

IL MONITORAGGIO TERAPEUTICO DEL FARMACO

Therapeutic Drug Monitoring

Dario Cattaneo^{1,2}, Cristina Gervasoni^{2,3}

¹U.O. Farmacologia Clinica, ASST Fatebenefratelli Sacco Milano

²Servizio di Gestione Ambulatoriale Politerapie (GAP), ASST Fatebenefratelli Sacco Milano

³IIIa Divisione di Malattie Infettive, ASST Fatebenefratelli Sacco Milano

Keywords

Therapeutic drug monitoring
Pharmacokinetics
Drug dosing
Drug optimization

Abstract

Therapeutic drug monitoring (TDM) refers to the quantitative measurement of drugs in biological matrices, mainly serum and plasma, but also in other fluids (saliva, cerebrospinal fluid, epithelial lining fluid, urine, etc.). The purpose of TDM is to provide information to healthcare providers to assist in adjusting a patient's drug regimen to reach an optimal drug concentration that will ensure the patient achieves the desired therapeutic response without drug-induced adverse side effects or toxicity. Historically, TDM had been applied for narrow therapeutic index drugs (i.e. antiepileptics, immunosuppressants, antibiotics and antineoplastic agents); however, a growing body of literature is now available showing that TDM can be successfully applied also to wide therapeutic index drugs when given to complex patients (elderly and paediatric patients, patients with hepatic and/or renal insufficiency or those with heavy polypharmacy at risk for drug-drug interactions).

TDM can be applied in the daily clinical practice only for drugs who met specific requirements, such as low intra-individual pharmacokinetic variability, documented association between blood drug concentrations and clinical outcome, as well as availability of limited sampling strategies for the prediction of drug exposure and validated bioanalytical methods for drug quantification. TDM requires the application of pharmacokinetic, pharmacodynamic, pathophysiological and clinical principles to the management of patients in order to achieve safe and effective therapy. Optimal therapy requires rational application of all these principles eventually combined with dose-prediction software to personalize patient care.

Introduzione

Il monitoraggio terapeutico del farmaco prevede la misurazione delle concentrazioni di un farmaco in una matrice biologica; questa indagine permette di identificare pazienti con un'esposizione inadeguata alla terapia che potrebbero beneficiare di un aggiustamento posologico.

Il monitoraggio terapeutico del farmaco (TDM, dall'acronimo inglese *Therapeutic Drug Monitoring*) è uno strumento utilizzato da anni nella pratica clinica quotidiana per ottimizzare un trattamento farmacologico. Esso consiste essenzialmente nel determinare le concentrazioni di un farmaco in una matrice biologica facilmente accessibile (quasi sempre il sangue, ma anche altre matrici come il liquor, le urine, ecc. possono essere utilizzate) e nell'eventuale variazione della sua posologia sulla base di tali risultati [1, 2]. Il TDM è stato introdotto in ambito clinico alla fine degli anni '70, come strumento diagnostico per favorire l'ottimizzazione posologica di farmaci caratterizzati da basso indice terapeutico: le prime applicazioni per il TDM hanno riguardato, infatti, farmaci antiepilettici (valproato, fenitoina, fenobarbitale), immunosoppressori (ciclosporina, tacrolimus, everolimus, sirolimus e, più recentemente acido micofenolico), cardioattivi (digossina, chinidina), alcuni antibiotici (tobramicina, vancomicina, gentamicina) e anti-tumorali citotossici [3-5]. Negli ultimi anni l'elenco dei farmaci che possono beneficiare del TDM è aumentato considerevolmente; oggi il TDM può, infatti, trovare applicazione nella pratica clinica quotidiana anche per l'ottimizzazione di farmaci con ampio indice terapeutico, soprattutto quando utilizzati in pazienti "complessi" (con insufficienza degli organi emuntori, sottoposti a procedure dialitiche, obesi, gastroresecati, ecc.) o in popolazioni "speciali" (paziente di diversa etnia, donne in menopausa, grandi anziani, pazienti pediatrici). Gli ambiti di applicazione del TDM sono riassunti nel **Box 1**; a titolo esemplificativo in **Tabella 1** è rappresentato l'elenco dei farmaci per cui è richiedibile il TDM nella nostra struttura ospedaliera.

Nel presente articolo verranno prima affrontati i principi generali per la corretta applicazione del TDM; nella seconda parte verranno presentate applicazioni del TDM nelle malattie infettive, campo di principale interesse degli autori.

Box 1 Principali ambiti di applicazione del TDM.

- In assenza di una risposta terapeutica a dosi standard di farmaco
- In presenza di effetti collaterali a dosi standard di farmaco
- Quando si sospetti un'interazione farmacologica
- Per verificare l'aderenza a breve termine del paziente alla terapia
- Per caratterizzare l'esposizione alla terapia nei pazienti complessi

Tabella 1 Elenco dei farmaci per cui è possibile eseguire il TDM nel nostro centro.

