



13 Dicembre 2019

ID PROVIDER ECM 903

VEQ CICLO 2018 – RISULTATI 4

Chimica clinica ciclo 2019, Etanolo Ammonio, Farmaci, Farmaci immunosoppressori, Droghe abuso ciclo 2018

Consensus Meeting

**Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi
Largo G.A. Brambilla, 3 - Firenze**

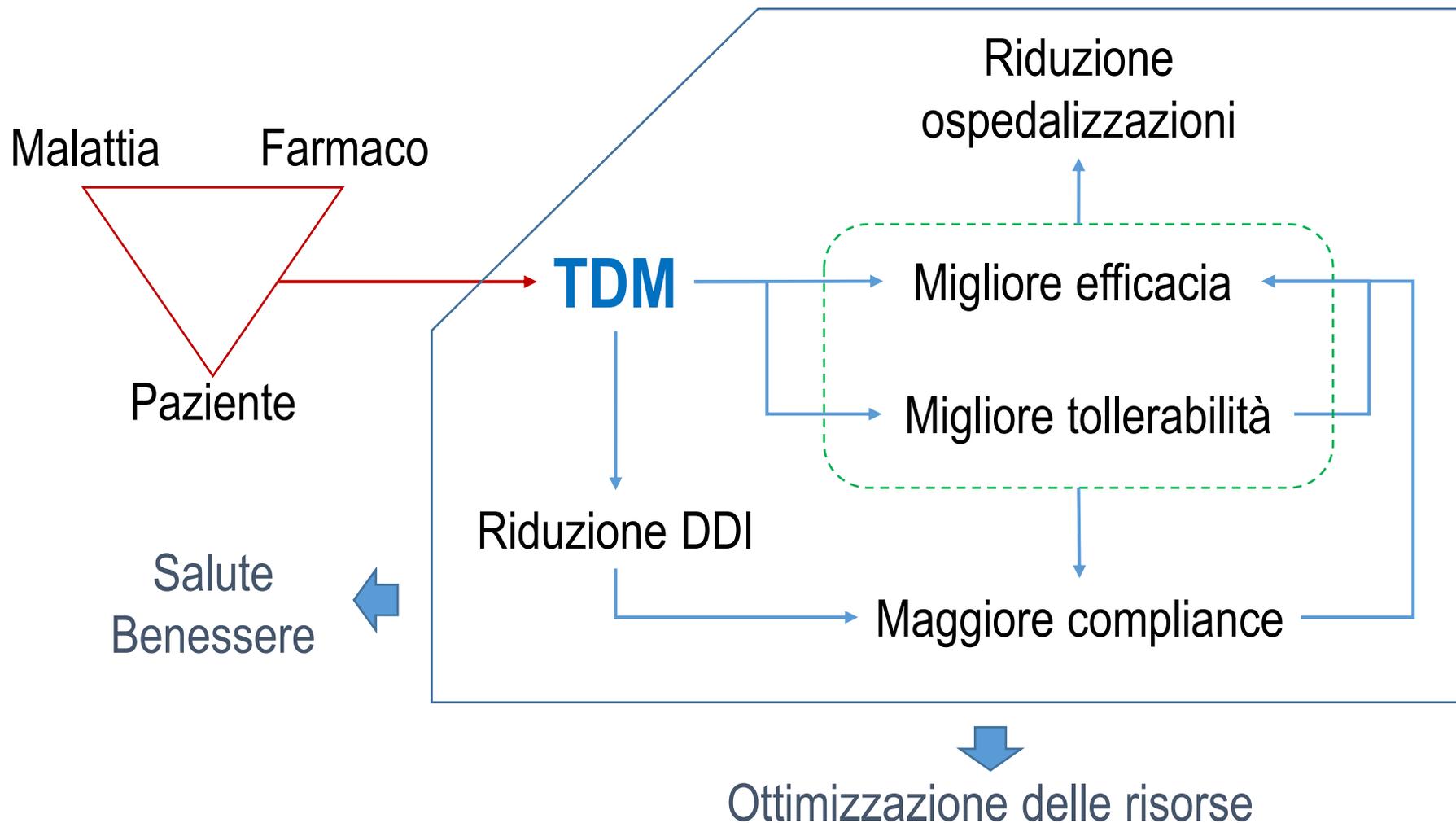
Appropriatezza del TDM e TAT: una esperienza in Toscana

Antonello Di Paolo

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale - Università di Pisa

UO Farmacologia Clinica e Farmacogenetica - Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

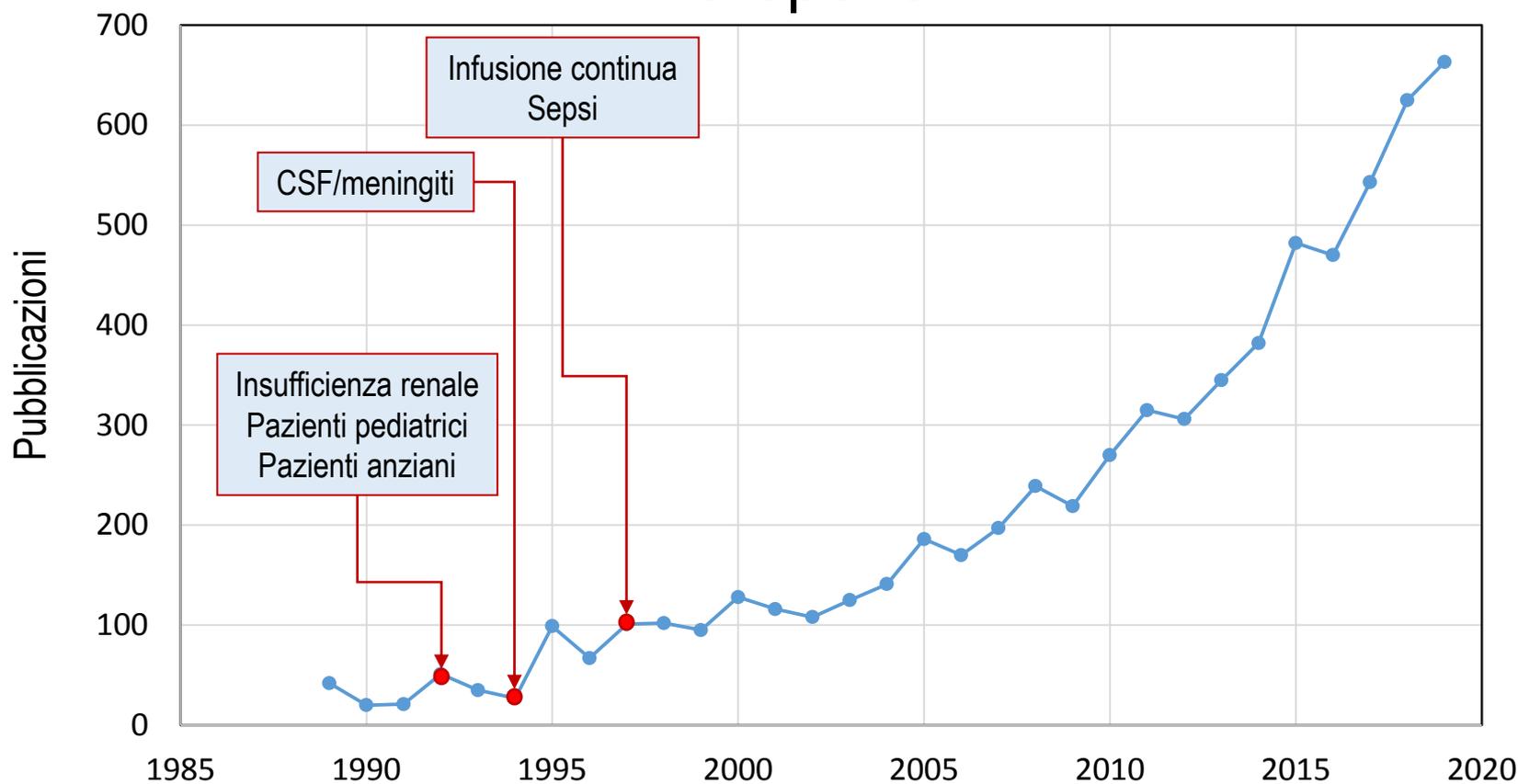
Utilità del TDM



Farmaci e TDM

L'evoluzione della terapia medica

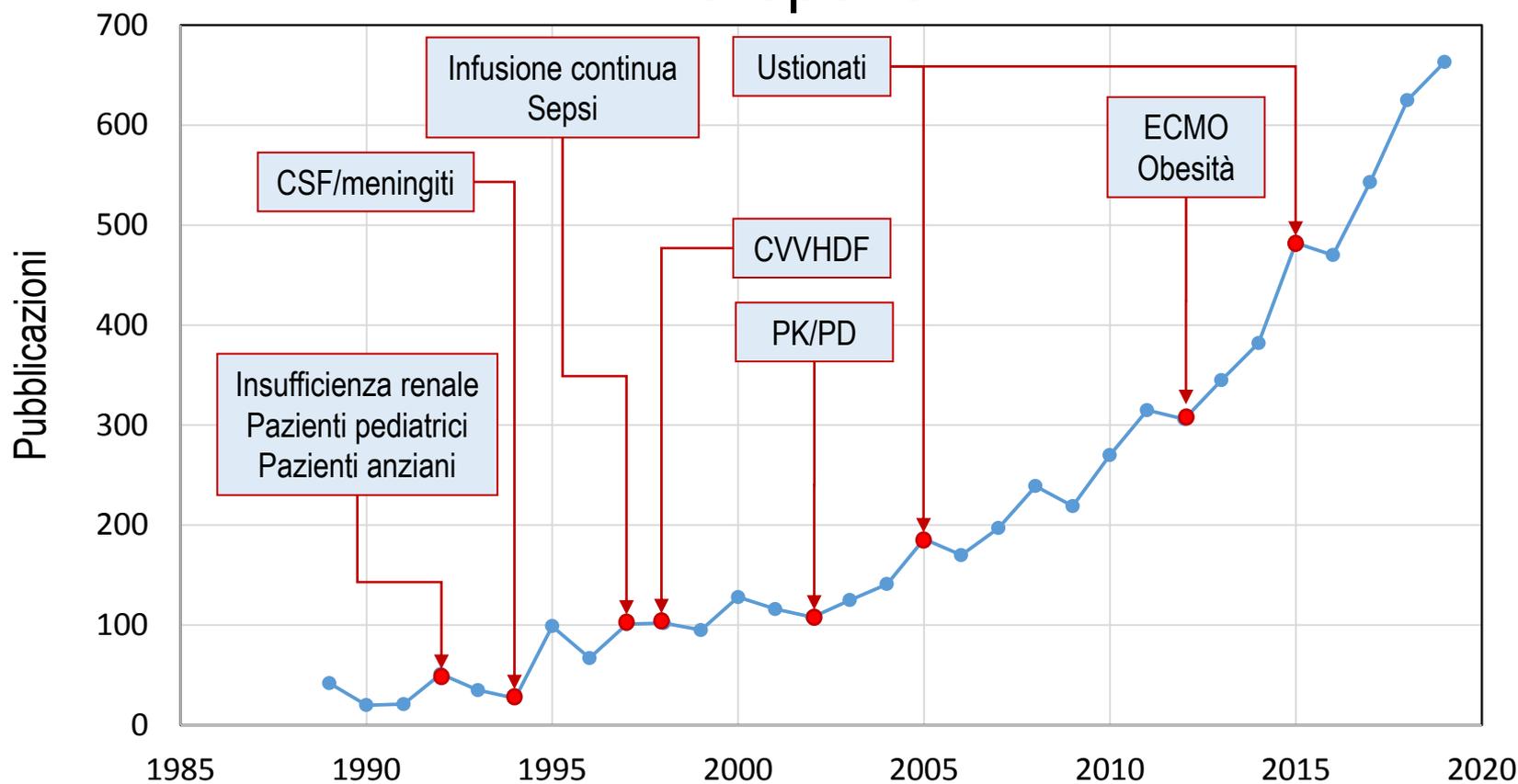
Meropenem



Farmaci e TDM

L'evoluzione della terapia medica

Meropenem



Perché TDM di meropenem

- Largo impiego del farmaco nei reparti di terapia intensiva
 - Chemioterapia di infezioni da KPC
- Le caratteristiche PK/PD del farmaco sono note
- TDM: massima efficacia: $C_{\min} > 4 \times \text{MIC}$
- Ampia variabilità, eliminato da CRRT
- Mancanza di kit immunometrici
 - cromatografia

Appropriatezza del TDM

One size does not fit all

Quale paziente?

