

Legemiddelanalyse som terapikontroll (TDM)

Ueland, P.M. 1

TDM: Definisjon

Bestemmelse av legemiddelkonsentrasjon i plasma eller blod som grunnlag for justering av dosering for å oppnå ønsket legemiddeleffekt

2

Biologisk materiale

- Blod (Plasma, serum)
- Spytt
- Cerebrospinal væske
- Urin
- Ventrikkelspirat (intoksikasjoner)

3

Analyserepertoar og metoder

Legemiddel	Metode
Digitalisglykosider	
Digitoksin	Immunologisk
Digoksin	Immunologisk
Antiepileptika	
Valproat	Immunologisk teknikk
Fenobarbital	Immunologisk teknikk
Fenytoin	Immunologisk teknikk
Karbamazepin	Immunologisk teknikk
Okskarbazepin	HPLC
Lamotrigin	HPLC
Antidepressiva	
Amitriptylin/Nortriptylin (TCA)	HPLC
Klomidiprin	HPLC
Desmetyldimipramin	HPLC
Imipramin/Desipramin	HPLC
Doxepin/Desmetyldoxepin	HPLC
Trimipramin (TCA)	HPLC
Mianserin m/metabolitt	LC-MS/MS

4

Analyserepertoar og metoder

Legemiddel	Metode
Opiater	
Metadon m/metabolitt	LC-MS/MS
Buprenorfin m/metabolitt	LC-MS/MS
Benzodiazepiner	
Diazepam m/metabolitt	Gasskromatografi
Flunitrazepam	Gasskromatografi
Klonazepam	Gasskromatografi
Antibiotika	
Aminoglykosider	
Andre	
Salisylat	Immunologisk teknikk
Metotrexat	Immunologisk teknikk (FPIA)
Ciclosporin	Immunol. tekn. (CEDIA plus
Litium	ion-selektiv elektrode
(Etanol)	Immunologisk teknikk
(Metanol)	Gasskromatografi
(Isopropanol)	Gasskromatografi

5

Metoder ved TMD

- Kromatografiske teknikker
 - Gass-kromatografi (GLC)
 - Høytrykksvæske-kromatografi
 - LC-MS/MS
- Immunoassay
 - Fluorescence polarization immunoassay (FPIA)

6

Nytte av plasma konsentrasjonsbestemmelse

- 1) Påvist korrelasjon mellom serum kons og effekt
- 2) Liten terapeutisk virkningsbredde
- 3) Stor individuell variasjon i metabolisme hastighet
- 4) Ved metningskinetikk
- 5) Når toksisitet er vanskelig å påvise klinisk
- 6) Ved mage-tarm-lever og nyresykdommer
- 7) Ved mistanke om medikament interaksjoner
- 8) Ved mistanke om medikamentslurv

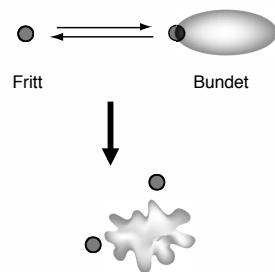
7

Liten nytte av plasma konsentrasjonsbestemmelse

- 1) Medikamenter som virker etter at de er forvunnet fra blod eller er eliminert fra kroppen
- 2) Medikamenter med lett målbar effekt (warfarin)
- 3) Medikamenter som krever aktiv transport til virkningsstedet