Antiretrovirali	Atazanavir	Efavirenz	Raltegravir
	Bictegravir*	Elvitegravir	Rilpivirina
	Cabotegravir*	Etravirina	Ritonavir
	Cobicistat	Lopinavir	Tenofovir
	Darunavir	Maraviroc	
	Dolutegravir	Nevirapina	
Antifungini	Caspofungina	Itraconazolo	Voriconazolo
	Isavuconazolo	Posaconazolo	
Antibiotici	Amikacina	Fosfomicina	Sulfametoxazolo
	Ampicillina	Gentamicina	Tazobactam
	Avibactam	Levofloxacina	Teicoplanina
	Cefepime	Linezolid	Trimetoprim
	Ceftazidime	Meropenem	Vancomicina
	Ciprofloxacina	Piperacillina	
	Dalbavancina*	Rifampicina	
Antiepilettici	Carbamazepina	Lacosamide	Rufinamide
	Etosuccimide	Lamotrigina	Topiramato
	Felbamato	Levetiracetam	Valproato
	Fenitoina	Oxcarbazepina	Zonisamide
	Fenobarbital	Primidone	
Immunosoppressori	Acido micofenolico	Everolimus	Tacrolimus
	Ciclosporina	Sirolimus	
Psicotropi	Aripiprazolo	Flufenazina	Quetiapina
	Citalopram	Fluoxetina	Risperidone
	Escitalopram	Haloperidolo	Sertralina
	Clomipramina	Olanzapina	Venlafaxina
	Clozapina	Paliperidone	Ziprasidone
	Duloxetina	Paroxetina	
Vari	Chinidina	Litio	
	Digossina	Teofillina	

*disponibile a breve.

Presupposti e requisiti per l'applicazione del TDM

Il TDM non può essere eseguito in ambito diagnostico-clinico per tutti i farmaci ma solo per quelli in cui sia stata verificata la presenza di determinati requisiti.

Il numero dei farmaci per cui è possibile eseguire il TDM è aumentato sensibilmente negli ultimi anni. Tuttavia, l'applicazione in ambito diagnostico-clinico di tale procedura richiede requisiti fondamentali che, se non verificati, impediscono di tradurre la concentrazione di farmaco misurata in un aggiustamento posologico migliorativo per la salute del paziente.

Il presupposto fondamentale dell'applicazione clinica del TDM è rappresentato dall'u-

tilità dell'informazione ottenibile dal dosaggio plasmatico di un dato medicamento. La concentrazione plasmatica del farmaco dovrà essere, infatti, correlabile all'efficacia e/o alla tossicità dello stesso, in modo da fornire al clinico suggerimenti pratici in merito alle eventuali ed opportune variazioni di dosaggio. Questo è stato per esempio ben dimostrato per alcuni farmaci immunosoppressori: sono, infatti, note da tempo le associazioni significative tra basse concentrazioni ematiche di inibitori della calcineurina o inibitori di mTOR (*mammalian target of rapamycin*) e il rischio di rigetto acuto in pazienti sottoposti a trapianto d'organo. Tali correlazioni non sono però state documentate per altri farmaci immunosoppressori, tra cui i corticosteroidi e l'azatioprina [6]. Per questo motivo il TDM è molto utilizzato nei centri trapianto per ottimizzare gli schemi posologici comprendenti ciclosporina, tacrolimus, everolimus e sirolimus attraverso monitoraggi molto frequenti soprattutto nei primi mesi post-trapianto, mentre azatioprina e steroidi vengono somministrati solitamente a dosi fisse senza l'uso del TDM. Altri esempi riguardano le ormai ben note associazioni tra la tossicità renale ed elevate concentrazioni di vancomicina o gentamicina, la tossicità ematologica ed elevate concentrazioni di linezolid, il rischio di crisi epilettiche e basse concentrazioni di entiepilettici, la tossicità epatica/oculare ed elevate concentrazioni del farmaco antifungino voriconazolo [7, 8].

Un secondo requisito per l'applicazione del TDM è rappresentato dalla presenza di una ridotta variabilità farmacocinetica intra-individuale. Questa condizione giustifica il fatto che, al raggiungimento della condizione di *steady-state* (stato stazionario), la misura delle concentrazioni ematiche di un farmaco sia utilizzabile come espressione dell'esposizione allo stesso nel paziente. Esistono però farmaci, come ad esempio il farmaco antiretrovirale raltegravir (appartenente alla classe degli inibitori dell'integrasi di HIV) che, pur essendo somministrati ad una dose fissa in tutti i pazienti, presentano

