plasma** e stimare la concentrazione a valle o la esposizione (AUC) usando **modelli farmacocinetici di popolazione**

Boffito M, acosta E.et alCurrent status and future prospect of therapeutic drug monitoring and applied clinical pharmacology in antiretroviral therapy.Antivir.Ther 2005;10:375-92

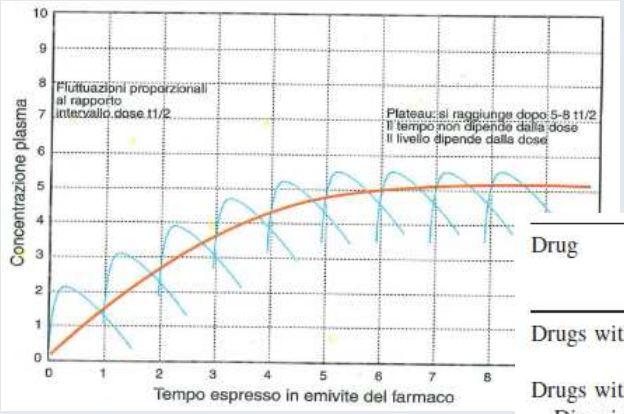
TDM
Timing
ESPOSIZIONE SISTEMICA: AUC o Ctrough?







TDM
Timing SS-Cssmin-Ctrough (Emivita?)



Drug	Time to steady-state	Sample timing	
		Trough concentration	Peak concentration
Drugs with short half-lives	–	Just before next dose (a window of 30 min)	When toxicity is suspected
Drugs with long half-lives			
Digoxin	5–7 days	8–12 h after dosing	When toxicity is suspected
Lithium	2–7 days	6–12 h after dosing	
TCA (once-daily regimen)	5–6 days	10–14 h after the last dose for once-daily dosing and 4–6 h after the last dose for divided daily dosing	
Antibiotics conventional regimen	–	30–90 min before next dose	30–60 min after dose
Aminoglycosides once-daily dosing	10–15 h	–	8–12 h after dosing
Anticonvulsants			
Carbamazepine	2–6 days	Just before next dose except phenobarbital (any time during dosage interval)	When toxicity is suspected
Phenobarbital	17–24 days		
Phenytoin	4–8 days		
Valproic acid	2–4 days		
Leviteracetam	2 days		
Oxcarbamazepine	2 days		
Theophylline	2–3 days	1–4 h after intravenous dose	When toxicity is suspected
Immunosuppressives			
Cyclosporine	2–6 days	Cyclosporine: 2 h after dosing (window of 10 min) Tacrolimus: 4 and 6 h after dosing (C4 or C6)	–
Mycophenolic acid	2–4 days		
Everolimus	4–7 days		
Sirolimus	5–7 days		
Tacrolimus	3–5 days		
Antiretrovirals	48 h, except saquinavir (4 days)	At the end of dosing interval	When toxicity is suspected

TDM
Variabilità Interindividuale
AUC- CTrough

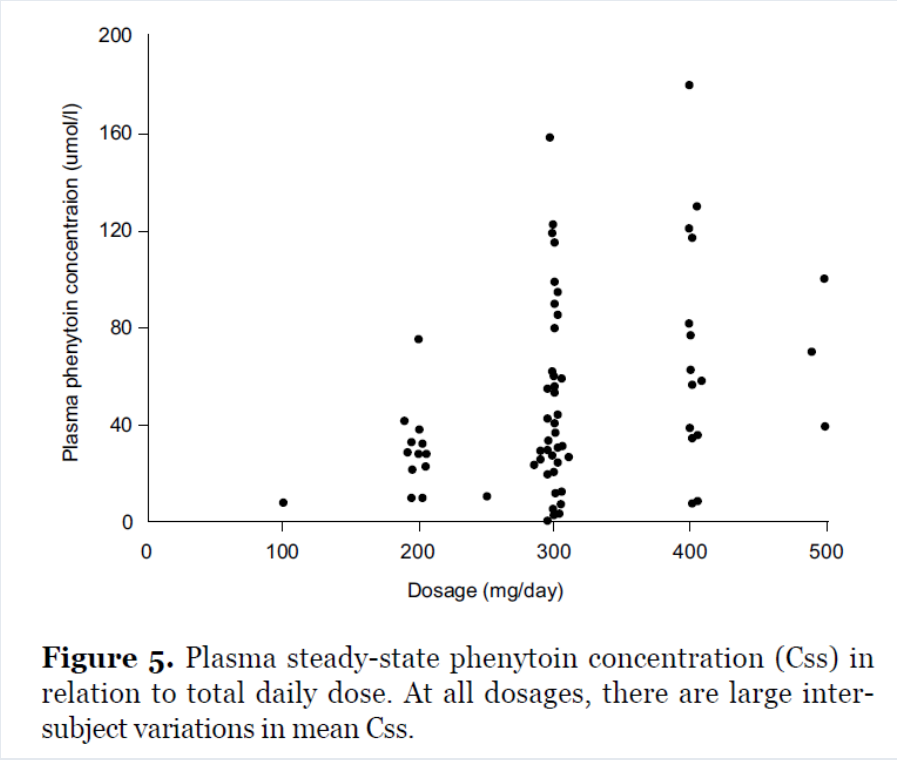


Figure 5. Plasma steady-state phenytoin concentration (Css) in relation to total daily dose. At all dosages, there are large inter-subject variations in mean Css.

Table 2. Pharmacokinetic Variations of Selected Targeted Anticancer Therapies

Drug	Dosage per Day	Interpatient Variations (fold or CV*) AUC	Trough Level
Hormones			
Tamoxifen†	20 mg		26-fold[28]
Letrozole	2.5 mg	40%[29]	12-fold[30]
Anastrozole	1 mg	25%[31]	11-fold[32]
Bicalutamide	50 mg	25%[33]	
Abiraterone	1,000 mg	58%[34]	
Tyrosine kinase inhibitors			
Imatinib	400 mg	25%[35]	16-fold[36]
Nilotinib	400 mg bd	51.9%[37]	51.3%[37]
Gefitinib	250 mg	15-fold[38]	23-fold[39]
Erlotinib	150 mg	64%[40]	51%[40]
Sunitinib	50 mg	41%[41]	54%[41]
Sorafenib	400 mg bd	39-82%[42]	11-fold[43]
Temsirolimus	25 mg	26%[44]	
Monoclonal antibodies			
Cetuximab	400 mg/m^2	39%[45]	6-fold[46]
Trastuzumab	6 mg/kg	10-35%[47]	>10-fold[48]
Rituximab	375 mg/m^2	6.2-fold[49]	23-fold[50]
Bevacizumab	10 mg/kg	2.4-fold[18]	

Abbreviations: AUC, area under the concentration-time curve; CV, coefficient of variation.
*A CV of 30% to 50% represents an approximately 10-fold variation between maximum and minimum drug concentrations for most drugs.[51,52]
†Pharmacokinetic variation of endoxifen, the main active metabolite of tamoxifen, was used.

TDM
Condizioni Operative

Il TDM è efficace se:

1.Il farmaco ha le caratteristiche idonee (ridotta finestra terapeutica,….)

2.Si ha ben presente il quesito diagnostico (efficacia, tossicità,…) e si hanno informazioni specifiche sul paziente e sul protocollo terapeutico

3.Si utilizza la matrice idonea (sangue, siero/plasma, DBS, saliva, lacrime..)

