

# From drug level to personalized dosing and treatment

Dr. Nynke Jager, hospital pharmacist-clinical pharmacologist  
KKG Division

---

**Radboudumc**

---

# Short introduction – Nynke Jager

Hospital Pharmacist – Clinical Pharmacologist

Focus on antimicrobial treatment and laboratory/TDM

Board member KKGTT, coordinator QA scheme antibiotic  
drugs

---

Kwaliteitsbewaking Klinische Geneesmiddelanalyse en Toxicologie  
= Quality Assessment of Clinical Drug Concentration Analysis and  
Toxicology

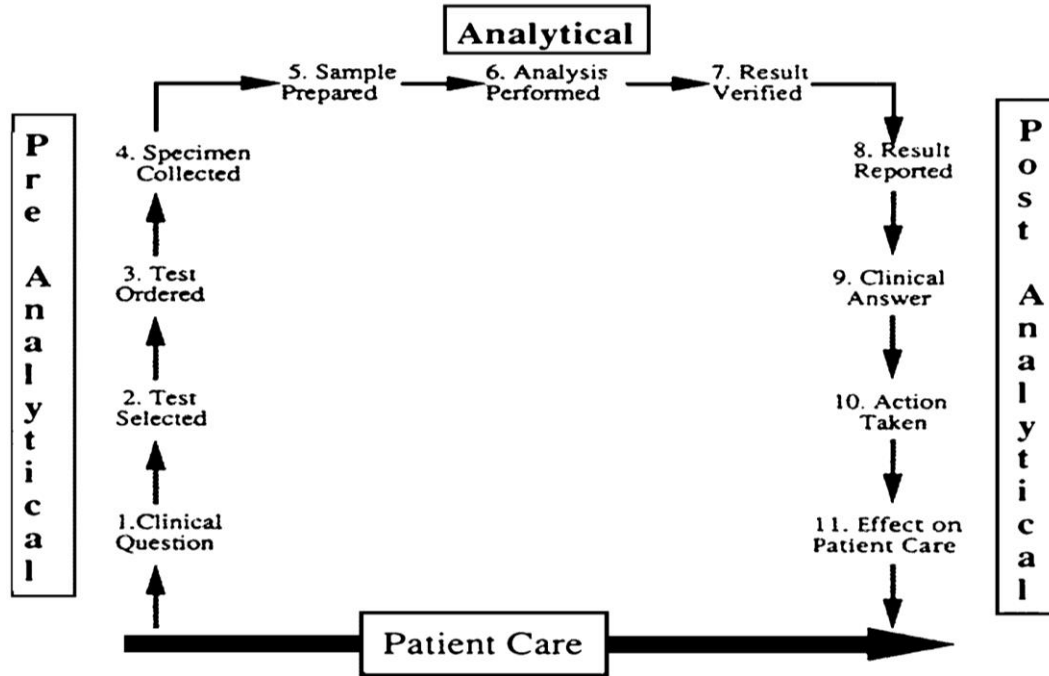
**Radboudumc**



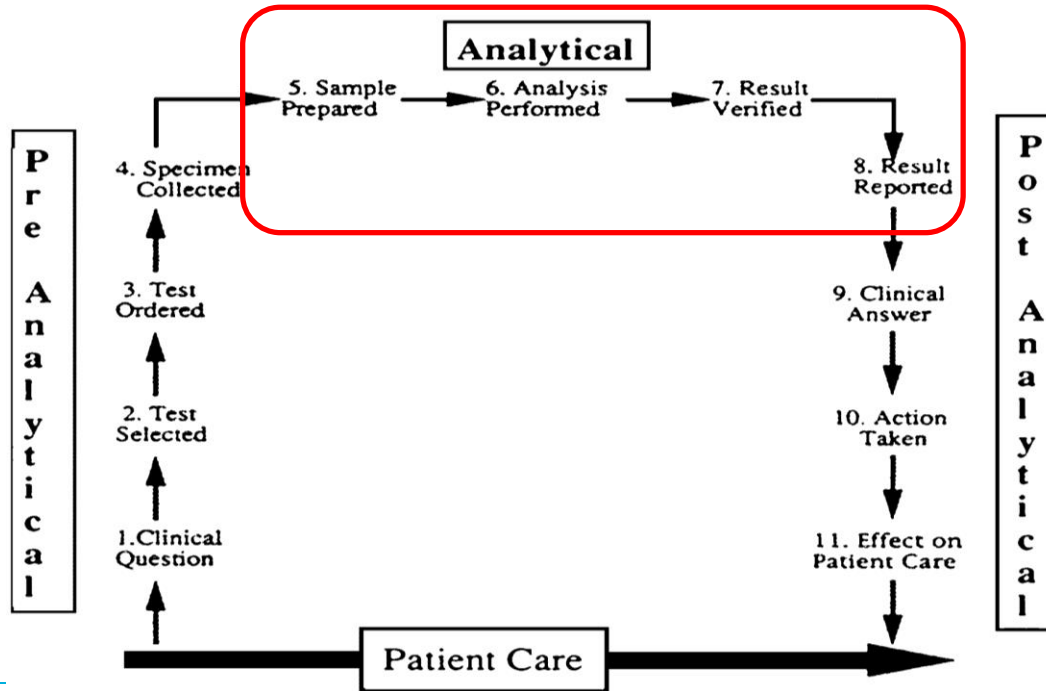
## Disclosure

- The speaker has a financial relationship with Pfizer (consultancy)

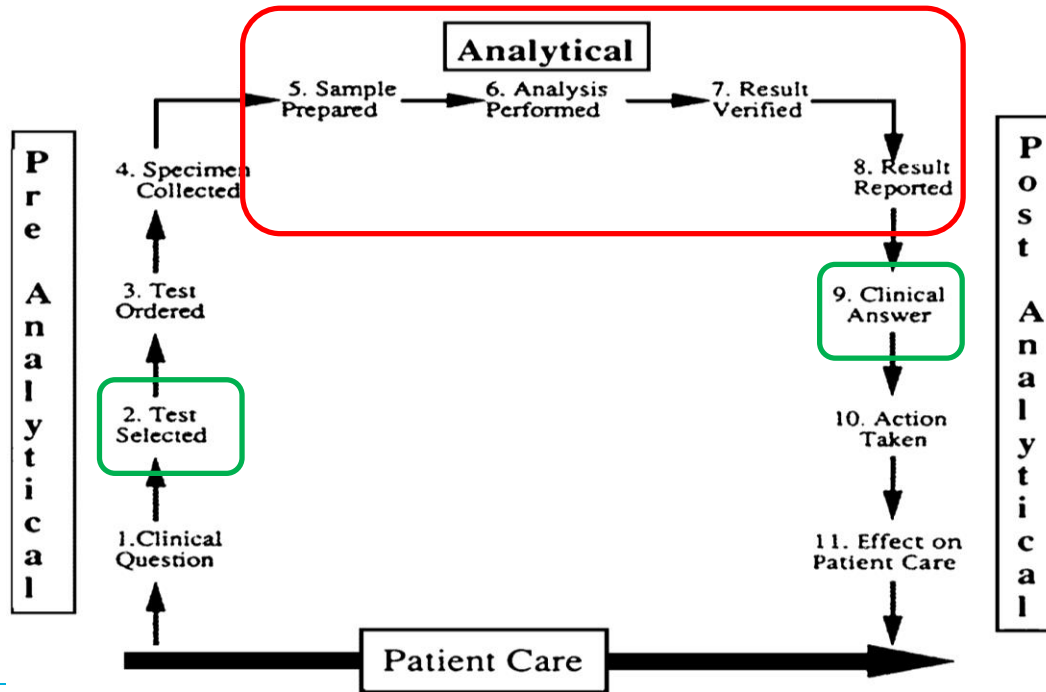
# Total testing process



# Traditional proficiency testing



# From drug level to personalized dosing

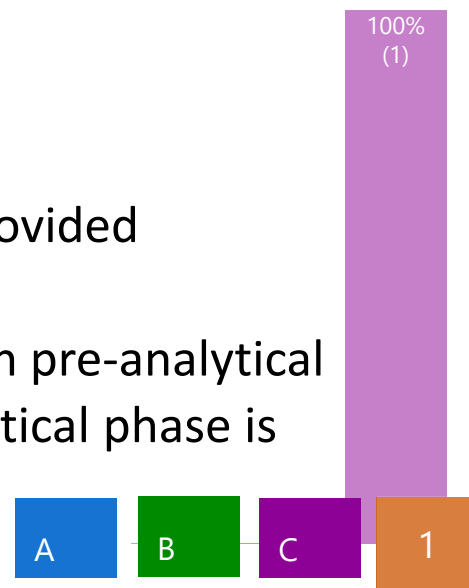


---

# Participoll - SKML (section) organisation

Do you provide a clinical case with the analytical sample?