Quale farmaco?

Quando iniziare?

Quali intervalli temporali tra le determinazioni?

Farmaco o biomarcatore?

Quale metodologia?

Identikit del protocollo TDM

- Condizioni cliniche e patologiche difficili o gravi
- Condizioni di salute del paziente
- Variabilità intra- ed inter-individuale
- Disponibilità di informazioni riguardanti l'efficacia e la tollerabilità (range terapeutico ben definito)
- Possibili interazioni tra farmaci
- Ampio uso del farmaco
- Disponibilità di strumenti per TDM

TDM di vancomicina

Consenso

Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists

Am J Health-Syst Pharm. 2009; 66:82-98

Concentrazione minima=10-20 mg/L

***Summary and recommendations:** Vancomycin dosages should be calculated on ABW. For obese patients, initial dosing can be based on ABW and then adjusted based on serum vancomycin concentrations to achieve therapeutic levels. Continuous infusion regimens are unlikely to substantially improve patient outcome when compared with intermittent dosing. (Level of evidence = II, grade of recommendation = A.)*

Prospectively Validated Dosing Nomograms for Maximizing the Pharmacodynamics of Vancomycin Administered by Continuous Infusion in Critically Ill Patients[▽]

TDM in terapia intensiva

Vancomicina

Group	TDM Group A	TDM Group B
No. of patients (male/female)	29 (18/11)	24 (18/6)
Age ^{a)} (years)	60.1±17.7	52.4±26.0
Type of infection		
Pneumonia	20	18
Bacteremia	9	6
Duration of vancomycin therapy ^{a)} (d)	14.1±6.6	27.0±14.6 ^{c)}
C-reactive protein (CRP) concentrations ^{a)} (μg/ml)		
CRP concentrations at Day 1	13.8±7.8	11.3±7.1
Minimum CRP concentrations ^{b)}	1.8±1.9	3.6±3.9 ^{c)}
Cumulative total doses of vancomycin ^{a)} (g)	13.3±9.3	25.0±20.6 ^{c)}

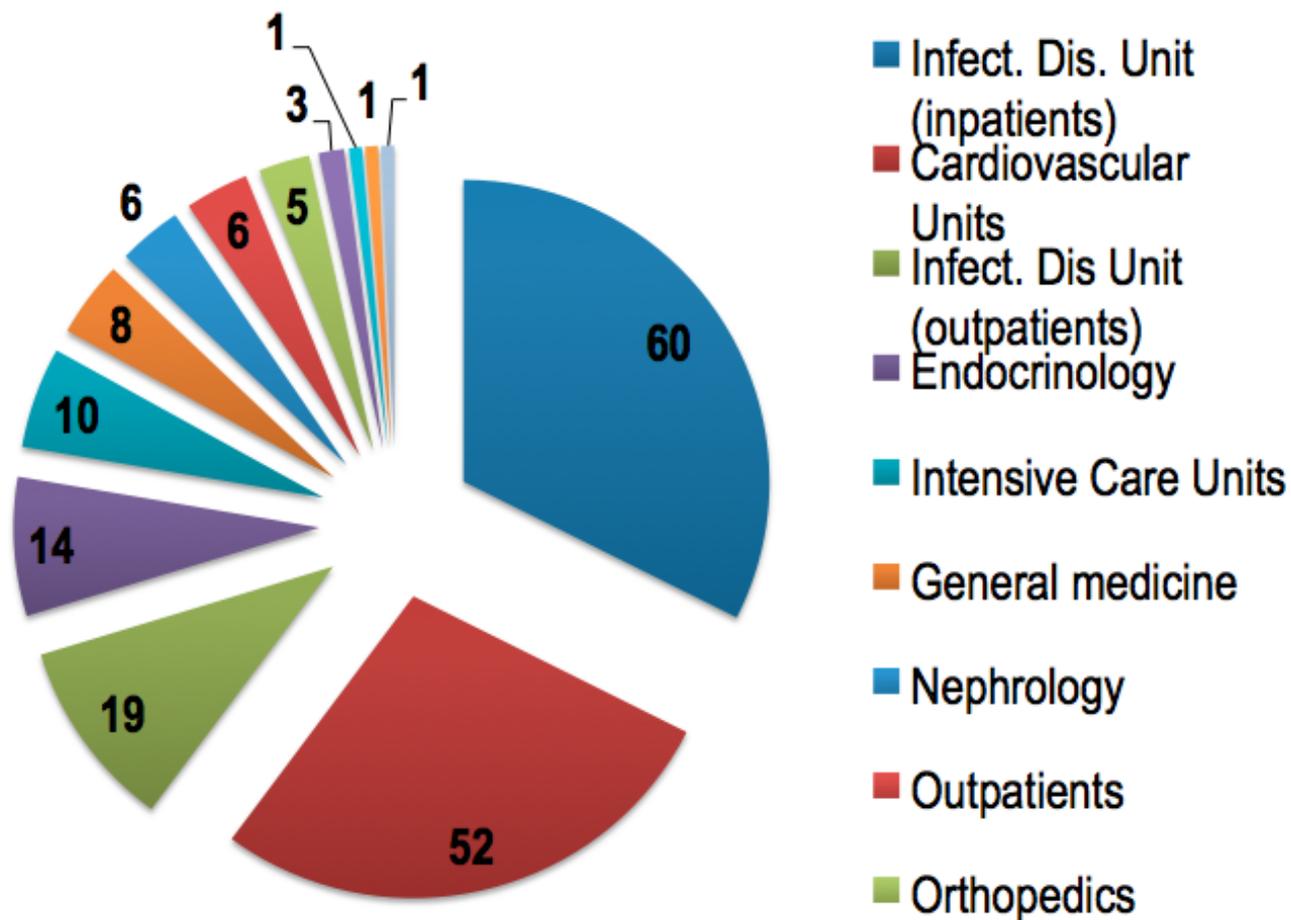
Group A: Vancomycin peak concentrations were more than 25 μg/ml. Group B: Vancomycin peak concentrations were less than 25 μg/ml. a) Data are expressed as mean±S.D. b) Minimum CRP concentrations: the minimum concentration observed during a period of Day 1 to Day 14 after vancomycin administration. c) Significant difference between the two groups ($p<0.05$).

Daptomicina

- Cinetica lineare per dosi di 4-12 mg/kg
- **PK/PD**
 - Parametro PK/PD, AUC_{0-24h}/MIC
 - Massima efficacia, $AUC_{0-24h}/MIC > 400$
- **TDM**
 - Massima efficacia: $C_{max} > 60$ mg/L
 - Massima tollerabilità: $C_{min} < 24,3$ mg/L