4.Si utilizza la metodica analitica idonea (FPIA, EMIT, ACMIA, HPLC, LC-SM, LC-SM/SM)

5.Si segue il timing corretto per il farmaco ed il quesito diagnostico

6.Si sviluppa e si applica uno specifico/corretto schema interpretativo

TDM
Tecniche di predizione della dose

Per ottimizzare ed individualizzare il regime terapeutico che permette di raggiungere e mantenere la **concentrazione ottimale (esposizione)** si possono utilizzare diversi metodi di previsione del dosaggio che usano **diversi modelli PK/PD individuali o di popolazione.**

- **Nuova dose = dose x (conc. obiettivo/conc. misurata)**

(PK nota e lineare)

- **Nomogrammi**

(nota la relazione tra la concentrazione plasmatica ed alcuni parametri ematochimici/emodinamici)

- **Nuova dose = AUC desiderata x clearance misurata**

(PD nota, PK nota nel dettaglio; numerosi campioni)

- **Interpolazione Baiesiana: utilizza diversi parametri individuali, PK (AUC,.)/PD ottenuti da studi su popolazioni di pazienti analoghi**; per i calcoli si utilizzano i valori medi della popolazione di riferimento **(Software dedicati: MwPharm, TCIWorks,…..)**

- **Dose test ridotta**: per prederminare i parametri PK da usare nei calcoli

Neely MN, Youn G, Jones B, et al. Are vancomycin trough concentrations adequate for optimal dosing? Antimicrob Agents Chemother 2014;58:309–316.The study illustrates that dosing based on the widely accepted consensusguidelines can frequently fail to achieve appropriate vancomycin exposure, and it also demonstrated that the Bayesian forecasting method can precisely predict individual dosing requirements.

TDM ONCOLOGIA

I farmaci oncologici per la loro:

- Ristretta finestra terapeutica
- Ampia variabilità PK interindividuale
- Frequenti e potenzialmente gravi effetti tossici
- Possibile insuccesso terapeutico da sottodosaggio con gravi conseguenze
- Definita relazione tra dose ed effetto.

Sono potenzialmente degli ottimi candidati per il TDM

Moore MJ, Erlichman C: Therapeutic drug monitoringin oncology: Problems and potential in antineoplastic therapy. Clin Pharmacokinet 13:205-227, 1987
Gurney H: How to calculate the dose of chemotherapy. Br J Cancer 86:1297-1302, 2002
European Medicines Agency: Soragenib (Nexavar): Summary of product characteristics.http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000690/WC500027707.pd
Fracasso PM, Burris H 3rd, Arquette MA, et al: A phase 1 escalating single-dose and weekly fixed-dose study of cetuximab: Pharmacokinetic and pharmacodynamic rationale for dosing. Clin Cancer Res 13:986-993, 2007

TDM ONCOLOGIA
TDM routinario

- ……
- Evans WE, Relling MV, Rodman JH, et al:Conventional compared with individualized chemotherapyfor childhood acute lymphoblastic leukemia.N Engl J Med 338:499-505, 1998
- Graf N, Winkler K, Betlemovic M, et al:Methotrexate pharmacokinetics and prognosis inosteosarcoma. J Clin Oncol 12:1443-1451, 1994
- Gamelin E, Delva R, Jacob J, et al: **Individual fluorouracil dose adjustment** based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage: Results of a multicenter randomized trial of patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 26: 2099-2105, 2008
- Dupuis C, Mercier C, Yang C, et al: Highdose methotrexate in adults with osteosarcoma: A population pharmacokinetics study and validation of a new limited sampling strategy. Anticancer Drugs 19:267-273, 2008
- Le Guellec C, Blasco H, Benz I, et al**: [Therapeutic drug monitoring of methotrexate after its administration in high-dose protocols]**. Therapie 65:163-169, 2010
- ……

TDM Oncologia
Criticita'…..storiche

- Assenza di veri e propri range terapeutici (Indice terapeutico?)
- Incerta relazione tra concentrazione plasmatica ed effetto
- Effetti tossici e terapeutici inevitabilmente sovrapposti e da valutare anche nel lungo periodo.
- Frequente uso in politerapia (indice terapeutico?????)
- Eterogeneità e complessità della patologia tumorale
- Utilizzo di profarmaci o farmaci con metaboliti attivi
- Emivita generalmente breve
- Somministrazione endovenosa prolungata intermittente
- Necessità di un numero elevato di campioni
- Mancanza di metodologie analitiche sufficientemente specifiche, precise ed accurate
- Difficoltà e limiti etici della sperimentazione (confronto tra gruppo con dose aggiustata e gruppo senza aggiustamento dose)

TDM ONCOLOGIA

Negli ultimi 10 anni la introduzione di:

- nuove metodologie analitiche
- nuove molecole con diversa PD/PK
- Aumentate conoscenze sui meccanismi PD/PK
- Sempre piu diffusa somministrazione orale (TKIs,….) continua
- Utilizzo di molecola lunga emivita (Mabs)

Ha portato alla necessità di una rivalutazione/revisione del TDM anche in campo oncologico con delle buone potenzialità per:

- Identificare e **minimizzare il sottodosaggio (inefficacia terapeutica)**
- Evitare tossicità; **diagnosi differenziale di tossicità tra vari agenti**
- Monitorare gli aggiustamenti posologici
- Rivelare le interazioni farmacologiche (CYP3A4, ABCB)
- **Monitorare la concentrazione nei soggetti a rischio** (anziani,bambini, patologie renali ed epatiche, cure intensive,..)
- **Monitorare la non aderenza (CML-Imatinib), inadeguata aderenza o …eccessiva aderenza** (autogestione terapia orale)
- Monitorare la riduzione della dose

Table 1. Apomorphic Parameters and Systemic Exposure of Targeted Anticancer Therapies

Drug	Cancer	Relationship
Sunitinib	RCC	Body size affected volume of distribution but not clearance.[21]
Imatinib	CML	Trough level did not correlate with body weight or BSA but with dose and dose adjusted for BSA or weight.[22]
	CML	BSA significantly smaller in patients receiving a reduced dose owing to toxicity compared with those receiving a standard dose.[23]
Erlotinib	NSCLC	Clearance did not correlate with body weight but was affected by total bilirubin, α_1-acid glycoprotein, and smoking status.[24]
	H&N cancer	Clearance was partly explained by age, hepatic function, *ABCG2* genetic polymorphisms, and smoking, but
Bevacizumab	Solid tumor	Body weight and sex were the covariates with the greatest influence on central compartment volume of distribution and clearance.[26]
Trastuzumab	Breast cancer	Body weight, burden of disease, and serum level of extracellular domain of the HER2 receptor affected clearance.[19]
Cetuximab	H&N cancer	Ideal body weight (not actual weight or BSA) and WBC accounted for 35% of total variability in maximum elimination rate.[27]

Abbreviations: BSA, body-surface area; CML, chronic myeloid leukemia; GIST, gastrointestinal stromal tumor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; H&N, head and neck; NSCLC, non–small-cell lung cancer; RCC, renal cell cancer.

TDM
TKIs-MAbs

- TKIs: scarse evidenze di efficacia dell'aggiustamento della dose in relazione al peso corporeo
- mAbs: forti evidenze di efficacia usando il peso corporeo

Per entrambi si è evidenziata una notevole variabilità farmacinetica

TDM Oncologia Variabilità farmacocinetica

- **Variabilità assorbimento**

(dieta, patologie/chirurgia gastrointestinali,.)

- **Variabilità dei percorsi di attivazione**

(epatopatia, attivazione/inibizione/ varianti CYP450, ossidazioni, glucuronazioni..)

