

Verktøy for farmakologisk tilpasset behandling

Nils Tore Vethe
Seksjonsleder, Klinisk farmakologi RH
Avdeling for farmakologi
Oslo universitetssykehus

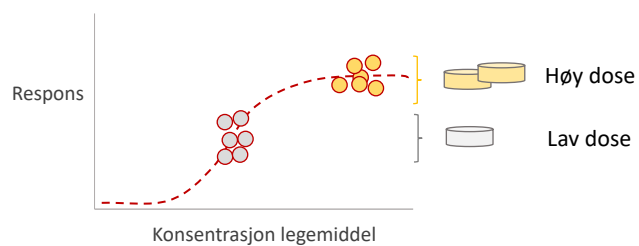


Fra et laboratorieperspektiv:
Eksempler på metoder som brukes i forbindelse
med persontilpasset legemiddelbehandling



Ønsket situasjon

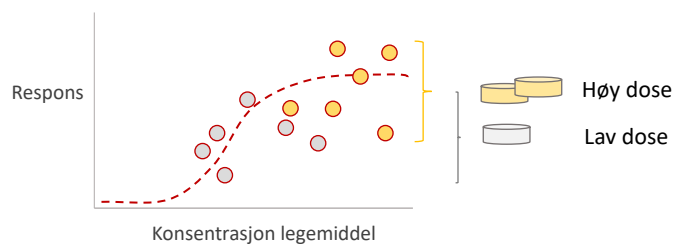
Alle pasienter oppnår forutsigbar terapeutisk effekt på standard dose



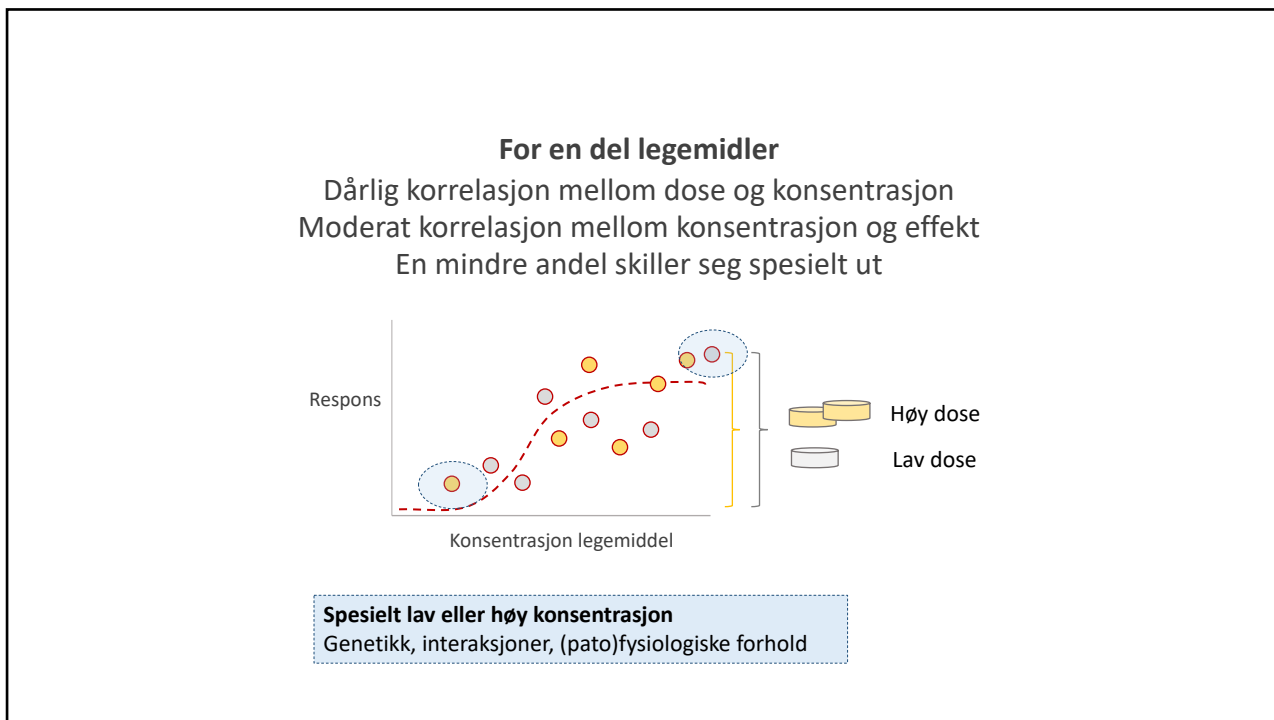
3

Men ofte ...