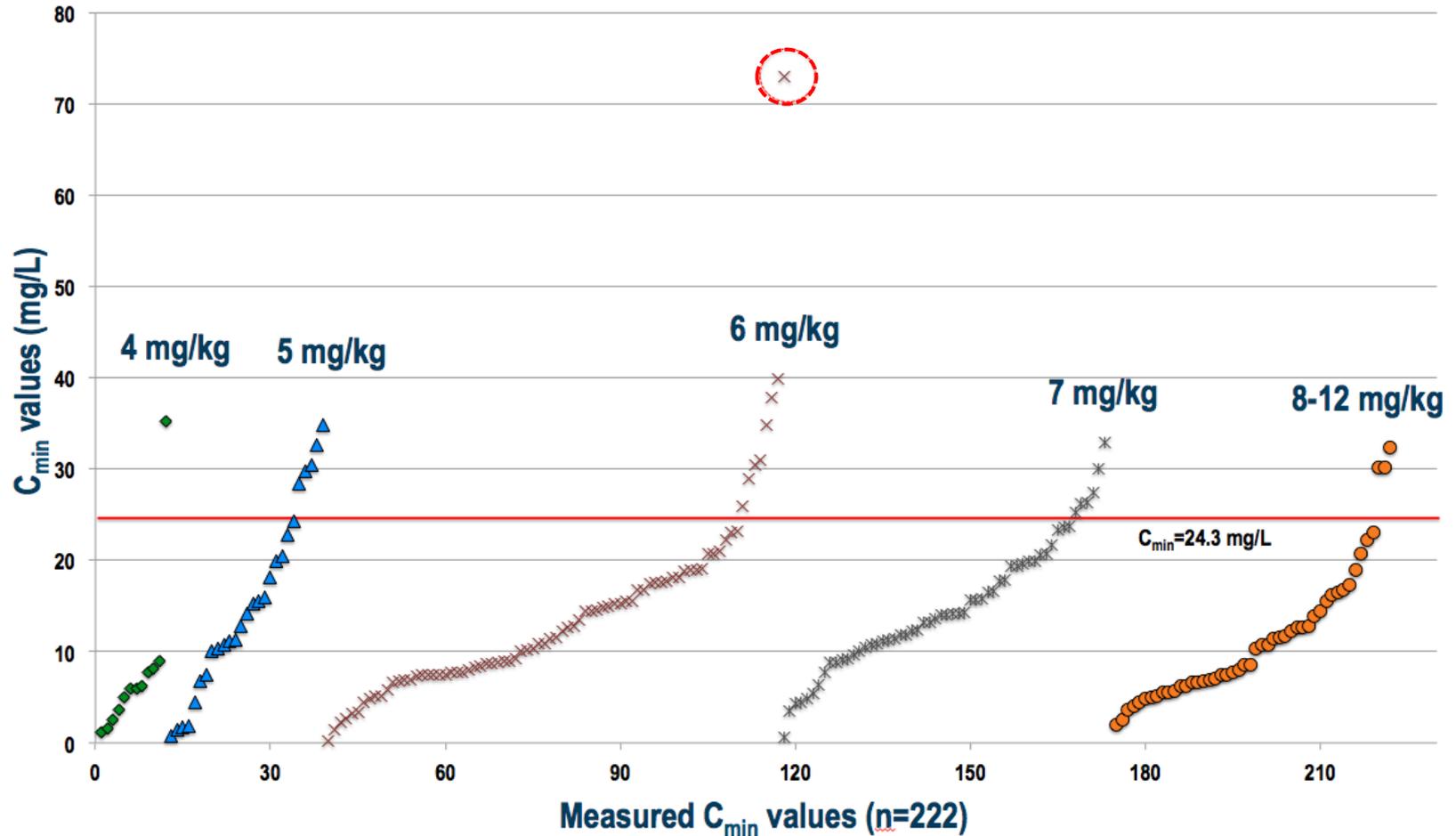
TDM di daptomicina

186 pazienti



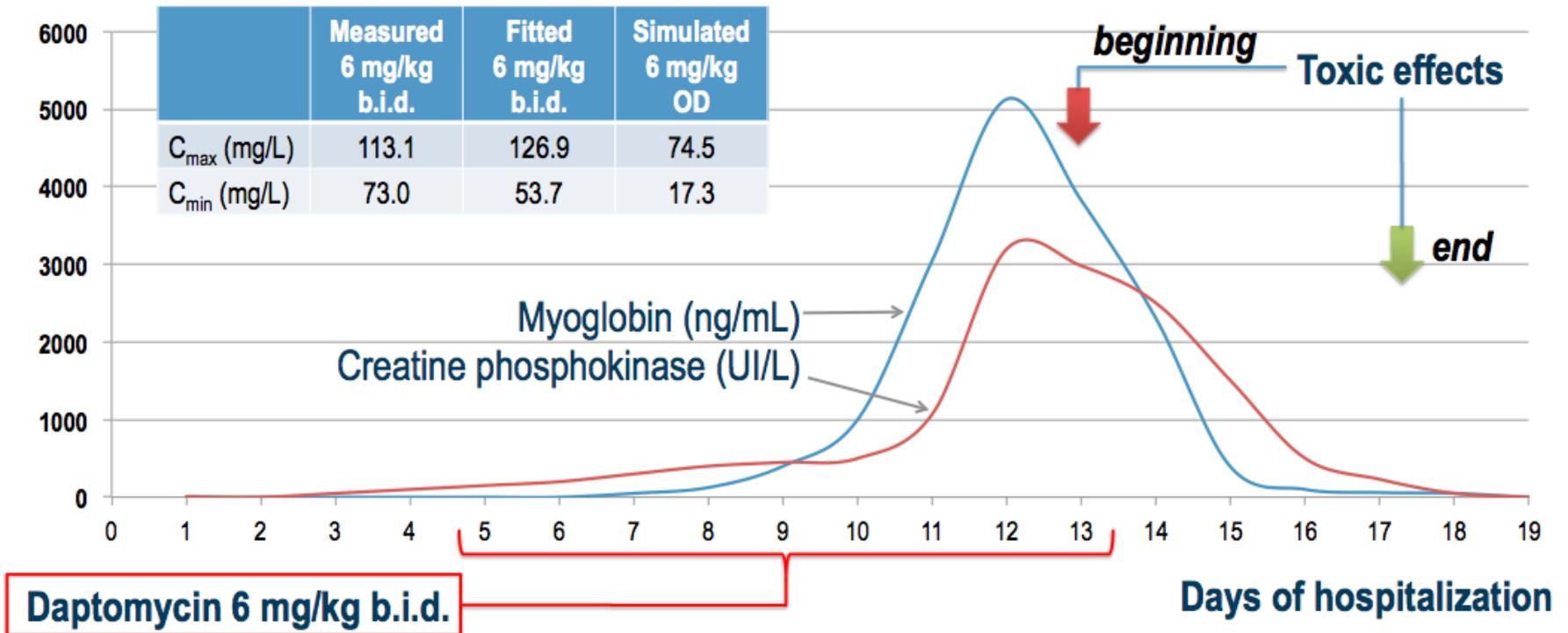
TDM di daptomicina

Concentrazione plasmatica minima



TDM di daptomicina

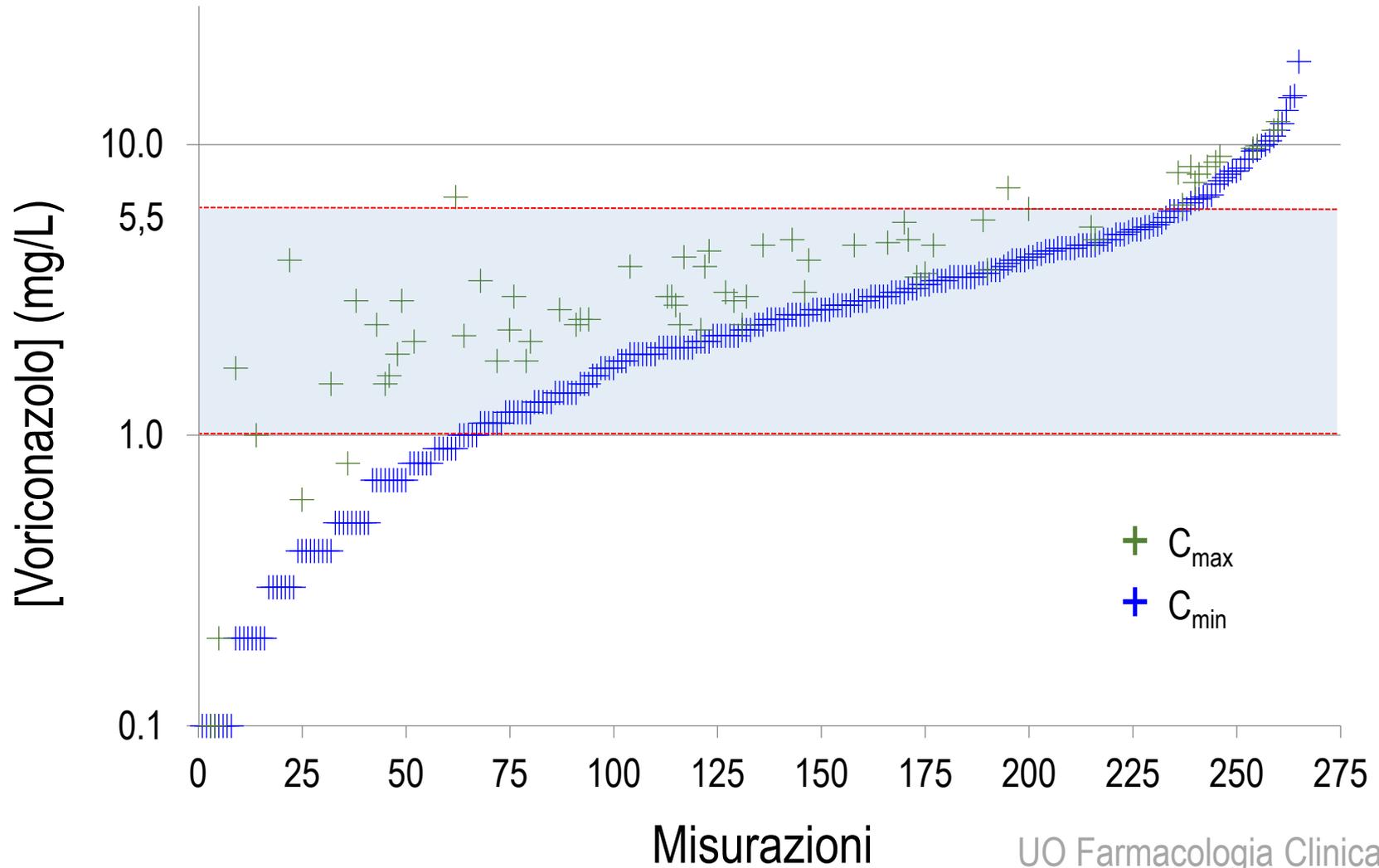
Tossicità muscolare da daptomicina per errata posologia



Voriconazolo

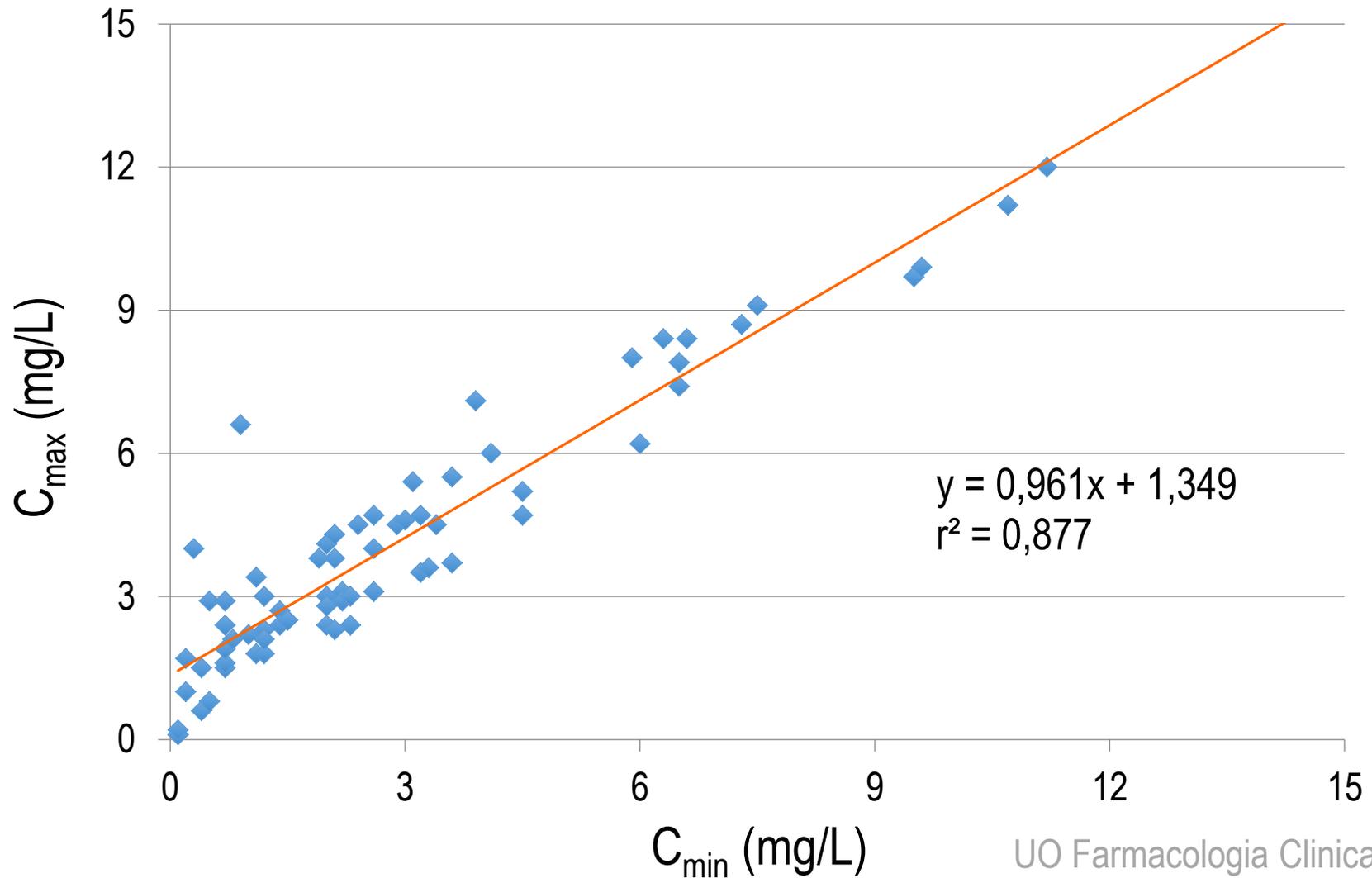
- Cinetica non lineare soprattutto alle alte dosi
 - Dose di carico: 6 (9) mg/kg b.i.d.
 - Dose di mantenimento: 4 (8) mg/kg b.i.d.
- **PK/PD**
 - Parametro PK/PD, AUC_{0-24h}/MIC
 - Massima efficacia, $AUC_{0-24h}/MIC > 10$
- **TDM**
 - Massima efficacia: $C_{min} > 1,0$ mg/L
 - Massima tollerabilità: $C_{min} < 5,5$ mg/L

