



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
Τμήμα ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Ανάλυση της εξέλιξης του Προσδιορισμού Επιπέδων Φαρμάκων στην 5^η Υγειονομική
Περιφέρεια κατά το διάστημα 2013-2023»**

Μακρίνα Σπυροπούλου

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

Ευτυχία Ασπροδίνη, Καθηγήτρια Φαρμακολογίας (*Επιβλέπουσα*)

Άννα Βασιλάκη, Επίκουρος Καθηγήτρια Φαρμακολογίας

Δημήτριος Μπόγδανος, Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων

Διπλωματική Εργασία υποβληθείσα στο Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας ως μέρους των απαιτήσεων για την απόκτηση Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στην Κλινική Φαρμακολογία

ΛΑΡΙΣΑ 2024



**UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCE
FACULTY OF MEDICINE**



**MASTER PROGRAM IN
“CLINICAL APPLICATIONS OF MOLECULAR MEDICINE”**

MASTER THESIS

**«An Analysis of the Therapeutic Drug Monitoring (TDM) Evolution in the 5th Health
District over the Years 20013-2023»**

**By
Makrina Spyropoulou**

Three-member Supervisory Committee:

Eftihia Asproдини, Professor of Pharmacology (*Supervisor*)

Anna Vasilaki, Assistant Professor of Pharmacology

Dimitrios Bogdanos, Professor of Internal Medicine and Immune Diseases

Master Thesis submitted to the Faculty of Medicine of the University of Thessaly in partial fulfilment
of the requirements for the degree of Master in Clinical Pharmacology

Larissa, 2024

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	4
SUMMARY	5
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	6
Θεραπευτική παρακολούθηση των φαρμάκων	6
Ιστορική αναδρομή.....	7
<i>Χρωματογραφικές μέθοδοι</i>	8
<i>Ανοσοπροσδιοριστικές μέθοδοι</i>	9
Βιολογικά υποστρώματα στα οποία διενεργείται το TDM	12
Περιπτώσεις στις οποίες ενδείκνυται η διενέργεια TDM	14
<i>Αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών ή τοξικότητας φαρμάκων</i>	14
<i>Πιστοποίηση συμμόρφωσης ασθενούς ή ελλιπούς θεραπείας</i>	14
<i>Παρακολούθηση & διαπίστωση αλληλεπιδράσεων</i>	15
<i>Μικρός θεραπευτικός δείκτης</i>	15
<i>Φαρμακοκινητική μεταβλητότητα μεταξύ ασθενών (inter-individual variability)</i>	15
Φάρμακα στα οποία διενεργείται TDM	18
<i>Αντιβιοτικά</i>	18
<i>Καρδιολογικά φάρμακα</i>	19
<i>Αντιεπιληπτικά φάρμακα</i>	19
<i>Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην ογκολογία</i>	19
<i>Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην ψυχιατρική</i>	19
<i>Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα</i>	20
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	21
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	22
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	22
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	23
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	25
Διερεύνηση των τάσεων που αφορνε στη χρήση της TDM σε ένα τριτοβάθμιο νοσοκομείο κατά το διάστημα 2013-2023	25
Διερεύνηση της επίδρασης της πανδημίας του Covid-19 στα αιτήματα εξετάσεων για TDM προ (2018-2020) και μετά την πανδημία (2021-2023)	34
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	41
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	46

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η θεραπευτική παρακολούθηση των φαρμάκων (TDM) αποτελεί ένα πολύτιμο εργαλείο του κλινικού ιατρού στη λήψη αποφάσεων σχετικά με την φαρμακοθεραπεία και την αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών και τοξικότητας.

Σκοπός: Η διερεύνηση των τάσεων στη διενέργεια εξετάσεων TDM στην 5^η Υγειονομική Περιφέρεια Ελλάδα (ΥΠΕ) κατά το διάστημα 2013-2023 καθώς και η διερεύνηση της επίδρασης της πανδημίας Covid-19 στην εφαρμογή του TDM.

Μέθοδοι: Έγινε συλλογή των δεδομένων που αφορούσαν στο TDM από όλα τα Τμήματα/Κλινικές του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας και της υπόλοιπης 5^{ης} ΥΠΕ από το Ιανουάριο του 2013 έως και το Δεκέμβριο του 2023. Τα αρχεία υποβλήθηκαν σε περιγραφική στατιστική ανάλυση μέσω του Microsoft Excel και του SPSS.

Αποτελέσματα: Ο αριθμός των διενεργούντων εξετάσεων TDM έδειξε αυξητική τάση κατά το διάστημα 2013-2023. Το βαλπροϊκό οξύ παρουσίασε τον μεγαλύτερο αριθμό TDM διαχρονικά. Η πιο συχνά μετρούμενη κατηγορία φαρμάκων ήταν τα αντιβιοτικά. Η γενταμυκίνη έδειξε ραγδαία αύξηση από το 2013-2023 (1056%) στην κατηγορία των αντιβιοτικών, ενώ το βαλπροϊκό οξύ έδειξε μείωση στην κατηγορία των αντιεπιληπτικών (-274%) και των ψυχιατρικών φαρμάκων (-15%). Η δοκιμασία προσημασμένης διάταξης του Wilcoxon έδειξε αύξηση στον αριθμό των εξετάσεων TDM προ και μετά την πανδημία του Covid-19 ανά Κλινική ($p=0,010$) και ανά φάρμακο ($p=0,001$)

Συμπεράσματα: Η μελέτη των εξετάσεων TDM του εκάστου φαρμάκου μπορεί να βοηθήσει τον κλινικό ιατρό να κατανοήσει τις τάσεις της θεραπευτικής χρήσης των φαρμάκων σε βάθος χρόνου. Η πανδημία του Covid-19 φαίνεται να έφερε σημαντικές αλλαγές στις απαιτήσεις φαρμακοθεραπείας. Ωστόσο, το εύρημα αυτό χρήζει περαιτέρω διερεύνησης στο βάθος του χρόνου για την πλήρη επαλήθευσή του.

SUMMARY

Introduction: Therapeutic drug monitoring (TDM) is a valuable tool for the clinician in taking treatment decisions thus avoiding side effects and toxicity.

Objective: The present study was undertaken in order to explore possible trends in the TDM implementation within the 5th Health District of Greece between 2013 and 2023 and to investigate the impact of the Covid-19 pandemic on the implementation of TDM.

Methods: TDM data were collected from all Departments/Clinics of the University General Hospital of Larissa as well as all Health Units within the 5th Health District of Greece during the period January 2013 to December 2023. The data were subjected to descriptive statistical analysis using Microsoft Excel and SPSS.

Results: The number of requests for TDM exhibited an increasing trend during the period 2013 - 2023. Within this time period valproic acid exhibited the highest number of TDM requests. The most frequently drug category requested for TDM was antibiotics. Within this category, gentamycin TDM requests exhibited a significant increase during the period 2013-2023 (1056%), while valproic acid showed a marked decrease (-274%) within the category of antiepileptic drugs and a 15% decrease within the category of psychiatric drugs. The Wilcoxon signed-rank test showed an increase in the number of TDM requests before and after the Covid-19 pandemic when analysed by clinic ($p=0.010$) and by drug ($p=0.001$).

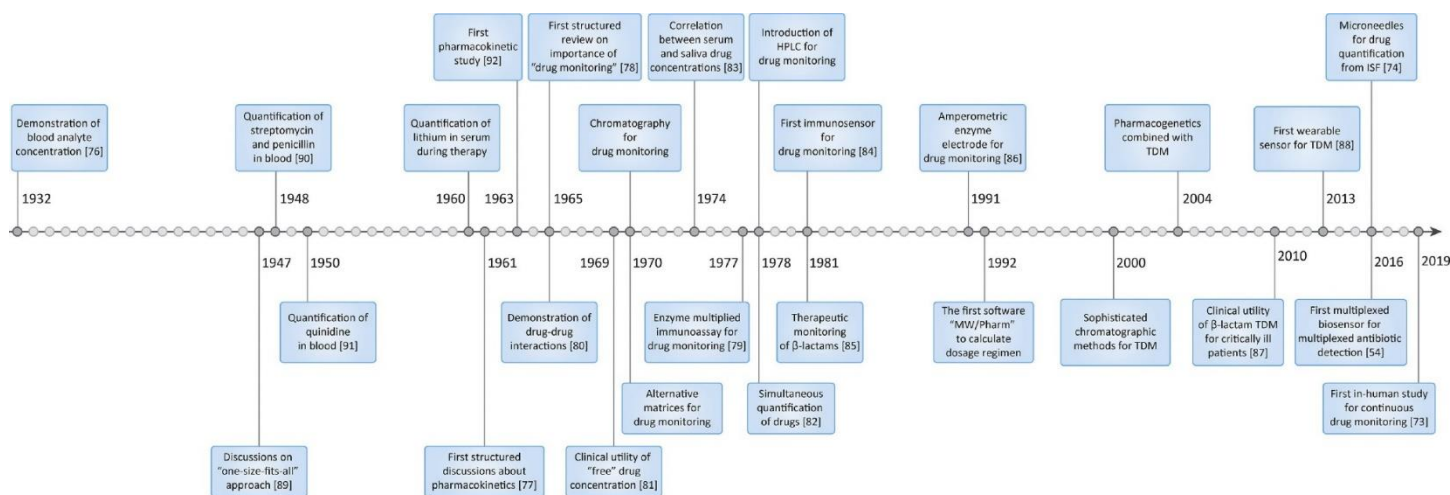
Conclusions: The significant increase of TDM requests within the last decade indicates that therapeutic drug monitoring is increasingly becoming a useful tool in guiding clinicians toward effective pharmacotherapy. The Covid-19 pandemic brought changes to the physicians' pharmaceutical tools. This finding needs to be further investigated in the upcoming years in order to be fully confirmed.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Θεραπευτική παρακολούθηση των φαρμάκων

Η θεραπευτική παρακολούθηση των φαρμάκων ή Therapeutic Drug Monitoring (TDM) αναφέρεται στην ποσοτικοποίηση της συγκέντρωσης των φαρμάκων στον οργανισμό, σε στρατηγικά επιλεγμένες χρονικές στιγμές κατά τη διάρκεια της φαρμακοθεραπείας, με στόχο την βελτιστοποίηση του δοσολογικού σχήματος και την ελαχιστοποίηση πιθανής τοξικότητας (1). Η θεραπευτική παρακολούθηση φαρμάκων αποτελεί ένα πολύπλευρο επιστημονικό πεδίο όπου είναι αναγκαίες οι γνώσεις Κλινικής Φαρμακολογίας και Τοξικολογίας, με έμφαση στη φαρμακοκινητική, με στόχο την ορθολογική χρήση φαρμάκων.

Υπάρχουν σημαντικές εξελίξεις στο πεδίο της Κλινικής Φαρμακολογίας ιδιαίτερα τα τελευταία 50 χρόνια (Εικόνα 1). Οι εξελίξεις αυτές πυροδοτήθηκαν από τις πρώτες μελέτες φαρμακοκινητικής το 1963 (2). Σημαντικός παράγοντας στην εξέλιξη της φαρμακοκινητικής αποτέλεσε η ανάπτυξη διαφόρων μεθόδων ποσοτικοποίησης των φαρμάκων, όπως η χρωματογραφία και οι διάφορες μέθοδοι ανοσοπροσδιορισμού (3). Μέσω του TDM δείχθηκε ότι η κλινική αποτελεσματικότητα ή η τοξικότητα της φαρμακοθεραπείας συσχετίζεται περισσότερο με τη συγκέντρωση ενός φαρμάκου στον οργανισμό του ασθενούς παρά με τη δοσολογία του φαρμάκου. Έτσι, ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης του φαρμάκου (TDM) στο αίμα, στο πλάσμα, στο σίελο ή σε άλλα βιολογικά υγρά, χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη για την προσαρμογή του δοσολογικού σχήματος του φαρμάκου με στόχο συγκεκριμένο εύρος συγκεντρώσεων που ονομάζεται θεραπευτικό εύρος (4).



Εικόνα 1: Ιστορική αναδρομή σημαντικών εξελίξεων και ορόσημων στο TDM. Αναπαράγωγή από (Ates *et al.*, 2020) (3).

Ιστορική αναδρομή

Η έννοια της εξατομικευμένης θεραπείας είναι τόσο παλιά όσο ο ανθρώπινος πολιτισμός. Ακόμη και οι μικροκοινωνίες κυνηγών-τροφοσυλλεκτών γνώριζαν την πανίδα και τη χλωρίδα του περιβάλλοντός τους και πρόσφεραν το καλύτερο φάρμακο στο οπλοστάσιό τους σε όσους αναζητούσαν βοήθεια (5).

Οι πήλινες πλάκες των Σουμέριων που χρονολογούνται από τα 2000 π.Χ. αναφέρονται στις πρώτες γραπτές οδηγίες φαρμακοθεραπειών, ενώ το ίδιο παρατηρήθηκε, πολύ αργότερα όμως, στον πάπυρο του Ebers το 1550 π.Χ. Συγκεκριμένα οι πήλινες πλάκες των Σουμέριων περιγράφουν πάνω από 200 φυτικές ιατρικές συνταγές. Ακολουθήσαν πολλοί άλλοι όπως η Sushruta Samhita (600 π.Χ.), η De materia medica (50–70 CE), ο Shennong Bencao Jing (200 π.Χ.) (3) (Εικόνα 2). Η βασική αρχή της φαρμακοθεραπείας παρέμεινε λίγο πολύ η ίδια για χιλιάδες χρόνια μέχρι τον 19ο αιώνα, την εποχή της συνθετικής χημείας με την βοήθεια της βιομηχανικής επανάστασης και τη δημιουργία του ‘one-size fits all’ μοντέλου όπου οι άνθρωποι άρχισαν να φτιάχνουν *de novo* χημικές ουσίες σε μαζική παραγωγή. Αυτές οι ουσίες αντικατέστησαν τα εξατομικευμένα παρασκευάσματα που παρήγαγαν τα τοπικά φαρμακεία (6).



Εικόνα 2: Αριστερά: εξώφυλλο από βιβλίο βασισμένο στη Materia Medica του Διοσκουρίδη. Δεξιά: Η Sushruta Samhita πάνω σε φύλλα φοίνικα το 12^ο αιώνα.

Η έννοια της δόσης και της τοξικότητας ενός φαρμάκου είναι γνωστή επίσης από ετών. Το 1538 ο Ελβετός Παρακέλσος είπε «Όλες οι ουσίες είναι δηλητήρια. Δεν υπάρχει κανένα που να μην είναι δηλητήριο. Η σωστή δόση διαφοροποιεί ένα δηλητήριο από ένα φάρμακο» (7). Η παρατήρηση αυτή αποδείχθηκε αργότερα με τη μέτρηση αιθανόλης στο αίμα στη μελέτη του Widmark το 1932 (8). Ακολούθησαν στις επόμενες δεκαετίες πολλές μελέτες φαρμακοκινητικής εδραιώνοντας τη σημασία της φαρμακοκινητικής στη φαρμακολογία (2). Το 1965 δημοσιεύτηκε η πρώτη δομημένη ανασκόπηση που αναφέρθηκε στη σημασία του προσδιορισμού των επιπέδων των φαρμάκων (9).

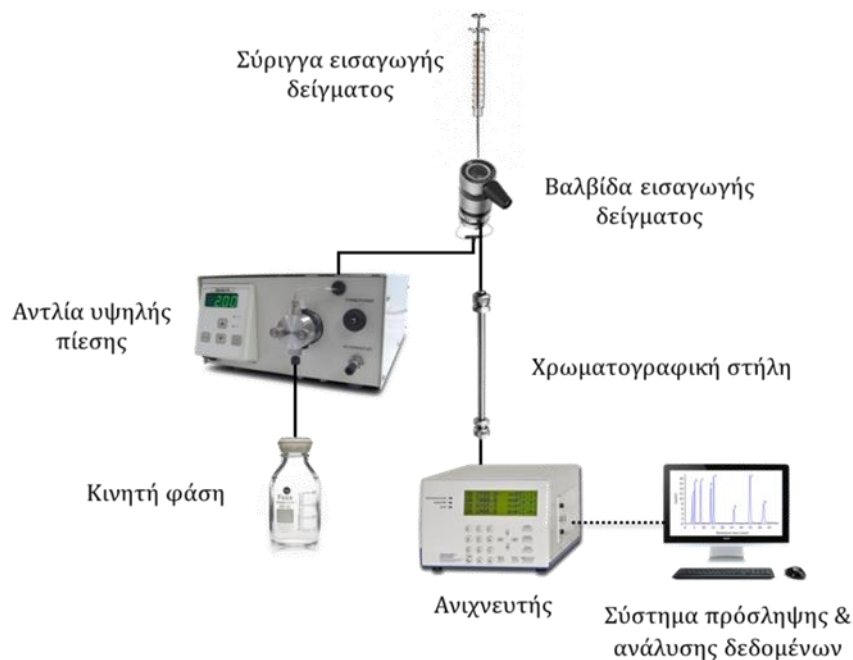
Αναλυτικές μέθοδοι διενέργειας TDM

Χρωματογραφικές μέθοδοι

Οι χρωματογραφικές μέθοδοι αποτελούν ένα σύνολο μεθόδων διαχωρισμού ανόργανων, οργανικών ή οργανομεταλλικών ενώσεων. Ο διαχωρισμός επιτυγχάνεται εξαιτίας των διαφορών στη φυσικοχημική συγγένεια των ενώσεων ως προς δύο φάσεις: τη στατική και τη κινητή φάση. Οι διαφορές ως προς τη συγγένεια μπορεί να είναι το φορτίο, το μέγεθος ή τη χημική συγγένεια των ενώσεων προς τη στατική φάση. Τα μόρια με υψηλότερη συγγένεια προς τη στατική φάση κατακρατούνται ισχυρότερα με αποτέλεσμα να κινούνται αργά κατά τη ροή της κινητής φάσης. Αντίθετα, τα μόρια με χαμηλότερη συγγένεια προς τη στατική φάση κινούνται ταχύτερα και ανιχνεύονται αργότερα κατά την έκλυση τους από τη στατική φάση. Στη συνέχεια, αυτά τα μόρια εκλύονται κατά τη διέλευση από τη στατική φάση και ανιχνεύονται με διάφορες πολυσύνθετες τεχνικές όπως το υπεριώδες φως, ο δείκτης διάθλασης, η ανίχνευση με συστοιχία διόδων (Diode array detection), ο ανιχνευτής ιονισμού φλόγας (flame ionization detector) και τέλος με τη φασματομετρία μάζας (Εικόνα 3).

Στην θεραπευτική παρακολούθηση των φαρμάκων, η χρωματογραφία επιλογής είναι η υγρή χρωματογραφία με φασματομετρία μάζας. Συγκεκριμένα η υγρή χρωματογραφία αποτελεί το σύστημα διαχωρισμού και η φασματομετρία μάζας το σύστημα ανίχνευσης. Η μέθοδος αυτή συνδυάζει το υψηλό ποσοστό διαχωρισμού της υγρής χρωματογραφίας καθώς και την υψηλή ευαισθησία της φασματομετρίας μάζας. Παρά την υψηλή ειδικότητα της μεθόδου, η ύπαρξη παρεμβολών στην μήτρα της στατικής φάσης μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς κυμαινόμενα αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, η μήτρα μαζί με τις εκλύουσες ενώσεις παρεμβαίνουν στην διαδικασία ιονισμού της φασματομετρίας μάζας μέσω ενίσχυσης ή καταστολής των ιόντων (10). Επίσης αξίζει να σημειωθεί πως η μέθοδος αυτή είναι χρονοβόρα και στη προσπάθεια βελτιστοποίησης της μεθόδου μέσω μείωσης των μειονεκτημάτων και, όσο το δυνατόν είναι εφικτό, την εκμετάλλευση των

πλεονεκτημάτων της (11,12). Επίσης, εναλλακτική λύση θεωρείται και η υγρή χρωματογραφία με πιο απλούς ανιχνευτές όπως το υπεριώδες φως, η συστοιχία διόδων, και ο ιονιστής φλόγας. Με αυτόν τον τρόπο αποφεύγονται προβλήματα που συνήθως αντιμετωπίζονται με την υγρή χρωματογραφία με φασματομετρία μάζας όπως οι επιδράσεις της μήτρας της στερεάς φάσης, ο ακριβός εξοπλισμός, οι χρονοβόρες διαδικασίες βελτιστοποίησης και η ανάγκη για εξειδικευμένο προσωπικό, (13).