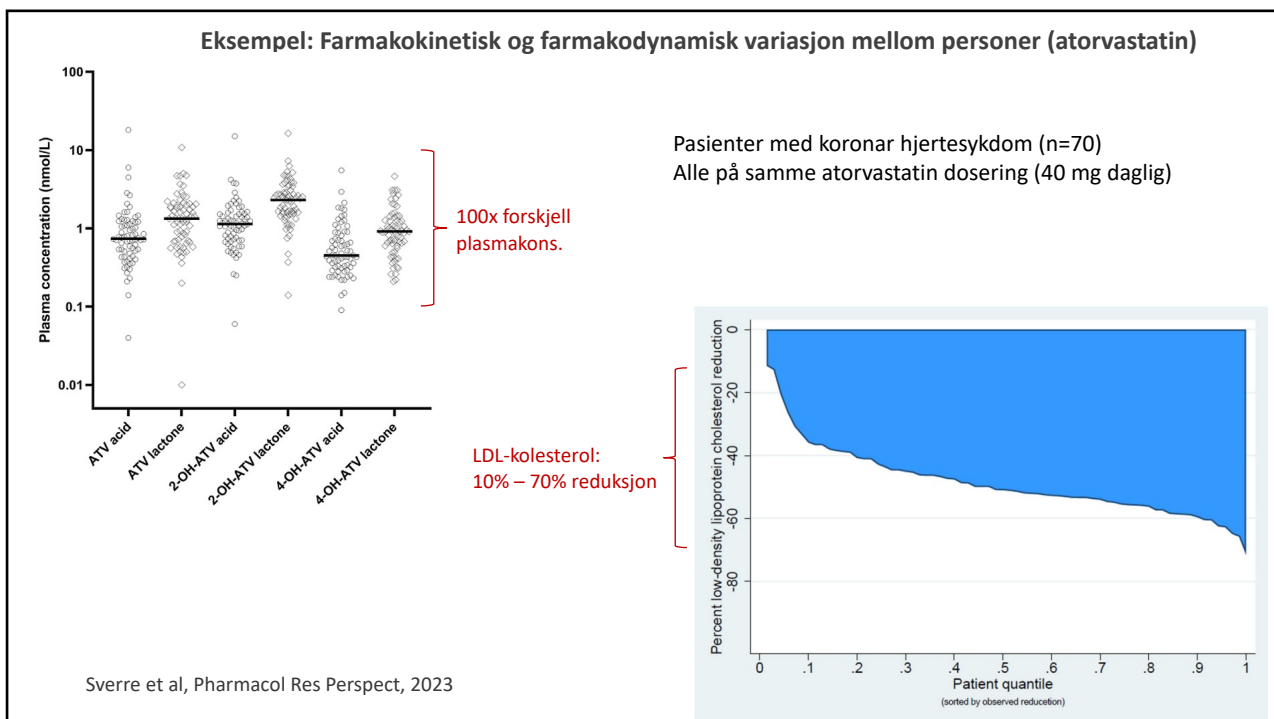
Ikke så god korrelasjon mellom dose, konsentrasjon og effekt
Gjennomsnittet er forutsigbart, men ikke hver enkelt pasient