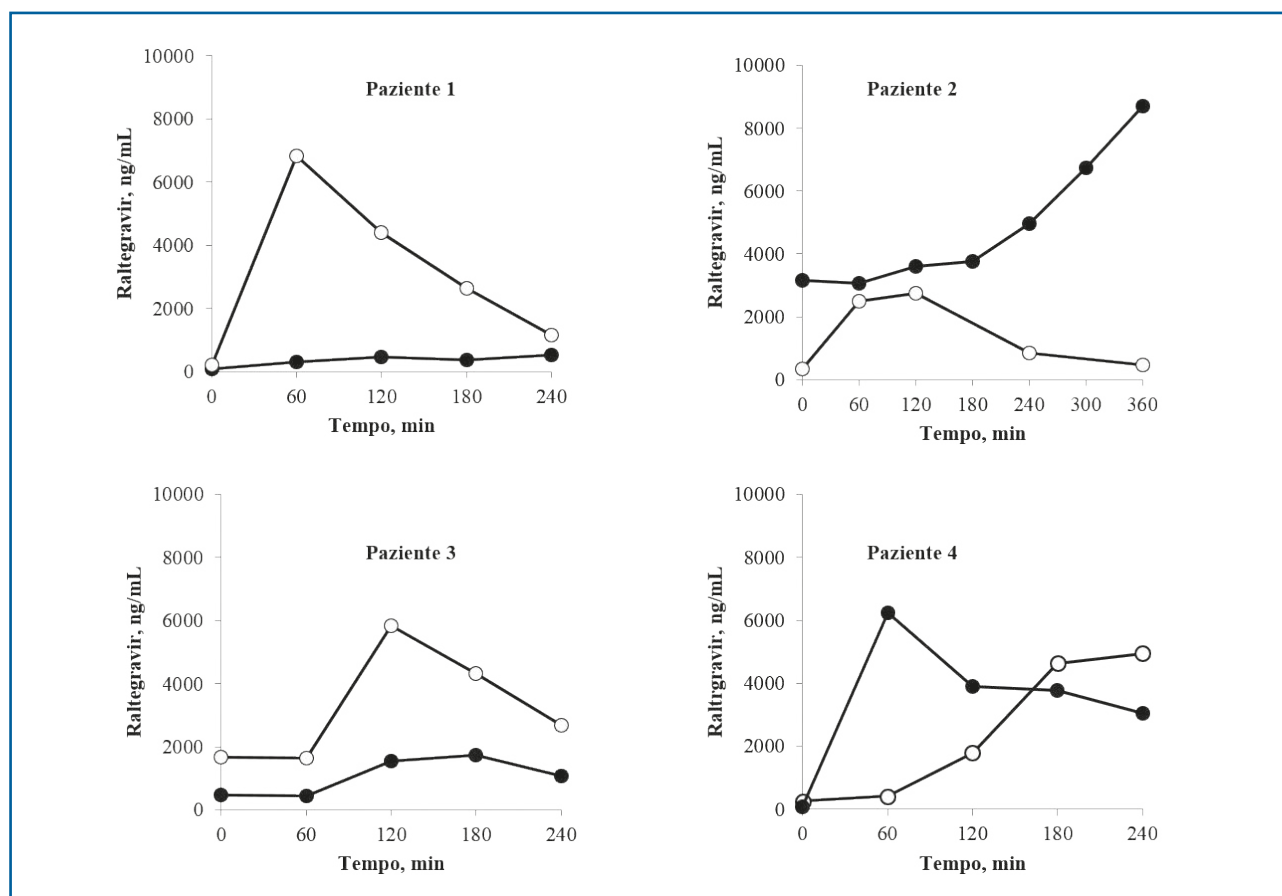


Figura 1 Andamento temporale delle concentrazioni di raltegravir in 4 pazienti HIV positivi. Tutti i pazienti erano in terapia di mantenimento alla dose di 400 mg ogni 12 ore. Le valutazioni farmacocinetiche sono state ripetute a distanza di una settimana.

una variabilità farmacocinetica intra-individuale superiore al 150-200% [9]: in questi casi non è possibile utilizzare il dato del TDM per aggiustare la posologia (un paziente potrebbe, infatti, risultare apparentemente sotto-dosato il giorno 1 e sovra-dosato il giorno 2 non per problemi di esposizione al farmaco ma semplicemente per un'elevata variabilità farmacocinetica intra-individuale, come esemplificato in **Figura 1**).

Il terzo requisito per l'applicazione del TDM nella pratica clinica quotidiana è la disponibilità di strategie di campionamento dei prelievi che siano affidabili e non eccessivamente gravose per il paziente e il personale sanitario. Il parametro farmacocinetico che meglio descrive l'esposizione del paziente al farmaco è l'AUC (*area under the concentration-time curve*). Tuttavia, la determinazione dell'AUC richiede un campionamento fitto delle concentrazioni di farmaco in un intervallo di tempo solitamente compreso tra 8-24 ore. Per ovviare a questo, nella normale pratica clinica il parametro farmacocinetico che viene utilizzato per il TDM è la concentrazione "di valle" (traduzione poco felice del termine inglese *trough*) [1, 2, 8]. Tale parametro identifica la concentrazione di farmaco misurata immediatamente prima della somministrazione di una nuova dose dello stesso (solitamente quella mattutina). Per poter applicare il TDM mediante la misura delle concentrazioni di valle devono essere verificati due presupposti fondamentali: il raggiungimento della condizione di *steady state* (solitamente dopo 4-5 emivite) e l'esistenza di una correlazione ottimale tra le concentrazioni di valle e l'AUC. La prima condizione è facilmente verificabile dal personale sanitario, mentre la seconda è sicuramente meno scontata. Vi sono, infatti, farmaci in cui la concentra-

Tabella 2 Target farmacocinetici/farmacodinamici per antibiotici e antifungini.