Εικόνα 3: Σχηματική απεικόνιση της χρωματογραφικής διάταξης.

Ανοσοπροσδιοριστικές μέθοδοι

Οι ανοσοπροσδιοριστικές μέθοδοι είναι ποσοτικές αναλυτικές μέθοδοι που περιλαμβάνουν την χρήση αντισώματα (14). Η μεγάλη συγγένεια και η υψηλή σταθερά συσχέτισης των αντισωμάτων (association constants $[K_a]$) καθιστούν τα αντισώματα χρήσιμα για την ανίχνευση και ποσοτικοποίηση αναλυτών σε πολλαπλά σύνθετα βιολογικά υγρά όπως το αίμα, τα ούρα, το σάλιο (15), και ο ιδρώτας (16). Αποτελούν μια ομάδα από τις ευρέως χρησιμοποιούμενες ανοσοχημικές μεθόδους στην κλινική διαγνωστική πράξη. Συνοπτικά αυτή η ομάδα περιλαμβάνει τις εξής μορφές ανοσοπροσδιορισμού:

1. Ετερογενείς και ομογενείς ανοσοπροσδιορισμοί:

Πρόκειται για ανοσοδοκιμασίες που ξεχωρίζουν μεταξύ τους στην προκατεργασία που υπόκειται το δείγμα προς ανάλυση. Ειδικότερα οι ετερογενείς ανοσοδοκιμασίες απαιτούν πρώτα το φυσικό διαχωρισμό των δεσμευμένων και ελεύθερων μορίων (αντιγόνων) μέσω μεθόδων όπως η καθίζηση

με χημικές ενώσεις ή η δημιουργία διασταυρούμενης αντίδρασης με άλλα αντισώματα. Αντίθετα, οι ομογενείς ανοσοδοκιμασίες δεν απαιτούν φυσικό διαχωρισμό, καθώς η ανοσοδοκιμασία αυτές είναι ικανές να ξεχωρίζουν μεταξύ του ελεύθερου και του δεσμευμένου αντιγόνου χωρίς την ανάγκη για το φυσικό διαχωρισμό τους. Η ανίχνευση γίνεται με βάση την ένταση σήματος που θα παρουσιάσει το κάθε αντιγόνο. Ένα πλεονέκτημα του ομογενούς ανοσοπροσδιορισμού είναι η συμβατότητα του στους αυτόματους αναλυτές, ενώ ένα μειονέκτημα του σε σύγκριση με τον ετερογενή ανοσοπροσδιορισμό είναι η μειωμένη ευαισθησία και η δυσκολία μέτρησης φαρμάκων πολύ χαμηλών συγκεντρώσεων (17).

2. Ανοσοπροσδιορισμός ανταγωνιστικής δέσμευσης:

Η δοκιμασία βασίζεται στην αλληλεπίδραση αντισώματος-αντιγόνου με βασικό κριτήριο ο περιορισμένος αριθμός θέσεων δέσμευσης του αντιγόνου στο αντίσωμα. Το αντιγόνο προς μέτρηση μαζί με ένα γνωστό επισημασμένο ανάλογο του επωάζονται με το αντίσωμα. Το σήμα που παράγεται είναι αποτέλεσμα του ανταγωνισμού μεταξύ του αντιγόνου και του ανάλογου του για τις θέσεις δέσμευσης του αντισώματος (18).

3. Μη ανταγωνιστικός ανοσοπροσδιορισμός (ανοσομετρικός):

Η διαφορά της μεθόδου αυτής με την προηγούμενη είναι η αφθονία θέσεων δέσμευσης αντιγόνου στο αντίσωμα. Ως εκ τούτου, το παραγόμενο σήμα είναι ευθέως ανάλογο προς την συγκέντρωση του αντιγόνου. Ο πιο δημοφιλής μη ανταγωνιστικός ανοσοπροσδιορισμός είναι ο ανοσοπροσδιορισμός τύπου σάντουιτς όπου χρησιμοποιούνται δύο τύπους αντισωμάτων για την ανίχνευση κάποιου αντιγόνου. Τόσο τα πολυκλωνικά όσο και τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι συμβατά με αυτή τη μέθοδο μολονότι το αντιγόνο υπό διερεύνηση πρέπει να έχει αρκετά μεγάλο μέγεθος έτσι ώστε να δεσμευτεί δύο ξεχωριστά αντισώματα (18).

Η ανίχνευση του σήματος που παράγεται από τη κάθε μορφή του εκάστου ανοσοπροσδιορισμού είναι αποτέλεσμα μιας σήμανσης. Οι πρώτες μέθοδοι ανοσοπροσδιορισμού χρησιμοποιούσαν ραδιενεργά ισότοπα ως παράγοντες σήμανσης των αντιγόνων (19). Η χρήση τους τα τελευταία χρόνια ωστόσο έχει μειωθεί λόγω προβληματισμών σχετικά με την ορθή και ασφαλή διαχείριση ραδιενεργών ουσιών, την απόρριψη τους καθώς και την ασταθή φύση τους (14).

Οι μορφές ανίχνευσης περιλαμβάνουν:

1. Φθορισμός:

Ουσιαστικά είναι μια χημική ουσία που εκπέμπει φθορισμό και χρησιμοποιείται συνήθως σε ανταγωνιστικές και ανοσοδοκιμασίες τύπου σάντουιτς. Η πιο κοινώς χρησιμοποιούμενη ουσία είναι

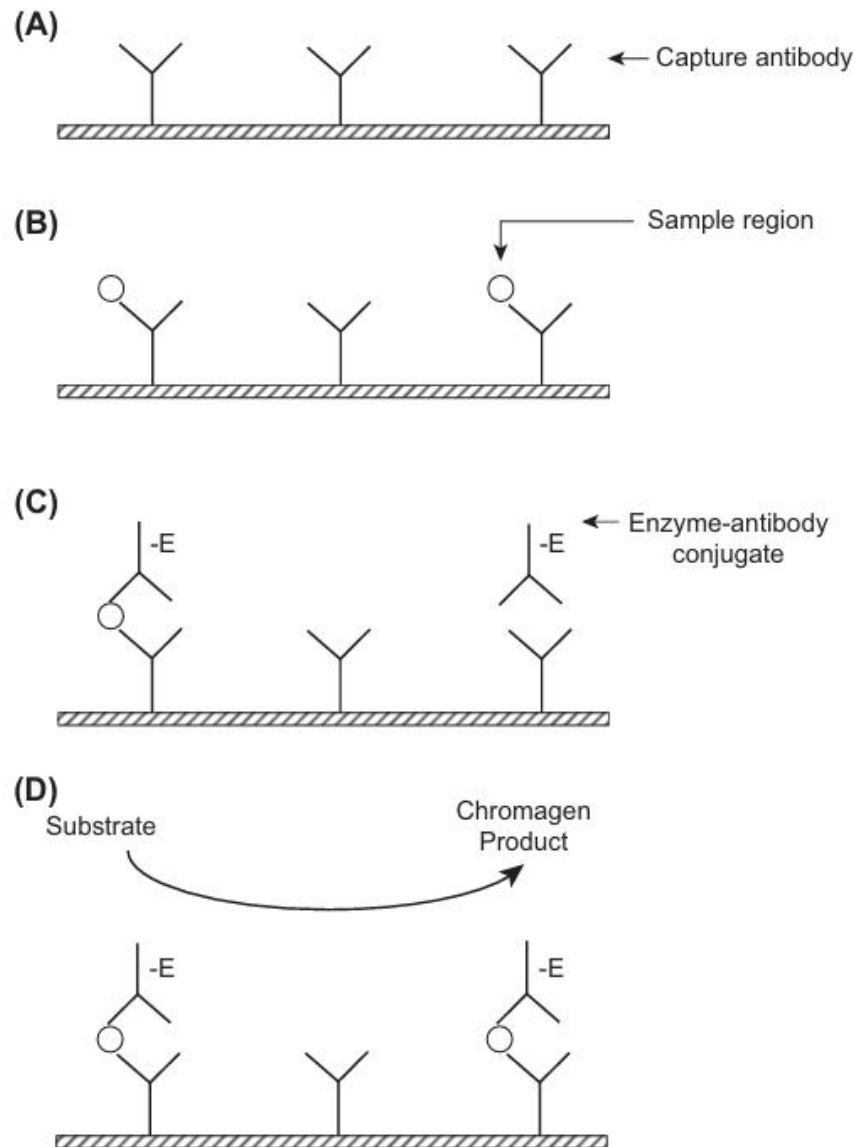
η ισοθειοκυανική φλουορεσκίνη (fluorescein isothiocyanate, FITC), αλλά μπορούν να χρησιμοποιηθούν και άλλες χρωστικές όπως το Lucifer yellow ή η Rhodamine B. Αυτές οι ουσίες είναι αρκετά ευαίσθητες για χρήση σε αναλύσεις χαμηλής συγκέντρωσης, αποφεύγοντας τα προβλήματα χειρισμού που απαιτείται κατά την σήμανση των ραδιενεργών ισότοπων. Ωστόσο, ένα σημαντικό πρόβλημα είναι οι παρεμβολές από άλλες ουσίες που δυνητικά μπορούν να βρεθούν σε ένα δείγμα και να εκπέμπουν φθορισμό όπως φάρμακα και μεταβολίτες φαρμάκων, πρωτεΐνες και η χολερυθρίνη (14).

2. Ένζυμα:

Η αλκαλική φωσφατάση (Alkaline Phosphatase, ALP), η υπεροξειδάση χρένου (Horseradish peroxidase, HRP), η G6-δεϋδρογενάση (Glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD) και η β-γαλακτοσιδάση χρησιμοποιούνται συχνά στις ανοσοδοκιμασίες. Ένα σημαντικό πλεονέκτημα της ανίχνευσης μέσω ενζυμικών αντιδράσεων είναι η δυνατότητα ενίσχυσης του σήματος, καθώς ένα ένζυμο μπορεί να παράγει πολλαπλά μόρια αναφοράς, επιτυγχάνοντας ενίσχυση του σήματος έως και 100 φορές. Η πιο κοινή ετερογενής ενζυμική ανοσοδοκιμασία είναι η ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) (Εικόνα 4), μια ανοσοδοκιμασία τύπου σάντουιτς όπου η αλληλεπίδραση αντισωμάτων-ανιχνευτή-αντιγόνου παράγει ένα σήμα ανάλογο της συγκέντρωσης του αντιγόνου στο δείγμα (17). Άλλες μέθοδοι περιλαμβάνουν την τεχνική EMIT και την τεχνική CEDIA, που χρησιμοποιούνται ευρέως για την παρακολούθηση φαρμάκων και την ανίχνευση ναρκωτικών ουσιών(20,21).

3. Χημειοφωταύγεια:

Η χημειοφωταύγεια βασίζεται στην εκπομπή φωτός που παράγεται κατά τη διάρκεια μιας χημικής αντίδρασης. Η μέθοδος αυτή προσφέρει πολύ χαμηλά όρια ανίχνευσης με ελάχιστη έως καθόλου παρεμβολή από το υπόβαθρο. Ωστόσο, ένα μειονέκτημα είναι ότι αυξάνεται η πολυπλοκότητα της μεθόδου καθώς οι συνθήκες της αντίδρασης πρέπει να είναι αυστηρά ελεγχόμενες (22). Τα μόρια που χρησιμοποιούνται για χημειοφωταύγεια μπορούν να είναι είτε βιολογικοί είτε χημικοί παράγοντες. Ο συνδυασμός της χημειοφωταύγειας με άλλες μεθόδους ανίχνευσης όπως η ηλεκτροχημειοφωταύγεια χαρακτηρίζεται από αυξημένη ευαισθησία (23).



Εικόνα 4: Σχηματική απεικόνιση της ανοσοδοκιμασίας ELISA.

Βιολογικά υποστρώματα στα οποία διενεργείται το TDM

Το είδος του βιολογικού υποστρώματος που θα συλλεχθεί από τον ασθενή αποφασίζεται μετά από την επιλογή του υποψήφιου φαρμάκου ή μεταβολίτη που θα υποβληθεί σε TDM. Τα βιολογικά υποστρώματα που είναι διαθέσιμα για διενέργεια TDM περιλαμβάνουν:

1. Ορός ή πλάσμα αίματος:

Αποτελούν τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα βιολογικά υγρά στην κλινική πράξη καθώς και στην επιστημονική κοινότητα. Πράγματι, η πληθώρα των μελετών πάνω σε TDM έχουν γίνει πάνω σε

πλάσμα ή ορού αίματος (3). Ουσιαστικά δεν υφίσταται διαφορά στις τιμές των συγκεντρώσεων του φαρμάκου μεταξύ τους. Όμως, η λήψη αίματος θεωρείται μια επεμβατική πράξη και σε κάποιους υποπληθυσμούς ασθενών μπορεί να είναι δύσκολη η λήψη του ή ακόμα ανήθικη. Επίσης τα κόστη λήψης, συντήρησης και μεταφοράς του αίματος αποτελούν μια σημαντική συνιστώσα της χρήσης του βιολογικού υποστρώματος αυτού σε TDM

2. Ολικό αίμα:.

Οι συγκεντρώσεις των φαρμάκων στο πλάσμα είναι ανάλογες με αυτές στο ολικό αίμα. Τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα μετρούνται συνήθως σαν το βιολογικό υπόστρωμα(24).

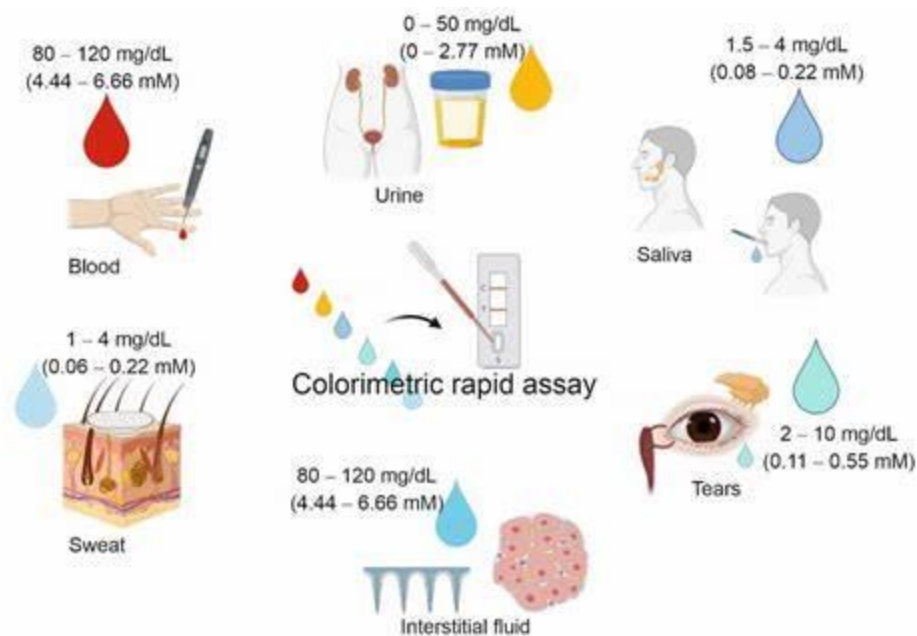
3. Σίελος:

Η λήψη του συγκεκριμένου υποστρώματος είναι πολύ απλή και ενδέχεται να αντικαθιστά τη χρήση του αίματος στη TDM απαλλάσσοντας τον ασθενή από τη φλεβοκέντηση. Επίσης, αυτό το βιολογικό υπόστρωμα αντικατοπτρίζει την συγκέντρωση της ελεύθερης μορφής ενός φαρμάκου και όχι την συνδεδεμένη με πρωτεΐνες μορφή. Πρακτικά, το δείγμα προς ανάλυση υπόκειται σε λιγότερη εξεργασία προκειμένου να μετρηθεί η συγκέντρωση ενός φαρμάκου. Από την άλλη, χρειάζονται μέθοδοι υψηλής ακρίβειας καθώς η προβλεπόμενη συγκέντρωση του φαρμάκου στο σίελο είναι πολύ μικρή και δίστανται οι απόψεις για τη διαφορά στη συγκέντρωση ενός φαρμάκου στο αίμα και στο σίελο (25).

4. Ούρα:

Συνήθως χρησιμοποιούνται για ποιοτικές μελέτες φαρμάκων. Δεν θεωρούνται το καταλληλότερο βιολογικό υπόστρωμα επειδή η συγκέντρωση ενός φαρμάκου σε αυτά δεν αντιπροσωπεύει άμεσα τη συγκέντρωση στο πλάσμα (ύπαρξη μεταβλητών).

Πέρα από αυτά τα βασικά βιολογικά υποστρώματα υπάρχει μια πληθώρα από βιολογικά υγρά υπό διερεύνηση όπως το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (26), το οφθαλμικό υγρό (27), και το διάμεσο υγρό(28) (Εικόνα 5).



Εικόνα 5: Βιολογικά υποστρώματα που χρησιμοποιούνται κατά τη διενέργεια του TDM (Boselli et al., 2021).

Περιπτώσεις στις οποίες ενδείκνυται η διενέργεια TDM

Αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών ή τοξικότητας φαρμάκων

Η μέτρηση της συγκέντρωσης ενός φαρμάκου στα αρχικά στάδια της θεραπείας βοηθάει στη λήψη αποφάσεων από τον κλινικό ιατρό προκειμένου να αποφευχθούν οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο πλάσμα που σχετίζονται με ανεπιθύμητες ανεπιθύμητες ενέργειες ή τοξικότητα (29).

Η διάγνωση της τοξικότητας γίνεται κυρίως με βάση την κλινική εικόνα. Παρόλα αυτά, το TDM συνεισφέρει στην τιτλοποίηση της επόμενης δόσης φαρμάκου σε έναν ασθενή που εκδηλώνει τοξικότητα καθώς και αποσαφηνίζει την ύπαρξη τοξικότητας σε έναν ασθενή στον οποίο είναι δύσκολη η ταυτοποίηση του αιτιολογικού παράγοντα π.χ. η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας σε έναν ασθενή με σήψη υπό αγωγή με αμινογλυκοσίδες (29).

Πιστοποίηση συμμόρφωσης ασθενούς ή ελλιπούς θεραπείας

Διενεργείται TDM όταν τίθεται η υποψία μη συμμόρφωσης του ασθενούς στην φαρμακευτική αγωγή π.χ. αποτυχία επίτευξης θεραπευτικών επιπέδων παρά την πάροδο επαρκούς χρόνου υπό την φαρμακευτική αγωγή. Η χαμηλή συγκέντρωση ενός φαρμάκου στο πλάσμα αντικατοπτρίζει είτε μη συμμόρφωση στη θεραπεία είτε υποθεραπεία. Επομένως συσχετίζεται η μέτρηση αυτή με τα

δεδομένα του ασθενούς, όπως η παρούσα χορηγούμενη δόση του φαρμάκου ή/και η συγκέντρωση του φαρμάκου κατά την τελευταία TDM, και τροποποιείται η φαρμακευτική αγωγή (29).

Παρακολούθηση & διαπίστωση αλληλεπιδράσεων

Σε έναν ασθενή που λαμβάνει ένα νέο φάρμακο που αλληλοεπιδρά με άλλα ήδη συγχωρηγούμενα φάρμακα απαιτείται συχνά αλλαγή στο δοσολογικό σχήμα των φαρμάκων. Η μέτρηση της συγκέντρωσης των φαρμάκων αποτελεί συχνά οδηγό στις αλλαγές του δοσολογικού σχήματος. Για παράδειγμα η μέτρηση της κυκλοσπορίνης βοηθάει στην αποφυγή υποθεραπείας σε έναν ασθενή που θα λάβει ριφαμπικίνη (29). Πράγματι,, είναι γνωστή η αλληλεπίδραση μεταξύ της κυκλοσπορίνης και της ριφαμπικίνης καθώς και τα δύο αυτά φάρμακα αποτελούν υπόστρωμα του μεταβολικού ισοενζύμου CYP3A4. Είναι γνωστό επίσης ότι η ριφαμπικίνη αποτελεί ισχυρό επαγωγέα του μεταβολικού ισοενζύμου CYP3A4 το οποίο εντοπίζεται κυρίως στο έντερο και το ήπαρ. Η επαγωγή του CYP3A4 από τη ριφαμπικίνη στο έντερο μειώνει σημαντικά την βιοδιαθεσιμότητα της κυκλοσπορίνης λόγω αυξημένου μεταβολισμού της τελευταίας. Ταυτόχρονα, η επαγωγή του CYP3A4 από τη ριφαμπικίνη στο ήπαρ αυξάνει την κάθαρση της κυκλοσπορίνης. Οι δύο αυτές διαδικασίες έχουν ως αποτέλεσμα την μείωση των επιπέδων της κυκλοσπορίνης στο αίμα με επακόλουθο την αύξηση κινδύνου απόρριψης μοσχεύματος σε μεταμοσχευθέντα ασθενή. Επομένως, σε περίπτωση συγχωρήγησης κυκλοσπορίνης και ριφαμπικίνης σε ασθενή θα πρέπει η δόση της κυκλοσπορίνης να αυξηθεί σημαντικά, συχνά τριπλάσια έως πενταπλάσια δόση, ώστε να εξασφαλισθεί η διατήρηση της θεραπευτικής της συγκέντρωσης στο αίμα. Στις περιπτώσεις αυτές απαιτείται στενή παρακολούθηση των επιπέδων της κυκλοσπορίνης στο αίμα των ασθενών.