- **Variabilità eliminazione**

(reazioni fase **I**-II, ABC protein, clearance renale-**TKI**, clearance **sistema monocito-macrofagico** ed organi target,FcR pm-**mAb**)

Table 2. Pharmacokinetic Variations of Selected Targeted Anticancer Therapies

Drug	Dosage per Day	Interpatient Variations (fold or CV*) AUC	Trough Level
Hormones			
Tamoxifen†	20 mg		26-fold[28]
Letrozole	2.5 mg	40%[29]	12-fold[30]
Anastrozole	1 mg	25%[31]	11-fold[32]
Bicalutamide	50 mg	25%[33]	
Abiraterone	1,000 mg	58%[34]	
Tyrosine kinase inhibitors			
Imatinib	400 mg	25%[35]	16-fold[36]
Nilotinib	400 mg bd	51.9%[37]	51.3%[37]
Gefitinib	250 mg	15-fold[38]	23-fold[39]
Erlotinib	150 mg	64%[40]	51%[40]
Sunitinib	50 mg	41%[41]	54%[41]
Sorafenib	400 mg bd	39-82%[42]	11-fold[43]
Temsirolimus	25 mg	26%[44]	
Monoclonal antibodies			
Cetuximab	400 mg/m^2	39%[45]	6-fold[46]
Trastuzumab	6 mg/kg	10-35%[47]	>10-fold[48]
Rituximab	375 mg/m^2	6.2-fold[49]	23-fold[50]
Bevacizumab	10 mg/kg	2.4-fold[18]	

Abbreviations: AUC, area under the concentration-time curve; CV, coefficient of variation.
*A CV of 30% to 50% represents an approximately 10-fold variation between maximum and minimum drug concentrations for most drugs.[51,52]
†Pharmacokinetic variation of endoxifen, the main active metabolite of tamoxifen, was used.

Ratain MJ, Cohen EE: The value meal: How to save $1,700 per month or more on lapatinib.
J Clin Oncol 25:3397-3398, 2007
Yoo C, Ryu MH, Kang BW, et al: Crosssectional study of imatinib plasma trough levels in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: Impact of gastrointestinal resection on exposure
to imatinib. J Clin Oncol 28:1554-1559, 2010
Pavlovsky C, Egorin MJ, Shah DD, et al: Imatinib mesylate pharmacokinetics before and after sleeve gastrectomy in a morbidly obese patient with chronic myeloid leukemia. Pharmacotherapy 29:1152-1156, 2009
Crewe HK, Ellis SW, Lennard MS, et al: Variable contribution of cytochromes P450 2D6, 2C9
and 3A4 to the 4-hydroxylation of tamoxifen by human liver microsomes. Biochem Pharmacol 53:171-178, 1997
Gschwind HP, Pfaar U, Waldmeier F, et al:
Metabolism and disposition of imatinib mesylate in healthy volunteers. Drug Metab Dispos 33:1503-1512, 2005
Peng B, Lloyd P, Schran H: Clinical pharmacokinetics of imatinib. Clin Pharmacokinet 44:879-894, 2005

TDM Oncologia
Evidenze di correlazione PK-efficacia-tossicità

EFFICACIA

Table 3. Correlation of Pharmacokinetic Parameters, Treatment Efficacy, and Toxicity in Commonly Used Tyrosine Kinase Inhibitors and Monoclonal Antibodies

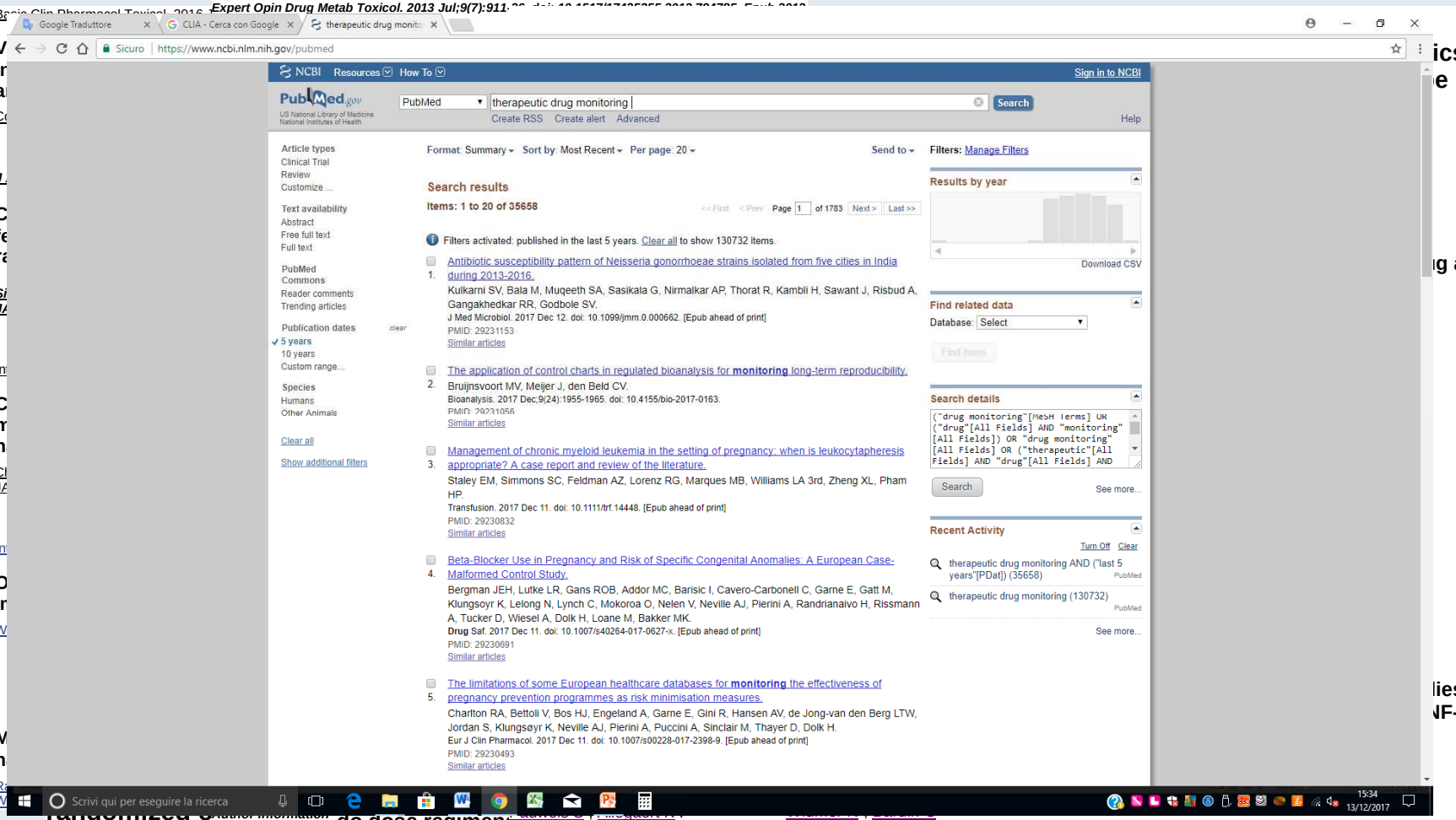
Drug	Cancer Type	PK Parameter	Outcomes
Efficacy			
Endoxifen	Breast cancer	Trough level	Recurrence[83]
Imatinib	CML	Trough level	Response[36,84]
	GIST	Trough level	PFS,[85] response[85]
	GIST	AUC	Response[86]
Erlotinib	NSCLC	Trough level	Response[87]
	H&N cancer	Trough level	OS[88]
Gefitinib	NSCLC	D8/D3 trough level ratio	PFS[39]
Sunitinib	GIST + RCC	AUC	PFS and OS,[89] response[89]
Sorafenib	RCC + CRC	Trough level	PFS[90]
Rituximab	Lymphoma	Trough level	Response,[91,92] PFS[93]
	Lymphoma	AUC	Response[91]
Trastuzumab	Breast cancer	Trough level	Best response[48]
Cetuximab	Epithelial malignancies	Trough level	Response[45]
	CRC	Clearance, trough level	PFS[46]