Voriconazolo



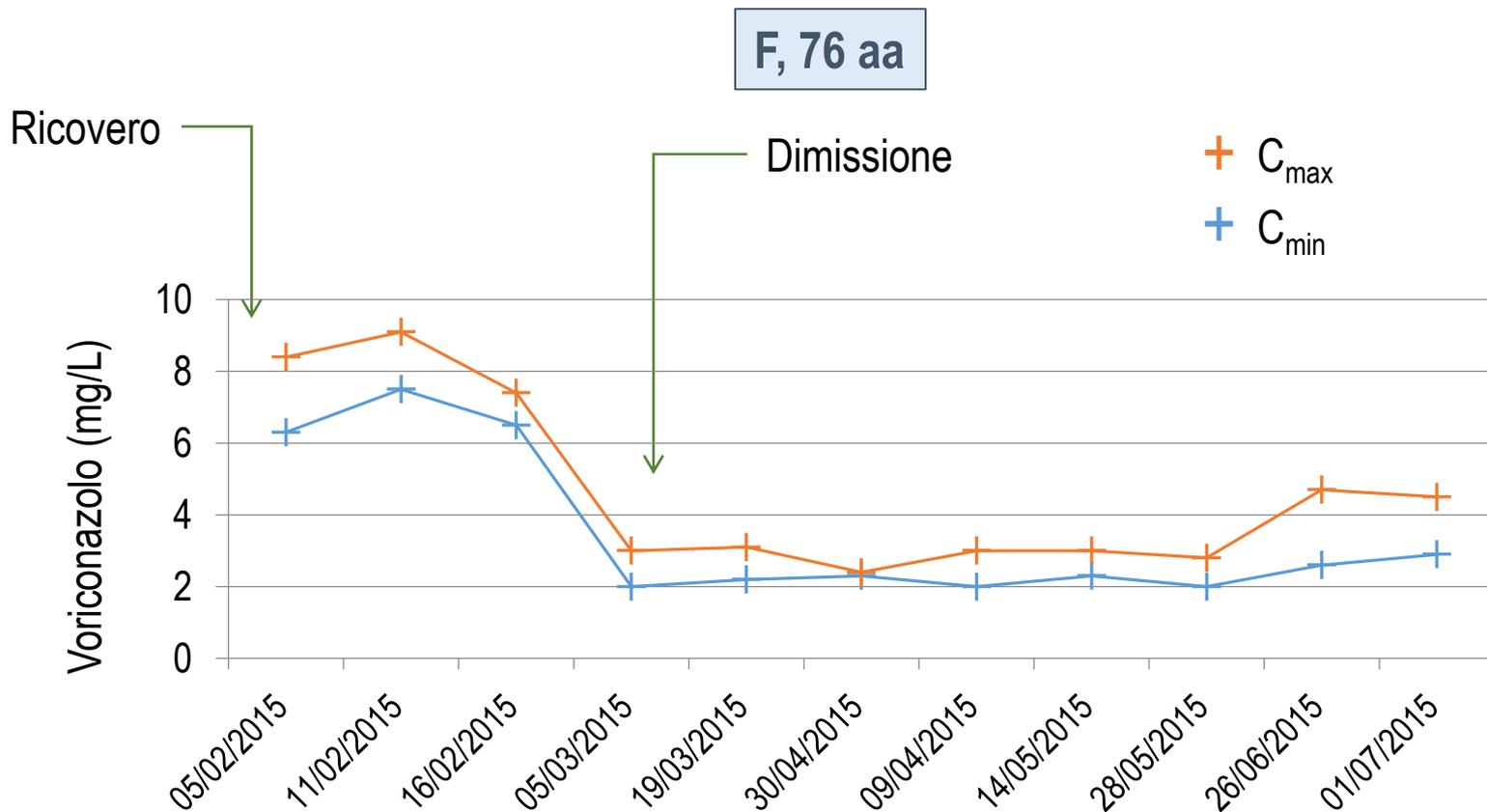
Voriconazolo

Correlazione C_{\max}/C_{\min}



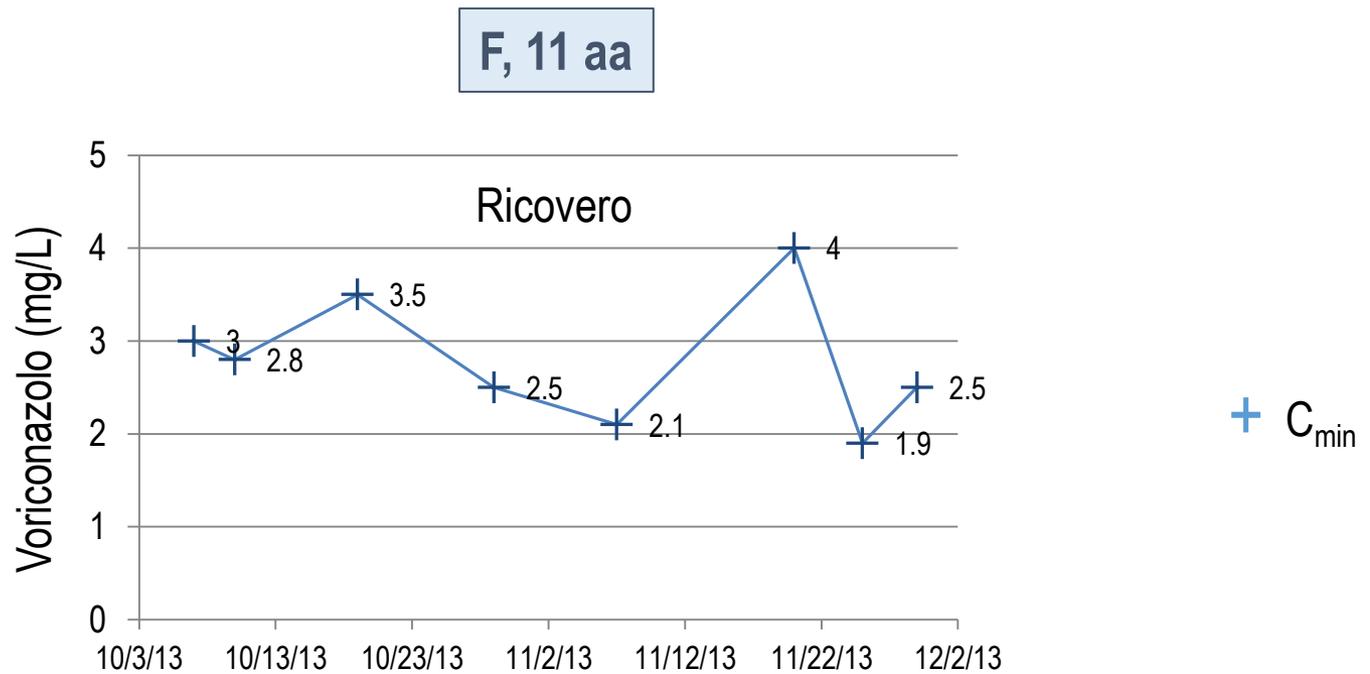
Voriconazolo

TDM in Oncoematologia



Voriconazolo

TDM in Oncoematologia

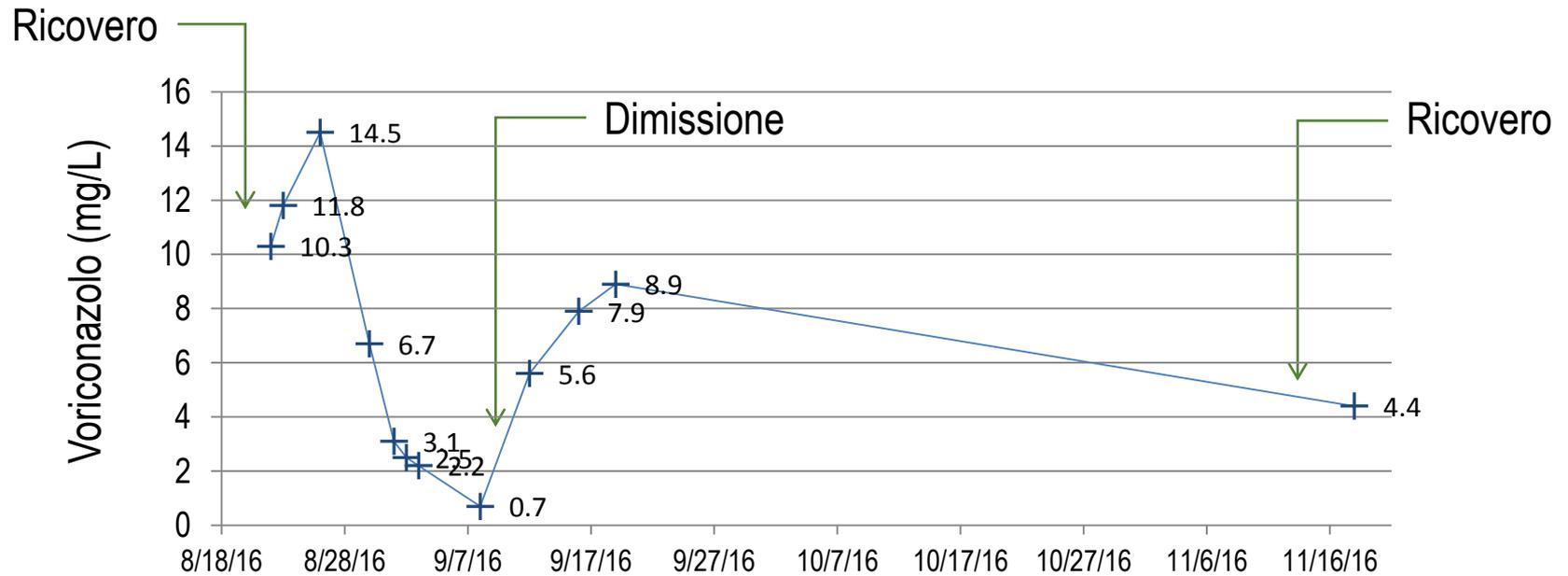


Voriconazolo

TDM in Oncoematologia

M, 6 aa

+ C_{min}



I tempi del TDM

Quando iniziare il monitoraggio del farmaco...