Μικρός θεραπευτικός δείκτης

Φάρμακα με μικρό θεραπευτικό δείκτη, δηλαδή ένα μικρό εύρος συγκεντρώσεων στο οποίο δρα αποτελεσματικά, υποβάλλονται σε συνεχείς προσδιορισμούς στο αίμα καθώς μικρές αυξομειώσεις αλλάζουν την κλινική έκβαση δραματικά με αποτέλεσμα την υποθεραπεία, την τοξικότητα μέχρι ακόμα και το θάνατο (30). Παραδείγματα τέτοιων φαρμάκων είναι το λίθιο, η κυκλοσπορίνη και οι αμινογλυκοσίδες.

Φαρμακοκινητική μεταβλητότητα μεταξύ ασθενών (inter-individual variability)

Σημαντικότερος λόγος για TDM είναι και η μεταβλητότητα μεταξύ των ασθενών η οποία μπορεί να οφείλεται σε πλειάδα παραγόντων:

1. Γενετικοί πολυμορφισμοί:

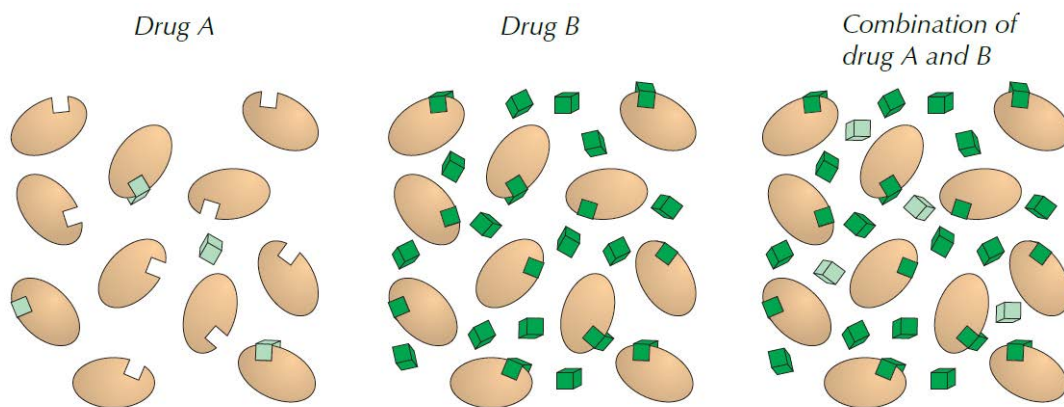
Πρόκειται για μεταλλάξεις/πολυμορφισμούς σε κάποια γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες τα οποία αποτελούν ένζυμα της οικογένειας του κυτοχρώματος P450. Ο φαινότυπος του ενζύμου που προκύπτει έχει την ιδιαιτερότητα να μεταβολίζει το υπόστρωμα του (φάρμακο) είτε με ταχύ ή αργό ρυθμό και δυνητικά να παρατηρηθούν αλλαγές στις συγκεντρώσεις του φαρμάκου.

2. Συνυπάρχουσες ασθένειες:

Ασθενείς με συννοσηρότητες παρουσιάζουν διαταραχές στην απέκκριση φαρμάκων ή στο μεταβολισμό τους. Παράδειγμα αυτού είναι οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο καθώς και ασθενείς που πάσχουν από κίρρωση του ήπατος.

3. Ανταγωνισμός με πρωτεΐνες του πλάσματος:

Τα φάρμακα αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους είτε φαρμακοκινητικά ή φαρμακοδυναμικά. Ένα παράδειγμα φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης φαρμάκων αποτελεί η συγγένεια σύνδεσης φαρμάκων στις πρωτεΐνες του αίματος (Εικόνα 6). Η προσθήκη ενός φαρμάκου Β με μεγαλύτερη συγγένεια στις πρωτεΐνες του αίματος οδηγεί σε εκτόπιση των μορίων του ήδη συνδεδεμένου φαρμάκου Α με αποτέλεσμα να αυξηθεί η συγκέντρωσή του φαρμάκου Α στο αίμα.



Εικόνα 6: Η φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση των φαρμάκων με λόγω ανταγωνισμού με τις πρωτεΐνες του αίματος.

4. Φύλο:

Πλέον των διαφορετικών διαστάσεων του σώματος μεταξύ γυναικών και ανδρών, η διαφορετική κατανομή των φαρμάκων σε άνδρες και γυναίκες μπορεί να οφείλεται και σε άλλα χαρακτηριστικά τα οποία σχετίζονται με το φύλο (31,32) όπως είναι τα συνολικά ποσοστά νερού και η μυϊκή μάζα σώματος (33), η έκφραση και ο βαθμός δραστηριότητας των ενζύμων που μεταβολίζουν τα φάρμακα, οι πρωτεΐνες μεταφοράς, η ορμονική ρύθμιση ή η νεφρική και ηπατική κάθαρση (34,35).

5. Φυλή:

Οι διαφυλετικές διαφορές στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική επηρεάζουν την απόκριση στα φάρμακα. Οι διαφορές αυτές μπορεί να οφείλονται σε γενετικούς ή περιβαλλοντικούς παράγοντες. Για παράδειγμα η δραστηριότητα των ενζύμων που μεταβολίζουν τα φάρμακα, όπως η CYP2D6 και η CYP2C19, παρουσιάζουν σημαντική διαφυλετική ποικιλία. Ένα άλλο παράδειγμα αποτελεί ένα ένζυμο που αφορά τους Ιάπωνες και τους Κινέζους οι οποίοι συχνά στερούνται την ενεργή αλδεϋδο-δεϋδρογενάση. Αυτό οδηγεί στη συσσώρευση ακεταλδεϋδης και την εκδήλωση δυσάρεστων συμπτωμάτων όπως η ερυθρότητα προσώπου, αίσθημα παλμών και ταχυκαρδία μετά την κατανάλωση αλκοόλ (36).

6. Ηλικία:

Οι αναπτυξιακές αλλαγές που μπορεί να επηρεάσουν την απορρόφηση φαρμάκων περιλαμβάνουν αλλαγές στην γαστρική κένωση, τον χρόνο εντερικής διέλευσης, τις αλλαγές στο pH του εντέρου, αλλαγές στους εντερικούς μεταφορείς και τα ένζυμα που εμπλέκονται στον μεταβολισμό πρώτης δόσου (37). Επιπρόσθετα, αλλαγές που μπορεί να επηρεάσουν την κατανομή των φαρμάκων περιλαμβάνουν αλλαγές στην κατανομή των υγρών με την πάροδο της ηλικίας όπως το διάμεσο χώρο, το ενδοκυττάριο, και το εξωκυττάριο υγρό (37). Για παράδειγμα, το συνολικό ποσοστό νερού του σώματος φτάνει τα 78% στα νεογνά και μόνο το 55% στους ενήλικες. Επίσης, τα παιδιά έχουν χαμηλότερο ποσοστό σωματικού λίπους σε σύγκριση με τους ενήλικες και η σύνδεση των φαρμάκων με τις πρωτεΐνες του αίματος συμβαίνει σε μικρότερο βαθμό στα βρέφη σε σύγκριση με τα παιδιά και τους ενήλικες. Επιπρόσθετα, ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός είναι πιο διαπερατός στα βρέφη και τα παιδιά από ό,τι στους ενήλικες. Υπάρχουν ακόμα και διάφορες αναπτυξιακές αλλαγές στον ηπατικό μεταβολισμό, που αντανakλούν παράγοντες όπως η αναλογία μεγέθους ήπατος/σώματος. Τέλος η νεφρική απέκκριση των φαρμάκων αλλάζει με την πάροδο της ηλικίας καθώς όσο αυξάνεται η ηλικία μειώνεται η νεφρική λειτουργία, ειδικά στους υπερήλικες, και ως συνέπεια η απέκκριση φαρμάκων (38).

7. Βάρος:

Το βάρος παίζει σημαντικό ρόλο στη φαρμακοκινητική μεταβλητότητα μεταξύ ασθενών καθώς όσο αυξάνεται το βάρος χρειάζεται μεγαλύτερη δόση του φαρμάκου έτσι ώστε να έχει ορθή κατανομή στους ιστούς. Πράγματι, ασθενείς με χαμηλό βάρος σώματος είχαν μεγαλύτερες συγκεντρώσεις λινεζολίδης στο αίμα καθώς και περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες παρόλο που ήταν υπό αγωγή με την συνιστώμενη ενδοφλέβια δόση του 600 mg κάθε 12 ώρες ενδοφλεβίως (39).

8. Περιβάλλον (διατροφή, ρύποι, άγχος κτλ.):

Κάποιοι περιβαλλοντικοί παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν το μεταβολισμό των φαρμάκων περιλαμβάνουν την έκθεση σε πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες (40), την έκθεση σε οργανικούς διαλύτες, και την κατανάλωση διατροφικών προϊόντων που επάγουν ή καταστέλλουν το κυτόχρωμα p450 (41,42).

Φάρμακα στα οποία διενεργείται TDM

Οι κατηγορίες φαρμάκων στα οποία γίνεται TDM (Εικόνα 7) είναι πολλές και παρουσιάζονται συνοπτικά παρακάτω.

Αντιβιοτικά

Οι αντιμικροβιακοί παράγοντες μετρούνται σε μεγάλο βαθμό για τρεις λόγους:(43)

1. Για να διασφαλιστεί ότι επιτυγχάνονται επαρκείς θεραπευτικές συγκεντρώσεις προκειμένου να επιτευχθεί ο στόχος της θεραπείας.
2. Για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων τοξικότητας.
3. Για να διασφαλιστεί η συμμόρφωση σε ορισμένες περιπτώσεις.

Συνήθως δεν απαιτείται στενή θεραπευτική παρακολούθηση των φαρμάκων της παρούσας κατηγορίας δεδομένου ότι τα περισσότερα από αυτά παρουσιάζουν μεγάλο θεραπευτικό δείκτη. Ωστόσο, αυτά με στενό θεραπευτικό εύρος όπως οι αμινογλυκοσίδες (π.χ. γενταμυκίνη, τομπραμυκίνη) και τα γλυκοπεπτίδια (π.χ βανκομυκίνη) απαιτούν συχνές μετρήσεις TDM ώστε να αποφευχθεί μια δυνητικά μη αναστρέψιμη τοξικότητα. Επίσης άλλα παρακολουθούνται κατά περίπτωση.



Εικόνα 7: Συνήθη φάρμακα στα οποία διενεργείται TDM.

Καρδιολογικά φάρμακα

Οι αντιαρρυθμικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται για να ελέγξουν τη συχνότητα και το ρυθμό του καρδιακού παλμού. Αυτή η κατηγορία φαρμάκων διαιρείται σε 4 τάξεις ανάλογα με το μηχανισμό δράσης του κάθε φαρμάκου. Τα φάρμακα της τάξης I δρουν αποκλείοντας τα ταχεία κανάλια νατρίου και περιλαμβάνουν την διγιοξίνη, την λιδοκαΐνη, την προκαϊναμίδη, και την N-ακετυλοπροκαϊναμίδη. Επίσης, τα φάρμακα της τάξης I είναι και αρρυθμογόνα και γι' αυτό χρήζουν συχνής παρακολούθησης με TDM.

Αντιεπιληπτικά φάρμακα

Αυτή η κατηγορία φαρμάκων, επίσης γνωστή ως αντισπασμωδικά, συνταγογραφείται συχνότερα για τη διαχείριση της επιληψίας, αν και ορισμένα φάρμακα μπορεί επίσης να συνταγογραφούνται για άλλες ενδείξεις όπως νευραλγία τριδύμου (tic douloureux), μυοτονία, διπολική συναισθηματική διαταραχή, προφύλαξη ορισμένων ποικιλιών ημικρανίας και καρδιακής δυσρρυθμίας. Πολλά αντιεπιληπτικά φάρμακα (καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοytoΐνη, βαλπροϊκό οξύ) είναι ικανά να καταστέλλουν μη φυσιολογική απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών στο κεντρικό νευρικό σύστημα, και σε πολλά από αυτά αυτό απαιτείται Θεραπευτική Παρακολούθηση Φαρμάκων. Άλλα φάρμακα αυτής της κατηγορίας, όπως η κλοναζεπάμη και η σουλθειάμη, δεν απαιτούν στενή παρακολούθηση των επιπέδων τους.

Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην ογκολογία

Η χρήση του TDM στα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην ογκολογία όπως τα κυτταροτοξικά φάρμακα και τα μονοκλωνικά αντισώματα δεν εφαρμόζεται τόσο συχνά όσο στις άλλες κατηγορίες φαρμάκων. Οι περισσότερες από τις συμβατικές ογκολογικές χημειοθεραπείες προσαρμόζονται σύμφωνα με το βάρος ή την επιφάνεια σώματος αυξάνοντας την δόση μέχρι τη μέγιστη ανεκτή δόση αντί για συγκεκριμένους δείκτες έκθεσης σε αντίθεση με τις σύγχρονες στοχευμένες θεραπείες (44).

Η επιστημονική έρευνα του TDM στο χώρο της ογκολογίας υπολείπεται διότι υπάρχουν αρκετά δεδομένα για την θεραπευτική παρακολούθηση των μονοκλωνικών αντισωμάτων. Επίσης, χρειάζονται περαιτέρω μελέτες έτσι ώστε να εδραιωθεί ένα προβλεπόμενο θεραπευτικό εύρος και να διερευνηθεί η φαρμακοκινητική μεταβλητότητα των στοχευμένων θεραπειών (45).

Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην ψυχιατρική

Οι ψυχιατρικοί ασθενείς μπορεί να επωφεληθούν ιδιαίτερα από τη χρήση του TDM. Η μη ανταπόκριση σε θεραπευτικές δόσεις, η αβέβαιη συμμόρφωση στη λήψη του φαρμάκου, η βέλτιστη ανεκτικότητα, ή οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων είναι τυπικές ενδείξεις για

TDM σε αυτή την κατηγορία φαρμάκων. Ωστόσο, η μέθοδος του TDM στο πλαίσιο της ψυχιατρικής πρέπει να ενσωματωθεί ομαλά έτσι ώστε να δοθεί η βέλτιστη θεραπεία στον ασθενή (46). Ένας σημαντικός λόγος για τη χρήση του TDM και για την καθοδήγηση της φαρμακοθεραπείας σε ασθενείς με ψυχιατρική νόσο είναι η μεταβλητότητα στη φαρμακοκινητική των δραστικών ουσιών. Στην ίδια δόση, μπορεί να προκύψει ακόμα και 20 φορές διακύμανση μεταξύ των ατόμων στην ίδια συγκέντρωση του φαρμάκου, καθώς οι ασθενείς διαφέρουν στην ικανότητά τους να απορροφούν, να κατανέμουν, να μεταβολίζουν και να απεκκρίνουν τα φάρμακα λόγω συννοσηροτήτων, ηλικίας, συνγχορηγούμενων φαρμάκων ή της ύπαρξης γενετικών ιδιαιτεροτήτων (47–49).

Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα

Η εφαρμογή του TDM αποτελεί κρίσιμο παράγοντα, στη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά. Η βελτιστοποίηση της δοσολογίας αυτών των φαρμάκων δεν αποτελεί μόνο βασικό παράγοντα για την αποτροπή της απόρριψης του μοσχεύματος αλλά και για την αποφυγή σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (λοιμώξεις, καρκίνος, παχυσαρκία, υπέρταση, νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια), που οδηγούν τελικά στην κακή συμμόρφωση (50). Η στρατηγική είναι να χρησιμοποιηθεί ένας συνδυασμός φαρμάκων σε δόσεις που να αποτρέπουν την υπεροξεία ή οξεία δυσλειτουργία του μοσχεύματος (πρωτογενής απόρριψη) και την χρόνια δυσλειτουργία του μοσχεύματος (δευτερογενής απόρριψη), χωρίς να επηρεαστεί η γενική κατάσταση της υγείας του ασθενή. Έτσι, για τους μεταμοσχευμένους ασθενείς συνταγογραφούνται ανοσοκατασταλτικά φάρμακα εφ' όρου ζωής και τα περισσότερα παρακολουθούνται μέσω TDM ως ρουτίνα (κυκλοσπορίνη, μυκοφαινολικό οξύ, sirolimus, tacrolimus) (51).

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

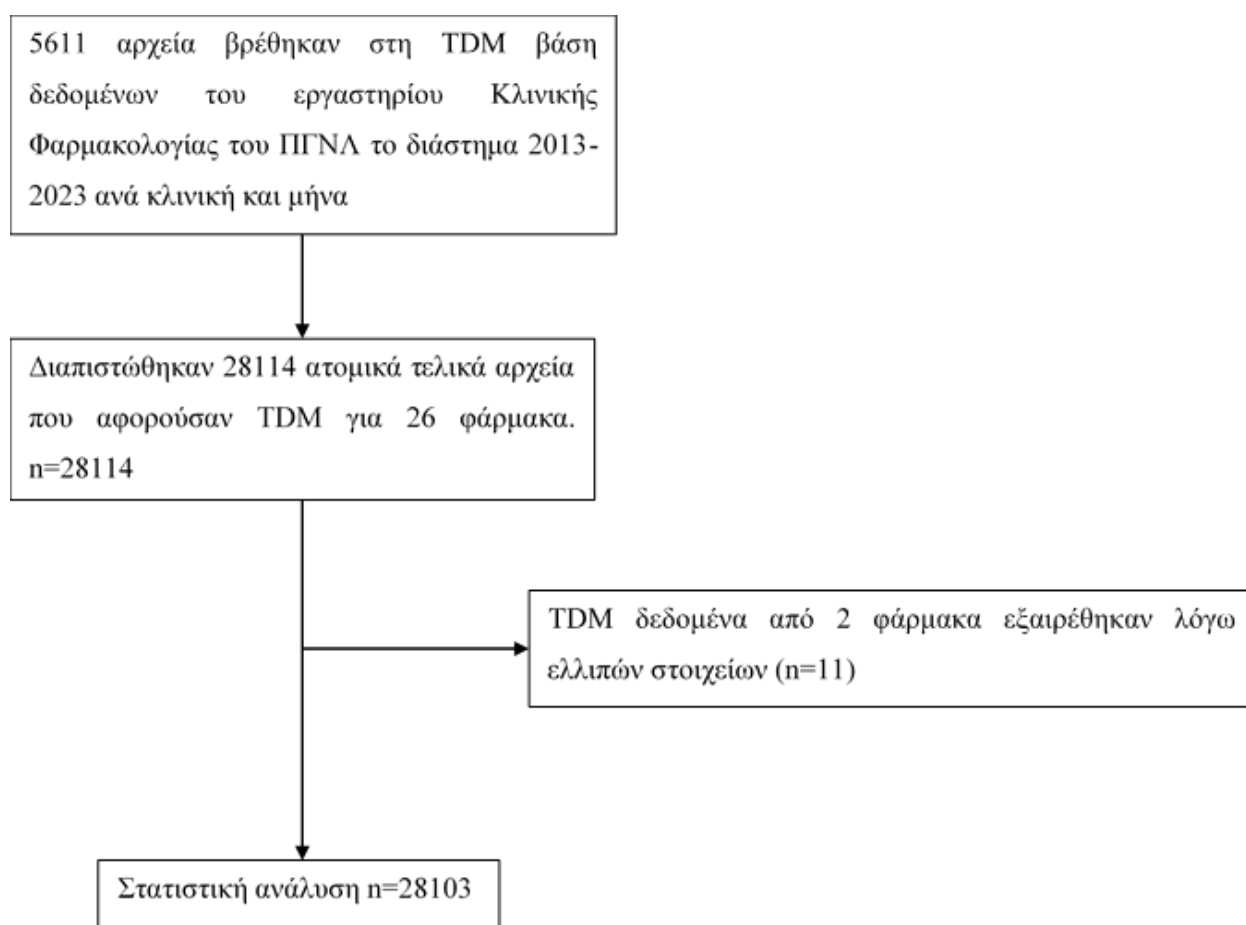
Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η ανάλυση των εξετάσεων TDM που διενεργήθηκαν στο Εργαστήριο Κλινικής Φαρμακολογίας κατά το διάστημα 2013 – 2023 με τους εξής επιμέρους στόχους:

1. Τη διερεύνηση των τάσεων που αφορούν στην χρήση του TDM σε βάθος χρόνου (2013-2023).
2. Τη διερεύνηση της επίδρασης της πανδημίας του Covid-19 στη διενέργεια εξετάσεων TDM προ (2018-2020) και μετά την πανδημία (2021-2023).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η παρούσα εργασία αποτελεί μια αναδρομική συγχρονική μελέτη σειράς των παραγγελιών για TDM κατά το διάστημα 2013 με 2023 από όλα τα τμήματα του ΠΓΝΛ (Κλινικές, Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών και Εξωτερικά Ιατρεία) αλλά και από άλλα Νοσοκομεία της 5^{ης} ΥΠΕ. Η συλλογή των δεδομένων διήρκεσε από το Νοέμβριο του 2024 έως και τον Μάρτιο το 2025. Συγκεκριμένα, συλλέχθηκαν όλες οι παραγγελίες TDM από το 01/2013 έως και το 12/2023. Στο σχήμα 1 αναπαρίσταται η διαδικασία διαλογής των δεδομένων.