TOSSICITA'

Toxicity			
Imatinib	GIST	AUC	Neutropenia[94]
Dasatinib	CML	Trough level	Pleural effusion[95]
Nilotinib	CML	AUC	Anemia,[37] total bilirubin elevation[37]
		Trough level	QT interval prolongation[37]
Erlotinib	Solid tumors	AUC	Rash[24]
Gefitinib	Mixed tumors	Trough level	Skin and GIT toxicity[96]
Sunitinib	Solid tumors	Trough level	Hypertension[89]
	Solid tumors	AUC	Neutropenia[89]
Sorafenib	RCC + CRC	Trough level	Hypertension, skin toxicity
Cetuximab	Epithelial malignancies	Trough level	Rash[45]

Abbreviations: AUC, area under the time-concentration curve; CML, chronic myeloid leukemia; CRC, colorectal cancer; D3, day 3 after start of therapy; D8, day 8 after start of therapy; GIST, gastrointestinal stromal tumor; GIT, gastrointestinal tract; H&N, head and neck; NSCLC, non–small-cell lung cancer; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RCC, renal cell cancer.

TDM Oncologia
Evidenze recenti
Antibiotici-Antimicotici-Antivirali/retrovirali



Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2013 Jul;9(7):911-

J Antimic

Can t
piper
haem
trial.

Sime FB, MS[6], Rol

Intern Me

Cons
antifu
and i
haem

Chau MI
J, Coope

Ther Druc

Propl
oncol

Baietto L
M, Cusat

Int J Anti

Posa
infect
Hoenigl
AT, Seel

lies in
NF-α

Clin Pharmacokinet. 2013 Jan;52(1):9-22. doi: 10.1007/s40262-012-0020-y.

Benchmarking therapeutic drug monitoring software: a review of available computer tools.

Fuchs A[1], Csajka C, Thoma Y, Buclin T, Widmer N.

[Article in French]

Scodavolpe S[1], Quarant

randomized c[Author information]

do dose regimens and drug exposures affect therapeutic outcome or adverse events? A systematic revi

treatment opti

Sime FB[1], Roberts MS[2], Tiong IS[3], Jenkins A[1], Thomson AH[2], Brown NM[3], Semple Y[2], Sluman C[4], MacGowa JA AM[5], Wiffen PJ[7]; (BSAC Working Party on Therapeutic Drug Monitoring)

Author information

TDM Antibiotici Evidenze recenti

REVIEW

Optimizing dosing of antibiotics in critically ill patients

Suzanne L. Parker[a], Fekade B. Sime[a], and Jason A. Roberts[a,b,c]

Table 1 (*Continued*)

Authors	Title	Patient subgrou
De Waele *et al.* [36]	Therapeutic drug monitoring-based dose optimization of piperacillin and meropenem: an RCT	Patients kidney
Sime *et al.* [37]	Can therapeutic drug monitoring optimize exposure to piperacillin in febrile neutropenic patients with haematological malignancies? An RCT	Febrile, patien
Fournier *et al.* [38]	Impact of the introduction of real-time TDM on empirical doses of carbapenems in critically ill burn patients	Burn pat
Neely *et al.* [39••]	Are vancomycin trough concentrations adequate for optimal dosing?	Adult pa *Staphy* aureu
Cardile *et al.* [40]	Optimization of time to initial vancomycin target trough improves clinical outcomes	Adult pa TDM p
Felton *et al.* [41]	Individualization of piperacillin dosing for critically ill patients: dosing software to optimize antimicrobial therapy	Patients nosoc infecti
Nezic *et al.* [42]	TDM of once daily aminoglycoside dosing: comparison of two methods and investigation of the optimal blood sampling strategy	Patients once amino therap

MIC, minimum inhibitory concentration; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus a* controlled trial; TDM, therapeutic drug monitoring.

Table 1. Summary of recent studies providing relevant data on optimization of antibiotic dosing in critically ill patients

Authors	Title	Patient subgroup	Antibiotic	Dosing recommendation
Jamal *et al.* [26]	Pharmacokinetics of piperacillin in critically ill patients receiving continuous venovenous haemofiltration: an RCT of continuous infusion versus intermittent bolus administration	Receiving continuous venovenous haemofiltration	Piperacillin	Continuous infusion administration may improve PK/PD target attainment
De Waele *et al.* [27]	Extended versus bolus infusion of meropenem and piperacillin: a pharmacokinetic analysis	Without renal dysfunction	Meropenem and piperacillin	Extended infusion results in improved PK/PD target attainment
Carlier *et al.* [28]	Population pharmacokinetics and dosing simulations of cefuroxime in critically ill patients: nonstandard dosing approaches are required to achieve therapeutic exposures	Creatinine clearance ranged from 10 to 304 ml/min	Cefuroxime	High-dose continuous infusion is more likely to reach PK/PD targets. Patients with creatinine clearance of 300 ml/min may not achieve PK/PD targets for a MIC of 8 mg/l
Cousson *et al.* [29]	Lung concentrations of ceftazidime administered by continuous versus intermittent infusion in patients with ventilator-associated pneumonia	Ventilator-assisted pneumonia	Ceftazidime	Continuous infusion presents PK/PD advantages and predictable efficacy
Laterre *et al.* [30]	Temocillin (6 g daily) in critically ill patients: continuous infusion versus three times daily administration	Intra-abdominal or lower respiratory tract infections caused by *Enterobacteriaceae*	Temocillin	Temocillin (6 g daily) given by continuous infusion increases PK/PD target attainment for infections caused by *Enterobacteriaceae* with an MIC of 16 mg/l
Tafelski *et al.* [31]	Observational clinical study on the effects of different dosing regimens on vancomycin target levels in critically ill patients: continuous versus intermittent application	Postoperative ICU	Vancomycin	Continuous administration of vancomycin allowed more rapid PK/PD target attainment with fewer subtherapeutic concentrations observed
Lin *et al.* [32]	Vancomycin continuous infusion versus intermittent infusion during continuous venovenous haemofiltration: slow and steady may win the race	Patient receiving continuous venovenous haemofiltration, no residual renal function	Vancomycin	Continuous infusion achieved PK/PD targets faster than intermittent infusion and consistently kept the vancomycin concentrations within target range
Brunetti *et al.* [33•]	Clinical and economic impact of empirical extended-infusion piperacillin-tazobactam in a community medical centre	Patients receiving piperacillin/tazobactam >48 h	Piperacillin/tazobactam	Extended infusion of piperacillin/tazobactam is well tolerated and not associated with a reduction in mortality or length of stay
Cutro *et al.* [34]	Extended-infusion versus standard-infusion piperacillin-tazobactam for sepsis syndromes at a tertiary medical centre	ICU patients	Piperacillin/tazobactam	Patients with urinary or intra-abdominal infections had lower mortality and clinical failure rates when receiving extended infusions. No significant differences in inpatient mortality rates, length of stay, or clinical failure rates. Patients receiving extended infusion treatment had a shorter duration of therapy
Dulhunty *et al.* [35••]	A multicentre randomized trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in severe sepsis	ICU patients with severe sepsis	Piperacillin/tazobactam, meropenem, and ticarcillin/clavulanate	Continuous administration of beta-lactam antibiotics improves PK/PD target attainment, with an improvement in clinical cure