4



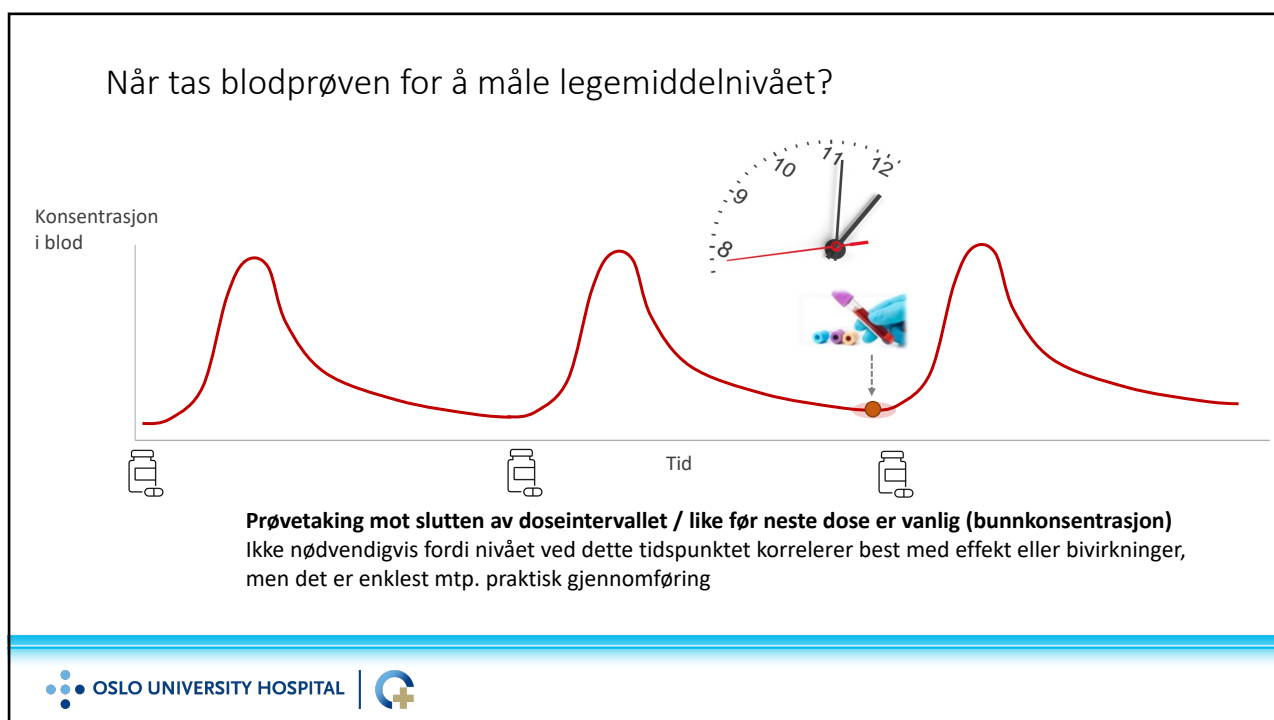
5



6

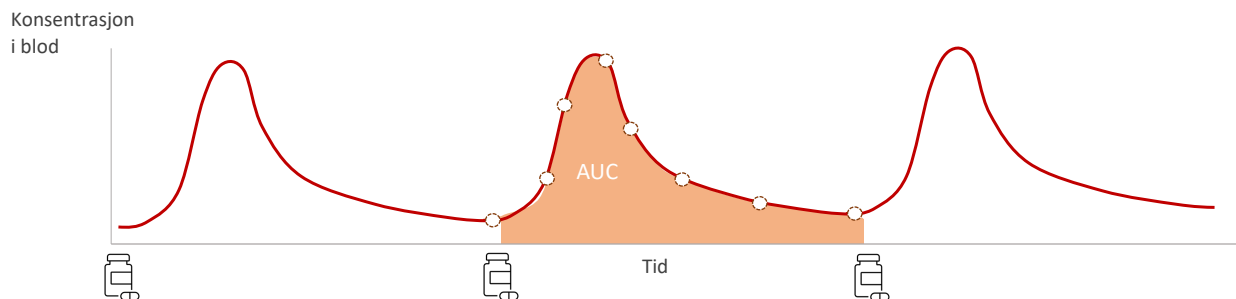


7



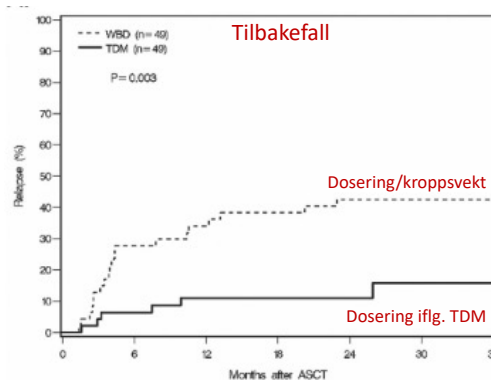
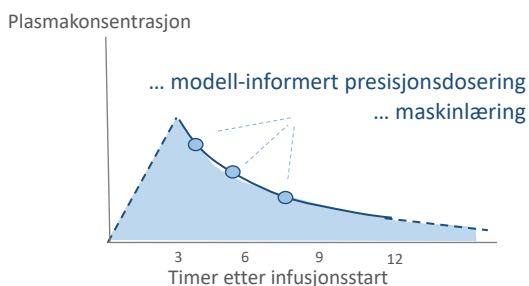
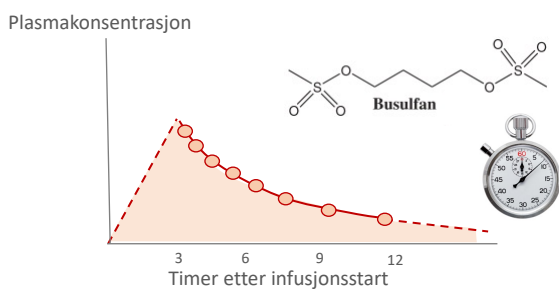
8