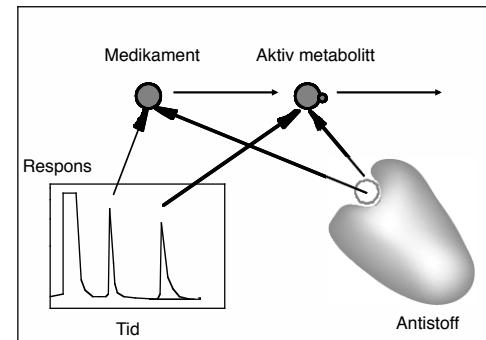
8

Moment I: Rutineanalyser inkluderer både fritt og bundet medikament



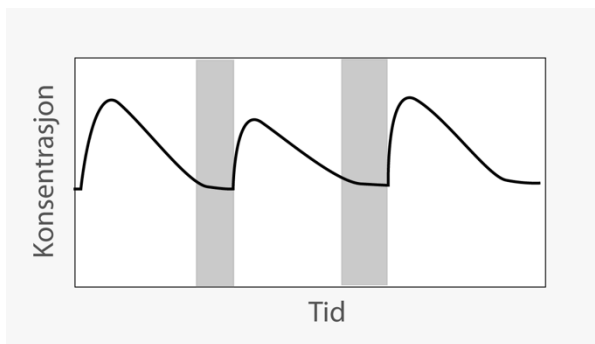
9

Moment II: Noen, men ikke alle analysemetoder registrerer aktive metabolitter



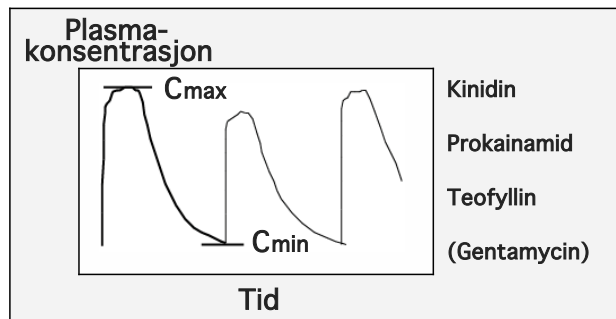
10

Moment III: Ved terapikontroll bør blodprøven tas umiddelbart før vedlikeholdsdosen



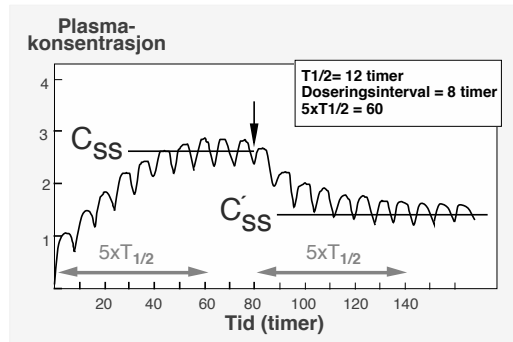
11

Moment IV: For noen legemidler med kort $T_{1/2}$ kan det være nyttig å bestemme maksimums (C_{max}) og minimumskonsentrasjonen (C_{min})



12

Moment V: Likevevttkonsentrasjonen (C_{SS}) ved gjentatt dosering inntreer først etter $5 \times T_{1/2}$



13

Årsaker til høye plasmakonsentrasjoner av et legemiddel

- 1) For høy dose
- 2) Pas. tar høyere doser enn foreskrevet
- 3) Lite uttalt "first pass" metabolisme
- 4) Nedsatt med. metabolisme (interaksjon, sykd.)
- 5) Lite distribusjonsvolum
- 6) Økt protein binding
- 7) Nedsatt ekskresjon (Obs urin pH, interaksjon)

14

Årsaker til lave plasmakonsentrasjoner av et legemiddel

- 1) Lav dosering
- 2) Medikament slurv
- 3) Dårlig absorpsjon
- 4) Uttalt "first pass" metabolisme
- 5) Induksjon av medikamentmetabolisme
- 6) Hypoproteinemi (protein bundne legemidler)
- 7) Fortrengning fra serumproteiner (interaksjon)
- 8) Stort distribusjonsvolum
- 9) Økt ekskresjon (Obs urin pH)

15

TDM ved behandling med antiepileptika

- 2 - 4 uker etter start av behandling
- Terapisvikt ved vanlige doser
- Compliance problemer
- Bivirkninger
- Ved start av tilleggsbehandling med valproat
- Når andre legemidler tas ut av behandling som inkluderer valproat
- Graviditet
- Lever- eller nyresykdom

16

Forutsetning for TDM ved forskjellige legemidler

- Direkte relasjon mellom konsentrasjon og farmakologisk/toksisk effekt
- Etablert og smalt terapeutisk vindu



- | | |
|-------------------|-----------------------|
| • Aminoglykosider | • Digitalisglykosider |
| • Antiepileptika | • Teofyllin |
| • MTX | • Ciclosporin |
| • Litium | • Antiarytmika |

17

Forutsetning for TDM ved forskjellige legemidler

- Det kliniske endepunkt er et "anfall" (grand mal)
- Ingen tilfredsstillende intermedieære endepunkt er en kontinuerlig variabel



Antiepileptika

18

Forutsetning for TDM ved forskjellige legemidler

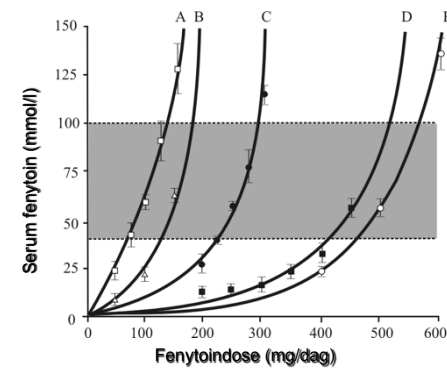
- Interindividuell variasjon i plasmakonsentrasjonen ved samme dose
- Uforutsigbar plasmakonsentrasjonen, gjerne pga nulte-ordens kinetikk eller polymorf metabolisme