TDM antimicotici Evidenze

J Antimicrob Chemother 2014; 69: 1162–1176
doi:10.1093/jac/dkt508 Advance Access publication 29 December 2013

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology

H. Ruth Ashbee[1]*, Rosemary A. Barnes[2], Elizabeth M. Johnson[3], Malcolm D. Richardson[4], Rebecca Gorton[5] and William W. Hope[6]

Table 2. Overall summary of the need for therapeutic drug monitoring when using antifungal agents (see individual tables for detailed recommendations in specific indications)

Antifungal	GRADE quality of evidence and strength of recommendation[5]	Prophylaxis	Treatment	Toxicity	Table with specific details
Itraconazole	evidence quality	moderate	moderate	moderate	Table 5
	recommendation	strong	strong	weak	
Voriconazole	evidence quality	low	high	high	Table 6
	recommendation	weak	strong	strong	
Posaconazole	evidence quality	moderate	moderate	high	Table 7
	recommendation	strong	strong	strong against	
Fluconazole	evidence quality	high	high	high	see text
	recommendation	strong against	strong against	strong against	
Flucytosine	evidence quality	NA	low	moderate	Table 8
	recommendation		weak	strong	
Echinocandins	evidence quality	high	high	high	see text
	recommendation	strong against	strong against	strong against	
Polyenes	evidence quality	high	high	high	see text
	recommendation	strong against	strong against	strong against	

NA, not applicable.

Table 3. Clinical circumstances that may favour the use of TDM

Context	Example	Comment
Pharmacokinetic variability	children, neonates, elderly, obese, organ dysfunction, critical illness haemodialysis, haemofiltration, extracorporeal membrane oxygenation, cardiopulmonary bypass	pharmacokinetics of many antifungal agents very poorly defined in special populations
Changing pharmacokinetics	physiological instability, critical illness, diarrhoea, iv-to-oral switch	
Interacting drugs	antacids, histamine antagonists, proton pump inhibitors and itraconazole capsules; agents known to decrease concentrations of triazoles	drug–drug interactions well defined and documented for many antifungal compounds
Compliance		compliance may be a significant issue for longer-term consolidation therapy or secondary prophylaxis
Poor prognostis disease	extensive or bulky infection, lesions contiguous with critical structures (mediastinum), CNS disease; multifocal or disseminated infection	
Persistent and/or significant underlying immunological defects	prophylaxis versus established disease	

TDM
Ptenziali Benefici, in sintesi

- Ottimizzare la risposta terapeutica di ogni paziente;
- Limitare la comparsa di tossicità legata al trattamento farmacologico
- Controllare il rischio di interazioni poli-farmacologiche
- Evitare un accumulo di farmaco nel paziente con insufficienza d'organo (fegato, reni);
- Stabilire la dose ottimale di farmaco nel paziente "atipico" (bambino, anziano, gestante, ICU ecc.)
- **Ottimizzare le risorse economiche**
- **Fonte di materiale e dati per la ricerca**

TDM
Impatto «Clinico/Farmacoeconomico»

Se il TDM è svolto da centri specializzati di Farmacologia Clinica con finalità cliniche e di ricerca (solo da una ventina di Unità Operative che in alcuni casi sono di piccole dimensioni**)** seguendo precisi protocolli (fase preanalitica), si e dimostrato che vi sono **significativi miglioramenti di diversi outcomes importanti quali:**

- **Incidenza di reazioni avverse**
- **Tassi di guarigione**
- **Tassi di mortalità**
- **Costi per il paziente**
- **Costi per la organizzazione sanitaria (farmaceutica, giorni di degenza,..)**

Tale impatto è ormai ben documentato per gli **Aminoglicosidi** ma vi sono **sempre più evidenze di positivo impatto farmacoeconomico** e terapeutico per antiepilettici, digossina, antidepressivi, antipsicotici, immunosoppressori,antiretrovirali ed antitumorali

Scumacher GE, Barr JT. Economic and outcome issue for therapeutic drug monitoring in medicine.Ther Drug. Monit. 1998;20:539-542
Scumacher GE, Barr JT. Total testing process applied to therapeutic drug monitoring: impact on patient's outcome and economics. Clin Chem. 1998;44:370-374.
Rane CT, Dalvi SS, Goptay NJ, Shah PU, Kshirsagar NA. A pharmacoeconomic analysis of the impact of therapeutic drug monitoring in adult patients with generalized tonic-clonic epilepsy. Br J Clin Pharmacol 2001;52:193-195.
Destache CJ, Meyer SK, Bittner MJ, Hermann KG. Impact of a clinical pharmacokinetic service on patients treated with aminoglycosides: a cost-benefit analysis. Ther Drug Monit 1990; 12:419-426.
Darko W, Medicis JJ, Smith A, Guharoy R, Lehmann DE. Mississippi mud no more: cost-effectiveness of pharmacokinetic dosage adjustment of vancomycin to prevent nephrotoxicity. Pharmacotherapy 2003;23:643-650.

TDM
Ricerca?!


Eur J Clin Pharmacol (2013) 69 (Suppl 1):S25–S32
DOI 10.1007/s00228-013-1504-x

SPECIAL ARTICLE

Therapeutic drug monitoring for tomorrow

Erik Eliasson · Jonatan D. Lindh ·
Rickard E. Malmström · Olof Beck · Marja-Liisa Dahl

- **Banca dati**

Le **concentrazioni misurate, se associate a dati clinici** ed altre informazioni sul paziente, potrebbero essere salvate in **Banche dati specifiche** con fini clinici e di ricerca potendo fornire importanti informazioni di PK e PD individuali e di popolazione/sottopopolazione.

- **Biobanca**

Aliquote delle matrici (siero, plasma,sangue intero,….) utilizzate per la misura potrebbero essere conservate sistematicamente a scopo di ricerca soprattutto per la identificazione e caratterizzazione di **biomarker di efficacia terapeutica e tossicità/ADRs**

TDM
BANCA DATI

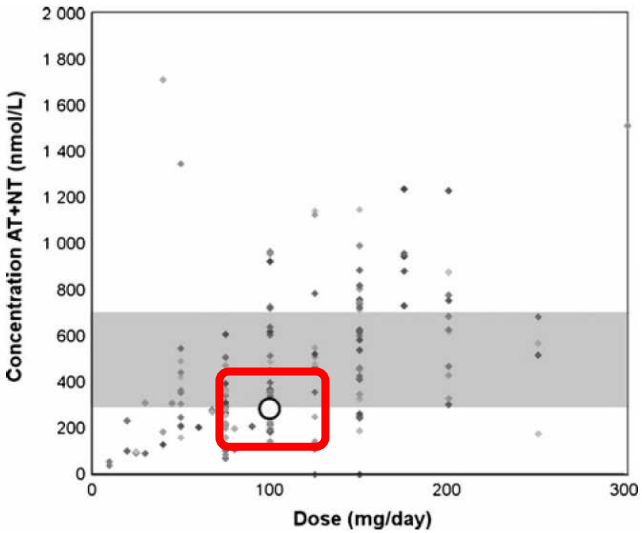


Fig. 2 Dose–concentration plot used in clinical routine to present results from a TDM analysis of amitriptyline (*AT*) and its metabolite nortriptyline (*NT*). The current sample (*large circle*) is presented against a backdrop of previous analyses performed at the laboratory. *Grey area* Recommended therapeutic interval