- Raggiungimento dello stato stazionario
- Rapide modificazioni delle condizioni fisiopatologiche del paziente, cambiamenti della terapia farmacologica, procedure emodialitiche...

con quale frequenza...

- Dipende dall'emivita del farmaco

...e con quale rapidità inviare risposta del TDM (turnaround time, TAT)

- Massima

Appropriatezza prescrittiva del TDM



Dipartimento Interaziendale di Area Vasta Nord Ovest:
MEDICINA DI LABORATORIO

INDICAZIONI PER L'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA

*Simona Barnini**, Laura Caponi**, Roberto Diodati*, Antonello Di Paolo**, Marcello Fiorini*,
Maria Franzini**, Rossella Grazzini*, Stefania Lombardi*, Fabrizio Maggi**, Lucia Malloggi**,
Romano Mattei*, Maria Rita Metelli**, Giovanna Antonella Moscato**, Giovanni Pellegrini**,
Lucia Ruocco**, Maria Rita Sessa***

**"A nome del Gruppo di lavoro: Appropriatezza prescrittiva ed organizzativa della struttura
diagnostico-assistenziale del Dipartimento Interaziendale di Area Vasta Nord Ovest"**

22/12/2016

* Azienda Sanitaria USL Toscana Nord-Ovest
** Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

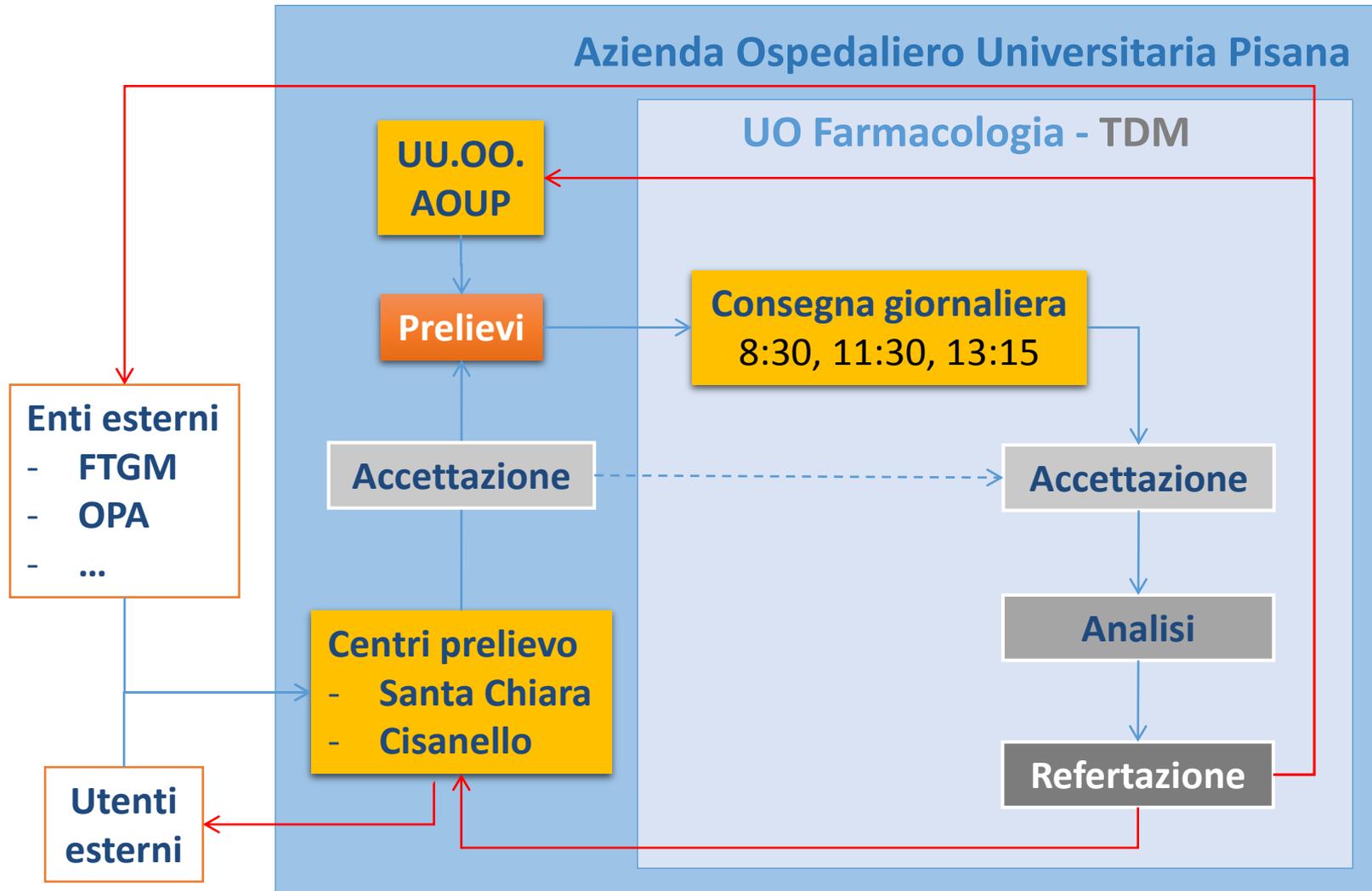
UO Farmacologia Clinica e Farmacogenetica – AOUP

Laboratorio TDM

- **Personale:** 2 unità TSLB + 1 specializzando (ricerca-sviluppo-assistenza)
- **Strumentazione:** 3 HPLC-UV + 1 LC-MS (TQD) + Strumento da banco - Kit commerciali, metodi sviluppati e validati in laboratorio
- **Analiti:** BDZ, TCA, AED, FGA/SGA, antibatterici, antimicotici, antivirali, antitumorali, MPA
- **TAT:** ≤ 7 gg per tutti gli analiti

UO Farmacologia Clinica e Farmacogenetica – AOUP

Laboratorio TDM



Calendario settimanale

<p>Az. Osp. Univ. Pisana</p> <p>DIPARTIMENTO DI MEDICINA DI LABORATORIO</p>	<p>CALENDARIO SETTIMANALE ATTIVITÀ L-TDM</p>	<p>T04A-PG8.5</p> <p>REV. 1</p> <p>DEL 29-10-2018</p> <p>Pagina 1 di 1</p>
---	---	---

U.O./S.O.D.: UO FARMACOLOGIA CLINICA E FARMACOGENETICA – LABORATORIO TDM

Metodo	Istruzione Operativa	Lunedì	Martedì	Mercoledì	Giovedì	Venerdì
▶ AMIODARONE-HPLC	T01-IO10A	X	X	X	X	X
AED-HPLC	T02-IO10A		X		X	
▶ LEVETIRACETAM-HPLC	T03-IO10A	X		X		X
BDZ-TCA-HPLC	T04-IO10A				X	
▶ DAPTOMICINA-HPLC	T05-IO10A	X		X		X
LINEZOLID-HPLC	T06-IO10A	*				
MEROPENEM-HPLC	T07-IO10A	*				
GANCICLOVIR-HPLC	T08-IO10A	*				
MITOTANO-HPLC	T09-IO10A	*				
AED-LCMS	T01-IO11A		X			
ANTIPSICOTICI-LCMS	T02-IO11A		X			
SSRI-LCMS	T03-IO11A		X			
MPA-LCMS	T04-IO11A			X		
▶ ANTIFUNGINI-LCMS	T05-IO11A	X		X		X
CDx90	IO12A	X	X	X	X	X

Nota: *, la data delle sedute analitiche è decisa in base ai carichi di lavoro giornalieri e settimanali (vedi IO02A-PG8.5-ACCETTAZIONE, sezione 7.3 Gestione del campione)

UO Farmacologia Clinica e Farmacogenetica – AOUP

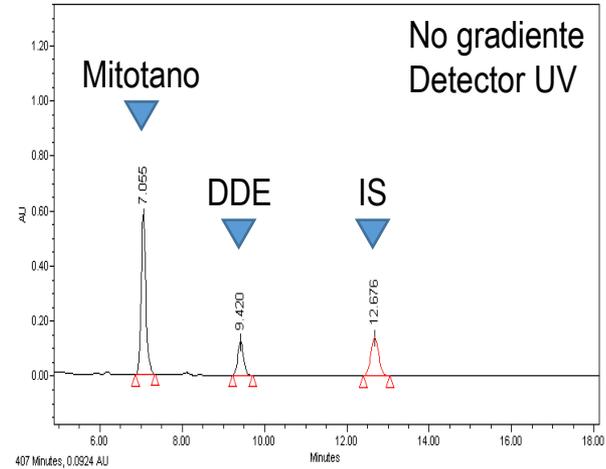
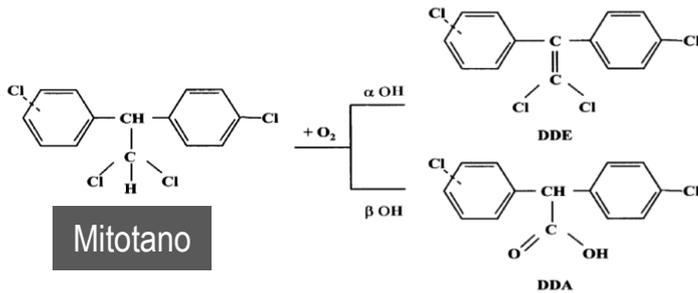
Laboratorio TDM

- **Analisi cromatografiche:**
- Kit commerciali: calibrazione mensile/bisettimanale + CQ
- Metodi sviluppati e validati in laboratorio: calibrazione per ogni seduta analitica + CQ

TDM di mitotano e metabolita

Metodo: risultati (Dott. Giacomo Luci)