Farmaco	Target PK/PD di efficacia	Target TDM
Amikacina	$C_{max}/MIC >8$	C_{max} 20 – 60 mg/L $C_{min} <5$ mg/L
Cefepime	$C_{min} >MIC$	C_{min} 4 – 20 mg/L
Ciprofloxacina	$AUC/MIC >125$	C_{min} 0.5 – 3.0 mg/L
Colistina	$C_{max}/MIC >8$	2 – 5 mg/L
Daptomicina	$AUC/MIC >660$ $C_{max}/MIC >60$	$C_{min} <25$ mg/L $C_{max} >100$ mg/L
Flucloxacillina	$C_{min} >MIC$	$C_{min} <125$
Gentamicina	$C_{max}/MIC >8$	C_{min} 0.5 – 2.0 mg/L C_{max} 5 – 10 mg/L
Levofloxacina	$AUC/MIC >125$	C_{max} 5 – 15 mg/L
Linezolid	$AUC/MIC >100$	C_{min} 2 – 8 mg/L
Meropenem	$C_{min} >MIC$	$C_{min} <44$
Piperacillina	$C_{max}/MIC >8$ $C_{min} >MIC$	$C_{min} <360$
Rifampicina	-	C_{max} 8 – 24 mg/L
Sulfametoxazolo	-	C_{max} 100-150 mg/L
Tobramicina	$AUC/MIC >80$	$C_{max} >10$ mg/L $C_{min} <1.0$ mg/L
Teicoplanina	$C_{max}/MIC >8$	C_{min} 10 – 60 mg/L
Tigeciclina	Free AUC/MIC>0.9	-
Trimethoprim	-	C_{min} 1 – 4 mg/L C_{max} 5 – 10 mg/L
Vancomicin	$AUC/MIC >400$	C_{min} 10 – 20 mg/L C_{max} 30 – 40 mg/L
Echinocandine	$C_{max}/MIC >8$	-
Isavuconazolo	$AUC/MIC >25$	2 – 4 mg/L
Itraconazolo	$AUC/MIC >25$	0.5 – 1.0 mg/L
Posaconazolo	$AUC/MIC >400$	0.5 – 5.0 mg/L
Voriconazolo	$AUC/MIC >25$	1 – 5 mg/L

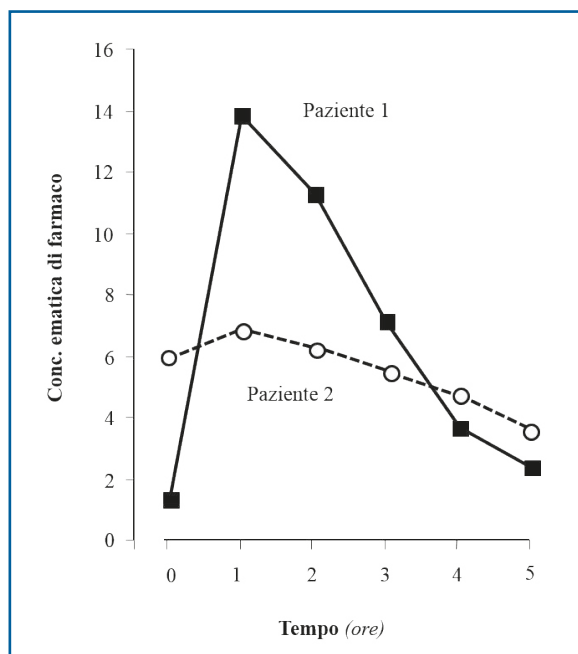
C_{min} : concentrazione trough; C_{max} : concentrazione massima; AUC: area sotto la curva concentrazione-tempo.

zione di valle non è un predittore ottimale dell'AUC (come per esempio rifampicina, levofloxacina, sulfamethoxazolo, raltegravir, ecc.) [8]; per questi farmaci la misurazione della concentrazione di valle non ha, pertanto, alcuna utilità dal punto di vista diagnostico come guida all'ottimizzazione della terapia. Per alcuni di questi farmaci è stata, invece, dimostrata una correlazione tra risposta clinica e concentrazione massima (C_{max}). Questo parametro farmacocinetico è facilmente misurabile dopo somministrazione per via endovenosa (convenzionalmente si esegue il prelievo 30 minuti dopo il termine dell'infusione) ma meno dopo somministrazione orale: convenzionalmente, si è deciso di misurare la concentrazione a 2 ore dalla somministrazione del farmaco (C₂), come marcatore surrogato della C_{max} (in **Tabella 2** sono indicati a titolo esemplificativo i tempi di campionamento e i relativi intervalli di riferimento adottati nel nostro laboratorio per il TDM di antibiotici ed antifungini). In casi selezionati l'esposizione di un paziente al farmaco può essere quantificata con campionamenti multipli, attraverso *limited sampling strategies* [4] (per esempio eseguendo prelievi seriati su base oraria nelle prime ore dopo la somministrazione orale): tali strategie permettono la caratterizzazione dettagliata della fase di assorbimento, utile soprattutto in pazienti con profili farmacocinetici atipici, non quantificabili in modo adeguato dalla valutazione delle concentrazioni di valle (si veda **Figura 2** come esempio).

Il quarto requisito per l'applicazione del TDM è rappresentato dalla disponibilità di metodiche bioanalitiche che permettano la quantificazione del farmaco nelle diverse matrici biologiche con una *performance* (accuratezza, precisione, sensibilità, specificità) adeguata agli standard richiesti dall'*European Medicines Agency* (EMA). Le tecniche principali oggi a disposizione per il TDM possono essere suddivise in metodiche immunoenzimatiche, elettroforetiche e cromatografiche. Queste ultime possono essere ulteriormente categorizzate in base alle tecniche di separazione (gas-cromatografia, cromatografia liquida ad elevata o ultra-elevate prestazioni) e ai sistemi di quantificazione (detector ultravioletto, *photodiode array*, fluorimetria, spettrometria di massa, spettrometria di massa-massa) [5, 10].