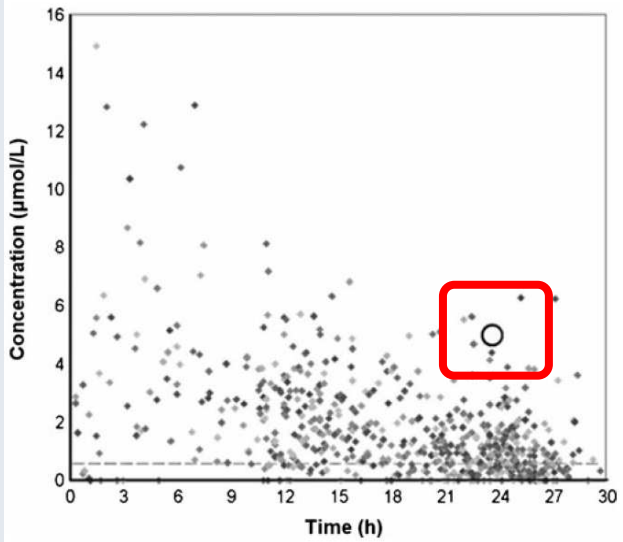
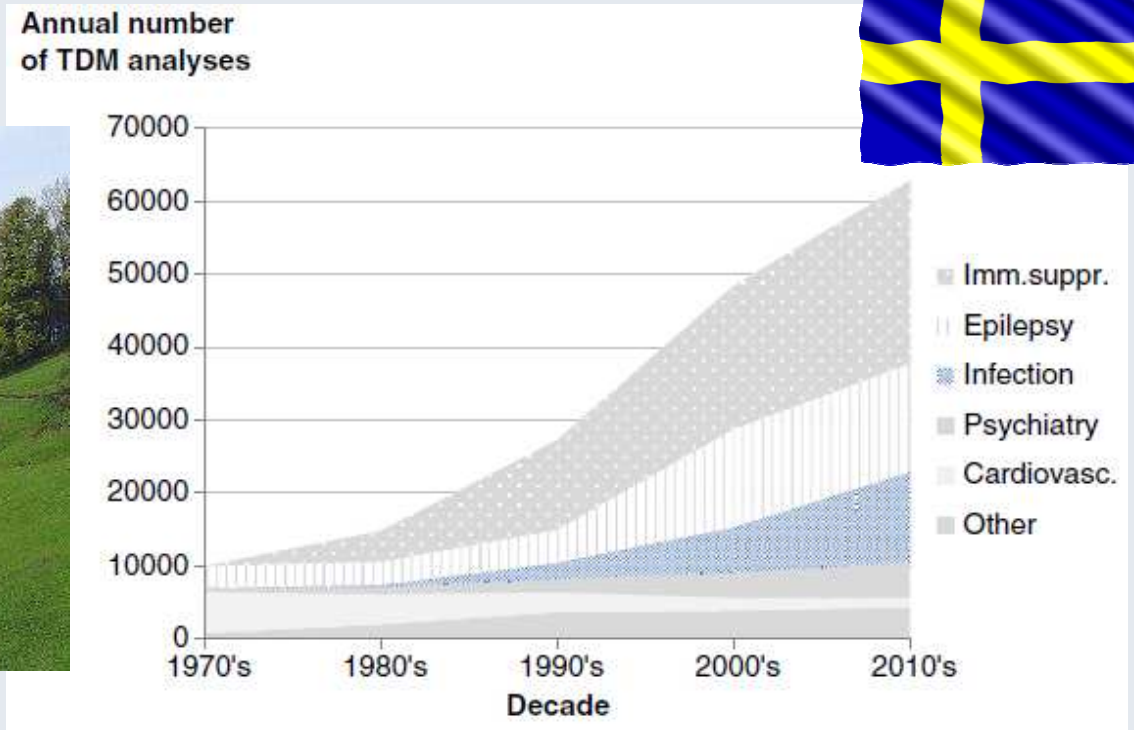


Fig. 3 Atazanavir time–concentration plot used for graphical presentation of an individual TDM result (*large circle*) against a backdrop of concentrations from previously analysed samples. The minimum recommended trough concentration is indicated by a *dotted line*

become accessible. For example, data from 70 000 routinely measured concentrations of immunosuppressants analysed at the Karolinska University Laboratory were recently used to demonstrate a cyclic variability in the concentration-to-dose ratio, thought to reflect seasonal variation in CYP3A4 activity. The magnitude of the effect was small compared to



2012, around 63,000 TDM analyses were performed at Karolinska Huddinge, covering more than 100 different pharmaceutical entities. In addition, the laboratory carried out genotyping of 1,600 patient samples. Over the five decades

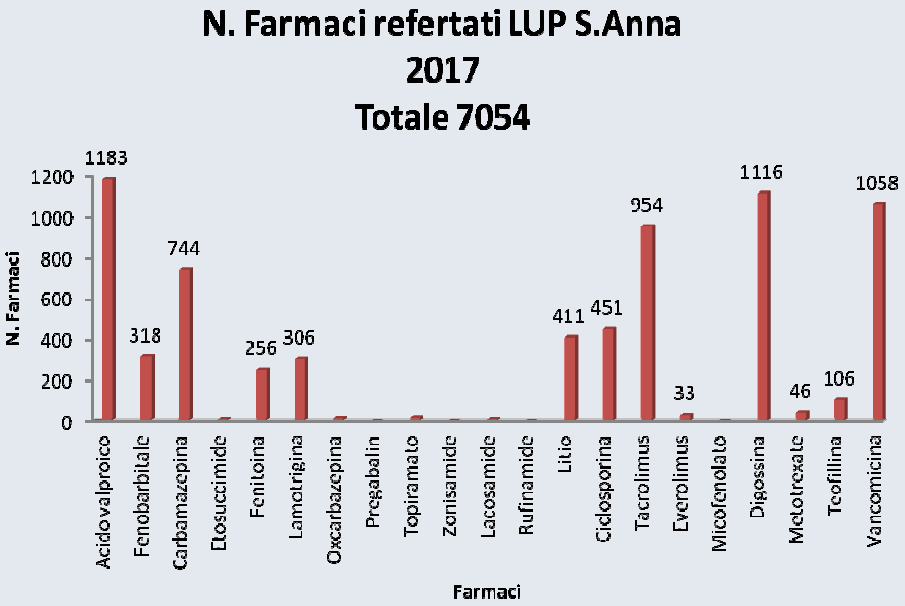
Telbivudina	*Sebivo*	TBV	Nuc	HBV
Telmisartan	*e.g.: Micardis, Pritor, Tolura, Micardisplus*	TEL	Antihypertensive (Sartan/angiotensin-receptor blocker)	Hypertension
Tenofovir/TAF	*Viread, Truvada*	TDF/TAF	NRTIs	HIV
THIORIDAZINE			neuroleptic	-
Tigecycline	*Tigecycline, Tigacyl*	TIGE	Antibiotics	Infection
Tipranavir	*Aptivus*	TPV	Pis	HIV
TMAO	<	TMAO	Endogen compound	<
Vancomycin	*Vancomycin*	VAC	Antibiotics	Infection
Voriconazole	*Voriconazolo, Vfend*	VRC	Antifungals	Infection
Zidovudina	*Retrovir, Trizivir, Combivir*	AZT o ZDV	NRTIs	HIV
ZIPRASIDONE			neuroleptic	-
ZOTEPINE			neuroleptic	-
ZUCLOPENTHIXOL			neuroleptic	-