Når tas blodprøve for å måle legemiddelevelnivået?



Eksponeringen gjennom hele doseintervallet er i mange tilfeller bedre korrelert til klinisk effekt
 ... mer krevende å estimere **arealet under konsentrasjon vs. tidskurven (AUC)**
 ... trenger flere målepunkter

AUC-måling av busulfan i kondisjoneringen før stamcelletransplantasjon



Non-Hodgkin lymfom:
 Terapeutisk legemiddelmonitorering (TDM) av busulfan assosiert med lavere risiko for tilbakefall etter autolog stamcelletransplantasjon.

Hill et al, Biol Blood Marrow Transplant, 2020

Vankomycin-dosering basert på AUC fører til lavere forekomst av nyretoksisitet

**Forekomst vankomycin-indusert akutt nyreskade:
AUC-monitorering vs. bunnkonsentrasjon
OR 0.625, 95% CI (0.469–0.834), p = 0.001**

Study name	AKI / Total		Statistics for each study			p-Value	Relative weight
	AUC	Trough	Odds ratio	Lower limit	Upper limit		
D'Amico 2021	71 / 398	147 / 626	0.708	0.516	0.971	0.032	29.51
Eads 2021	0 / 19	2 / 25	0.241	0.011	5.324	0.368	0.85
Lines 2021	2 / 73	9 / 55	0.144	0.030	0.697	0.016	3.10
Muklewiz 2021	24 / 328	35 / 308	0.616	0.357	1.062	0.081	17.35
Wolfe 2021	1 / 67	9 / 187	0.300	0.037	2.411	0.257	1.83
Valli 2020	8 / 104	10 / 139	1.075	0.409	2.826	0.853	7.43
Oda 2020	1 / 22	13 / 52	0.143	0.017	1.169	0.070	1.80
Meng 2019	11 / 117	20 / 179	0.825	0.380	1.792	0.627	10.58
Neely 2018	2 / 177	6 / 75	0.131	0.026	0.667	0.014	2.94
Finch 2017	54 / 734	54 / 546	0.724	0.488	1.074	0.108	24.62
			0.625	0.469	0.834	0.001	

Heterogeneity: Tau²=0.047; Q=12.121, dF (9), p=0.207; I²=25.746
 Test for overall effect: Z=-3.200, p=0.001

Meta-analysis: Abdelmessih et al, Pharmacotherapy, 2022

11

Vankomycin kalkulator

Dosering basert på 2-punkts estimert AUC_{0-24t}

Målsetning AUC_{0-24t} = 400 – 600 mg x h/L

https://anx.no/kalkulatorer/vancalc/

1. Dosering:

Aktuell dose (mg)

Infusjon start kl (hh:mm)

Antall timer mellom doser

Infusjon varighet (min)

Beregn AUC₂₄ ved gitt dosering

2. Serumspeil:

Første måling (topp):

Andre måling (bunn):

Blodprøve tatt kl (hh:mm)

Blodprøve tatt kl (hh:mm)

Vankomycin konsentrasjon (mg/L)

Vankomycin konsentrasjon (mg/L)

3. Oppsummering:

Dosering:

Infusjonstid:

Topp. målt etter:

Bunn. målt etter:

Beregnet AUC₂₄

Beregnet clearance

4. Videre dosering:

Infusjon varighet (min)

Antall timer mellom doser

Legg inn en ny dose for å beregne ny AUC₂₄, eller legg inn verdi for target AUC₂₄ for forslag til ny dose.