- A. No, only the analytical phase is covered
- B. Yes, a clinical case (post-analytical phase) is provided
- C. Yes, a clinical case requiring an answer for both pre-analytical (what analysis should be done) and post-analytical phase is provided



---

# Aim KKGTT/SKML

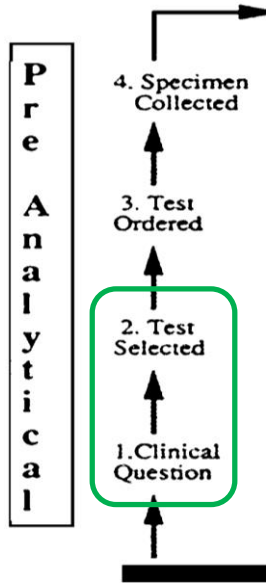
Provide a tool for quality improvement in the analysis and interpretation of drug concentrations: Laboratories/hospitals can assess the performance of their TDM process and identify where the process needs to be improved.

SKML and KKGTT stand for uniform **interpretation** of medical laboratory diagnostics.



---

# Pre-analytical phase



Can the clinical question be answered by measuring the drug concentration?

---

---

# Therapeutic drug monitoring

Individualize dosing regimens based on measured drug concentrations, to optimize exposure

# Participipoll – What are prerequisites for useful TDM?

- A. Drug effect can be easily monitored, for example blood pressure
- B. Treatment will be stopped within a few days
- C. There is a wide interpatient variability in exposure
- D. There is a defined relation between exposure and effect
- E. A and B
- F. C and D
- G. A, B, C and D



Radboudumc

---

## Participoll - answer

- A. Drug effect can be easily monitored, for example blood pressure
  - B. Treatment will be stopped within a few days
  - C. There is a wide interpatient variability in exposure
  - D. There is a defined relation between exposure and effect
-