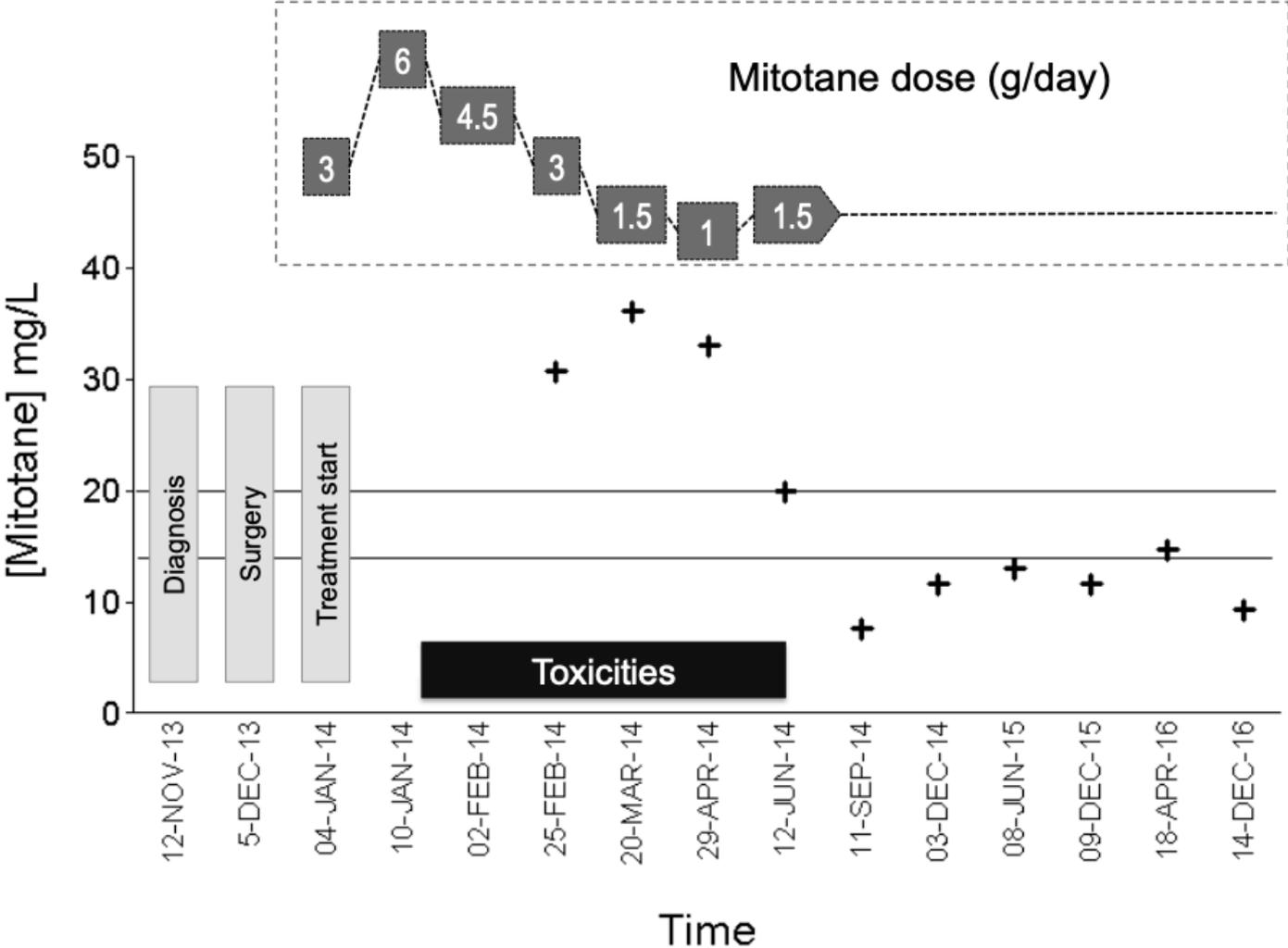
Mitotano, range terapeutico: 14-20 mg/L



Inter-day variability

DAY	Conc. Mitotane (mg/l)		Acc. (%)	Prec. (%)	CV (%)	Conc. DDE (mg/l)		Acc (%)	Prec. (%)	CV%
	Theoretical	Measured				Theoretical	Measured			
1	1	0.99 ± 0.02	3.47	2.58	7.01	0.5	0.42 ± 0.03	2.64	0.88	9.61
	10	9.78 ± 1.39	2.48	1.10	2.86	5	4.70 ± 0.52	1.20	0.20	4.50
	50	49.15 ± 1.86	1.32	0.23	2.45	10	9.56 ± 1.77	1.71	0.05	2.83
2	1	0.97 ± 0.03	3.38	2.44	6.57	0.5	0.49 ± 0.06	4.58	0.88	10.89
	10	9.92 ± 1.44	2.47	1.33	3.23	5	4.72 ± 0.43	1.00	0.21	4.64
	50	49.56 ± 2.01	1.57	0.34	2.35	10	9.23 ± 1.55	1.24	0.09	2.08
3	1	0.97 ± 0.06	3.45	2.67	5.67	0.5	0.44 ± 0.06	1.41	0.87	9.05
	10	9.89 ± 1.69	2.77	1.22	3.44	5	4.34 ± 0.29	0.81	0.20	5.22
	50	48.88 ± 2.33	1.10	0.50	2.77	10	9.77 ± 1.26	1.25	0.07	1.77

TDM di mitotano



TDM, appropriatezza e TAT

Richiesta
TDM **A**

Richiesta
TDM **D**

Richiesta
TDM **D**

	LUN	MAR	MER	GIO	VEN
ANALISI	Farmaco A				
	Farmaco B		Farmaco B		Farmaco B
	Farmaco C	Farmaco C		Farmaco C	
		Farmaco D		Farmaco D	
REFERTI	<i>Referto</i>		<i>Referto</i>		<i>Referto</i>
		<i>Referto</i>		<i>Referto</i>	

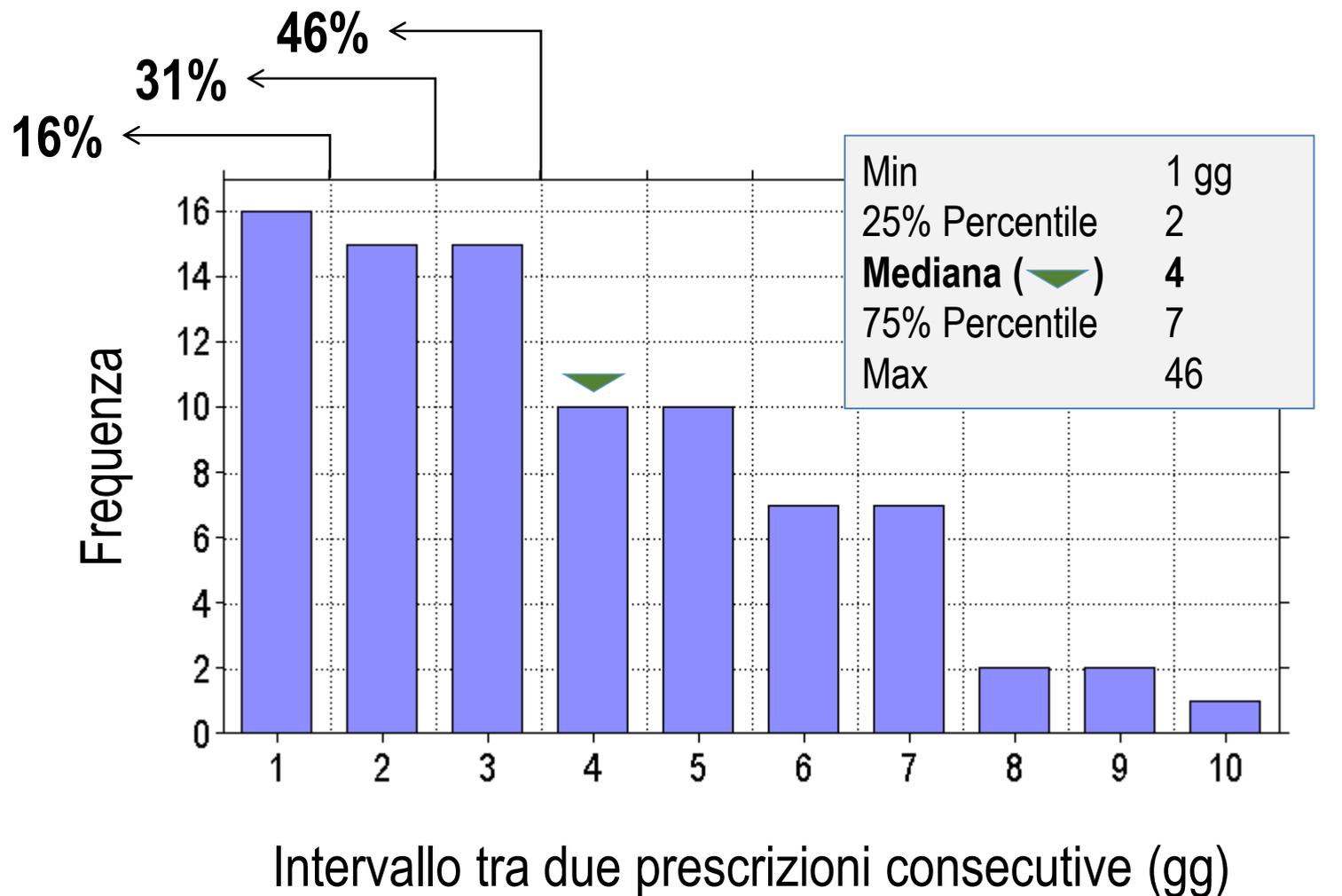
TDM, appropriatezza e TAT



	LUN	MAR	MER	GIO	VEN
ANALISI	Farmaco A				
	Farmaco B		Farmaco B		Farmaco B
	Farmaco C	Farmaco C		Farmaco C	
		Farmaco D		Farmaco D	
REFERTI	<i>Referto</i>		<i>Referto</i>		<i>Referto</i>
		<i>Referto</i>		<i>Referto</i>	

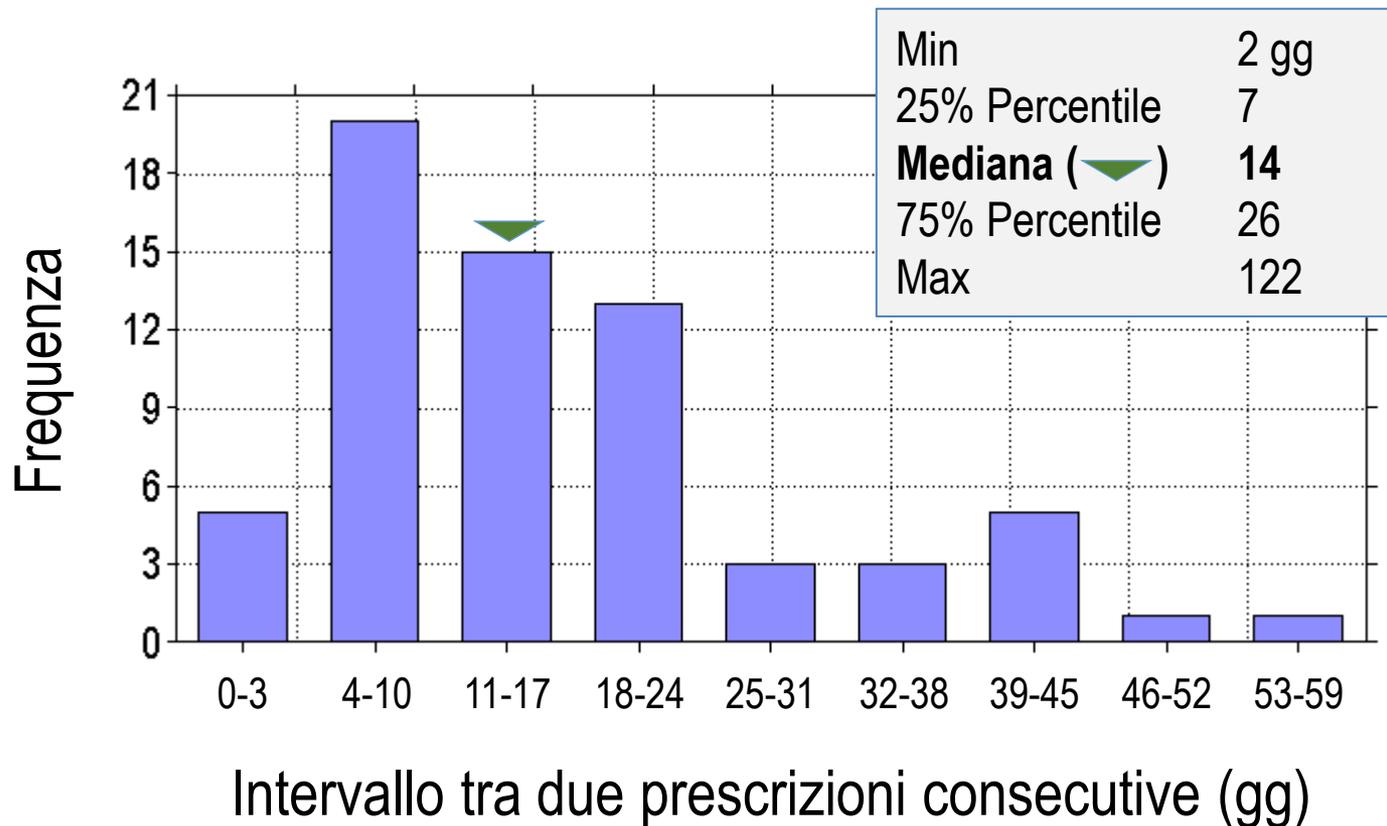
Voriconazolo

Appropriatezza prescrittiva del TDM – UUOO di degenza



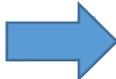
Voriconazolo

Appropriatezza prescrittiva del TDM – Ambulatori e C.P.



