

Beszámoló az EAHP Academy Seminar-ról:

2. Szeminárium – A terápiás gyógyszeres szint monitorozás, mint a terápia optimalizálásának az eszköze

Az Európai Kórházi Gyógyszerészeti Szervezet által évente megrendezett Academy Seminar célja, hogy eszközként szolgáljon a kórházi gyógyszerészek kutatási-fejlesztési tevékenységekben betöltött pozíciójának javítására a saját intézményi környezetükben. Az idei évben október 19-20-án Varsóban megrendezett szeminárium egyik választott témája a terápiás gyógyszeres szint monitorozás (therapeutic drug monitoring, TDM) volt, mely az EAHP Állásfoglalás (EAHP Statements) 4. és 5. szakaszához is kapcsolódik. A TDM a gyógyszer koncentrációnak a terápia individualizálása céljából történő meghatározását és interpretálását jelenti. A kurzust kifejezetten a TDM-ben jelentős szakmai tapasztalattal még nem rendelkezők számára hirdették meg.

Ewa Steckiewicz-Bartnicka, a házigazda Lengyel Kórházi Gyógyszerészeti Szervezet elnökének köszöntője után Prof Dr Branislava Miljković bevezető előadásában összefoglalta a legfontosabb farmakokinetikai ismereteket, többek között a megoszlási térfogat, felezési idő, clearance, biohasznosulás, AUC, steady state fogalmát, ezek számítási lehetőségeit. Továbbá ismertette a TDM fő indikációs területeit úgy, mint: a gyógyszer toxicitás monitorozása (pl. teofillin) és elkerülése (aminoglikozidok), szűk terápiás indexű gyógyszerek adagolása, esetleges sikertelen terápia okainak felderítése, a beteg klinikai állapotában bekövetkezett változások nyomon követése, gyógyszer interakciók monitorozása és detektálása. Fontos kiemelni a mindenre kiterjedő precíz dokumentációt, mivel a gyógyszerek beadása utáni mintavételek hibásan rögzített időpontja, vagy hiánya a végső eredmény markáns eltéréseihez vezethet. A TDM szempontjából fontos gyűjtendő adatok: adagolási rend, beadás módja (p.o. , i.v.), adagolás gyakorisága, nem, kor, együtt szedett gyógyszerek, releváns társbetegségek (vese, máj, kardiális, endokrin).

Prof Dr Azucena Aldaz Pastor a TDM végrehajtásához szükséges analitikai eszközökről (HPLC, LC-MS, immunoassay) tartott előadást, összehasonlítva azok költséghatékonyságát és érzékenységét. Az immunoassay technika előnye a kromatográfiás módszerekhez képest a gyorsaság, egyszerű használat, automatizálhatóság, kis mintaigény és alacsonyabb költség. Hátránya ugyanakkor a kisebb szenzitivitás és specificitás, illetve hogy csak a hatóanyagok egy szűkebb körénél érhető el. Az előadó hangsúlyozta, hogy a TDM folyamat minden lépését kontrollálni kell és elengedhetetlen az alkalmazott analitikai módszer megbízhatóságának ismerete.

Az egyének közötti különbségek (metabolikus eltérések, clearance, megoszlási térfogat, életkor, nem) miatt nem lehet minden esetben ugyanazokkal a paraméterekkel számolni. Erről, illetve az egyes populációk közötti farmakokinetikai eltérésekről (pl.: toxikus digoxin szint egyes népcsoportoknál) tartott Prof Dr Kees Neef előadást. A bemutatott populációs farmakokinetikai modellek közül jelenleg a MAP (maximum *a posteriori*) bayesi modellt használják a gyakorlatban, mivel ez a módszer követi a legjobban farmakokinetikai szempontból bekövetkezett változásokat. Hátránya, hogy kevés feldolgozott adat esetén az eredmények kevésbé lesznek pontosak.