Fenytoin

19

Dose vs serumkonsentrasjon av fenytoin hos 5 pasienter



Richens og Dunlop, 1975

20

Forutsetning for TDM ved forskjellige legemidler

- Manglende compliance



- Antiepileptika
- Cytostatika

21

Forutsetning for TDM ved forskjellige legemidler

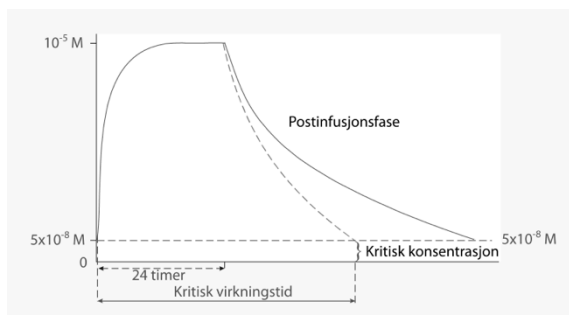
- Dosen for antagonist justeres iht plasmakonsentrasjonen av agonist



Høy-dose MTX og Leucovorin

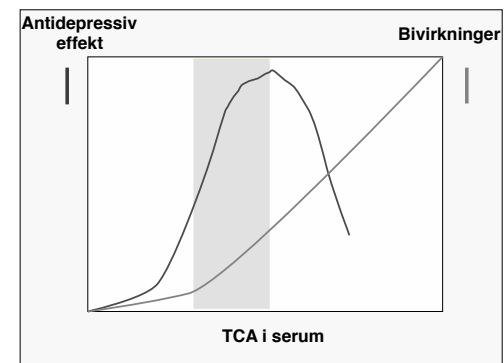
22

Intravenøs infusjon av høy-dose MTX



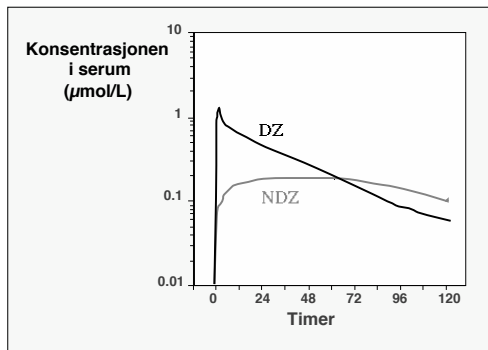
23

Terapeutisk vindu ved TCA monitorering



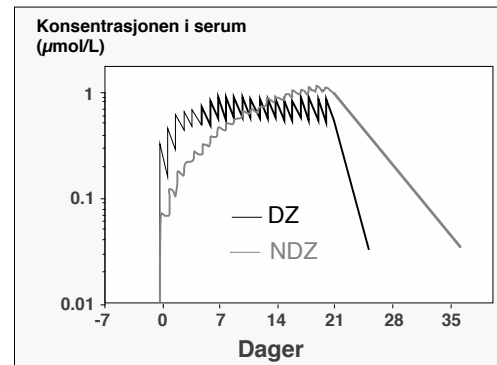
24

Konsentrasjonskurver for diazepam (DZ) og metabolitten desmetyldiazepam (NDZ) ved engangsdosering



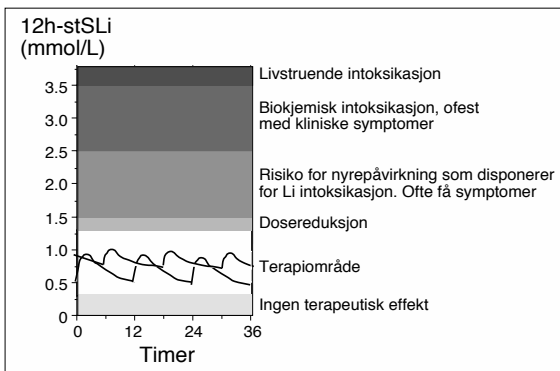
25

Konsentrasjonskurver for diazepam (DZ) og metabolitten desmetyldiazepam (NDZ) ved kronisk dosering etterfulgt av seponering



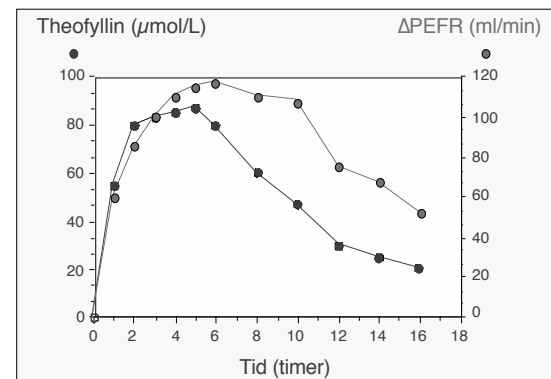
26

TDM av Litium



27

TDM av teofyllin



28