Valentina Sarli^a, Laura Ciofi^a, Marianna Lastella, Beatrice Muscatello, Fioravante Pisaturo, Ombretta Paolilli, Giacomo Luci*, Federico Cucchiara, Giovanni Pellegrini, Guido Bocci, Romano Danesi and Antonello Di Paolo

Appropriateness of repetitive therapeutic drug monitoring and laboratory turnaround time

April 2012  December 2016

<https://doi.org/10.1515/cclm-2019-0429>

Received April 23, 2019; accepted May 19, 2019

	Amiodarone	Daptomicina	Levetiracetam	Voriconazolo
Urgenza referto?	SI / NO	SI	SI / NO	SI / NO
Gravità patologia?	SI / NO	SI	NO	SI
Terapia intensiva?	SI	SI + (es., Mal. Infettive)	SI	SI + (es., TMO)
Prescrizione ospedaliera?	NO	SI	NO	NO
Profilassi?	SI	NO	SI	NO

Valentina Sarli^a, Laura Ciofi^a, Marianna Lastella, Beatrice Muscatello, Fioravante Pisaturo, Ombretta Paolilli, Giacomo Luci*, Federico Cucchiara, Giovanni Pellegrini, Guido Bocci, Romano Danesi and Antonello Di Paolo

Appropriateness of repetitive therapeutic drug monitoring and laboratory turnaround time

April 2012  December 2016

<https://doi.org/10.1515/cclm-2019-0429>

Received April 23, 2019; accepted May 19, 2019

Repetitive TDM requests for a drug in the same patient were **appropriate** when the time interval between two consecutive requests was at least **5 half-lives of the drug**.

The minimum time interval between two consecutive TDM prescriptions:

2 days for daptomycin, levetiracetam and voriconazole

5 days for amiodarone

Appropriateness of repetitive therapeutic drug monitoring and laboratory turnaround time

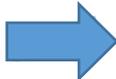
Drug	Total	Repetitive TDM	
		Inpatients	Outpatients
Daptomycin			
Patients, n	217	74	14
Prescriptions, n	739	172	28
Median, days		5	7
IQR, days		3–7	3–9
Inappropriate tests		8.7%	3.6%
Voriconazole			
Patients, n	105	33	26
Prescriptions, n	349	85	66
Median, days		4	14
IQR, days		2–7	7–26
Inappropriate tests		16.0%	7%–5%

Appropriateness of repetitive therapeutic drug monitoring and laboratory turnaround time

Drug	Total	Repetitive TDM	
		Inpatients	Outpatients
Amiodarone			
Patients, n	468	64	13
Prescriptions, n	611	102	108
Median, days		4	131
IQR, days		2–77	36–214
Inappropriate tests		46.1%	5.3%
Levetiracetam			
Patients, n	820	103	267
Prescriptions, n	1864	293	750
Median, days		11	139
IQR, days		4–42	69–261
Inappropriate tests		8.2%	0.4%

Valentina Sarli^a, Laura Ciofi^a, Marianna Lastella, Beatrice Muscatello, Fioravante Pisaturo, Ombretta Paolilli, Giacomo Luci*, Federico Cucchiara, Giovanni Pellegrini, Guido Bocci, Romano Danesi and Antonello Di Paolo

Appropriateness of repetitive therapeutic drug monitoring and laboratory turnaround time

April 2012  December 2016

<https://doi.org/10.1515/cclm-2019-0429>

Received April 23, 2019; accepted May 19, 2019

Laboratory activities are **appropriate** when TDM results may promptly guide changes in drug dosage if needed.

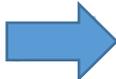
TAT was appropriate when the final report was ready within:

3 days from prescription for amiodarone, daptomycin and voriconazole

7 days for levetiracetam

Valentina Sarli^a, Laura Ciofi^a, Marianna Lastella, Beatrice Muscatello, Fioravante Pisaturo, Ombretta Paolilli, Giacomo Luci*, Federico Cucchiara, Giovanni Pellegrini, Guido Bocci, Romano Danesi and Antonello Di Paolo

Appropriateness of repetitive therapeutic drug monitoring and laboratory turnaround time

April 2012  December 2016

<https://doi.org/10.1515/cclm-2019-0429>

Received April 23, 2019; accepted May 19, 2019

The present analysis did not take into consideration delays in sample analyses and reporting due to late dispatch to our laboratory and laboratory closures for Sundays (7.3%–9.6% of weekly samples were dispatched to the laboratory on Saturday), national holidays and other vacations.

(da ottobre 2018, le attività del laboratorio TDM sono disponibili dal lunedì al venerdì)