Prof Dr Daniel J. Touw egy nagyon érdekes előadás keretein belül ismertette a TDM előnyeit az antibiotikum és antimikotikum kezelés során. Aminoglikozidok esetén, telítő dózis adását követő gyógyszeres szint meghatározás segítségével egyénileg kiszámítható a szükséges fenntartó dózis. Ezáltal csökkenthető a morbiditás (vesetoxicitás), a kórházban töltött napok száma, illetve javíthatóak a betegek túlélési esélyei. Az antimikotikumoknál kiemelendő a vorikonazol, ami szűk terápiás spektrummal bír. A vorikonazol és metabolitja a voriconazol-N-oxid aktuális szintje alapján lehet felismerni, hogy ha az illető ultra-rapid metabolizáló, így az esetében nagyobb dózis szükséges. Amennyiben a beteg nem metabolizálja elég gyorsan a vorikonazolt, csökkent a májfunkciója, vagy gyógyszer interakció áll fenn valamely szintén CYP2C19-en metabolizálódó

hatóanyaggal, akkor a kialakuló magas gyógyszer szint májkárosodáshoz vezethet. TDM segítségével kontrollálható a vorikonazol szint, és megelőzhetőek az alul- vagy túladagolásból adódó szövődmények.

A nap utolsó előadását Prof Dr Christoph Hiemke tartotta az antiepileptikumok és az antipszichotikumok dózisoptimalizálásáról. Már a 60-as években kimutatták, hogy a fenitoin terápiás plazmaszintje 10-20 mg/l között van, illetve toxikus hatások már 15 mg/l fölött megjelennek. Antiepileptikumok esetén a terápiás válasz értékelése klinikai szempontból nehéz a kezelés profilaktikus mivolta miatt, továbbá a rohamok is szabálytalan időközönként jelentkeznek. Ez alapján nem lehet pontosan megmondani, hogy az előírt dózis megfelelő-e a hosszú távú rohamoldáshoz. A toxicitás jeleit nem mindig könnyű észrevenni. Lítium és karbamazepin esetében biztonsági okokból kötelező a gyógyszer szint monitorozása. TDM alkalmazása antipszichotikumoknál a klopazin kivételével még vita tárgyát képezi. Haloperidol esetén az optimális hatás eléréséhez 60-85%-os D2-receptor okkupancia szükséges, e fölött már extrapiramidális mellékhatások jelentkeznek. Hiemke és munkatársai egy kettős vak randomizált vizsgálat keretein belül kimutatták, hogy az addig ismert 5-17 ng/mL-es haloperidol plazmaszint helyett 1-10 ng/mL -es plazmaszint elérése a cél, ezáltal csökkenthetőek a mellékhatások, illetve elérhető a kívánt receptor okkupancia tartomány is.

A színvonalas előadások után workshopok következtek. Az elsőt Prof Dr Daniel J. Touw vezette, itt mobil alkalmazás segítségével kellett kiválasztani az antibiotikumok és antimikotikumok helyes dózisát a mért eredmények és az aznap tanultak tükrében. A következő workshopot Prof Dr Christoph Hiemke tartotta, aki több érdekes esettanulmányon keresztül mutatta be, hogy mikor kell alkalmazni TDM-et, továbbá nagy hangsúlyt fektetett a guideline-ok bemutatására, illetve azok megfelelő alkalmazására.

A szombati napon elsőként a területen közel 30 éves szakmai tapasztalattal rendelkező Nieko Punt nyújtott áttekintést a TDM-et segítő szoftverekről. Az algoritmusok komplexitása, valamint a feldolgozandó változók nagy száma nélkülözhetlenné teszi ezen támogató informatikai eszközök alkalmazását, azonban képzett munkaerő és a folyamatok optimalizálása nélkül a legjobb szoftver alkalmazása sem lesz eredményes. Az előadó összefoglalta a TDM folyamat két ciklusának (egyévre szabott, precíziós gyógyszerelés, valamint a populációs farmakokinetikai modell fejlesztése) lépéseit, majd ismertette a TDM szoftverekkel szemben támasztott legfontosabb követelményeket. A szakmai igények mellett olyan gyakorlati szempontokat is figyelembe kell venni, mint a kórház informatikai rendszerébe való integrálhatóság, a professzionális felhasználói támogatás elérhetősége, illetve hogy a hozzáférés és frissítések folyamatosságát biztosítja-e stabil céges háttér. Az előadás végén 3 kórházi alkalmazásra is megfelelő program felhasználói felületére is betekintést kaptunk.