L'ultimo requisito è rappresentato dalla disponibilità di formulazioni farmaceutiche che permettano una regolazione "fine" della posologia di farmaco in base ai risultati del TDM. Gli scenari oggi a disposizione sono molto variegati. Abbiamo per alcuni farmaci diverse formulazioni (orali, iniettive, ecc.) e diverse posologie che permettono, quindi, di tradurre il risultato del TDM in un aggiustamento posologico individualizzato. Per contro, in commercio si trovano oggi sempre più frequentemente farmaci disponibili ad un singolo dosaggio con, di conseguenza, possibilità di aggiustamento

Figura 2 Il paziente 2, pur avendo concentrazioni *trough* quattro volte superiori al paziente 1, ha un'AUC ridotta del 50%. In casi come questi la semplice valutazione della concentrazione *trough* può portare a conclusioni errate.



posologico molto limitato e soprattutto grossolano; in questi casi, a fronte di un risultato del TDM che indichi un'esposizione inadeguata al farmaco, si può solo modificare la frequenza di somministrazione.

II TDM nelle malattie infettive

Il TDM è di estrema utilità nell'ottimizzazione delle terapie antibiotiche e antifungine, soprattutto se messo in correlazione con il dato microbiologico in vitro

La risposta di un paziente a un farmaco è la risultante dell'interazione tra le caratteristiche del paziente (funzionalità degli organi emuntori, concomitanti patologie, età, ecc.) e quelle del farmaco (proprietà chimico-fisiche, capacità di diffusione/penetrazione, ecc.). La gestione dei farmaci anti-infettivi è, però, più complessa perché richiede la considerazione di un fattore aggiuntivo: il patogeno. In altre parole, la stessa concentrazione di farmaco può risultare efficace o sub-terapeutica a seconda del risultato del test microbiologico di sensibilità *in vitro* del patogeno a quel dato farmaco (rappresentato dalla minima concentrazione inibente il patogeno, MIC). Più nello specifico, l'uso ottimale di antibiotici e antifungini non può prescindere dalla conoscenza delle seguenti proprietà farmacocinetiche/farmacodinamiche (PK/PD):

- a) rapporto C_{max}/MIC per i farmaci concentrazione-dipendenti;
- b) tempo in cui le concentrazioni sono maggiori della MIC ($T > MIC$) per i farmaci tempo-dipendenti;
- c) rapporto AUC/MIC per i farmaci con indice PK/PD di tipo concentrazione-dipendente con attività tempo-dipendente (detti anche AUC/MIC-dipendenti) [8].

Nel primo caso il TDM si baserà sulla valutazione della C_{max} , nel secondo sulla valutazione della concentrazione di valle mentre, nel terzo caso, su strategie di campionamento limitato che permettano la predizione dell'AUC.

I principali target PK/PD per antibiotici e antifungini sono indicati in **Tabella 2**. È stato dimostrato che il raggiungimento di tali target si associa ad un miglioramento significativo nella risposta dei pazienti alle terapie antibiotiche e antifungine, soprattutto nelle condizioni cliniche più difficili (pazienti in terapia intensiva o sottoposti a procedure dialitiche invasive).

II TDM dei farmaci antiretrovirali

Il TDM è stato uno strumento fondamentale per migliorare la tollerabilità delle prime terapie antiretrovirali altamente efficaci. Oggi è utilizzato prevalentemente per la gestione delle potenziali interazioni farmacologiche.

La gestione della terapia farmacologica nel paziente HIV-positivo è una procedura complessa: esiste, infatti, una latenza tra l'inizio della terapia e la comparsa di risposte terapeutiche o tossiche a cui si somma spesso un'incompleta conoscenza della farmacocinetica dei farmaci antiretrovirali nelle popolazioni di pazienti cosiddette "atipiche". Inoltre, il paziente HIV-positivo viene trattato con diverse combinazioni di farmaci, sia per il controllo della patologia di base sia per la gestione di comorbidità secondarie, che lo espongono al rischio di interazioni farmacologiche talvolta non prevedibili [11]. La presenza di queste condizioni fa sì che la risposta del paziente alla terapia possa non essere sempre ottimale, sia in termini di efficacia sia di tossicità e ha rappresentato, soprattutto nei primi anni dopo l'introduzione della terapia antiretrovirale altamente efficace (*highly active antiretroviral therapy*, HAART), un forte razionale per l'utilizzo del TDM nei pazienti HIV-positivi.

In **Tabella 3** sono indicati i valori di riferimento relativi alle concentrazioni terapeutiche di alcuni farmaci antiretrovirali utilizzati nel nostro centro. Dalla tabella si possono trarre alcune osservazioni:

- 1) per alcuni antiretrovirali non esistono finestre terapeutiche in quanto non ci sono studi che abbiano dimostrato correlazioni tra le concentrazioni di farmaco e l'*outcome* clinico;
- 2) per alcuni antiretrovirali sono state identificate solo delle concentrazioni minime da raggiungere, spesso derivate da dati sperimentali *in vitro* del farmaco (come i valori di IC_{50} o IC_{90} , ossia le concentrazioni di farmaco necessarie per inibire il 50% o il 90% del virus);
- 3) per alcuni antiretrovirali sono state identificate delle concentrazioni massime da non superare per limitare la comparsa di effetti collaterali. Nelle prossime sezioni verranno discusse brevemente le evidenze disponibili in letteratura che hanno portato alla definizione di tali valori soglia per le diverse classi di antiretrovirali.