Σχήμα 1: Διάγραμμα ροής της διαδικασίας συλλογής δεδομένων.

Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν αφορούσαν στη συχνότητα των μετρήσεων του κάθε φαρμάκου ανά μήνα, χρονιά και κλινική. Τα φάρμακα που καταγράφηκαν στη μελέτη ήταν τα εξής (Πίνακας 1): η ακεταμινοφαίνη, η αιθυλική αλκοόλη που ανιχνεύεται στο αίμα, η αιθυλική αλκοόλη που ανιχνεύεται στα ούρα, η αμικασίνη, οι αμφεταμίνες, το βαλπροϊκό οξύ, η βανκομυκίνη, τα

βαρβιτουρικά, οι βενζοδιαζεπίνες, η γενταμυκίνη, η διγοξίνη, η θεοφυλλίνη, τα κανναβινοειδή, η καρβαμαζεπίνη, η κοκαΐνη, η κυκλοσπορίνη, το λίθιο, η μεθαδόνη, η μεθοτρεξάτη, τα οπιοειδή, το σαλικυλικό οξύ, η τακρόλιμους, η τομπραμυκίνη, η φαινοβαρβιτάλη, η φαινυτοΐνη και η λεβετιρακετάμη. Για την διερεύνηση της επίδραση της πανδημίας του Covid-19 ομαδοποιήθηκαν τα δεδομένα κατά το εξής: TDM που διενεργήθηκαν κατά το διάστημα 2018-2020 και 2020-2023.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε στη στατιστική ανάλυση ήταν η περιγραφική στατιστική έτσι ώστε να συμβάλλει στη διευκόλυνση της οπτικοποίησης των δεδομένων. Τα δεδομένα μεταμορφώθηκαν σε κατηγορικές μεταβλητές και συνεχείς μεταβλητές όπου ήταν αναγκαίο. Τα αποτελέσματα παρουσιάστηκαν με τα σύνολα και τα υποσύνολα των κατηγορικών μεταβλητών. Η κανονικότητα των παραμέτρων ελέγχθηκε με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov test σε συνδυασμό με το διορθωμένο παράγοντα Lilliefors. Οι διαφορές στη συχνότητα του TDM ανά κλινική καθώς και ανά φάρμακο στις χρονικές περιόδους 2018-2020 και 2020-2023 ελέγχθηκε με την δοκιμασία προσημασμένης διάταξης του Wilcoxon για ανεξάρτητα δείγματα (Wilcoxon signed-ranked test).

Μετά την καταγραφή όλων των αρχείων, έγινε επεξεργασία και ανάλυση των δεδομένων στο SPSS Version 29 (Chicago, USA) καθώς και στο Microsoft Excel 365 (Washington, USA).

<i>Αντιβιοτικά φάρμακα</i>	<i>ναρκωτικές ουσίες και τοξικολογικός έλεγχος</i>	<i>Αντιεπιληπτικά φάρμακα</i>	<i>Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα</i>	<i>Ψυχιατρικά φάρμακα</i>	<i>Αναλγητικά φάρμακα</i>	<i>Καρδιολογικά φάρμακα</i>
Αμικασίνη	Αλκοόλη (αίματος)	Βαλπροϊκό οξύ	Κυκλοσπορίνη	Βαλπροϊκό οξύ	Ακεταμινοφαίνη	Διγοξίνη
Βανκομυκίνη	Αλκοόλη (ούρων)	Καρβαμαζεπίνη	Τακρόλιμους	Βενζοδιαζεπίνη	Σαλικυλικό οξύ	Θεοφυλλίνη
Γενταμυκίνη	Αμφεταμίνες	Λεβετιρακετάμη	Μεθοτρεξάτη	Καρβαμαζεπίνη		
Τομπραμυκίνη	Βαρβιτουρικά	Φαινοβαρβιτάλη		Λίθιο		
	Βενζοδιαζεπίνη	Φαινυτοΐνη				
	Κανναβινοειδή					
	Κοκαΐνη					
	Μεθαδόνη					
	Οπιοειδή					

Πίνακας 1 Φάρμακα στα οποία διενεργείται TDM από το Εργαστήριο Κλινικής Φαρμακολογίας του ΠΘ.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Διερεύνηση των τάσεων που αφορούν στη χρήση της TDM σε ένα τριτοβάθμιο νοσοκομείο κατά το διάστημα 2013-2023

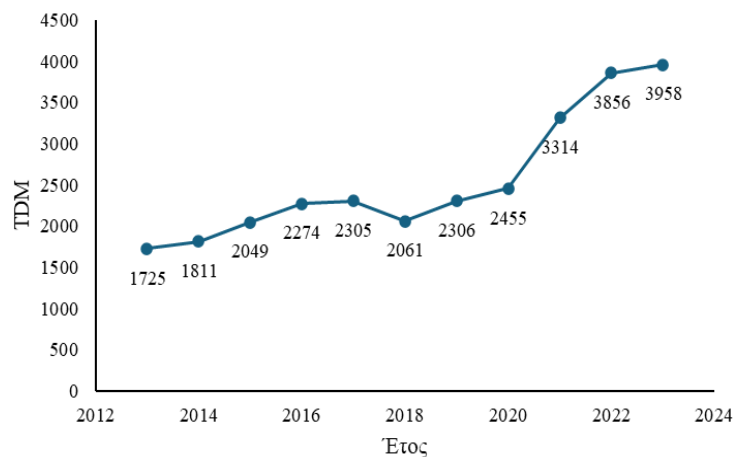
Κατά το συγκεκριμένο χρονικό διάστημα 2013-2023, καταγράφηκαν συνολικά 5.677 αρχεία για TDM (Σχήμα 1) από όλα τα τμήματα του ΠΓΝΛ. Από αυτά τα αρχεία προέκυψαν 28.114 ατομικές μετρήσεις για παρακολούθηση επιπέδων φαρμάκων.

Συνολικά 26 φάρμακα διατίθενται για TDM στο εργαστήριο κλινικής φαρμακολογίας στο ΠΓΝΛ (Πίνακας 1). Είκοσι-ένα από αυτά ήταν διαθέσιμα για TDM το 2013 σε αντίθεση με 23 φάρμακα το 2023. Τρία φάρμακα, η μεθοτρεξάτη, η θεοφυλλίνη και η λεβετιρακετάμη, εξαιρέθηκαν από τη συγκεκριμένη μελέτη, καθώς δεν υπήρχαν διαθέσιμα TDM δεδομένα στην χρονική περίοδο ελέγχου. Έγινε ομαδοποίηση των φαρμάκων με βάση τη δράση τους. Έτσι προέκυψαν οι κάτωθι ομάδες (Πίνακας 2):

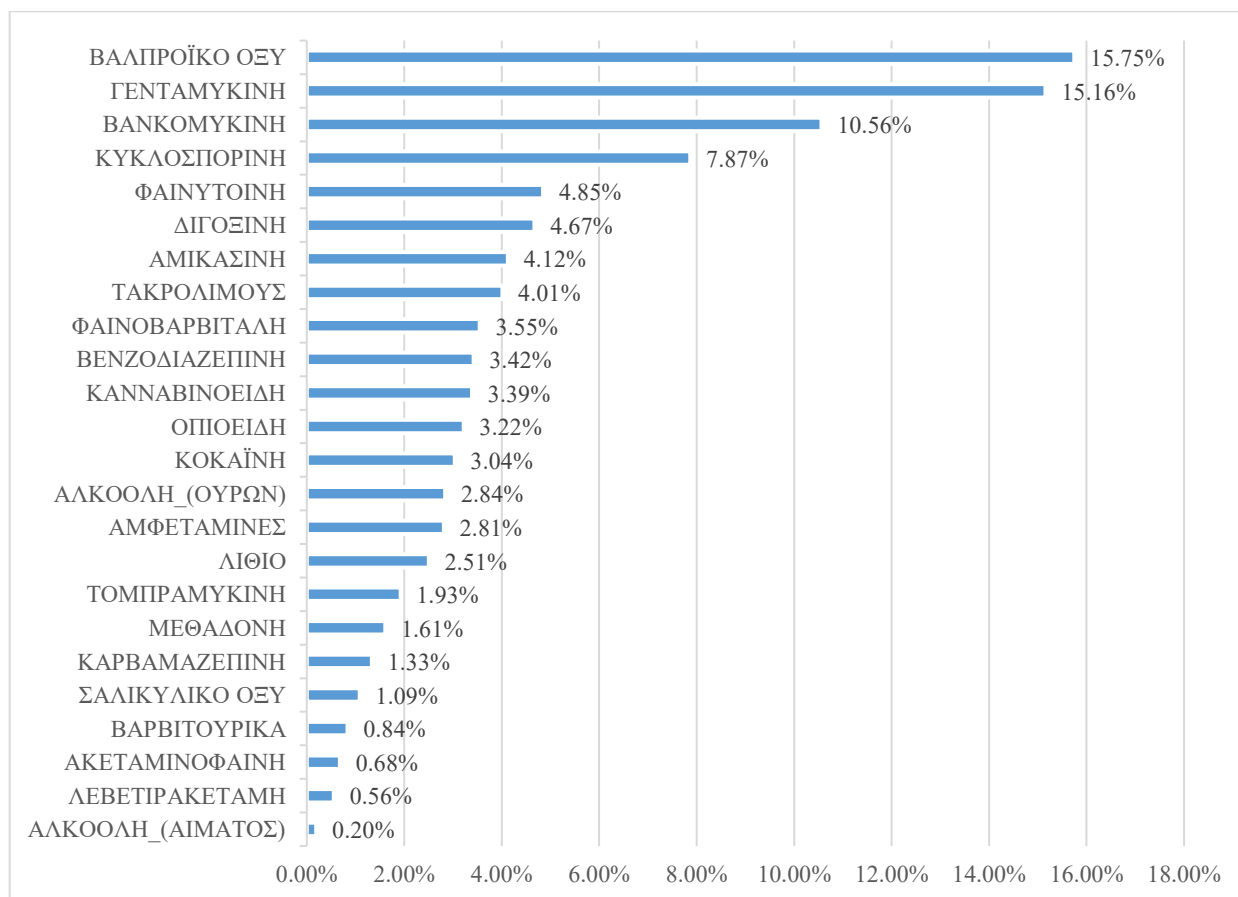
1. αντιβιοτικά
2. ναρκωτικές ουσίες και ουσίες που παρακολουθούνται στο πλαίσιο τοξικολογικού ελέγχου
3. αντιεπιληπτικά φάρμακα
4. ανοσοκατασταλτικά φάρμακα
5. αναλγητικά
6. φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην Ψυχιατρική.

Αξίζει να σημειωθεί πως εκτός των ομάδων αυτών ήταν η διγοξίνη.

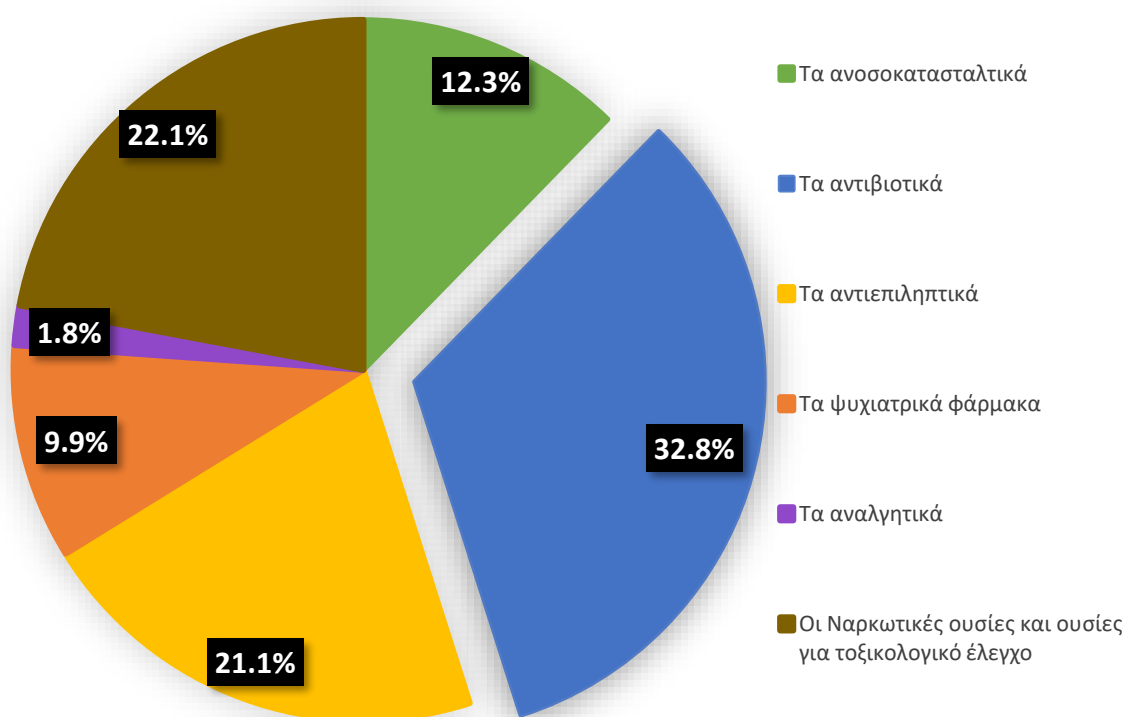
Ο αριθμός των αιτημάτων για TDM αυξήθηκε κατά μέσο όρο 9,2% ανά έτος. Συγκεκριμένα το 2013 καταγράφηκαν 1725 αρχεία TDM σε αντίθεση με το 2023 όπου καταγράφηκαν 3958 αιτήματα για TDM (Σχήμα 2). Ο αριθμός των αιτημάτων για TDM το διάστημα 2020-2023 αυξήθηκε κατά 18%. Το υψηλότερο ποσοστό διενέργειας TDM ανά φάρμακο το διάστημα 2013-2023 ήταν το βαλπροϊκό οξύ (15,7%), ακολουθούμενο από την γενταμυκίνη (15,2%) και την βανκομυκίνη (10,6%) (Σχήμα 3).



Σχήμα 2: Συνολικός αριθμός εξετάσεων TDM που διενεργήθηκαν στο Εργαστήριο Κλινικής Φαρμακολογίας κατά το διάστημα 2013 – 2023.



Σχήμα 3: Ποσοστά διενέργειας εξετάσεων TDM ανά φάρμακο κατά το διάστημα 2013-2023.



Σχήμα 4: Ποσοστά διενέργειας εξετάσεων TDM ανά ομάδα φαρμάκων κατά το διάστημα 2013-2023.

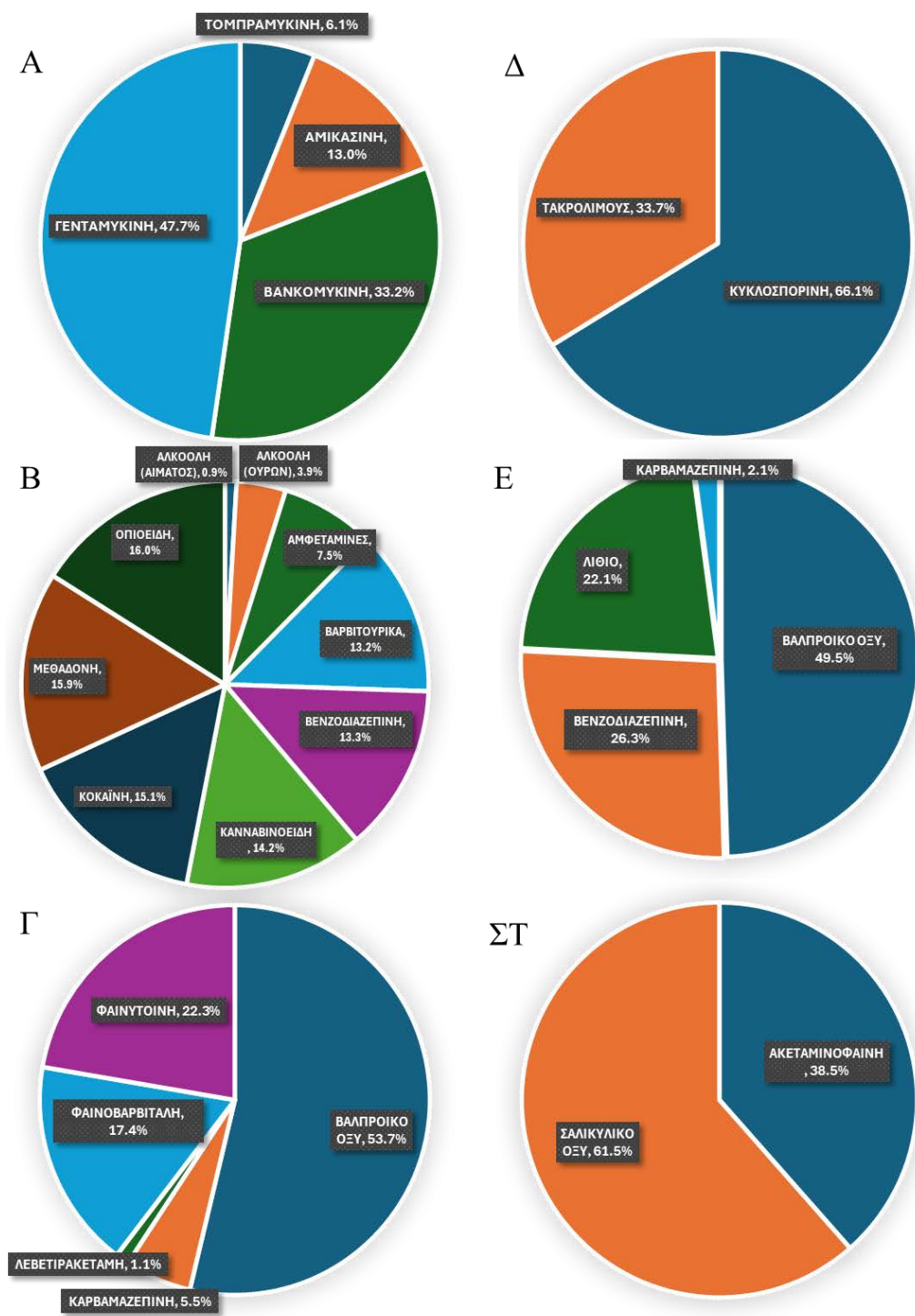
Πίνακας 2: Αριθμός των διενεργηθέντων εξετάσεων TDM κατά το χρονικό διάστημα 2013-2023 ανά κατηγορία φαρμάκου.