Ny dose (mg)

Target AUC₂₄

12

Vankomycin kalkulator

Dosering basert på 2-punkts estimert AUC_{0-24t}

Målsetning $AUC_{0-24t} = 400 - 600 \text{ mg} \times \text{h/L}$

<https://anx.no/kalkulatorer/vancalc/>

1. Dosering:

Aktuell dose (mg):

Infusjon start kl (hh:mm): :

Antall timer mellom doser:

Infusjon varighet (min):

Beregn AUC_{24} ved gitt dosering

2. Serumspeil:

Første måling (topp): :

Andre måling (bunn): :

Blodprøve tatt kl (hh:mm): :

Blodprøve tatt kl (hh:mm): :

Vankomycin konsentrasjon (mg/L):

Vankomycin konsentrasjon (mg/L):

En dose mellom 753mg - 1129mg anbefales gitt at antall timer mellom doser er 8h

3. Oppsummering:

Dosering: **600mg gis hver 8.time**

Infusjonstid: **90 min**

Topp. målt etter: **120 min**

Bunn. målt etter: **450 min**

Beregnet AUC_{24} : **319 mg^{*}h/L**

Beregnet clearance: **5.61 L/h**

4. Videre dosering:

Infusjon varighet (min):

Antall timer mellom doser:

Legg inn en ny dose for å beregne ny AUC_{24} , eller legg inn verdi for target AUC_{24} for forslag til ny dose

Ny dose (mg):

Med 1000 mg hver 8.time, estimeres ny AUC_{24} : **531mg^{*}h/L**

13

Gentamicin kalkulator

Iht. supplement til nasjonal faglig retningslinje for antibiotikabruk i sykehus

- Oppstartsdose basert på kroppsvekt (og justert kroppsvekt)
- Videre dosering iht. kriterier; lengden på doseintervallet tilpasses ut fra konsentrasjonsmåling → kalkulator

<https://anx.no/kalkulatorer/gentacalc/>

Oslo universitetssykehus
Avdeling for farmakologi - Klinisk farmakologi

Hjem Våre analyser Kalkulatorer & GENinfo Rekvisisjoner & Kontakt Nyheter (ANX) About

Gentamicin-dosering etter nasjonal retningslinje

Denne kalkulatoren for gentamicin-dosering er designet for å forenkle etterlevelse av anbefalingen i Nasjonal retningslinje. I 2023 har det kommet ny versjon av Nasjonal retningslinje for antibiotika i sykehus. Ved indikasjonen sepsis eller mulig sepsis (ukjent fokus) hos pasienter uten kronisk nyresykdom og med lav risiko for utvikling av akutt nyreskade, ønsker man å videreføre anbefalingen med gentamicin+ benzylpenicillin.

[Helsedirektoratet (2013). Antibiotika i sykehus [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet (sist faglig oppdatert 26. juni 2023, lest 13. oktober 2023). Tilgjengelig fra <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus>]

I disse retningslinjene er dosering og konsentrasjonsmåling av aminoglykosider omtalt. Det er også henvisning til en detaljert anbefaling fra [Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten \(KAS\)](#). Kalkulatoren her er designet som et praktisk enklere alternativ til å følge de anbefalte nomogrammene manuelt. Det er ikke lagt inn noen estimat utover det som allerede er beskrevet i retningslinjene. Ambisjonen med denne kalkulatoren er at det forhåpentlig blir enklere å bruke gentamicin korrekt og dermed minimere risiko for toksisitet og behandlingssvikt.

Kalkulatoren er validert ved en sammenligning med en internasjonalt brukt kalkulator 'ClinCalc' (<https://clincalc.com/Aminoglycoside/>)

Gentamicin-dosering: Klikk for kalkulatoren

Doseveiledningen er basert på anbefalingen i nasjonal retningslinje [Antibiotika i sykehus](#). Denne kalkulatoren er utviklet av Kwame Boateng, Avdeling for farmakologi, Oslo universitetssykehus

Sist oppdatert 18 oktober 2023 av Stein Bergan

14

7

Gentamicin kalkulator

OSLO UNIVERSITETSSYKEHUS | Avdeling for farmakologi

FORSIDE 1. Oppstartsdose 2. Videre Dosering

1. Gentamicin-infusjon. Første dose gitt..

Dato (infusjon) 04-11-2023 Infusjonsstart (kl.) 20 00

Dosering (mg/kg): 5 6 7

Resultatet (6-14timers)