Tabella 3 Intervalli terapeutici utilizzati nel nostro laboratorio per ottimizzare la risposta terapeutica e limitare l'insorgenza di tossicità dei farmaci antiretrovirali.

Farmaco	Tempo di campionamento	Intervallo terapeutico
<i>Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa</i>		
Tenofovir	Prelievo basale (trough)	40-180 ng/mL
<i>Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa</i>		
Efavirenz	Prelievo a 12-14 ore	1000-4000 ng/mL
Etravirina	Prelievo basale (trough)	>300 ng/mL
Nevirapina	Prelievo basale (trough)	3000-6000 ng/mL
Rilpivirina	Prelievo basale (trough)	>20 ng/mL
<i>Inibitori della proteasi</i>		
Amprenavir	Prelievo basale (trough)	>400 ng/mL
Atazanavir	Prelievo basale (trough)	150-800 ng/mL
Darunavir	Prelievo basale (trough)	>550 ng/mL
Indinavir	Prelievo basale (trough)	150-550 ng/mL
Lopinavir	Prelievo basale (trough)	1000-7000 ng/mL
Saquinavir	Prelievo basale (trough)	100-250 ng/mL
Tipranavir	Prelievo basale (trough)	>20500 ng/mL
<i>Inibitori dell'integrasi</i>		
Dolutegravir	Prelievo basale (trough)	>64 ng/mL
Elvitegravir	Prelievo basale (trough)	>45 ng/mL
Raltegravir	Prelievo basale (trough)*	>40 ng/mL
<i>Inibitori dell'ingresso</i>		
Maraviroc	Prelievo basale (trough)	>50 ng/mL

*considerare la valutazione dell'AUC con strategie di campionamento limitato vista la scarsa predittività delle concentrazioni trough.

TDM degli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI): in generale il TDM per gli NRTI ha avuto applicazioni molto limitate nella pratica clinica [11]. Questo perché i farmaci appartenenti a questa classe per essere attivi devono essere polifosforilati a livello intracellulare; le concentrazioni sistemiche delle forme non attive sono, quindi, scarsamente predittive di efficacia clinica e la misura delle concentrazioni intracellulari di NRTI polifosforilati non è mai stata considerata una procedura diagnostica utilizzabile nella pratica clinica quotidiana.

Un'eccezione è rappresentata dal ruolo del TDM nella misurazione delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir come marcatore precoce di tossicità nei pazienti trattati con tenofovir disoproxil fumarato (TDF). Oggi è, infatti, noto che le donne HIV-positive di basso peso, trattate con la dose standard di 300 mg/die di TDF, presentano spesso concentrazioni plasmatiche elevate di tenofovir, con conseguente aumentato rischio di tossicità renale (meno evidenti sono, invece, i dati sulla possibile correlazione con la tossicità ossea) [12-16]. È stato, inoltre, dimostrato che l'utilizzo di posologie personalizzate di TDF in queste pazienti sulla base del dato del TDM può migliorare la tollerabilità alla terapia. Nella pratica clinica quotidiana la mancanza di formulazioni a dosi frazionati di TDF è stata risolta aumentando la frequenza di somministrazione del farmaco, mantenendo come target concentrazioni basali di tenofovir inferiori a 180 ng/mL. Questo valore soglia non è però applicabile per pazienti che assumono tenofovir alafenamide (TAF) in quanto questa nuova formulazione è caratterizzata da una migliore biodisponibilità intracellulare e da una ridotta esposizione sistemica e, di conseguenza, da concentrazioni plasmatiche di tenofovir significativamente inferiori rispetto a quelle misurabili con TDF [17]; ad oggi, non sono state identificate finestre terapeutiche per le concentrazioni plasmatiche di TAF.

TDM degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI): il lavoro più rilevante sul TDM degli NNRTI è stato pubblicato da Marzolini et al. nel 2001 [18]. In questo studio è stata documentata per la prima volta un'associazione tra la risposta terapeutica a efavirenz e le concentrazioni di farmaco: infatti, un fallimento virolo-

gico è stato osservato nel 50% dei pazienti con concentrazioni inferiori a 1000 ng/mL rispetto al 20% di fallimenti virologici in pazienti con concentrazioni di efavirenz più elevate. Lo stesso studio ha inoltre dimostrato che l'incidenza di eventi avversi di tipo neurologico era tre volte superiore nei pazienti con concentrazioni di efavirenz superiori a 4000 ng/mL rispetto a quanto osservato nei pazienti con concentrazioni comprese tra 1000-4000 ng/mL. Anche se con dati meno solidi, è stato proposto un valore soglia di 6000 ng/mL come *cut off* da non superare per limitare la comparsa di tossicità (soprattutto epatica) di nevirapina [11], mentre non sono al momento note soglie di tossicità per etravirina e rilpivirina.