Κατηγορία φαρμάκων \ Έτος	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Σύνολο N (%)
Αντιβιοτικά	250	343	362	342	620	562	630	808	1562	1489	1960	8928 (32,8%)
Ναρκοτικές ουσίες και ουσίες για τοξικολογικό έλεγχο	118	160	277	480	564	620	662	533	731	1084	775	6004 (22,1%)
Αντιεπιληπτικά	718	742	770	735	600	349	408	359	258	347	462	5748 (21,1%)
Ανοσοκατασταλτικά	159	183	248	263	209	187	295	375	446	542	441	3348 (12,3%)
Ψυχιατρικά φάρμακα	236	175	196	215	153	247	267	315	281	361	258	2704 (9,9%)
Αναλγητικά	15	27	49	50	63	29	42	48	49	66	58	496 (1,8%)
Σύνολο	1496	1630	1902	2085	2209	1994	2304	2438	3327	3889	3954	27228 (100%)

Η πιο συχνά μετρούμενη κατηγορία φαρμάκων συνολικά στο διάστημα 2013-2023 ήταν τα αντιβιοτικά (32.8%), ακολούθησαν οι ναρκωτικές ουσίες και ουσίες για τοξικολογικό έλεγχο (22,1%), τα αντιεπιληπτικά φάρμακα (21,1%), τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (12,3%), τα ψυχιατρικά φάρμακα (9.9%) και τέλος τα αναλγητικά (1.8%) (Σχήμα 4). Στην κατηγορία των αντιβιοτικών (Σχήμα 5Α), η γενταμυκίνη είχε τον μεγαλύτερο αριθμό TDM διαχρονικά με ποσοστό που έφτασε 47.7%, ακολούθησαν η βανκομυκίνη (33.2%), η αμικασίνη (13.6%), και τέλος η τομπραμυκίνη (6.1%). Στην κατηγορία των ναρκωτικών ουσιών και ουσιών για τοξικολογικό έλεγχο (Σχήμα 5Β), τα οπιοειδή παρουσίασαν τον μεγαλύτερο αριθμό TDM (16.0%), με τη μεθαδόνη (15.9%), και την κοκαΐνη (15.1%) στη δεύτερη και τρίτη θέση αντίστοιχα, ακολούθησαν τα κανναβινοειδή (14.2%), οι βενζοδιαζεπίνες (13.3%), τα βαρβιτουρικά (13.2%), οι αμφεταμίνες (7.5%), και τέλος η αλκοόλη που ανιχνεύεται στα ούρα (3.9%) και στο αίμα (0.9%). Στα αντιεπιληπτικά φάρμακα (Σχήμα 5Γ), το βαλπροϊκό οξύ παρουσίασε το μεγαλύτερο αριθμό TDM διαχρονικά (53.7%), μετά ακολούθησε η φαινυτοΐνη (22.3%), η φαινοβαρβιτάλη (17.4%), η καρβαμαζεπίνη (5.5%), και τέλος η λεβετιρακετάμη (1.1%). Στην κατηγορία των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων (Σχήμα 5Δ) η κυκλοσπορίνη παρουσίασε το μέγιστο αριθμό TDM (66.1%) και ακολούθησε η Τακρόλιμους (33.7%). Από την άλλη, στην ομάδα των ψυχιατρικών φαρμάκων (Σχήμα 5Ε) το βαλπροϊκό οξύ είχε την πρώτη θέση με 49.5% και ακολούθησαν οι βενζοδιαζεπίνες (26.3%), το λίθιο (22.1%), και η καρβαμαζεπίνη (2.1%). Τέλος στα αναλγητικά (Σχήμα 5ΣΤ), το σαλικυλικό οξύ είχε το μεγαλύτερο αριθμό TDM (61.5%) και ακολούθησε η ακεταμινοφαίνη (38.5%).

Ο μεγαλύτερος όγκος των TDM προήλθε από την μονάδα εντατικής θεραπείας (n= 8704, 31.02%). Ακολουθεί επίσης η Ψυχιατρική κλινική (n= 7446, 27.75%) και τα τακτικά εξωτερικά ιατρεία (n= 3059, 11.18%) που συνολικά αποτελούν περίπου το 70% των συνολικών διενεργούντων TDM το διάστημα 2013-2023 (Πίνακας 3). Συγκεκριμένα, η γενταμυκίνη (n=3631, 41.72%) αποτελούσε το πιο συχνό φάρμακο προς TDM στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, και το βαλπροϊκό οξύ κατείχε την πρώτη θέση τόσο στην Ψυχιατρική κλινική (n= 1339, 17.98%) όσο και στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία (n= 1045, 34.16%) (Πίνακας 4)

Η διγοξίνη παρουσίασε πτώση του αριθμού των διενεργούντων TDM με μείωση κατά μέσο όρο του ύψους 9.5%. Το 2013 καταγράφηκαν 242 και το 2023 σημειώθηκαν μόλις 76 μετρήσεις του φαρμάκου (Σχήμα 6)



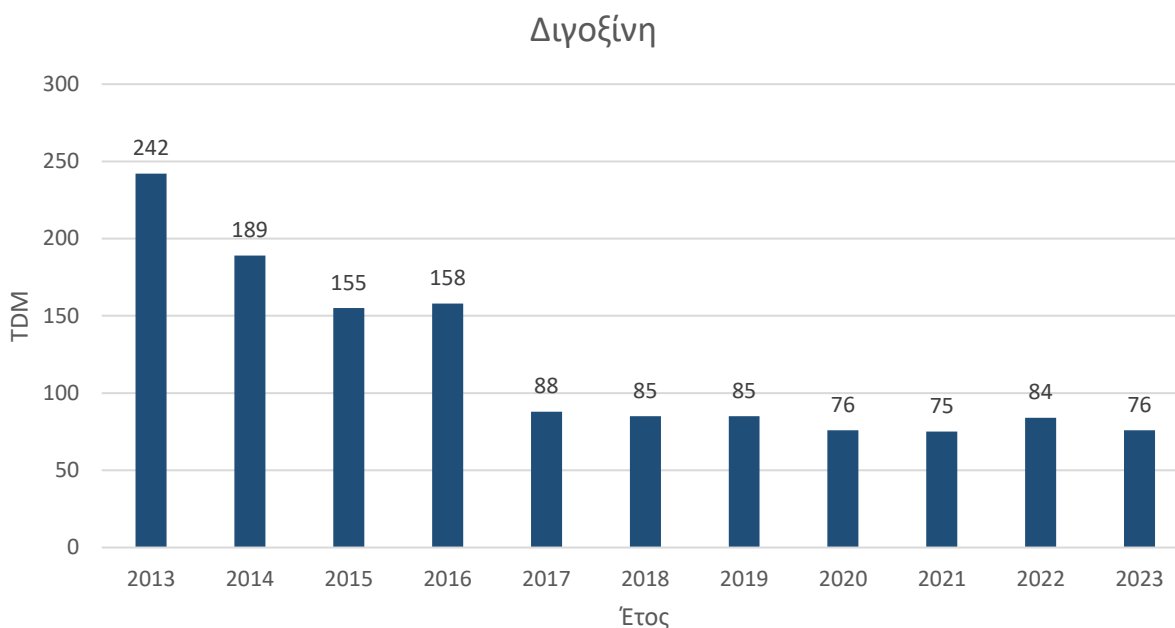
Σχήμα 5: Ποσοστά διενεργηθέντων εξετάσεων TDM ανά κατηγορία φαρμάκου. **Α:** αντιβιοτικά, **Β:** ναρκωτικές ουσίες και ουσίες για τοξικολογικό έλεγχο, **Γ:** αντιεπιληπτικά φάρμακα, **Δ:** ανοσοκατασταλτικά, **Ε:** ψυχιατρικά φάρμακα, **ΣΤ:** αναλγητικά.

Πίνακας 3: Ποσοστό διενεργηθέντων εξετάσεων TDM ανά Κλινική/Τμήμα κατά το διάστημα 2013-2023.

Κλινική/Τμήμα	Ποσοστό διενεργηθέντων TDM
Οφθαλμολογική	0,01%
Δερματολογική	0,01%
Αγγειοχειρουργική	0,03%
Βραχείας Νοσηλείας	0,04%
Ουρολογική	0,04%
Μαιευτική Γυναικολογική & Μονάδα Εξωσωματικής Γονιμοποίησης	0,06%
Ενδοκρινολογική	0,18%
Ορθοπαιδική	0,18%
Καρδιολογική & Μονάδα Στεφανιαίας Νόσου	0,21%
Ρευματολογική	0,22%
Γαστρεντολογική & Μονάδα Ενδοσκοπικής πεπτικού συστήματος	0,28%
Θωρακοχειρουργική & Μονάδες Καρδιάς - Αγγείων Θώρακα	0,31%
Ογκολογική & Μονάδα Χημειοθεραπείας	0,36%
Χειρουργική	0,38%
ΩΡΛ ενιαία με Γναθοχειρουργική	0,53%
Νευροχειρουργική	0,87%
Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών	0,93%
Πνευμονολογική	1,01%
Νεογνολογική	1,06%
Αιματολογική	1,66%
Νευρολογική	2,35%
Παιδιατρική & Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας	5,05%
Παθολογική & Μονάδα Λοιμώξεων	6,72%
Νεφρολογική & Μονάδα Εξωνεφρικής Κάθαρσης	7,57%
Τακτικά Εξωτερικά Ιατρεία	11,18%
Ψυχιατρική	27,75%
Εντατικής Θεραπείας	31,02%
Σύνολο	100,00%

Πίνακας 4: Ποσοστά διενεργηθέντων εξετάσεων TDM ανά Κλινική/Τμήμα ανά φάρμακο κατά το διάστημα 2013-2023.

Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (n= 8704)		Ψυχιατρική Κλινική (n= 7446)		Τακτικά εξωτερικά ιατρεία (n= 3059)	
Γενταμυκίνη	41,72%	Βαλπροϊκό οξύ	17,98%	Βαλπροϊκό οξύ	34,16%
Βανκομυκίνη	15,42%	Κανναβινοειδή	11,86%	Κυκλοσπορίνη	28,08%
Φαινυτοΐνη	11,09%	Οπιοειδή	11,08%	Αμικασίνη	5,69%
Αμικασίνη	9,72%	Κοκαΐνη	10,56%	Καρβαμαζεπίνη	4,12%
Βαλπροϊκό οξύ	6,27%	Αλκοόλη (ούρων)	9,87%	Φαινοβαρβιτάλη	3,40%
Φαινοβαρβιτάλη	4,56%	Αμφεταμίνες	9,79%	Σαλικυλικό οξύ	3,17%
Διγοξίνη	4,52%	Βενζοδιαζεπίνη	9,55%	Γενταμυκίνη	2,88%
Τομπραμυκίνη	4,43%	Λίθιο	8,02%	Τακρόλιμους	2,84%
Βενζοδιαζεπίνη	0,67%	Μεθαδόνη	5,53%	Βανκομυκίνη	2,71%
Καρβαμαζεπίνη	0,52%	Βαρβιτουρικά	1,77%	Διγοξίνη	2,06%
Βαρβιτουρικά	0,30%	Λεβετιρακετάμη	1,24%	Βενζοδιαζεπίνη	1,70%
Ακεταμινοφαίνη	0,11%	Φαινυτοΐνη	1,10%	Φαινυτοΐνη	1,57%
Κυκλοσπορίνη	0,10%	Καρβαμαζεπίνη	0,77%	Βαρβιτουρικά	1,27%
Λίθιο	0,09%	Τακρόλιμους	0,35%	Λίθιο	0,92%
Τακρόλιμους	0,09%	Διγοξίνη	0,16%	Λεβετιρακετάμη	0,78%
Οπιοειδή	0,07%	Αλκοόλη (αίματος)	0,16%	Οπιοειδή	0,69%
Κοκαΐνη	0,06%	Βανκομυκίνη	0,09%	Κανναβινοειδή	0,69%
Κανναβινοειδή	0,06%	Ακεταμινοφαίνη	0,07%	Αμφεταμίνες	0,62%
Αμφεταμίνες	0,05%	Σαλικυλικό οξύ	0,05%	Κοκαΐνη	0,59%
Μεθαδόνη	0,05%			Αλκοόλη (ούρων)	0,56%
Σαλικυλικό οξύ	0,05%			Ακεταμινοφαίνη	0,52%
Αλκοόλη (αίματος)	0,05%			Μεθαδόνη	0,39%
Αλκοόλη (ούρων)	0,02%			Αλκοόλη (αίματος)	0,39%
				Τομπραμυκίνη	0,20%



Σχήμα 6: Ο αριθμός των εξετάσεων TDM της διγοξίνης ανά έτος για το διάστημα 2013-2023.

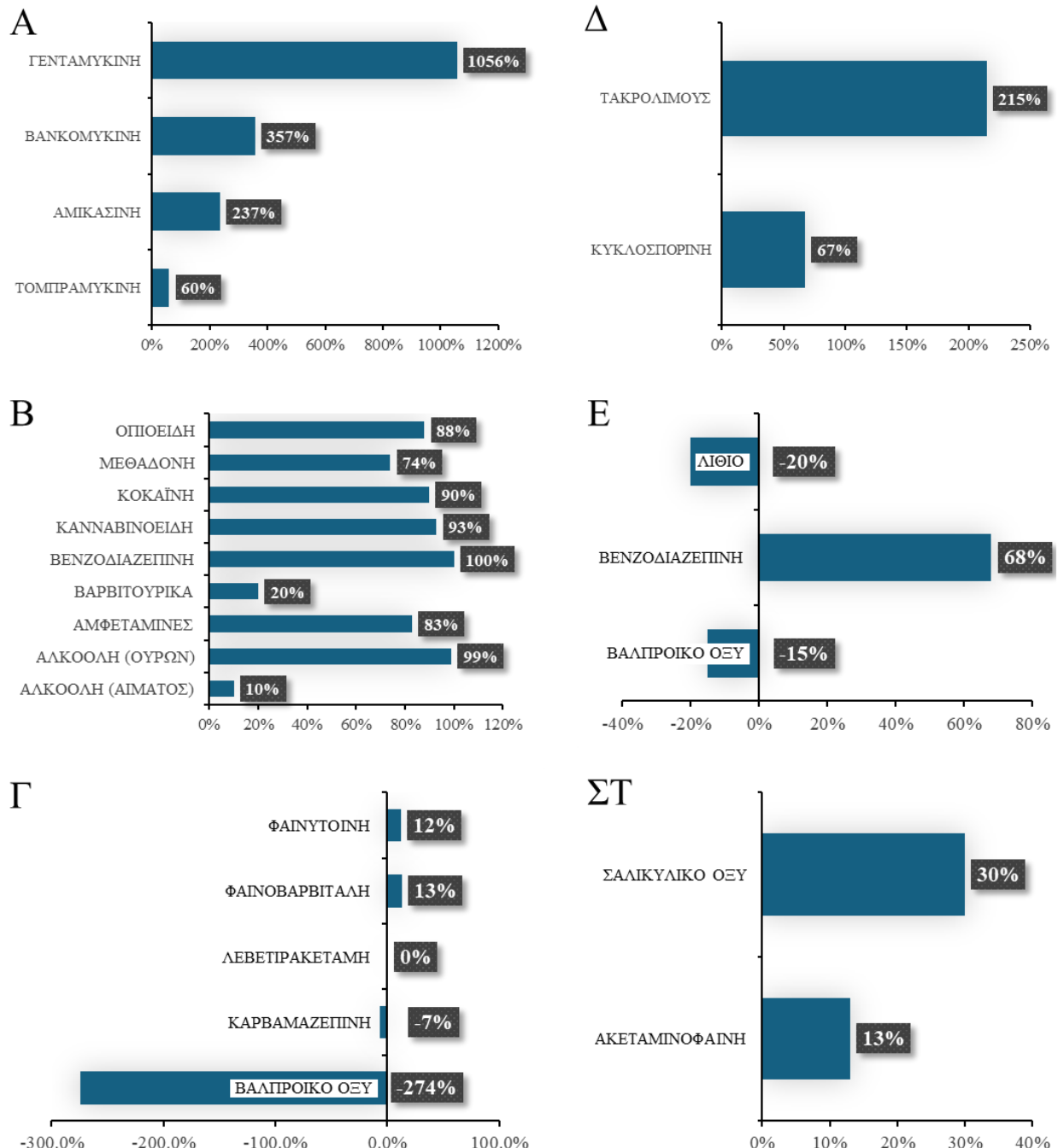
Η διαφορά στον αριθμό των διενεργηθέντων εξετάσεων TDM σε ομάδες φαρμάκων κατά το χρονικό διάστημα 2013 - 2023 παρουσιάζεται στον Πίνακα 5. Η μεγαλύτερη αύξηση σε αριθμό εξετάσεων TDM, ανά ομάδα φαρμάκων, καταγράφηκε στα αντιβιοτικά (1710%), ακολουθούμενη από τις ναρκωτικές ουσίες και ουσίες για τοξικολογικό έλεγχο (657%), τα ανοσοκατασταλτικά (282%), τα αναλγητικά (43%) και τα ψυχιατρικά (22%) φάρμακα, ενώ σημαντική μείωση (-256%) παρουσίασαν τα αντιεπιληπτικά φάρμακα.

Πίνακας 5: Ποσοστιαία διαφορά εξετάσεων κατά το διάστημα 2013-2023 ανά ομάδα φαρμάκων.

Ομάδα φαρμάκων	Διαφορά διενεργηθέντων εξετάσεων TDM κατά το διάστημα 2013-2023
Αντιβιοτικά	1710%
Ναρκωτικές ουσίες και ουσίες για τοξικολογικό έλεγχο	657%
Αντιεπιληπτικά φάρμακα	-256%
Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα	282%
Ψυχιατρικά φάρμακα	22%
Αναλγητικά φάρμακα	43%

Η γενταμυκίνη παρουσίασε τη μεγαλύτερη αύξηση (1056%) στην ομάδα των αντιβιοτικών (Σχήμα 7Α), ακολούθησαν οι βενζοδιαζεπίνες (100%) στην ομάδα των ναρκωτικών και ουσιών για

τοξικολογικό έλεγχο (Σχήμα 7B), το τακρόλιμους (215%) τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (Σχήμα 7Δ), οι βενζοδιαζεπίνες (68%) τα ψυχιατρικά φάρμακα (Σχήμα 7Ε), και το σαλικυλικό οξύ (30%) από τα αναλγητικά (Σχήμα 7ΣΤ). Αντίθετα, το βαλπροϊκό οξύ παρουσίασε μεγάλη μείωση (-274%) μεταξύ των αντιεπιληπτικών φαρμάκων (Σχήμα 7Γ).



Σχήμα 7: Ποσοστιαία διαφορά των διενεργηθέντων εξετάσεων μεταξύ 2013 και 2023: **Α:** αντιβιοτικά, **Β:** ναρκωτικές ουσίες (τοξικολογικός έλεγχος, **Γ:** αντιεπιληπτικά, **Δ:** ανοσοκατασταλτικά, **Ε:** ψυχιατρικά φάρμακα, **ΣΤ:** τα αναλγητικά.