Dose 1:
Dose 1 ble gitt: 04-11-23 20:00

● Vis ○ Ikke vis

Nomogram-plottet

Konsentrasjon malt

10
5

6 8 10 12 14

Timer etter Infusjonstart

Q48h
Q36h
Q24h

15

Immundempende behandling etter organtransplantasjon

Immundempende legemidler brukes etter transplantasjon for å hindre immunologiske reaksjoner mot transplantatet (avstøtning)

Lymfocytt

Transplantert nyre

Immundempende legemiddel

Immunologisk aktivitet

Utilstrekkelig effekt

God effekt (terapeutisk område)

Økt bivirkningsrisiko

Legemiddelkonsentrasjon i blod

OSLO UNIVERSITY HOSPITAL

16

Study or Subgroup	Non-expressor	Expressor	IV, Random, 95% CI	Year
1.1.5 Week 1				
Zhang et al (40)	102.3	152.2	79	2005
Musick et al (20)	206.94	161.65	49	2006
Thiel et al (27)	61.9	47.5	22	2008
Chen et al (138)	78.23	13.37	29	2009
Mori et al (47)	205.99	146.99	23	2009
Torstein et al (27)	17.68	35.13	20	2010
Zhang et al (20)	95.98	17.2	13	2010
Li, L. et al (25)	130.1	75.6	15	2011
Torstein et al (27)	87.33	154.3	12	2011
Ferreiros et al (33)	65	16.8	7	2012
Culnan et al (88)	99.65	187.9	156	2012
Gervasoni et al (40)	112.37	76.6	51	2012
Subtotal (95% CI)	815	789	300	2012
Heterogeneity: Tau ² = 0.28, Chi ² = 12.86, df = 11 (P < 0.00001), I ² = 79%				
Test for overall effect: Z = 6.47 (P < 0.00001)				
1.1.5 Month 3				
Hesslein et al (36)	94.4	91	45	2005
Zhang et al (40)	151.3	80.79	19	2005
Li et al (21)	123.4	50	35	2006
Thiel et al (27)	67.9	26.8	17	2008
Chen et al (138)	133.49	13.3	27	2009
Shah et al (41)	123.4	71.8	42	2009
Chen et al (138)	144.73	78.76	29	2009
Prohaska et al (42)	107.15	62.7	45	2010
Glowacki et al (35)	108.37	63.12	166	2011
Chen et al (20)	135.5	78.28	44	2011
Subtotal (95% CI)	536	536	266	2011
Heterogeneity: Tau ² = 0.39, Chi ² = 31.44, df = 18 (P < 0.00001), I ² = 83%				
Test for overall effect: Z = 6.47 (P < 0.00001)				
1.1.5 Month 6				
Zhai et al (29)	170.3	100.65	19	2005
Thiel et al (27)	61.2	58.3	19	2008
Quinlan et al (138)	98	183	101	2009
Jain et al (44)	171.69	101.67	29	2009
Prohaska et al (42)	188.7	114.42	45	2010
Ferreiros et al (33)	146.5	93	44	2012
Torstein et al (27)	138.08	148.28	100	2010
Chen et al (20)	145.5	61.5	42	2011
Hesslein et al (36)	107.15	62.7	45	2010
Yu et al (42)	142.7	68.4	138	2011
Gervasoni et al (40)	103.34	76.23	43	2012
Subtotal (95% CI)	815	789	300	2012
Heterogeneity: Tau ² = 0.10, Chi ² = 11.94, df = 11 (P = 0.0008), I ² = 66%				
Test for overall effect: Z = 6.52 (P < 0.00001)				
1.1.5 Month 12				
Hesslein et al (36)	124.2	102	45	2005
Zhang et al (20)	104.47	78.28	19	2005
Thiel et al (27)	62.7	48.3	19	2008
Quinlan et al (138)	112	42.7	102	2009
Chen et al (138)	172.28	84.27	29	2009
Torstein et al (27)	148.28	27.73	100	2010
Glowacki et al (35)	125.17	80.81	166	2011
Ferreiros et al (33)	126.4	61.5	42	2012
Kim et al (43)	106.12	68.18	37	2012
Gervasoni et al (40)	103.37	107.82	43	2012
Yu et al (42)	142.7	68.4	138	2011
Chen et al (20)	140.3	74.2	44	2011
Subtotal (95% CI)	815	789	300	2012
Heterogeneity: Tau ² = 0.31, Chi ² = 80.28, df = 11 (P < 0.00001), I ² = 86%				
Test for overall effect: Z = 5.73 (P < 0.00001)				