TDM degli inibitori della proteasi (PI): i PI rappresentano sicuramente la classe di farmaci antiretrovirali dove vi è una maggior letteratura a supporto dell'utilizzo del TDM [11]. I primi dati pubblicati hanno descritto associazioni tra i parametri farmacocinetici di nelfinavir, indinavir e il decadimento della carica virale o la possibile comparsa di tossicità (soprattutto renale da indinavir) [19, 20]. Successivamente sono stati pubblicati dati che, per quanto di limitato potere statistico, hanno documentato associazioni significative anche tra le concentrazioni basali di lopinavir e la comparsa di dislipidemia [21]: attualmente si considera come *cut off* per la prevenzione della tossicità da lopinavir una concentrazione basale non superiore a 7000 ng/mL. Molto più solidi in tal senso sono, invece, i dati relativi all'associazione tra le concentrazioni basali di atazanavir e la comparsa di iperbilirubinemia; in particolare, sono state riportate relazioni pressoché lineari e altamente significative tra le concentrazioni di atazanavir e il grado di iperbilirubinemia [22]. Anche se preliminari, esistono anche evidenze che dimostrano come pazienti con concentrazioni basali di atazanavir superiori a 800 ng/mL abbiano un rischio maggiore di sviluppare dislipidemia ed episodi di nefrolitiasi [22] rispetto a pazienti con concentrazioni inferiori. L'aggiustamento posologico in pazienti sovraesposti ad atazanavir è facilitato dalla possibilità di scegliere tra diverse strategie disponibili (eliminazione del farmaco-potenziante ritonavir, utilizzo di ritonavir con dosi ridotte di atazanavir, variazioni nella frequenza di somministrazione giornaliera) che permettono una regolazione "fine" della dose ottimale di farmaco nel singolo paziente guidata dal TDM. Al momento non sono stati, invece, identificati *cut off* di tossicità per darunavir.

TDM degli inibitori dell'integrasi (INI): come già sopra discusso, l'applicazione del TDM per raltegravir è fortemente limitata dalla notevole variabilità intra-individuale nella farmacocinetica del farmaco. La variabilità intra-individuale nella farmacocinetica di elvitegravir e di dolutegravir è, invece, decisamente ridotta rispetto a raltegravir, rendendo quindi il TDM uno strumento utilizzabile nella pratica clinica per valutare l'esposizione a questi farmaci. Per elvitegravir è stato dimostrato che la fonte maggiore di variabilità è rappresentata dal cibo [23]; pertanto, i pazienti che assumono questo farmaco a stomaco vuoto sono spesso esposti a concentrazioni sub-terapeutiche, con aumentato rischio di fallimento virologico. Non sono al momento noti *cut off* di concentrazioni associate sviluppo di tossicità da elvitegravir. Per dolutegravir, la fonte più rilevante di variabilità farmacocinetica è rappresentata dalle terapie concomitanti; farmaci come rifampicina ed efavirenz riducono significativamente l'esposizione al farmaco, mentre la concomitante somministrazione con atazanavir determina aumenti rilevanti nella biodisponibilità di dolutegravir (atazanavir agisce da farmaco-potenziante inibendo l'attività della uridin-difosfato glucuronosil-transferasi, enzima di fase II che metabolizza dolutegravir) [24]. Un gruppo di ricercatori giapponesi ha recentemente dimostrato che pazienti con concentrazioni basali di dolutegravir superiori a 1340 ng/mL hanno un rischio maggiore di sviluppare tossicità neurologica (depressione, insonnia, ecc) rispetto a soggetti esposti a concentrazioni inferiori di farmaco [25]. Tale associazione non è stata, tuttavia, confermata in altre casistiche [17].

Conclusioni

La ricerca in campo farmacologico ha portato allo sviluppo di nuove molecole ed approcci terapeutici innovativi da utilizzare in pazienti sempre più difficili e complessi (trapiantati, neoplastici, anziani, in politerapia). Ne deriva una nuova consapevolezza

sulla gestione della terapia medica che deve essere particolarmente attenta e razionale e, soprattutto, adattata al singolo paziente. Fino ad oggi i farmaci sono stati prescritti utilizzando schemi impostati sulla scorta di informazioni derivate da studi eseguiti in volontari sani, in cui gli aggiustamenti posologici sono stati spesso attuati in modo empirico. Ciò è dipeso in parte dalla mancanza di laboratori in grado di supportare i medici dal punto di vista diagnostico ed interpretativo. Negli ultimi anni, però, sono stati istituiti diversi servizi di farmacologia clinica all'interno di strutture ospedaliere pubbliche operanti sul territorio italiano in grado di eseguire di routine il TDM per diversi farmaci.

Naturalmente il TDM ha, come tutte le metodologie, delle limitazioni importanti. La prima, più ovvia, è che richiede che il paziente sia già in terapia di mantenimento con il farmaco (non permette quindi, a differenza della farmacogenetica, di predire la risposta al farmaco prima di iniziare il trattamento); la seconda limitazione più rilevante è rappresentata dalla totale dipendenza del TDM dalla correttezza del tempo di campionamento del prelievo (se viene erroneamente campionato un prelievo corrispondente a C_{max} invece che una concentrazione di valle, le implicazioni dal punto di vista posologico diventano estremamente rilevanti); infine, il TDM è spesso di scarsa rilevanza per le nuove molecole, perché mancano dati a supporto dalla letteratura scientifica (banalmente non sono noti gli intervalli terapeutici).

È auspicabile che una maggiore diffusione del TDM nelle strutture ospedaliere possa contribuire a migliorare tollerabilità ed efficacia delle terapie a disposizione, permettendo lo sviluppo di una reale medicina personalizzata direttamente al letto del paziente. In questo senso, strumenti fondamentali che dovrebbero sempre accompagnare il TDM sono i *dose-prediction software*, ossia sistemi informatici in grado di raccogliere i dati farmacocinetici, farmacodinamici e clinici di ogni paziente traducendoli in un aggiustamento posologico razionale [26, 27].