Διερεύνηση της επίδρασης της πανδημίας του Covid-19 στα αιτήματα εξετάσεων για TDM προ (2018-2020) και μετά την πανδημία (2021-2023)

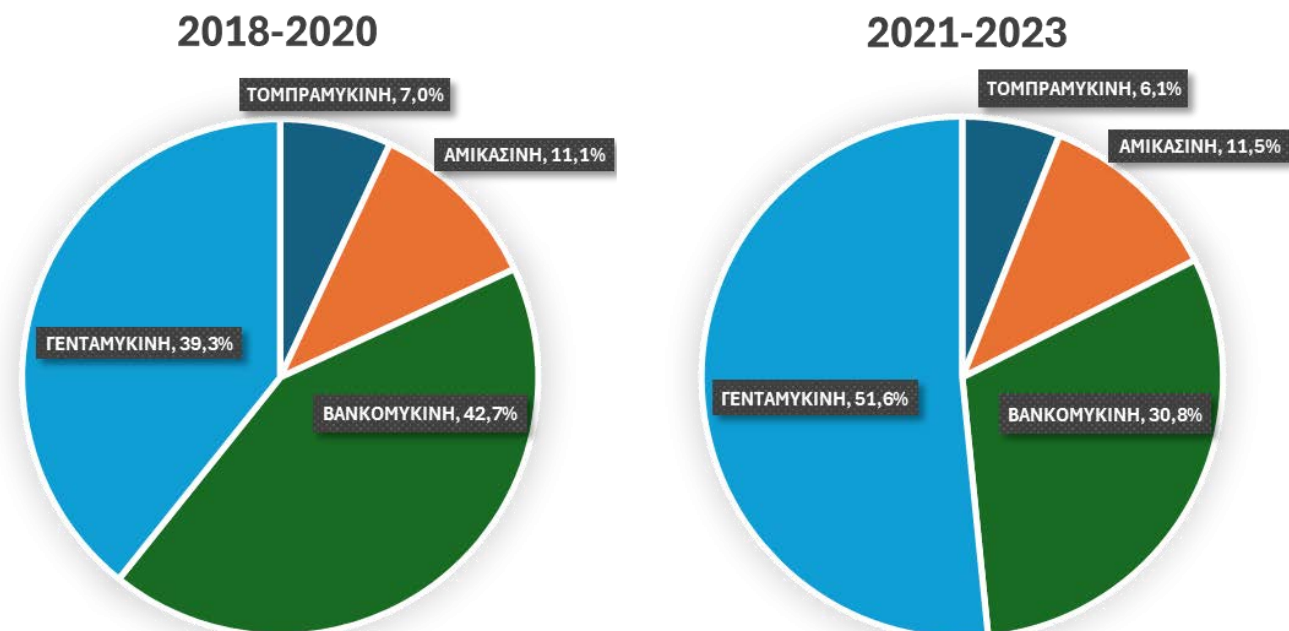
Η μέθοδος της Kolmogorov-Smirnov χρησιμοποιήθηκε έτσι ώστε να ελεγχθεί η κανονικότητα των μεταβλητών που θα υποστούν σε στατιστική ανάλυση για τις διαφορές σε TDM προ και μετά την πανδημία του Covid-19. Η δοκιμασία έδειξε πως τα δεδομένα δεν ακολουθούν κανονική κατανομή ($p < 0.05$).

Ο συνολικός αριθμός των διενεργηθέντων εξετάσεων κατά το διάστημα 2018-2020 ήταν 6822. Σε αυτή τη χρονική περίοδο το βαλπροϊκό οξύ είχε το μεγαλύτερο αριθμό ($n=3067$, 15.64%) και η αλκοόλη (αίματος) είχε το μικρότερο αριθμό ($n=22$, 0.31%) εξετάσεων. Το διάστημα 2021-2023 ο αριθμός των εξετάσεων ήταν 11128. Σε αυτή τη χρονική περίοδο η γενταμυκίνη είχε το μεγαλύτερο αριθμό ($n=2823$, 25.37%) και η λεβετιρακετάμη το μικρότερο αριθμό ($n=8$, 0.05%) εξετάσεων.

Η διαφορά στον αριθμό εξετάσεων ανά ομάδας φαρμάκων:

1. Αντιβιοτικά :

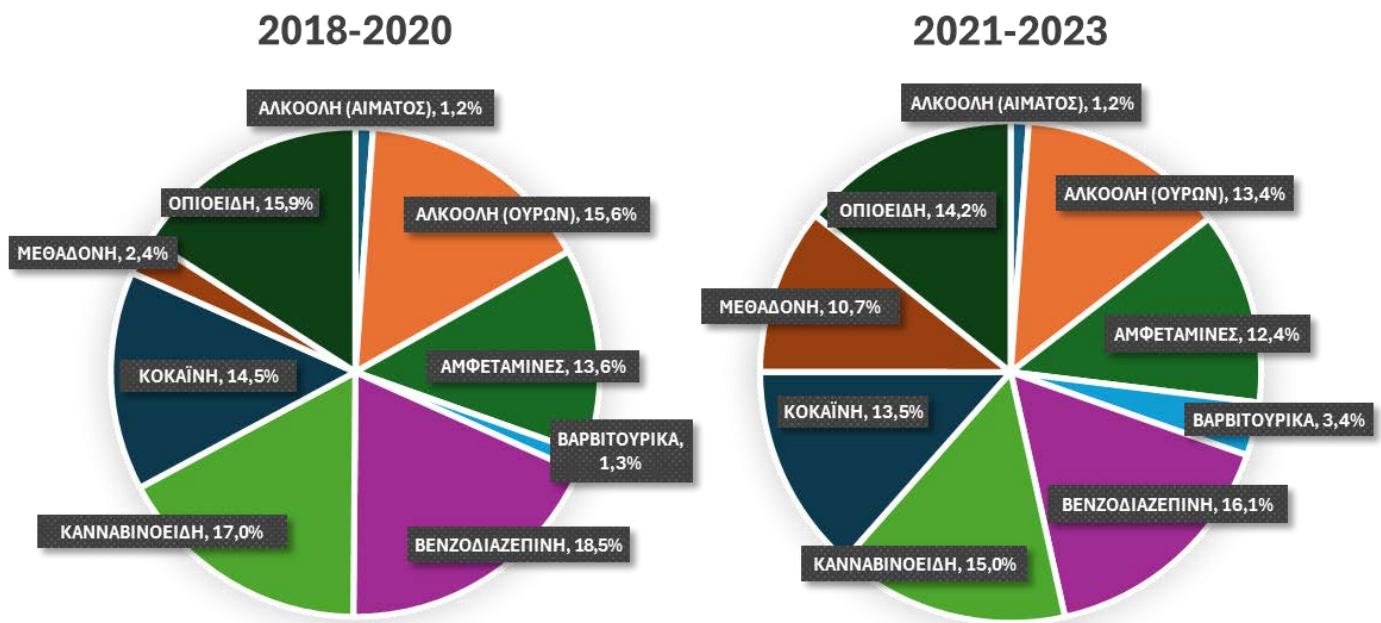
Ο συνολικός αριθμός TDM στα αντιβιοτικά ήταν 2000 το 2018-2020 και 3859 το 2021-2023 (Σχήμα 8). Συγκεκριμένα, η γενταμυκίνη παρουσίασε αύξηση ανάμεσα στις δύο περιόδους ($n=785$ vs. $n=1991$), ακολούθησε η βανκομυκίνη ($n=853$ vs. $n=1190$), η αμικασίνη ($n=222$ vs. $n=443$), και η τομπραμυκίνη ($n=140$ vs. $n=235$).



Σχήμα 8: Ποσοστά των διενεργηθέντων εξετάσεων TDM στα αντιβιοτικά κατά το διάστημα 2018-2020 (αριστερά) σε σύγκριση με το διάστημα 2021-2023 (δεξιά).

2. Ναρκωτικές ουσίες και ουσίες για τοξικολογικό έλεγχο:

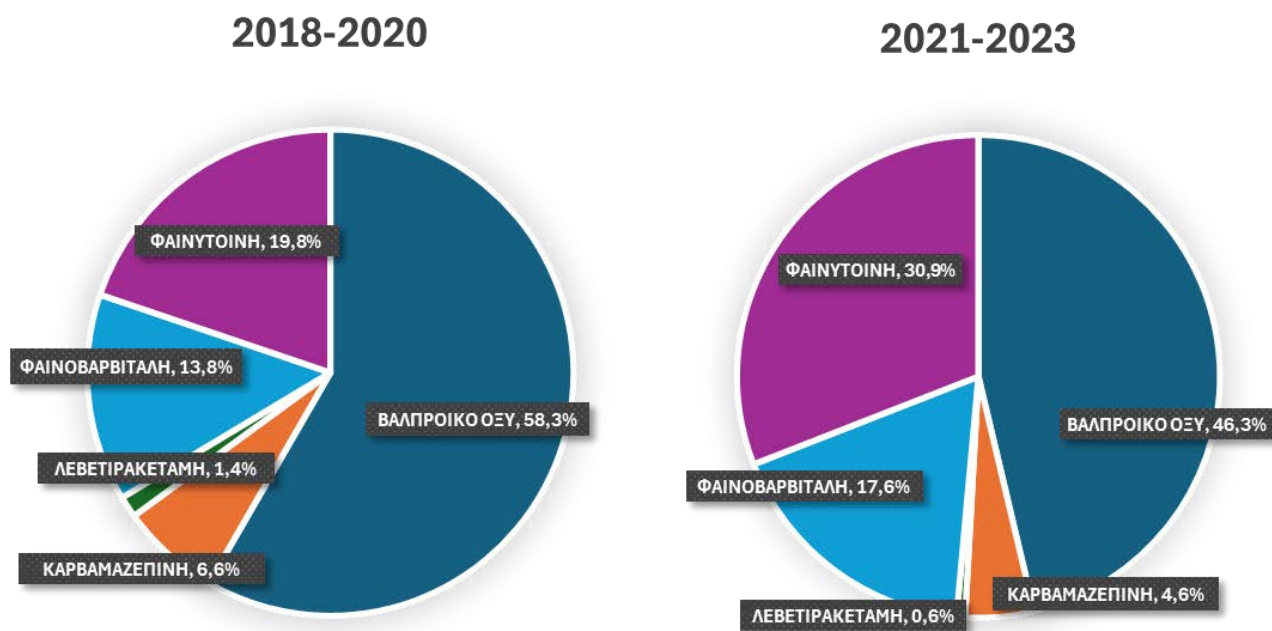
Ο συνολικός αριθμός εξετάσεων TDM στις ναρκωτικές ουσίες και ουσίες για τοξικολογικό έλεγχο ήταν 1815 το διάστημα 2018-2020 και 2590 το διάστημα 2021-2023 (Σχήμα 9). Συγκεκριμένα, η αλκοόλη (αίματος) παρουσίασε αύξηση ανάμεσα στις δύο περιόδους (n=21 vs. n=30), ακολούθησε η αλκοόλη (ούρων) (n=284 vs. n=346), οι αμφεταμίνες (n=247 vs. n=322), τα βαρβιτουρικά (n=23 vs. n=89), οι βενζοδιαζεπίνες (n=335 vs. n=418), τα κανναβινοειδή (n=309 vs. n=389), η κοκαΐνη (n=263 vs. n=349), η μεθαδόνη (n=44 vs. n=278), και τα οπιοειδή (n=289 vs. n=369).



Σχήμα 9: Ποσοστά των διενεργηθέντων εξετάσεων TDM κατά το διάστημα 2018-2020 (αριστερά) σε σύγκριση με το διάστημα 2021-2023 (δεξιά) στις ναρκωτικές ουσίες και ουσίες για τοξικολογικό έλεγχο.

3. Αντιεπιληπτικά:

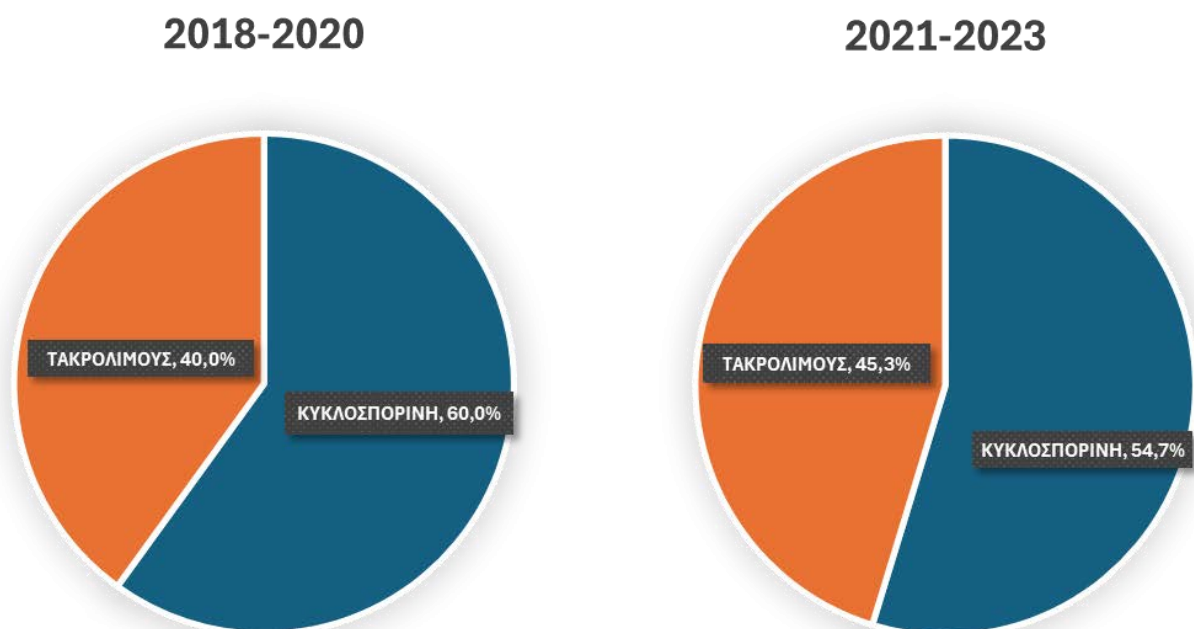
Ο συνολικός αριθμός εξετάσεων TDM στα αντιεπιληπτικά ήταν 1116 το διάστημα 2018-2020 και 1067 το διάστημα 2021-2023 (Σχήμα 10). Συγκεκριμένα, το βαλπροϊκό οξύ παρουσίασε μείωση ανάμεσα στις δύο περιόδους (n=651 vs. n=494), όπως και η καρβαμαζεπίνη (n=74 vs. n=49), και η λεβετιρακεταμη (n=16 vs. n=6). Αντίθετα, η φαινοβαρβιταλη παρουσίασε αύξηση ανάμεσα στις δύο περιόδους (n=154 vs. n=188), όπως και η φαινυτοΐνη (n=221 vs. n=330).



Σχήμα 10: Ποσοστά των διενεργηθέντων εξετάσεων TDM στο διάστημα 2018-2020 (αριστερά) σε σύγκριση με το 2021-2023 (δεξιά) στα αντιεπιληπτικά

4. Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα:

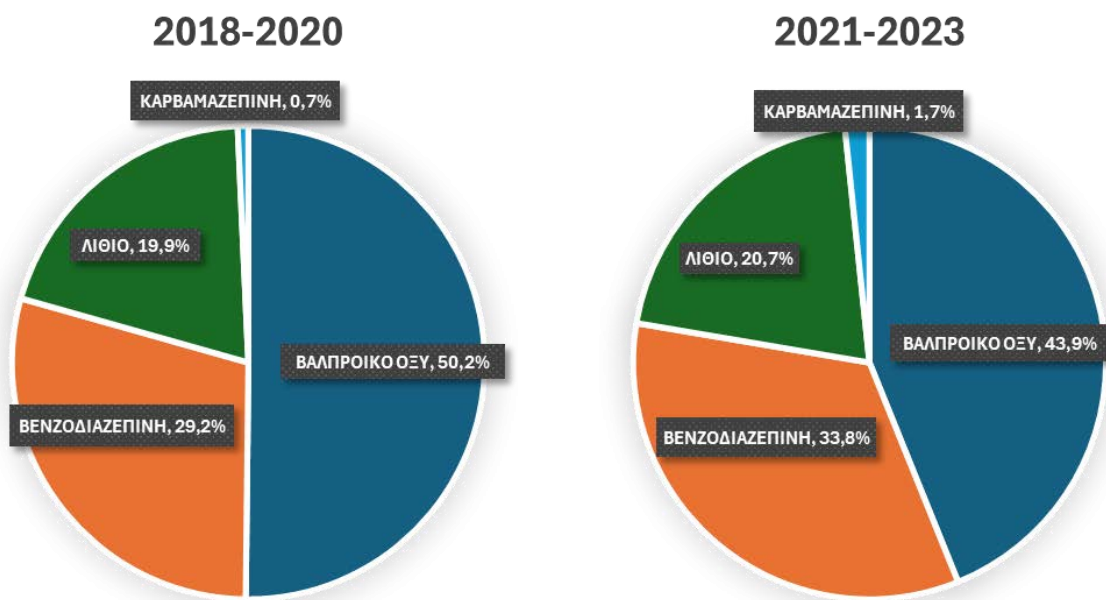
Ο συνολικός αριθμός TDM στα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα ήταν 857 κατά το διάστημα 2018-2020 και 1429 κατά το διάστημα 2021-2023 (Σχήμα 11). Συγκεκριμένα, η κυκλοσπορίνη παρουσίασε αύξηση ανάμεσα στις δύο περιόδους ($n=514$ vs. $n=782$), όπως και το τακρόλιμους ($n=343$ vs. $n=647$).



Σχήμα 11: Ποσοστά των διενεργηθέντων εξετάσεων TDM κατά το διάστημα 2018-2020 (αριστερά) σε σύγκριση με το διάστημα 2021-2023 (δεξιά) στα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.

5. Ψυχιατρικά φάρμακα:

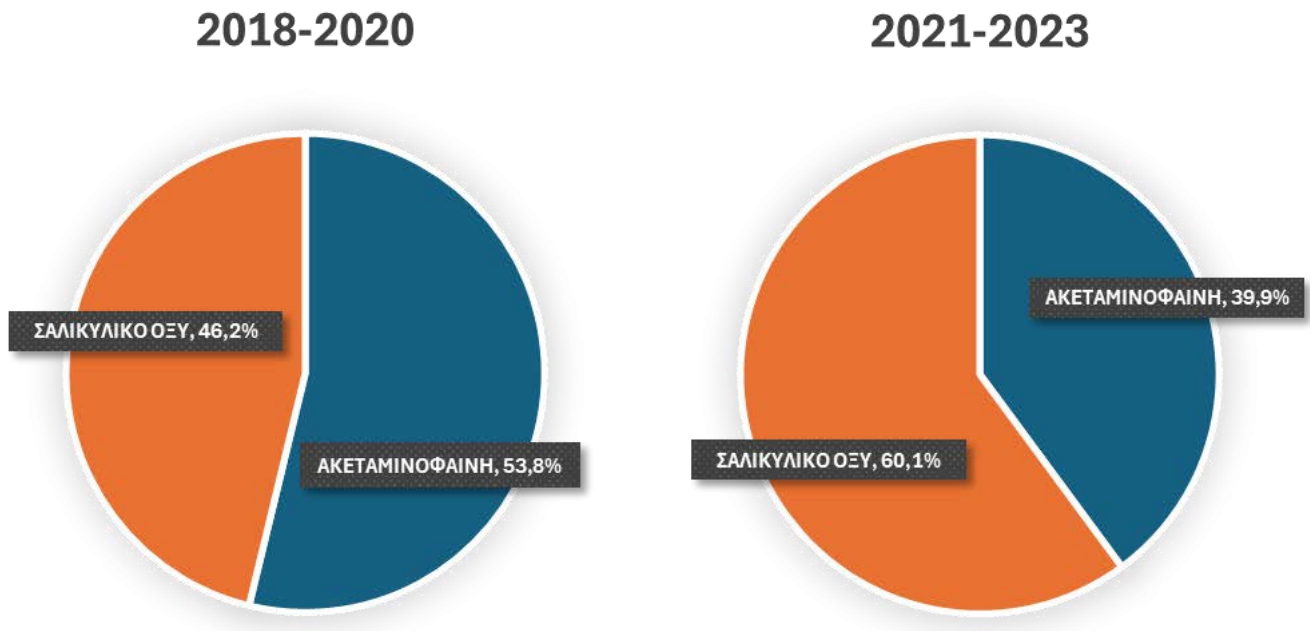
Ο συνολικός αριθμός TDM στα ψυχιατρικά φάρμακα ήταν 829 κατά το διάστημα 2018-2020 και 900 κατά το διάστημα 2021-2023 (Σχήμα 12). Συγκεκριμένα, το βαλπροϊκό οξύ παρουσίασε μείωση ανάμεσα στις δύο περιόδους (n=416 vs. n=395), ενώ παρατηρήθηκε αύξηση στις εξετάσεις TDM των βενζοδιαζεπινών (n=242 vs. n=304), της καρβαμαζεπίνης (n=6 vs. n=15) και του λιθίου (n=165 vs. n=186)



Σχήμα 12: Ποσοστά των διενεργηθέντων εξετάσεων TDM κατά το διάστημα 2018-2020 (αριστερά) σε σύγκριση με το διάστημα 2021-2023 (δεξιά) στα ψυχιατρικά φάρμακα.