Takrolimus – føre var og etter snar

Uke 1

Takrolimus $\xrightarrow{\text{CYP3A5}}$ Inaktive metabolitter

Takrolimus $\xrightarrow{\text{CYP3A5}}$ Inaktive metabolitter

Uke 2

Mnd 1

Ca. 85% av norsk befolkning (*3/*3)

- Uttrykker ikke CYP3A5
- Høyere konsentrasjon per dose

Ca. 15% av norsk befolkning (*1/*3 el. *1/*1)

- Uttrykker CYP3A5
- Lavere konsentrasjon per dose

Mnd 3

Fra protokoll for nyretransplantasjon

Før transplantasjon: CYP3A5-genotyping

Etter transplantasjon: takrolimus-målinger i blodprøver

Mnd 6

Tacrolimus (Prograf®):

Startdose i henhold til CYP3A5 genotype (se 2.1.2):

3*/3*: 0,04 mg/kg x 2; (brukes også ved ukjent genotype)

1*/1* & 1*/*3: 0,08 mg/kg x 2

Mnd 12

Mål trough (C₀)konsentrasjon: → 5 µg/L (range C₀ 4-7 µg/L)

Første konsentrasjonsmåling dag 2

Takrolimus ved manglende CYP3A5-enzymaktivitet (*3/*3)

→ Høyere konsentrasjon/dose-ratio

Meta-analysis: Rojas *et al*, The Pharmacogenomics Journal (2015)

17

Immundempende behandling etter nyretransplantasjon

Takrolimus AUC_{0-12t}

- Bedre prediksjon av avstøtning (sammenligning)
- Kan estimere farmakokinetikk

Utfordringer/barrierer

- Tid- og ressurskrevende for pasient og sykehus
- Hovedsakelig polikliniske pasienter (ikke inneliggende)
- Flere målepunkter → en halv dag, i stedet for oppmøte kun på morgenen
- Helsepersonell må bruke mer tid på prøvetaking

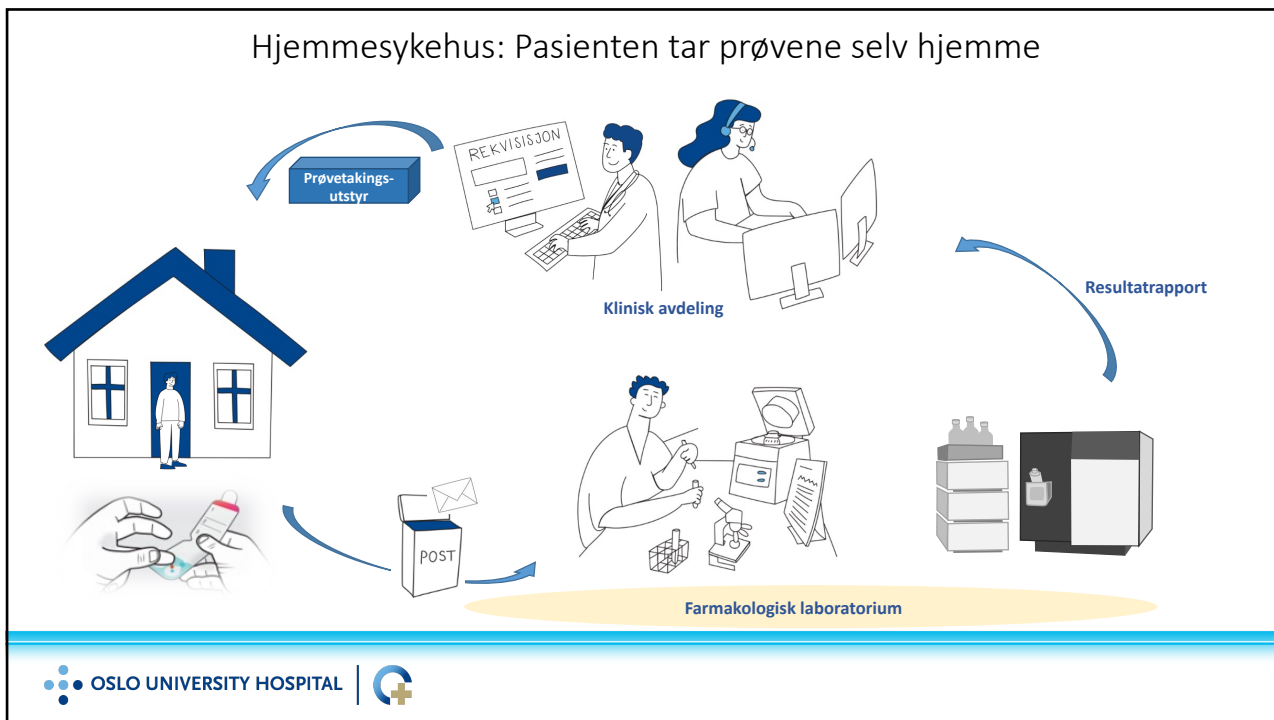
AUC_{0-12t} > 75 mg x t/L:

Lav sannsynlighet for avstøtning

Recommended target range*




Meziyerh et al, Clin Pharmacol Ther, 2023

18

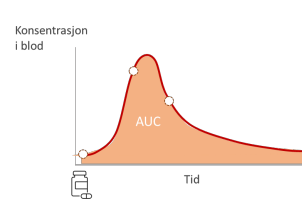


19

Takrolimus AUC estimert ved 3 målepunkter

	Capitaqin qDBS			Mitra VAMS		
	Healthcare personnel	Self-sampling (supervision)	Self-sampling (alone)	Healthcare personnel	Self-sampling (supervision)	Self-sampling (alone)
Estimated AUC						
Tacrolimus AUC _{0-12h} mean ± SD, (range), µg × h/L	131 ± 37 (78-231) n = 19	138 ± 43 (75-233) n = 21	-	138 ± 34 (71-224) n = 18	140 ± 37 (75-201) n = 20	-
Tacrolimus AUC _{0-24h} mean ± SD, (range), µg × h/L	331 ± 8 (325-337) n = 2	255 ± 24 (232-280) n = 3	-	334 ± 6 (329-338) n = 2	282 ± 33 (259-305) n = 2	-
Difference vs. venous, mean ± SD, (95% CI), %	-2.4 ± 10.5 (-7.2-2.4) n = 21	-2.0 ± 9.9 (-6.2-2.2) n = 24	-	-1.4 ± 12.3 (-7.1-4.4) n = 20	0.5 ± 8.7 (-3.4-4.3) n = 22	-
Proportion within ±20% difference, %	90	96	-	85	95	-



Vethe et al, Br J Clin Pharmacol, 2023

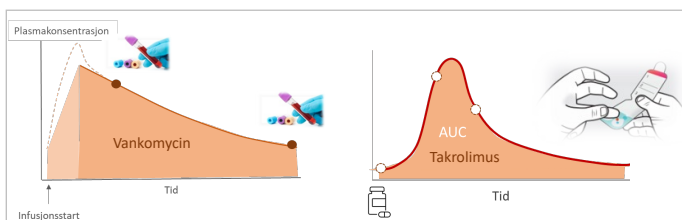
OSLO UNIVERSITY HOSPITAL

20

Kort oppsummert



Persontilpasset legemiddelbehandling ved hjelp av bl.a. farmakogenetiske og farmakologiske analyser (eksempler fra transplantasjon, kreft og infeksjon)



Økende bruk av arealet under kurven (AUC)

- Estimeres vha. matematiske modeller, fungerer med et lite antall målepunkter
- Kalkulatorer på nettside
- Hjemmeprøvetaking kan gjøre det enklere for polikliniske pasienter

21

Takk til ...

Avdeling for farmakologi

- Stein Bergan, Kwame A. Boateng, Halvor Ekeland, Anders M. Andersen, Anne Randi Gryvill, Karin Pettersen, Thai Tran, Sofia Lindahl

Avdeling for transplantasjonsmedisin

- Karsten Midtvedt, Anders Åsberg, Lena B. Nygard, Helga G. Sørhøy, Kate Nygård, Victoria Markaskard

Avdeling for infeksjonsmedisin

- Kristian Tonby, Hilde Sporseem



22