Drugs	Commercial name	Abbreviation	Class	Illness
Abacavir	*Ziagen, Kivexa (o Epzicom),*	**ABC**	NRTIs	HIV
Amikacin	*Amikacina Teva*	**AMK**	Antibiotics	Infection
AMISULPRIDE			neuroleptic	-
Amlodipine	*e.g.: Abis, Losedin, Makadip, Norvasc, Bivis, Duotens*	**AML**	Antihypertensive (Calcium antagonist)	Hypertension
Amphotericin-B	*Amphotericin-B, Fungilin*	**AMB**	Antibiotics	Infection
Amprenavir	*Agenerase*	**APV**	Pis	HIV
Anidulafungin	*Ecalta*	**ANID**	Antifungals	Infection
ARIPIPRAZOLO			neuroleptic	-
Atazanavir	*Reyataz*	**ATV**	Pis	HIV
Atenolol	*e.g.: Atenol, Tenormin, Carmian, Clortanol, Tenoretic, Normopress*	**ATE**	Antihypertensive (β-blocker)	Hypertension
Buprenorfine	*Subutex*	**BUP**	opioid addiction	Tox
Caspofungin	*Caspofungin, Cancidas*	**CASP**	Antifungals	Infection
Ceftaroline	*Ceftaroline Fosamil, Teflaro*	**CFTR**	Antibiotics	Infection
Ceftazidime	*Glazidim, Spectrum*	**CFZD**	Antibiotics	Infection
Ceftobiprole	*Zevtera*	**CEFTO**	Antibiotics	Infection
Ceftriaxone	*Rocefin*	**CFTX**	Antibiotics	Infection
CHLORPROMAZINE			neuroleptic	-
CHLORPROTHIXENE			neuroleptic	-
Chlortalidone	*e.g.: Igroton, Eupres, Target, Tenoretic*	**CHL**	Antihypertensive (Diuretic)	Hypertension
Choline	<	**<**	Endogen compound	<
Ciprofloxacin	*Ciprofloxacin*	**CIPRO**	Antibiotics	Infection
Clonidine	*e.g.: Catapresan*	**CLN**	Antihypertensive (α2-	Hypertensio
CLOZAPINE			neuroleptic	-
Cobicistat	*Tybost/Stribild*	**CBT**	Booster	HIV
Colistin (polymyxin E)	*Colimicina*	**COLI**	Antibiotics	Infection
Daclatasvir	*Daklinea*	**DAC**	DAAs	HCV
Daptomycin	*Cubicin*	**DAPTO**	Antibiotics	Infection
Darunavir	*Prezista*	**DRV**	Pis	HIV
Dasabuvir	Exviera	**DBV**	DAAs	HCV
Dasatinib	*Sprycel*	**DAS**	TKIs	Leukemia
DEHYDROARIPIPRAZOL			neuroleptic	-
DESMETHYLOLANZAPI			neuroleptic	-
Dolutegravir	*Tivicay*	**DLG**	IIs	HIV

Doripenem	*Doribax*	**DRP**	Antibiotics	Infection
Doxazosin	*e.g.: Cardura, Noradox, Normothen, Saidox*	**DOX**	Antihypertensive (α1-antagonist)	Hypertension
Efavirenz	*Sustiva*	**EFV**	NNRTIs	HIV
Elvitegravir	*Vitekta/Stribild*	**ELV/EVG**	IIs	HIV
Emtricitabine	*Emtriva, Truvada*	**FTC**	NRTIs	HIV
Entecavir	*Baraclude*	**ETC**	Nuc	HBV
Ertapenem	*Ertapenem, Invanz*	**ERP**	Antibiotics	Infection
Ethambutol	*Etapiam*	**EMB**	Antituberculars	TBC
Etravirine	*Intelence*	**ETV**	NNRTIs	HIV
Everolimus	*Afinitor*	**EVE**	Immuno	Transplant
FK-506, Tacrolimus	*Advagraf*	**TAC**	Immuno	Transplant
Fluconazole	*Diflucan, Elazor, Flukimex*	**FLU**	Antifungal	Infection
Fosamprenavir	*Telzir*	**fosAPV o APV**	Pis	HIV
Fropenem	*Fropenem*	**FRP**	Antibiotics	Infection
Ganciclovir	*Citovirax*	**GVC**	Antiviral	Infection
Gentamicin	*Gentalyn, Gentalyn Beta*	**GET**	Antibiotics	Infection
HALOPERIDOL			neuroleptic	-
Hydrochlorothiazide	*e.g.: Esidrex, Moduretic, Losazid, Olprezide, Micardisplus,*	**HCTZ**	Antihypertensive (Diuretic)	Hypertension
Imatinib	*Glyvec*	**IM**	TKIs	Leukemia
Imipenem	*Imipenem*	**IMP**	Antibiotics	Infection
Isavuconazole	*Cresemba*	**ISV**	Antifungals	Infection
Isoniazid	*Nicosid*	**INH**	Antituberculars	TBC
Itraconazole	*Triasporin, SPORANOX*	**ITC**	Antifungals	Infection
Lamivudine	*Epivir, Kivexa (o Epzicom), Trizivir, Combivir*	**3TC**	NRTIs	HIV
L-Carnitine	<	<	Endogen compound	<
Ledipasvir	Harvoni	**LDV**	DAAs	HCV
Levofloxacin	*Levoxacin, Tavanic*	**LEVO**	Antibiotics	Infection
LEVOMEPROMAZINE			neuroleptic	-
Linezolid	*Linezolid, Zyvox*	**LZD**	Antibiotics	Infection
Lopinavir	*Kaletra*	**LPV**	Pis	HIV
Maraviroc	*Selzentry, Celsentri*	**MVC**	CCR5I	HIV
MELPERONE			neuroleptic	-
Meropenem	*Meropenem*	**MRP**	Antibiotics	Infection
Methadone	*Polamidon, Eptadone, Dolophine*	**MET**	sintetic opioid	Tox
Moxifloxacin	*Avalox*	**MOXI**	Antibiotics	Infection