TDM, appropriatezza e TAT

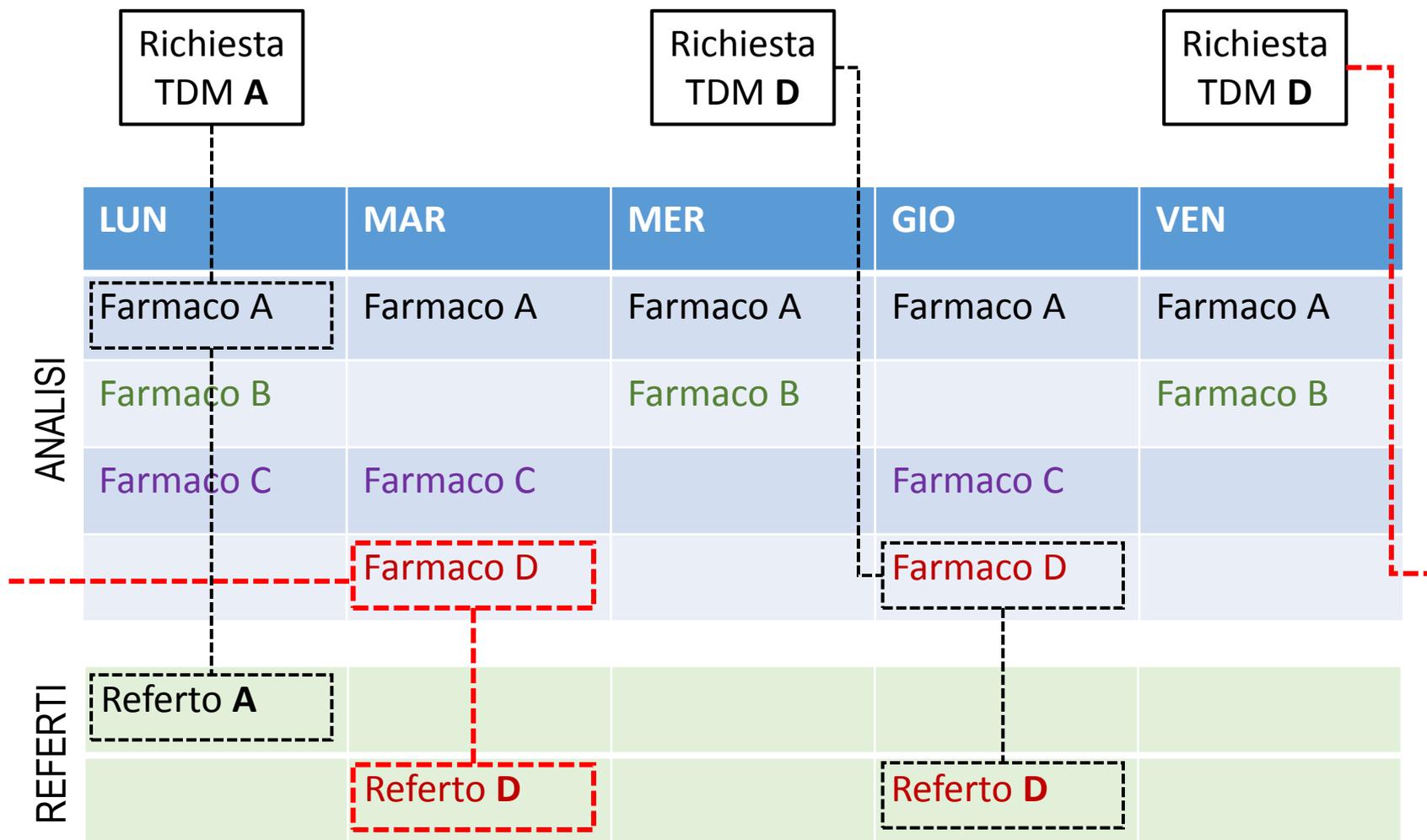
Richiesta
TDM **A**

Richiesta
TDM **D**

Richiesta
TDM **D**

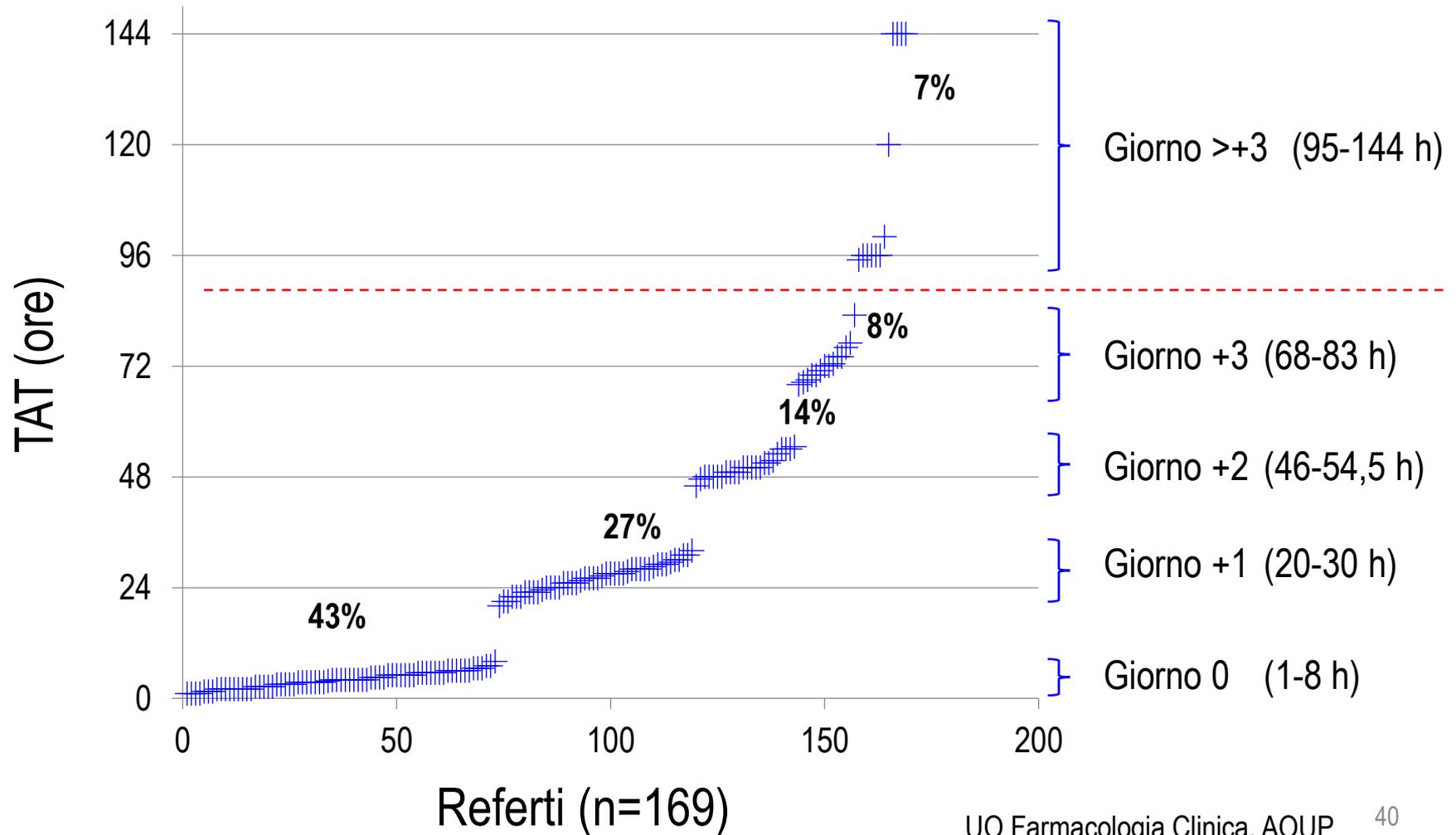
	LUN	MAR	MER	GIO	VEN
ANALISI	Farmaco A				
	Farmaco B		Farmaco B		Farmaco B
	Farmaco C	Farmaco C		Farmaco C	
		Farmaco D		Farmaco D	
REFERTI	<i>Referto</i>		<i>Referto</i>		<i>Referto</i>
		<i>Referto</i>		<i>Referto</i>	

TDM, appropriatezza e TAT

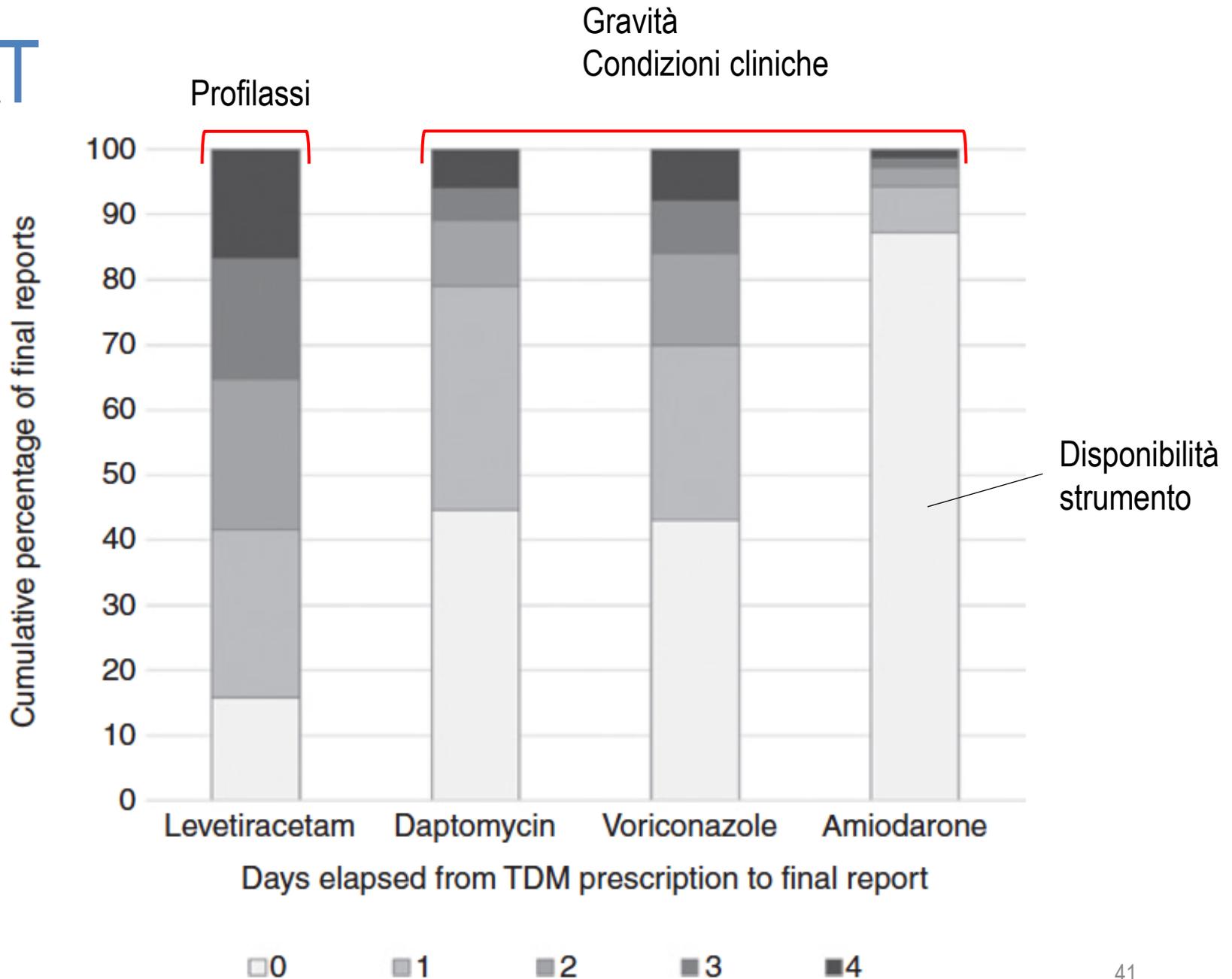


Voriconazolo

TAT (2 sedute settimanali)



TAT



Calendario settimanale

<p>Az. Osp. Univ. Pisana</p> <p>DIPARTIMENTO DI MEDICINA DI LABORATORIO</p>	<p>CALENDARIO SETTIMANALE ATTIVITÀ L-TDM</p>	<p>T04A-PG8.5</p> <p>REV. 1</p> <p>DEL 29-10-2018</p> <p>Pagina 1 di 1</p>
---	---	---

U.O./S.O.D.: UO FARMACOLOGIA CLINICA E FARMACOGENETICA – LABORATORIO TDM

Metodo	Istruzione Operativa	Lunedì	Martedì	Mercoledì	Giovedì	Venerdì
▶ AMIODARONE-HPLC	T01-IO10A	X	X	X	X	X
AED-HPLC	T02-IO10A		X		X	
▶ LEVETIRACETAM-HPLC	T03-IO10A	X		X		X
BDZ-TCA-HPLC	T04-IO10A				X	
▶ DAPTOMICINA-HPLC	T05-IO10A	X		X		X
LINEZOLID-HPLC	T06-IO10A	*				
MEROPENEM-HPLC	T07-IO10A	*				
GANCICLOVIR-HPLC	T08-IO10A	*				
MITOTANO-HPLC	T09-IO10A	*				
AED-LCMS	T01-IO11A		X			
ANTIPSICOTICI-LCMS	T02-IO11A		X			
SSRI-LCMS	T03-IO11A		X			
MPA-LCMS	T04-IO11A			X		
▶ ANTIFUNGINI-LCMS	T05-IO11A	X		X		X
CDx90	IO12A	X	X	X	X	X

Nota: *, la data delle sedute analitiche è decisa in base ai carichi di lavoro giornalieri e settimanali (vedi IO02A-PG8.5-ACCETTAZIONE, sezione 7.3 Gestione del campione)

TAT, valori medi

1 gennaio 2019 / 30 novembre 2019

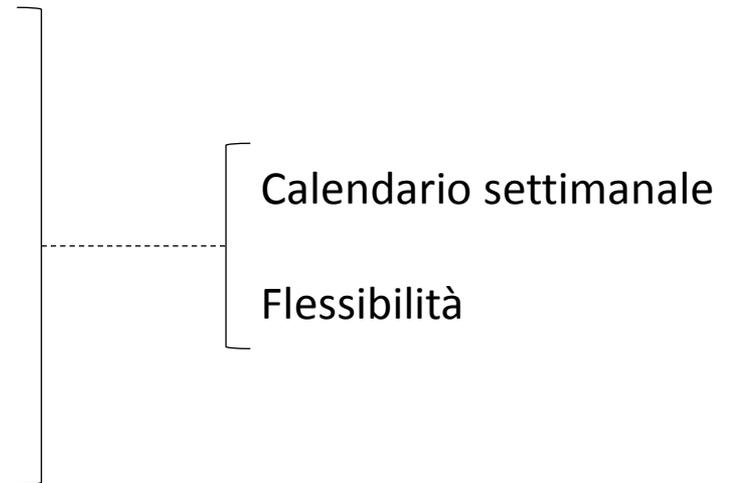
Amiodarone 0,5 giorni

Daptomicina 1,1 giorni

Levetiracetam 1,4 giorni

Voriconazolo 1,4 giorni

Mitotano 3,7 giorni



Conclusioni

- La percentuale di prescrizioni TDM inappropriate è variabile e dipende verosimilmente da vari fattori, quali la gravità della malattia e le condizioni cliniche del paziente.
- Interventi educazionali (meeting e corsi ECM) possono essere un valido strumento per migliorare l'appropriatezza prescrittiva.
- L'adozione di criteri condivisi con i medici specialisti per la definizione dei protocolli di monitoraggio terapeutico può essere d'aiuto per la pianificazione delle attività di laboratorio al fine di offrire un servizio qualitativamente e quantitativamente migliore

TDM: aree di intervento

- Creazione di database sufficientemente robusti ed ampi
- Creazione di nomogrammi o di software *ad hoc* per l'ottimizzazione della dose
- Creare una cultura scientifica e sensibilizzare all'adozione del TDM
- Offrire strumenti POC e di analisi adatti alle attività cliniche

Ringraziamenti

Prof. Romano Danesi

Dott. Giovanni Pellegrini

Prof. Guido Bocci

Prof. Marco Scarselli

Dott.ssa Fausta Nardone

Dott.ssa Marianna Lastella

Dott.ssa Laura Ciofi

Dott.ssa Valentina Sarli

Dott.ssa Beatrice Muscatello

Dott. Giacomo Luci