6. Αναλγητικά φάρμακα:

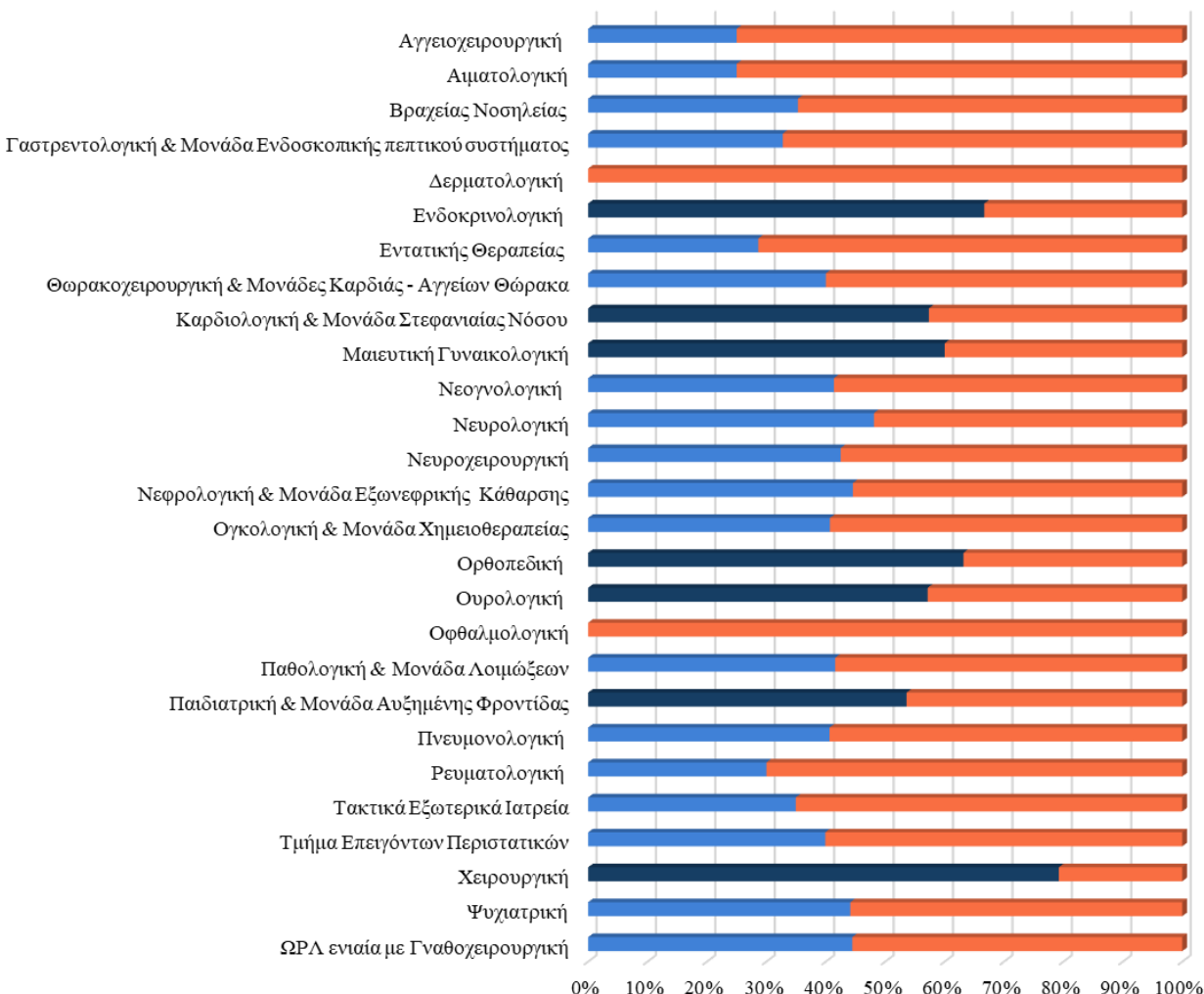
Ο συνολικός αριθμός των διενεργηθέντων εξετάσεων TDM στα αναλγητικά ήταν 119 κατά το διάστημα 2018-2020 και 173 κατά το διάστημα 2021-2023 (Σχήμα 13). Συγκεκριμένα, η ακεταμινοφαίνη παρουσίασε αύξηση ανάμεσα στις δύο περιόδους (n=64 vs. n=69), καθώς και το σαλικυλικό οξύ (n=55 vs. n=104).



Σχήμα 13: Ποσοστά των διενεργηθέντων εξετάσεων TDM κατά το διάστημα 2018-2020 (αριστερά) σε σύγκριση με το διάστημα 2021-2023 (δεξιά) στα αναλγητικά φάρμακα.

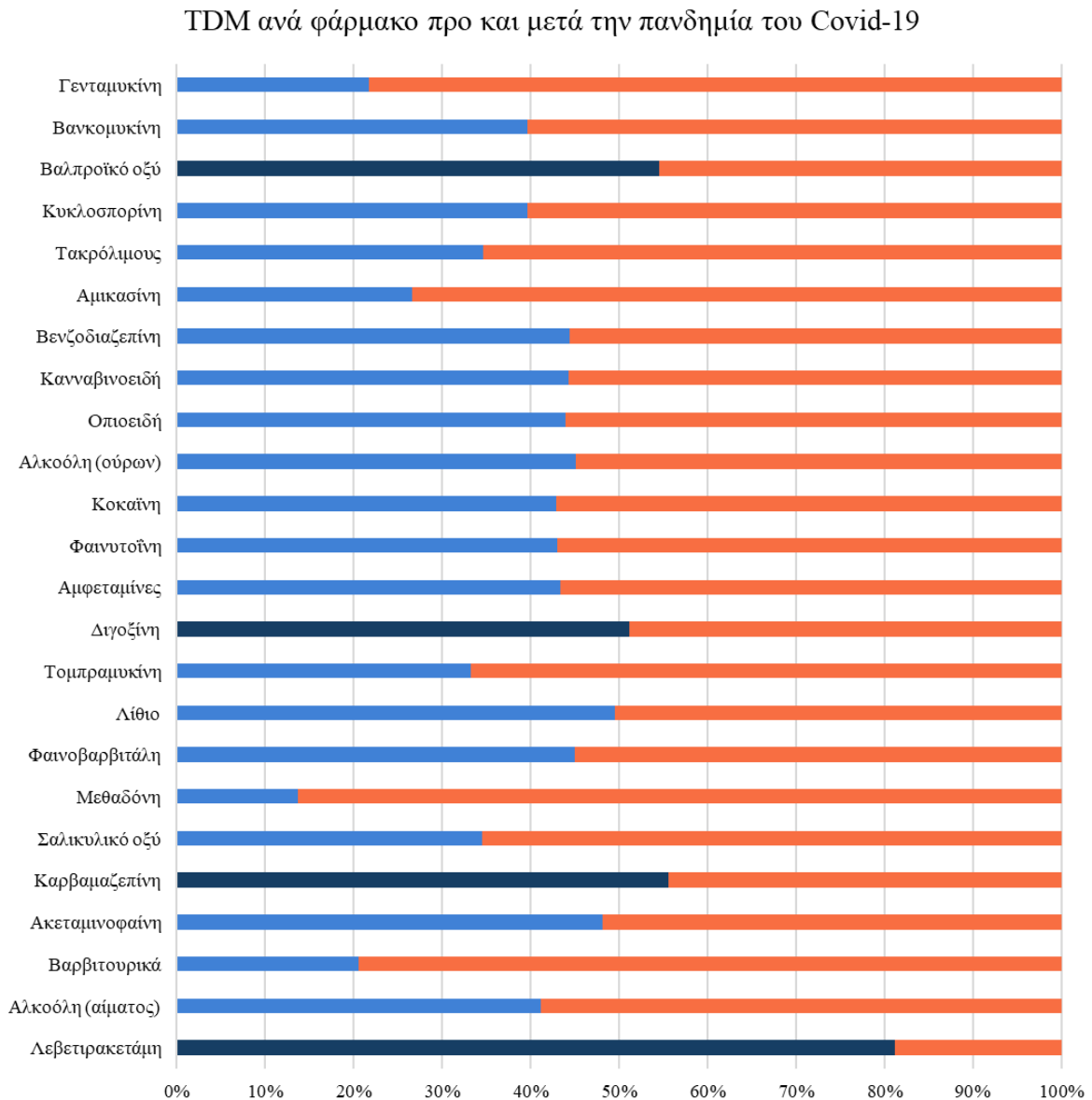
Η διαφορά στον αριθμό των διενεργηθέντων εξετάσεων TDM ανά κλινική προ (2018-2020) και μετά (2021-2023) την πανδημία του Covid-19 ελέγχθηκε με τη δοκιμασία προσημασμένης διάταξης του Wilcoxon για ανεξάρτητα δείγματα. Η δοκιμασία βρέθηκε θετική μεταξύ των δύο χρονικών διαστημάτων (Σχήμα 14) ($p=0.010$, $n=27$) εκ των οποίων παρατηρήθηκαν 20 θετικές διαφορές (γαλάζιο-πορτοκαλί) και 7 αρνητικές διαφορές (μπλε-πορτοκαλί).

TDM ανά κλινική προ και μετά την πανδημία του Covid-19



Σχήμα 14: Διενεργηθείσες εξετάσεις TDM ανά κλινική προ (2018-2020, ανοιχτό και σκούρο μπλε) και μετά (2021-2023, πορτοκαλί) την πανδημία του Covid-19.

Επίσης, ελέγχθηκε η διαφορά στον αριθμό των διενεργηθέντων εξετάσεων TDM ανά φάρμακο προ (2018-2020) και μετά (2021-2023) την πανδημία του Covid-19 με τη δοκιμασία προσημασμένης διάταξης του Wilcoxon για ανεξάρτητα δείγματα. Η δοκιμασία βρέθηκε θετική μεταξύ των δύο χρονικών διαστημάτων (Σχήμα 15) ($p=0.001$, $n=24$), εκ των οποίων παρατηρήθηκαν 20 θετικές διαφορές (γαλάζιο-πορτοκαλί) και 4 αρνητικές διαφορές (μπλε-πορτοκαλί).



Σχήμα 15: Διενεργηθείσες εξετάσεις TDM ανά φάρμακο προ (2018-2020, ανοιχτό και σκούρο μπλε) και μετά (2021-2023, πορτοκαλί) την πανδημία του Covid-19.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρακολούθηση της συγκέντρωσης των φαρμάκων αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο στην κλινική πράξη καθώς βοηθά σημαντικά στην επίτευξη επιθυμητής θεραπευτικής έκβασης ή στη ελαχιστοποίηση του κινδύνου τοξικότητας. Πράγματι, η Διεθνής Οργάνωση της Θεραπευτικής Παρακολούθησης Φαρμάκων και Κλινικής Τοξικολογίας (International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology, IATDMCT) προτείνει την χρήση του TDM ως κλινικό εργαλείο στην εξατομικευμένη συνταγογράφηση φαρμάκων με την εφαρμογή της προσαρμογής της δοσολογίας (52). Η παρούσα μελέτη είχε ως στόχο τη διερεύνηση των τάσεων στη χρήση του TDM σε ένα τριτοβάθμιο νοσοκομείο καθώς και στη διερεύνηση τυχόν επίδρασης της πανδημίας Covid-19 στη διενέργεια εξετάσεων TDM.

Ο συνολικός αριθμός των διενεργηθέντων εξετάσεων TDM στο Εργαστήριο Κλινικής Φαρμακολογίας ανά έτος παρουσιάζει αυξητική τάση (Σχήμα 2). Πράγματι, βρέθηκε αύξηση 9% ανά έτος στο συνολικό αριθμό των διενεργηθέντων εξετάσεων TDM κατά το διάστημα 2013-2023. Περαιτέρω, διπλάσια αύξηση στον αριθμό των διενεργηθέντων εξετάσεων TDM (18%) παρατηρήθηκε κατά το διάστημα 2020-2023 γεγονός που υποδηλώνει, εν πρώτοις, πιθανή επίδραση της πανδημίας του Covid-19 στη διενέργεια εξετάσεων TDM.

Η αντοχή των μικροοργανισμών στις αντιβιοτικές θεραπείες είναι ένα φλέγον ζήτημα δημόσιας υγείας (53). Η αλόγιστη χρήση, ή ακόμα και κατάχρηση, των αντιβιοτικών συμβάλλει στη δημιουργία της αντοχής στα φάρμακα αυτά, γεγονός το οποίο έχει, δυνητικά, επικίνδυνες επιπτώσεις στην υγεία (54). Η βέλτιστη χρήση των αντιβιοτικών θεραπειών αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στην κλινική πράξη προκειμένου να περιοριστεί η ανάπτυξη *in-vivo* αντοχής των μικροοργανισμών και να είναι εφικτή η χρήση τους στην κλινική πράξη (55). Η εκτεταμένη χρήση των αντιβιοτικών αντικατοπτρίζεται στα αποτελέσματά της παρούσας μελέτης. Πράγματι, η ομάδα φαρμάκων με το μεγαλύτερο ποσοστό επί του συνόλου των αιτημάτων εξετάσεων TDM κατά το διάστημα 2013-2023 ήταν τα αντιβιοτικά (32.8%). Αξίζει να σημειωθεί ότι η ομάδα των αντιβιοτικών παρουσίασε την μεγαλύτερη αύξηση (1710%) μεταξύ όλων των αιτημάτων για διενέργεια TDM κατά το διάστημα 2013 - 2023. Παρομοίως, η ομάδα των αντιβιοτικών παρουσίασε μεγάλη αύξηση (193%) μεταξύ των χρονικών διαστημάτων πριν (2018-2020) και μετά (2021-2023) την πανδημία του Covid-19.

Η χρήση των αντιμικροβιακών παραγόντων αυξάνεται τα τελευταία έτη ειδικά στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας. Η αύξηση αυτή πυροδοτείται από το υψηλό φορτίο των λοιμώξεων στην κοινότητα (56). Στους αντιμικροβιακούς παράγοντες περιλαμβάνονται τα αντιβιοτικά, τα

αντιμυκητιασικά και τα αντιϊικά. Μια από τις πολλές προκλήσεις που αντιμετωπίζει ο κλινικός ιατρός στη θεραπεία ασθενών σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας είναι οι διακυμάνσεις στη φαρμακοκινητική των φαρμάκων αυτών κατά τη νοσηλεία τους. Δεδομένης της κρίσιμης κατάστασης των ασθενών που νοσηλεύονται σε τέτοιες Μονάδες Υγείας είναι αναγκαία η χρήση του TDM με σκοπό την εξατομίκευση της δοσολογίας προκειμένου να αποφευχθεί η αποτυχία της θεραπείας, η ανάπτυξη αντιμικροβιακής αντοχής ή ακόμα και τοξικότητα (57). Η χρήση του TDM σε ασθενείς με σήψη σε μια μελέτη από την Ολλανδία σχετικά με την γενταμυκίνη οδήγησε σε μείωση των ημερών θεραπείας, καθώς και της συνολικής νοσηλείας σε σύγκριση με ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε TDM (58). Σύμφωνα με τα δεδομένα της παρούσας μελέτης, η Μονάδα Εντατικής Θεραπείας παρουσίασε το μεγαλύτερο ποσοστό TDM (31,02%), σε σχέση με τις υπόλοιπες κλινικές, κατά το διάστημα 2013-2023. Το πιο συχνά μετρούμενο φάρμακο στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας ήταν η γενταμυκίνη (41,72%), η οποία παρουσίασε μεγάλη αύξηση στον αριθμό των διενεργηθέντων εξετάσεων TDM από το 2013 έως το 2023 (1056%). Σημαντική αυξητική πορεία σημειώθηκε και μετά την πανδημία του Covid-19 (39,3% vs. 51,6%).

Η μεθαδόνη χρησιμοποιείται ως θεραπεία αποκατάστασης σε χρόνιους εξαρτημένους ασθενείς. Η παρακολούθηση των επιπέδων της μεθαδόνης σε ασθενείς υπό θεραπεία υποκατάστασης βρέθηκε πως συμβάλλει στην βελτίωση της υγείας και ευημερίας καθώς και μειώνει την θνητότητα (59). Έτσι, προκύπτει πως η χρήση του TDM είναι υψίστης σημασίας σε αυτή τη ομάδα ασθενών. Πράγματι, μια κοόρτη μελέτη παρατήρησης στην Ελβετία πάνω σε εξαρτημένους από οπιοειδή ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπευτική παρακολούθηση της λεβομεθαδόνης αναφέρει πως η χρήση του TDM διασφαλίζει την διεξαγωγή μιας ορθής θεραπείας αποκατάστασης με οπιοειδή και μειώνει τα συμπτώματα στέρησης καθώς και τα ποσοστά διακοπής της θεραπείας ή υποτροπή στη χρήση ουσιών (60). Η παρατήρηση αυτή συνάδει με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης καθώς τα ποσοστά των διενεργηθέντων εξετάσεων TDM στο Εργαστήριο Κλινικής Φαρμακολογίας όσον αφορά στη μεθαδόνη δείχνουν αυξητική τάση (74%) κατά στο διάστημα 2013-2023. Επίσης, η μεθαδόνη παρουσίασε ένα από τα μεγαλύτερα ποσοστά (15,9%) αύξησης διενεργηθέντων εξετάσεων TDM στις ναρκωτικές ουσίες και ουσίες για τοξικολογικό έλεγχο στο ίδιο διάστημα. Αξίζει να σημειωθεί επίσης πως στην ομάδα των ναρκωτικών τα ποσοστά των εξετάσεων TDM τετραπλασιάστηκαν μετά (10,7%) σε σχέση με πριν (2,4%) την πανδημία του Covid-19.

Το βαλπροϊκό οξύ εξυπηρετεί κυρίως δύο χρήσεις στην κλινική πράξη: ως αντιεπιληπτικό φάρμακο και ως σταθεροποιητής της διάθεσης. Η δυσκολία επίτευξης θεραπευτικών επιπέδων και η επίδραση άλλων φαρμάκων με το κυτόχρωμα P450, από το οποίο μεταβολίζεται το βαλπροϊκό οξύ,

έχουν ως αποτέλεσμα συχνές αυξομειώσεις της συγκέντρωσης του βαλπροϊκού οξέος στο αίμα και δυνητικά την αποτυχία στο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Ως λύση σε αυτό το θέμα, προβαίνουν οι κλινικοί ιατροί σε συχνούς ελέγχους του βαλπροϊκού οξέος με τη διενέργεια TDM. Πράγματι, διαπιστώθηκε πως το βαλπροϊκό οξύ είχε το μεγαλύτερο συνολικό αριθμό διενεργηθέντων εξετάσεων TDM κατά το διάστημα 2013-2023. Ο αριθμός των εξετάσεων TDM του βαλπροϊκού οξέος, ωστόσο, μειώθηκε με την πάροδο του χρόνου. Συγκεκριμένα, το ποσοστό των εξετάσεων TDM του βαλπροϊκού οξέος μειώθηκε στην ομάδα των αντιεπιληπτικών φαρμάκων (-274%) και στην ομάδα των ψυχιατρικών φαρμάκων, όχι όμως στον ίδιο βαθμό (-15%) ανάμεσα στη χρονική περίοδο 2013-2023 όπως αναπαρίσταται στο Σχήμα 7. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν μεταξύ των χρονικών περιόδων 2018-2020 και 2021-2023 όσον αφορά το βαλπροϊκό οξύ στην ομάδα των αντιεπιληπτικών (58,3% vs. 46,3%) και των ψυχιατρικών (50,2% vs. 43,9%) φαρμάκων. Μια μακροχρόνια γερμανική μελέτη που ανέλυσε τις τάσεις στη συνταγογράφηση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων από το 2008 έως και το 2020 έδειξε πως η συχνότητα συνταγογράφησης της καρβαμαζεπίνης και του βαλπροϊκού οξέος έχει μειωθεί δραματικά (61). Η μείωση αυτή αποδόθηκε στη χρήση νεότερων, τρίτης γενιάς, αντιεπιληπτικών φαρμάκων συμπεράσμα το οποίο αντικατοπτρίζεται από τη μείωση των αριθμών αιτημάτων εξετάσεων TDM του βαλπροϊκού οξέος και της καρβαμαζεπίνης από τις αντίστοιχες κλινικές του ΠΓΝΛ. Επίσης, πολλοί επαγγελματίες υγείας προτείνουν την αποφυγή χρήσης του βαλπροϊκού οξέος σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας λόγω αυξημένου κινδύνου τερατογένεσης (62) και συστήνουν την πλήρη ενημέρωση του ασθενούς πριν την έναρξη θεραπείας με το συγκεκριμένο φάρμακο. Οι διακυμάνσεις στη διενέργεια TDM του βαλπροϊκού οξέος ως ψυχιατρικό φάρμακο δείχνει πως υπάρχει μείωση στη χρήση του μολονότι σε μικρότερο βαθμό απ' ότι ως αντιεπιληπτικό φάρμακο.