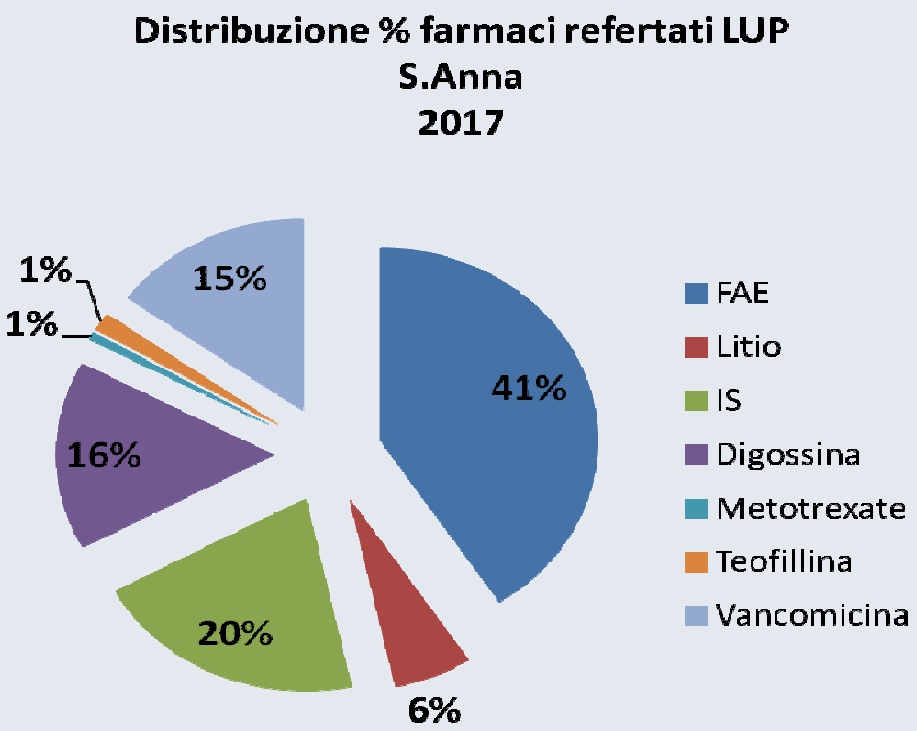
N-Desmetil-Imatinib	*N-Desmetil-Imatinib*	**DES-IM**	TKIs	Leukemia
Nevirapine	*Viramune*	**NVP**	NNRTIs	HIV
Nifedipine	*e.g.: Adalat, Amarkor, Coral, Nifedicor, Antrolin*	**NFD**	Antihypertensive (Calcium antagonist)	Hypertension
Nilotinib	*Tasigna*	**NIL**	TKIs	Leukemia
NORCLOZAPINE			neuroleptic	-
NORQUIETAPINE			neuroleptic	-
OLANZAPINE			neuroleptic	-
Olmesartan	*e.g.: Olmetec, Olpress, Bivis, Olprezide*	**OLM**	Antihypertensive (Sartan/angiotensin-receptor blocker)	Hypertension
Ombitasvir	Viekirax	**OMB**	DAAs	HCV
PALIPERIDONE			neuroleptic	-
Paritaprevir	Viekirax	**PAR**	DAAs	HCV
PERAZINE			neuroleptic	-
PIPAMPERONE			neuroleptic	-
Ponatinib	Iclusig	**PON**	TKIs	Leukemia
Posaconazole	*Posaconazolo, Naxafil*	**PSC**	Antifungals	Infection
PROMETHAZINE			neuroleptic	-
PROTHIPENDYL			neuroleptic	-
Pyrazinamide	*Piraldina*	**PZA**	Antituberculars	TBC
QUETIAPINE			neuroleptic	-
Raltegravir	*sentress*	**RGV**	Iis	HIV
Ramipril	*e.g.: Norapril, Ramicor, Triatec, Icomb, Triamlo*	**RAM**	Antihypertensive (ACE-inhibitor)	Hypertension
Ribavirine	*Rebetol*	**RBV**	No-DAAs	HCV
Rifabutin	*Crixivan*	**RFB**	Antituberculars	TBC
Rifampicin	*Rifadin*	**RFP**	Antituberculars	TBC
Rilpivirine	*Edurant*	**RPV**	NNRTIs	HIV
RISPERIDONE			neuroleptic	-
Ritonavir	*Norvir, Kaletra*	**RTV**	Pis	HIV
SERTINDOLE			neuroleptic	-
Simeprevir	*Olysio*	**SIM**	DAAs	HCV
Sofosbuvir	*Sovaldi*	**SOF**	DAAs	HCV
Sofosbuvir Metab	*GS 331007*	**GS-SOF**	DAAs	HCV
SULPIRIDE			neuroleptic	-
Teicoplanin	*Targosid*	**TEC**	Antibiotics	Infection
Telaprevir	*Incivo*	**TEL**	DAAs	HCV

21 molecole!



Farmaci	N. ref. 2017
Acido Valproico	1183
Fenobarbitale	318
Carbamazepina	744
Etosuccimide	12
Fenitoina	256
Lamotrigina	306
Oxcarbazepina	18
Pegabalin	2
Topiramato	21
Zonisamide	4
Lacosamide	12
Rufinamide	1
Litio	411
Ciclosporina	451
Tacrolimus	954
Everolimus	33
Micofenolato	2
Digossina	1116
Metotrexate	46
Teofillina	106
Vancomicina	1058
Totale	**7054**

Distribuzione % FARMACI LUP 2017
Potenziale Implementazione 2018 (HPLC)



- **Antibiotici :**

Daptomicina, Streptomicina, **Linezolid**, Levofloxacina, Ciprofloxacina, **Gentamicina, Amikacina,** Teicoplanina, **Piperacillina**, Tazobactam, Meropenem,….

- **Antimicotici:**

Posaconazolo, Voriconazolo, Itraconazolo-OH Itraconazolo,….

- Antiretrovirali:

Atazanavir, Ritonavir, Efavirenz, Lopinavir,…

Antiaritmici……..

Per concludere

Il TDM è un potente strumento analitico/clinico ed è uno dei pilastri della moderna medicina di precisione.

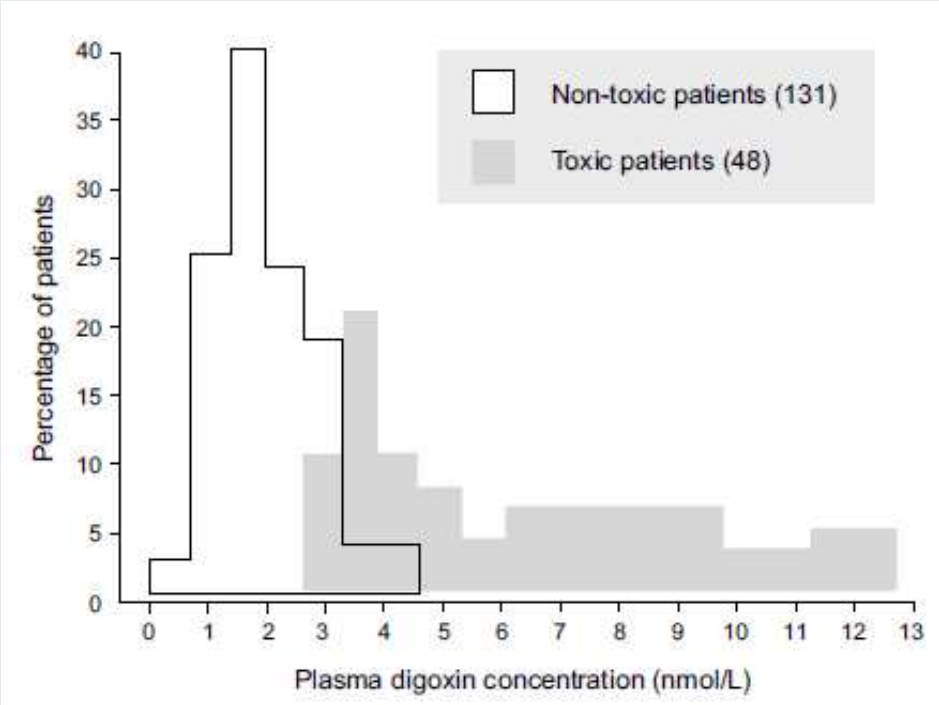
*Trova già già numerose applicazioni ed avrà delle enormi potenzialità sia in termini clinici che economici solo se correttamente applicato ed interpretato all'interno di un contesto scientifico multidisciplinare dove i diversi professionisti cerchino di…….****parlare la stessa lingua!***

GRAZIE

Dedicato al referto di laboratorio

"Tutti ti valutano per quello che appari. Pochi comprendono quel che tu sei."

(Niccolò Macchiavelli ;nato a Firenze 3 maggio 1469, morto a Firenze 21 giugno 1527)


Non-toxic patients (131)
Toxic patients (48)
Percentage of patients
0
5
10
15
20
25
30
35
40
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13
Plasma digoxin concentration (nmol/L)