Bibliografia

- [1] Gross AS. Best practice in therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 52 (Suppl. 1): 5S–10S.
- [2] Llorente Fernández E, Parés L, Ajuria I et al. State of the art in therapeutic drug monitoring. *Clin Chem Lab Med*. 2010; 48: 437-446.
- [3] Shenfield GM. Therapeutic drug monitoring beyond 2000. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 52 (Suppl. 1): 3S–4S.
- [4] Ting LS, Villeneuve E, Ensom MH. Beyond cyclosporine: a systematic review of limited sampling strategies for other immunosuppressants. *Ther Drug Monit*. 2006; 28: 419–430.
- [5] Warner A. Setting standards of practice in therapeutic drug monitoring and clinical toxicology: A North American view. *Ther Drug Monit*. 2000; 22: 93–97.
- [6] Oellerich M, Armstrong VW. The role of therapeutic drug monitoring in individualizing immunosuppressive drug therapy: recent developments. *Ther Drug Monit*. 2006; 28: 720–725.
- [7] Eadie MJ. Therapeutic drug monitoring-antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 52 (Suppl. 1): 11S–20S.
- [8] Cattaneo D, Corona A, De Rosa FG, et al. The management of anti-infective agents in intensive care units: the potential role of a 'fast' pharmacology. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020 [epub ahead of print].
- [9] Cattaneo D, Gervasoni C, Meraviglia P, et al. Inter- and intra-patient variability of raltegravir pharmacokinetics in HIV-1-infected subjects. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67: 460–464.
- [10] Zhang Y, Zhang R. Recent advances in analytical methods for the therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs. *Drug Test Anal*. 2018; 10: 81–94.
- [11] Punyawudho B, Singkham N, Thammajaruk N, et al. Therapeutic drug monitoring of antiretroviral drugs in HIV-infected patients. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016; 9: 1583-1595.
- [12] Bregigeeon S, Solas C, Faucher O, et al. Impact of tenofovir dose adjustment on both estimated glomerular filtration rate and tenofovir trough concentration. *Antivir Ther*. 2017; 22: 529–533.
- [13] Gervasoni C, Meraviglia P, Landonio S, et al. Low body weight in females is a risk factor for increased tenofovir exposure and drug-related adverse events. *PLoS One*. 2013; 8: e80242.
- [14] Rodríguez-Nóvoa S, Labarga P, D'Avolio A, et al. Impairment in kidney tubular function in patients receiving tenofovir is associated with higher tenofovir plasma concentrations. *AIDS*. 2010; 24: 1064–1066.
- [15] Baxi SM, Scherzer R, Greenblatt RM, et al. Higher tenofovir exposure is associated with longitudinal declines in kidney function in women living with HIV. *AIDS*. 2016; 30: 609–618.
- [16] Baxi SM, Greenblatt RM, Bacchetti P, et al. Common clinical conditions - age, low BMI, ritonavir use, mild renal impairment - affect tenofovir pharmacokinetics in a large cohort of HIV-infected women. *AIDS* 2014; 28: 59-66.
- [17] Ray AS, Fordyce MW, Hitchcock MJ. Tenofovir alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of Human Immunodeficiency Virus. *Antiviral Res*. 2016; 125: 63–70.
- [18] Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2001; 15: 71–75.
- [19] Solas C, Basso S, Poizot-Martin I, et al. High indinavir C_{min} is associated with higher toxicity in patients on indinavir-ritonavir 800/100 mg twice-daily regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 29: 374–377.
- [20] Boyd MA, Siangphoe U, Ruxrungtham K, et al. The use of pharmacokinetically guided indinavir dose reductions in the management of indinavir-associated renal toxicity. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 57: 1161–1167.

-
- [21] González de Requena D, Blanco F, Garcia-Benayas T, et al. Correlation between lopinavir plasma levels and lipid abnormalities in patients taking lopinavir/ritonavir. *AIDS Patient Care STDS*. 2003; 17: 443–445.
 - [22] Gervasoni C, Meraviglia P, Minisci D, et al. Metabolic and kidney disorders correlate with high atazanavir concentrations in HIV-infected patients: is it time to revise atazanavir dosages? *PLoS One*. 2015; 10: e0123670.
 - [23] Cattaneo D, Baldelli S, Minisci D, et al. When food can make the difference: The case of elvitegravir-based co-formulation. *Int J Pharm*. 2016; 512: 301–304.
 - [24] Cattaneo D, Minisci D, Cozzi V, et al. Dolutegravir plasma concentrations according to companion antiretroviral drug: unwanted drug interaction or desirable boosting effect? *Antivir Ther*. 2017; 22: 353–356.
 - [25] Hiroki Yagura H, Watanabe D, et al T. Effect of dolutegravir plasma concentration on central nervous system side effects. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2017 (CROI 2017), Seattle, February 13–16, 2017, abs.426.
 - [26] Baysari M, Chan J, Carland J, et al. Usability of reports generated by a computerised dose prediction software. *Stud Health Technol Inform*. 2018; 252: 27–32.
 - [27] Chaudhri K, Stocker SL, Williams KM, et al. Voriconazole: an audit of hospital-based dosing and monitoring and evaluation of the predictive performance of a dose-prediction software package. *J Antimicrob Chemother*. 2020 [Epub ahead of print].