A második előadást, valamint az azt követő workshopot Dr Erik van Maarseveen, az Utrechti Egyetem klinikai gyógyszer-tári laboratóriumának vezetője tartotta az immunszuppresszív és onkolitikus szerek dózisoptimalizálásáról. Míg az immunszuppresszánsok esetében (ciklosporin, takrolimusz, szirolimusz, everolimusz) a szűk terápiás tartományuk, valamint a farmakokinetikájukra jellemző jelentős egyéni variabilitás miatt nem kérdéses a laboratóriumi monitorozás szükségessége, az onkológiában a TDM rutinszerű alkalmazása jelenleg a nagy dózisú metotrexát kezelésre korlátozódik. Az elmúlt években több hatóanyag vonatkozásában születtek ígéretes tudományos eredmények (5-fluorouracil, imatinib, paklitaxel), melyek alapján a TDM alapú adagolás nem csupán a toxicitást csökkentette, hanem egyes esetekben a terápia eredményessége (túlélés!) is növelhető volt. A témához kapcsolódó workshopon a hemopoetikus őssejt-transzplantációt megelőzően kondicionáló kezelésként alkalmazott buszulfán példáján ismerhettük meg a TDM kidolgozásának szempontjait, kihívásait és eredményeit, illetve a nemzetközi harmonizáció folyamatát.

Ezt követően Prof Dr Azucena Aldaz Pastor mutatta be 2 eset feldolgozásával, hogyan nyújthat segítséget a gyógyszer-szint monitorozás a farmakokinetikai gyógyszer-interakciónak kitett betegek kezelésében. A kölcsönhatásokban gyakran érintett karbamazepin kapcsán az előadó kiemelte a metabolitok vizsgálatának jelentőségét.

A szintén spanyol Patricio Más Serrano a gyulladással járó bélbetegségekben alkalmazott biológiai terápia TDM segítségével történő optimalizálásáról mutatott be esettanulmányokat. Az interaktivitás jegyében a résztvevők a releváns információk ismertetését követően (rövid kórtörténet, az aktuális állapotra utaló albumin és kalprotektin szint, mért infliximab koncentráció, antitestek jelenléte) kézfeltartással szavazhattak a javasolt terápiás döntésről (adagolási intervallum és/vagy dózis módosítása, hatóanyagváltás).

Gondolatébresztő előadásában António Melo Gouveia a főgyógyász szempontjából vázolta a TDM szolgáltatás kórházi megvalósítására vonatkozó „üzleti terv” létrehozásának folyamatát. Az intézményükben sikeresen bevezetett buszulfán TDM példáján bemutatta a tapasztalt nehézségeket, a náluk bevált, helyenként rendhagyó megoldásokat (pl. igazságügyi orvostani laboratórium mint külső partner bevonása), valamint az elért eredményeket. Az előadó fő üzenete a következő volt: a források hiánya nem jelenthet akadályt, hiszen azt a pénzt így is elkölti a kórház, csupán kevésbé jól. A TDM jól előkészített bevezetése olyan hozzáadott értéket jelent a betegellátásban, melynek eredményei viszonylag rövid időn belül kimutathatóak, ehhez azonban „el kell adni” a megfelelő közönségnek (a menedzsment, orvosok és nővérek mellett a saját gyógyszer-tári munkatársakról sem szabad elfeledkezni). A buszulfán esetében az expozíció optimalizálásával sikeresen megelőzhetővé vált a veno-okkluzív szövődmények kialakulása, ami a jelentős kezelési költség elkerülése végett egyértelműen megtakarítást jelentett az intézmény számára.

Az oktatási célok megvalósulását értékelő kérdőív kitöltését követően Petr Horák, az EAHP elnöke zárta a rendezvényt.

A hazautazást megelőzően a Lengyel Kórházi Gyógyszerészeti Szervezet jóvoltából retró buszos városnézésen vehettek részt az érdeklődők, mely során a Łazienki-parkon átsétálva megcsodálhattuk a Chopin-émlékművet és a sokszor viharos történelmű palotákat, bejártuk a második világháborút követően újjáépített óvárost, valamint megálltunk a szocialista realizmus jegyében épült Kultúra és Tudomány Palotájánál is – utóbbi bár ma is Varsó legismertebb épülete, még mindig vegyes érzelmeket vált ki a helyiek körében.

Ezúton is köszönjük az EAHP, a „Magyar Kórházi Gyógyszerészetért” Alapítvány és az MGYT Kórházi Gyógyszerészeti Szervezetének a szemináriumon való részvételünkhöz nyújtott támogatását!

A beszámolót készítette: dr Pázmány Péter (Szent Borbála Kórház, Tatabánya) és dr Somogyi-Végh Anna (PTE Klinikai Központi Gyógyszertár, Pécs)