Η ομάδα των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων (κυκλοσπορίνη και τακρόλιμους) είχε το τρίτο μεγαλύτερο αριθμό TDM το διάστημα 2013-2023 σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες φαρμάκων. Επίσης η κυκλοσπορίνη και το τακρόλιμους παρουσίασαν μεγάλη αύξηση το 2023 από το 2013 (67% και 215%, αντίστοιχα). Αξίζει να σημειωθεί ότι η κυκλοσπορίνη, το τακρόλιμους και η ραπαμυκίνη είναι τρία από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα στην κλινική πράξη (63).

Η πτώση των διενεργηθέντων εξετάσεων TDM της διγοξίνης είναι εξίσου ενδιαφέρουσα. Ενώ το 2013 παρατηρήθηκαν πολλά αιτήματα για μέτρηση του φαρμάκου (n=242), το 2023 βρέθηκαν μόλις 76 αιτήματα. Η διγοξίνη είναι ένα φάρμακο που χρήζει συνεχούς θεραπευτικής παρακολούθησης λόγω του στενού θεραπευτικού εύρους και της συνεπαγόμενης πιθανής τοξικότητάς

του σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας. Παρόλη την ένδειξη του φαρμάκου σε καρδιολογικές παθήσεις όπως η κοιλιακή μαρμαρυγή, μια επιδημιολογική μελέτη στις ΗΠΑ δείχνει μείωση στη συνταγογράφηση του από 14514 το 1991 σε 7448 το 2004 (64). Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής επιβεβαιώθηκαν από την παρούσα μελέτη καθώς παρατηρήθηκε 9% μείωση κατά μέσο όρο ανά έτος στον αριθμό των διενεργηθέντων εξετάσεων TDM της διγοξίνης.

Η δοκιμασία του Wilcoxon απέβη θετική στην ανάλυση των διαφορών σε διενεργηθείσες εξετάσεις TDM ανά κλινική πριν (2018-2020) και μετά (2021-2023) την πανδημία του Covid-19. Συγκεκριμένα, βρέθηκε μεγαλύτερος αριθμός διενεργηθέντων εξετάσεων TDM στο Εργαστήριο Κλινικής Φαρμακολογίας από όλα τα τμήματα του ΠΓΝΛ μετά την πανδημία σε σχέση με πριν την πανδημία (20 vs. 7 τμήματα $p=0.010$, αντίστοιχα). Ο μεγάλος αριθμός αιτημάτων διενέργειας TDM στο Εργαστήριο Κλινικής Φαρμακολογίας μπορεί να οφείλεται σε ασθενείς με μεταλοιμώδεις εκδηλώσεις του Covid-19 που χρήζουν νοσηλείας και θεραπευτικής παρακολούθησης των φαρμάκων που λαμβάνουν. Αυτό το εύρημα όμως χρήζει περαιτέρω διερεύνησης έτσι ώστε να αποσαφηνιστούν οι αιτιολογικοί παράγοντες.

Η ανάλυση των διαφορών με τη δοκιμασία του Wilcoxon σε διενεργηθείσες εξετάσεις TDM ανά φάρμακο παρουσίασε θετική συσχέτιση. Ειδικότερα, μεγαλύτερος αριθμός διενεργηθέντων εξετάσεων TDM ανά φάρμακο βρέθηκε μετά την πανδημία σε σχέση με πριν την πανδημία (20 vs. 4 φάρμακα $p=0.001$, αντίστοιχα). Το βαλπροϊκό οξύ παρουσίασε ήπια μείωση σε αριθμό εξετάσεων TDM μετά την πανδημία (Σχήμα 15). Μια μελέτη στον Καναδά που εξέτασε τις τάσεις στη συνταγογράφηση ψυχιατρικών φαρμάκων αναφέρει μείωση στη συνταγογράφηση του βαλπροϊκού οξέος μέσα και μετά την πανδημία (65). Η διαφορά αυτή, κατά πάσα πιθανότητα, οφείλεται σε δυσκολία πρόσβασης των ασθενών που ήδη ελάμβαναν βαλπροϊκό οξύ σε εξειδικευμένες δομές υγείας με διαθεσιμότητα διενέργειας TDM εκείνη την περίοδο. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα τη διακοπή του βαλπροϊκού οξέος και αλλαγή της φαρμακευτικής αγωγής. Η γενταμυκίνη είχε από τις μεγαλύτερες διαφορές σε διενεργηθείσες εξετάσεις TDM ανάμεσα στις υπό διερεύνηση χρονικές περιόδους. Όμως, μια μελέτη στην Ουαλία η οποία εξέτασε τις τάσεις στη συνταγογράφηση αντιβιοτικών σε 1000 άτομα που παρουσιάστηκαν σε μονάδες πρωτοβάθμιας υγείας κατά το διάστημα 2018-2019 σε σύγκριση με 2020-2021 έδειξε μείωση στη συνταγογράφηση αντιβιοτικών σε 14 αντιβιοτικά σχήματα. Η διαφορά σημειώθηκε μόνο στα συνταγογραφούμενα αντιβιοτικά στενού φάσματος χωρίς να παρατηρείται διαφορά στα αντιβιοτικά ευρέος φάσματος (66). Παρόλο που τα ευρήματα αυτά δεν συμφωνούν με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, αξίζει να σημειωθεί πως είναι δύσκολη η σύγκριση μεταξύ των δύο μελετών καθώς οι χρονικές περίοδοι υπό

εξέταση δεν συμπίπτουν και, επιπλέον, η χρήση των αντιβιοτικών σε ενδονοσοκομειακό πλαίσιο εξυπηρετεί έναν διαφορετικό σκοπό σε σχέση με αυτήν της πρωτοβάθμιας υγείας.

Ανακεφαλαιώνοντας, η χρήση της διενέργειας TDM στην κλινική πράξη αποτελεί ένα πολύτιμο εργαλείο που όπως ορθά συστήνεται από την IATDMCT βοηθάει στη λήψη αποφάσεων και στη τροποποίηση της θεραπείας (52). Επιπλέον, η μελέτη των διενεργούμενων εξετάσεων TDM του εκάστου φαρμάκου μπορεί να βοηθήσει τον κλινικό ιατρό να κατανοήσει τις τάσεις της θεραπευτικής χρήσης των φαρμάκων σε βάθος χρόνου. Τέλος, η πανδημία του Covid-19 φαίνεται να έφερε σημαντικές αλλαγές στις απαιτήσεις φαρμακοθεραπείας. Ωστόσο, το εύρημα αυτό χρήζει περαιτέρω διερεύνησης στο βάθος του χρόνου για την πλήρη επαλήθευσή του.

1. **Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA, Cost-Effectiveness of Therapeutic Drug Monitoring Committee of the International Association for Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: a systematic review. Ther Drug Monit. 2005 Feb;27(1):10–7.**
2. **Nelson E, Morioka T. Kinetics of the Metabolism of Acetaminophen by Humans. J Pharm Sci [Internet]. 1963;52(9):864–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022354915341058>**
3. **Ates HC, Roberts JA, Lipman J, Cass AEG, Urban GA, Dincer C. On-Site Therapeutic Drug Monitoring. Trends Biotechnol. 2020 Nov;38(11):1262–77.**
4. **Voulgaridou G, Paraskeva T, Ragia G, Atzemian N, Portokallidou K, Kolios G, et al. Therapeutic Drug Monitoring (TDM) Implementation in Public Hospitals in Greece in 2003 and 2021: A Comparative Analysis of TDM Evolution over the Years. Pharmaceutics. 2023 Aug 23;15(9):2181.**
5. **Diamond JM, Ordunio D. Guns, germs, and steel. Vol. 521. Books on Tape New York; 1999.**
6. **CATTELL M, GOLD H. The dose of a drug. Am J Med. 1947;2(3):296–308.**
7. **Theophrast Paracelsus: Works. . Vol. 2. Darmstadt; 1965. 508–513 p.**
8. **Widmark EM. Die theoretischen Grundlagen und die praktische Verwendbarkeit der gerichtlich-medizinischen Alkoholbestimmung. J Am Med Assoc . 1932;98(1834).**
9. **Finney DJ. The design and logic of a monitor of drug use. J Chronic Dis [Internet]. 1965;18(1):77–98. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0021968165900548>**
10. **Mika A, Stepnowski P. Current methods of the analysis of immunosuppressive agents in clinical materials: A review. J Pharm Biomed Anal. 2016 Aug;127:207–31.**
11. **Lindner JM, Vogeser M, Sorg K, Grimm SH. A semi-automated, isotope-dilution high-resolution mass spectrometry assay for therapeutic drug monitoring of antidepressants. Clinical Mass Spectrometry. 2019 Nov;14:89–98.**
12. **Sime FB, Roberts MS, Roberts JA, Robertson TA. Simultaneous determination of seven β -lactam antibiotics in human plasma for therapeutic drug monitoring and pharmacokinetic studies. Journal of Chromatography B. 2014 Jun;960:134–44.**
13. **Bhatnagar A, McKay MJ, Crumbaker M, Ahire K, Karuso P, Gurney H, et al. Quantitation of the anticancer drug abiraterone and its metabolite $\Delta(4)$ -abiraterone in human plasma using high-resolution mass spectrometry. J Pharm Biomed Anal. 2018 May;154:66–74.**
14. **Clarke W. Immunoassays for therapeutic drug monitoring and clinical toxicology. In 2020. p. 97–114.**

15. Barrett C, Good C, Moore C. Comparison of point-of-collection screening of drugs of abuse in oral fluid with a laboratory-based urine screen. *Forensic Sci Int.* 2001 Nov 1;122(2–3):163–6.
16. Huestis MA, Cone EJ, Wong CJ, Umbricht A, Preston KL. Monitoring opiate use in substance abuse treatment patients with sweat and urine drug testing. *J Anal Toxicol.* 2000 Oct;24(7):509–21.
17. Law B, editor. *Immunoassay.* CRC Press; 1996.
18. Ekins R. Towards immunoassays of greater sensitivity, specificity and speed: an overview. Vol. 11. Elsevier/North-Holland Biomedical Press.; 2024.
19. Castro A, Mittleman R. Determination of drugs of abuse in body fluids by radioimmunoassay. *Clin Biochem.* 1978 Jan;11(3):103–5.
20. Jenkins SH. Homogeneous enzyme immunoassay. *J Immunol Methods.* 1992 Jun;150(1–2):91–7.
21. Wong SHY. Therapeutic drug monitoring for immunosuppressants. *Clinica Chimica Acta.* 2001 Nov;313(1–2):241–53.
22. Seto Y, Iba T, Abe K. Development of ultra-high sensitivity bioluminescent enzyme immunoassay for prostate-specific antigen (PSA) using firefly luciferase. *Luminescence.* 2001 Jul 31;16(4):285–90.
23. Siddiqi AM, Jennings VM, Kidd MR, Actor JK, Hunter RL. Evaluation of electrochemiluminescence- and bioluminescence-based assays for quantitating specific DNA. *J Clin Lab Anal.* 1996;10(6):423–31.
24. Clarke W. Overview of Therapeutic Drug Monitoring. In: *Clinical Challenges in Therapeutic Drug Monitoring.* Elsevier; 2016. p. 1–15.
25. Ghareeb M, Akhlaghi F. Alternative Matrices for Therapeutic Drug Monitoring of Immunosuppressive Agents Using LC–MS/MS. *Bioanalysis.* 2015 May 12;7(8):1037–58.
26. Qu L, Qian J, Ma P, Yin Z. Utilizing online-dual-SPE-LC with HRMS for the simultaneous quantification of amphotericin B, fluconazole, and fluorocytosine in human plasma and cerebrospinal fluid. *Talanta.* 2017 Apr;165:449–57.
27. Lei BUW, Prow TW. A review of microsampling techniques and their social impact. *Biomed Microdevices.* 2019 Dec 15;21(4):81.
28. Kiang T, Ranamukhaarachchi S, Ensom M. Revolutionizing Therapeutic Drug Monitoring with the Use of Interstitial Fluid and Microneedles Technology. *Pharmaceutics.* 2017 Oct 11;9(4):43.
29. Reynolds DJ, Aronson JK. ABC of monitoring drug therapy. Making the most of plasma drug concentration measurements. *BMJ.* 1993 Jan 2;306(6869):48–51.
30. Kang JS, Lee MH. Overview of therapeutic drug monitoring. *Korean J Intern Med.* 2009 Mar;24(1):1–10.

31. Cheng E, Caan BJ, Cawthon PM, Evans WJ, Hellerstein MK, Shankaran M, et al. Body Composition, Relative Dose Intensity, and Adverse Events among Patients with Colon Cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2023 Oct 2;32(10):1373–81.
32. Cespedes Feliciano EM, Lee VS, Prado CM, Meyerhardt JA, Alexeeff S, Kroenke CH, et al. Muscle mass at the time of diagnosis of nonmetastatic colon cancer and early discontinuation of chemotherapy, delays, and dose reductions on adjuvant FOLFOX: The C-SCANS study. *Cancer*. 2017 Dec 15;123(24):4868–77.
33. Wagner AD. Sex differences in cancer chemotherapy effects, and why we need to reconsider BSA-based dosing of chemotherapy. *ESMO Open*. 2020;5(5):e000770.
34. Soldin OP, Mattison DR. Sex Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(3):143–57.
35. Özdemir BC, Csajka C, Dotto GP, Wagner AD. Sex Differences in Efficacy and Toxicity of Systemic Treatments: An Undervalued Issue in the Era of Precision Oncology. *Journal of Clinical Oncology*. 2018 Sep 10;36(26):2680–3.
36. Lin SK. Racial/Ethnic Differences in the Pharmacokinetics of Antipsychotics: Focusing on East Asians. *J Pers Med*. 2022 Aug 24;12(9):1362.
37. Barrett JS, Della Casa Alberighi O, Läer S, Meibohm B. Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling in Children. *Clin Pharmacol Ther*. 2012 Jul 6;92(1):40–9.
38. Whitney Z, Boyda HN, Procyshyn RM, Elbe D, Black T, Eslami A, et al. Therapeutic Drug Levels of Second Generation Antipsychotics in Youth: A Systematic Review. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015 Apr;25(3):234–45.
39. Bandín-Vilar E, García-Quintanilla L, Castro-Balado A, Zarra-Ferro I, González-Barcia M, Campos-Toimil M, et al. A Review of Population Pharmacokinetic Analyses of Linezolid. *Clin Pharmacokinet*. 2022 Jun;61(6):789–817.
40. FABER M. Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking*1. *Clin Pharmacol Ther*. 2004 Aug;76(2):178–84.
41. Le Marchand L, Franke AA, Custer L, Wilkens LR, Cooney R V. Lifestyle and nutritional correlates of cytochrome CYP1A2 activity: inverse associations with plasma lutein and alpha-tocopherol. *Pharmacogenetics*. 1997 Feb;7(1):11–9.
42. Pawelczyk T, Kłoszewska I. [Grapefruit juice interactions with psychotropic drugs: advantages and potential risk]. *Przegl Lek*. 2008;65(2):92–5.
43. Balakrishnan I, Shorten RJ. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine*. 2016 May 10;53(3):333–46.
44. Falkowski S, Woillard JB. Therapeutic Drug Monitoring of Everolimus in Oncology: Evidences and Perspectives. *Ther Drug Monit*. 2019 Oct;41(5):568–74.

45. Bardin C, Veal G, Paci A, Chatelut E, Astier A, Levêque D, et al. Therapeutic drug monitoring in cancer – Are we missing a trick? *Eur J Cancer*. 2014 Aug;50(12):2005–9.
46. Gründer G, Siessmeier T, Piel M, Vernaleken I, Buchholz HG, Zhou Y, et al. Quantification of D2-like dopamine receptors in the human brain with 18F-desmethoxyfallypride. *J Nucl Med*. 2003 Jan;44(1):109–16.
47. Hiemke C. Therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: does it hold its promises? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008 Mar 16;258(S1):21–7.
48. Hiemke C. Clinical utility of drug measurement and pharmacokinetics – therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008 Feb 15;64(2):159–66.
49. Bengtsson F. Therapeutic Drug Monitoring of Psychotropic Drugs. *Ther Drug Monit*. 2004 Apr;26(2):145–51.
50. Jian J, He D, Gao S, Tao X, Dong X. Pharmacokinetics in Pharmacometabolomics: Towards Personalized Medication. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Nov 7;16(11).
51. Mika A, Stepnowski P. Current methods of the analysis of immunosuppressive agents in clinical materials: A review. *J Pharm Biomed Anal*. 2016 Aug;127:207–31.
52. https://www.iatdmct.org/resource_type/guidelines/. International Drug Monitoring and Clinical Toxicology Guidelines.
53. Dixit A, Kumar N, Kumar S, Trigun V. Antimicrobial resistance: Progress in the decade since emergence of New Delhi metallo- β -lactamase in India. *Indian Journal of Community Medicine*. 2019;44(1):4.
54. de Carvalho CCCR, Caramujo MJ. Ancient Procedures for the High-Tech World: Health Benefits and Antimicrobial Compounds from the Mediterranean Empires. *Open Biotechnol J*. 2008 Nov 18;2(1):235–46.
55. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*. 2014 Jun;14(6):498–509.
56. Dulhunty JM, Paterson D, Webb SAR, Lipman J. Antimicrobial Utilisation in 37 Australian and New Zealand Intensive Care Units. *Anaesth Intensive Care*. 2011 Mar 1;39(2):231–7.
57. Sumi CD, Heffernan AJ, Lipman J, Roberts JA, Sime FB. What Antibiotic Exposures Are Required to Suppress the Emergence of Resistance for Gram-Negative Bacteria? A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet*. 2019 Nov 20;58(11):1407–43.
58. van Lent-Evers NAEM, Mathôt RAA, Geus WP, van Hout BA, Vinks AATMM. Impact of Goal-Oriented and Model-Based Clinical Pharmacokinetic Dosing of Aminoglycosides on Clinical Outcome: A Cost-Effectiveness Analysis. *Ther Drug Monit*. 1999 Feb;21(1):63–73.

59. Stone AC, Carroll JJ, Rich JD, Green TC. Methadone maintenance treatment among patients exposed to illicit fentanyl in Rhode Island: Safety, dose, retention, and relapse at 6 months. *Drug Alcohol Depend.* 2018 Nov;192:94–7.
60. Pfeifer P, Hildebrand K, Angelov A, Havemann-Reinecke U, Böttcher M, Hiemke C, et al. Levomethadone Therapeutic Drug Monitoring to Aid Opioid Withdrawal Therapy: A Short Communication. *Ther Drug Monit.* 2023 Aug 29;
61. Hochbaum M, Kienitz R, Rosenow F, Schulz J, Habermehl L, Langenbruch L, et al. Trends in antiseizure medication prescription patterns among all adults, women, and older adults with epilepsy: A German longitudinal analysis from 2008 to 2020. *Epilepsy & Behavior.* 2022 May;130:108666.
62. Toledo M, Mostacci B, Bosak M, Jedrzejak J, Thomas RH, Salas-Puig J, et al. Expert opinion: use of valproate in girls and women of childbearing potential with epilepsy: recommendations and alternatives based on a review of the literature and clinical experience—a European perspective. *J Neurol.* 2021 Aug 1;268(8):2735–48.
63. Tuzimski T, Petruczynik A. Review of Chromatographic Methods Coupled with Modern Detection Techniques Applied in the Therapeutic Drugs Monitoring (TDM). *Molecules.* 2020 Sep 3;25(17):4026.
64. Haynes K, Heitjan D, Kanetsky P, Hennessy S. Declining Public Health Burden of Digoxin Toxicity From 1991 to 2004. *Clin Pharmacol Ther.* 2008 Jul 19;84(1):90–4.
65. Ying LT, Yarema MC, Bousman CA. Dispensing patterns of mental health medications before and during the COVID-19 pandemic in Alberta, Canada: An interrupted time series analysis. *Int J Psychiatry Med.* 2023 Mar;58(2):172–84.
66. Wasag DR, Cannings-John R, Hughes K, Ahmed H. Antibiotic dispensing during the COVID-19 pandemic: analysis of Welsh primary care dispensing data. *Fam Pract.* 2022 May 28;39(3):420–5.