---

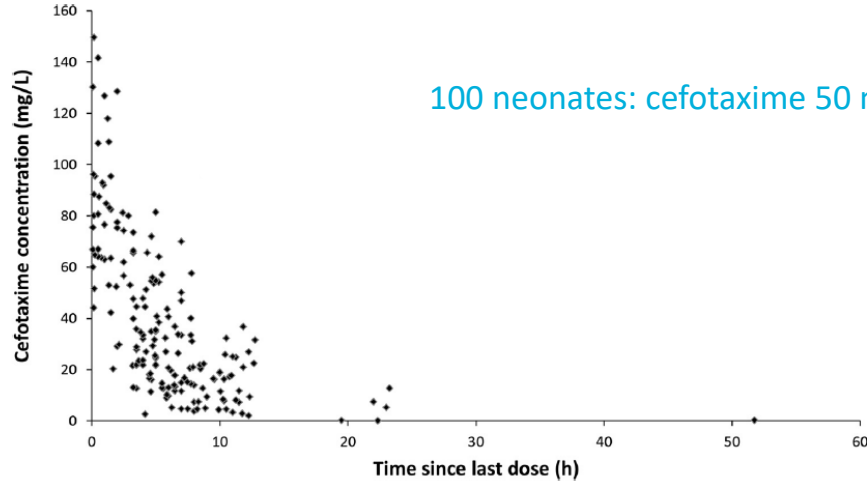
# Interpatient variability



---

# Variability in exposure

Cefotaxime Dosing Optimization in Neonates

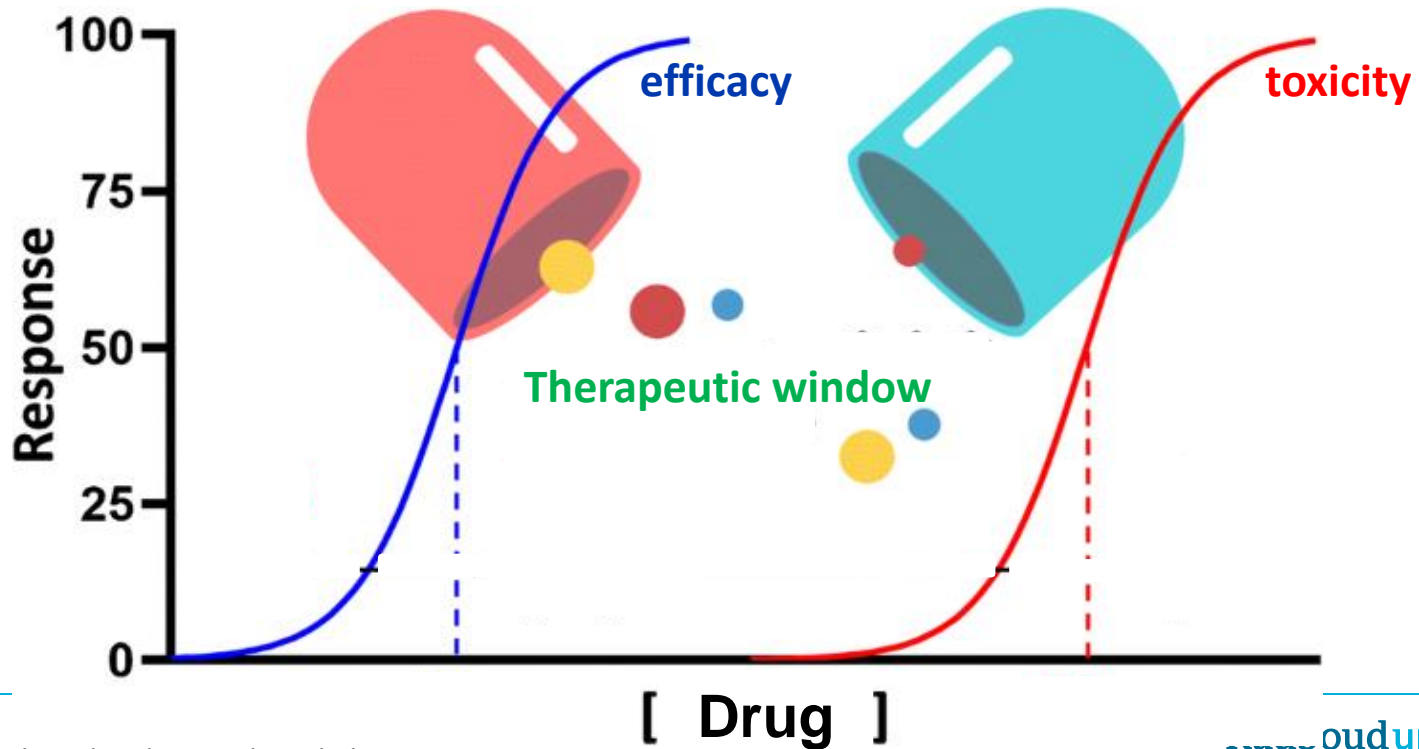


Licensed dosing regimens are for populations, not individuals

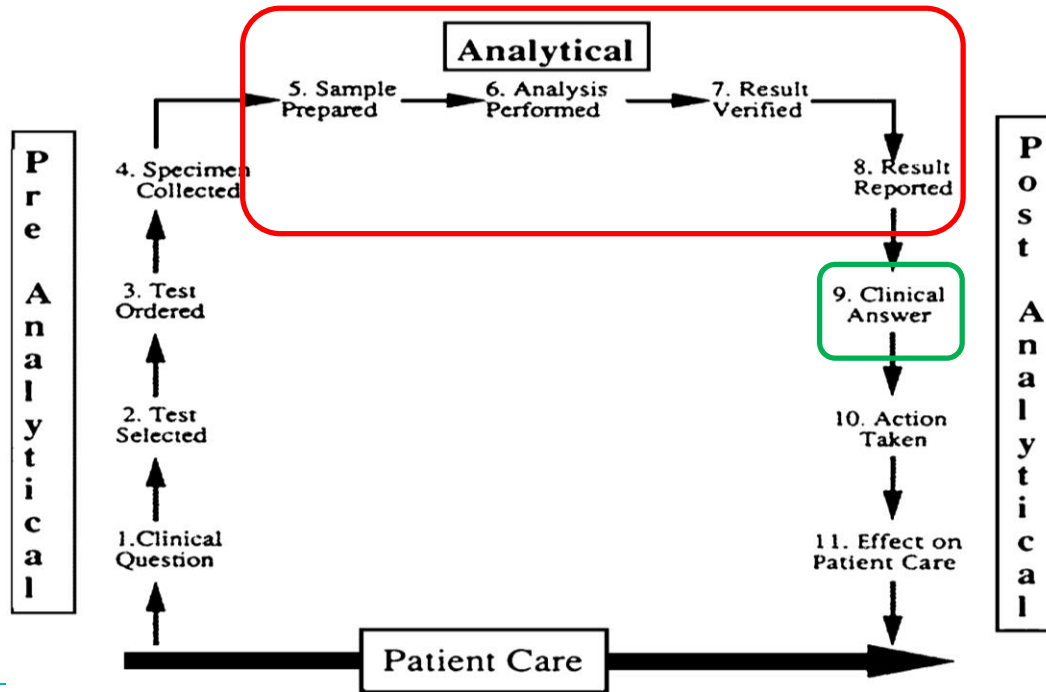
---

Radboudumc

# Therapeutic window (relation exposure –effect)

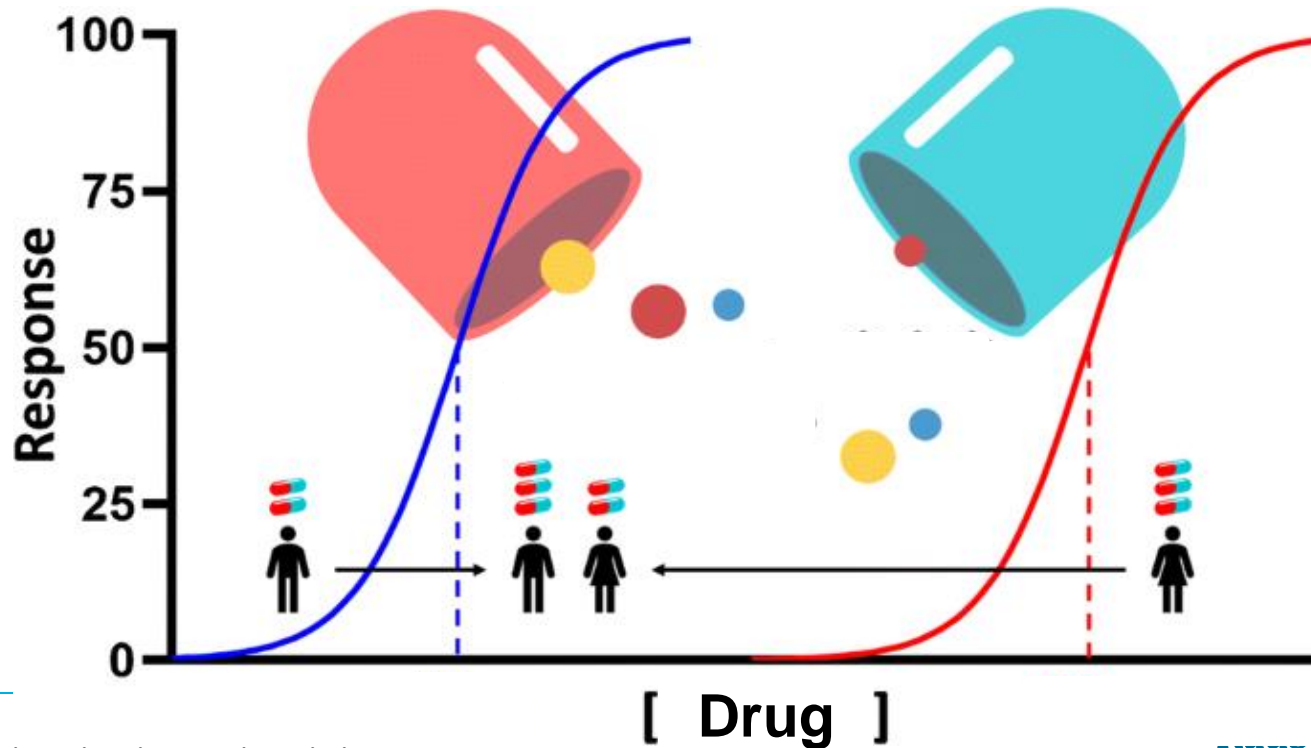


# From drug level to personalized dosing





# Therapeutic drug monitoring



---

# Proficiency testing in practice - KKGTT

- Half of the samples is accompanied by a clinical case
- 
- TDM and toxicology
- 
- Developed by an expert in the field ('vakinhoudelijk deskundige')
- 
- Sent to all participating laboratories
- 
- Participants receive a score (0, 1 or 2 points), and the explanation of the case by the expert in the field.

# Toxicology

Pre-analytical phase:

which test(s) will you perform?

## ANAMNESE

U wordt om 22uur gebeld door de dienstdoende chirurg. Er zijn zojuist 52 bolletjes met onbekende stof (niet allemaal intact) chirurgisch uit het maagdarkanaal van een patiënt verwijderd. Graag toxicologisch onderzoek.

## Achtergrond:

De 28 jarige toerist werd s 'ochtends om 06:00 uur door de ambulance naar de SEH gebracht na een tonisch-clonisch insult op straat. Anamnesticus zou hij die avond op een feestje XTC hebben gebruikt. Thuismedicatie: Elvanse 1dd70mg

Op de SEH werd een beeld gezien van opwindingsdelier met toenemende onrust, tachycardie, hypertensie, en een milde hyperthermie waarvoor diazepam met onvoldoende effect. Toxscreen in urine was positief op AMP, METH, BENZ. Patiënt is overgeplaatst naar een prikkelarme kamer.

Om 18:30 werd door de verpleging asystolie geconstateerd bij IHCA waarna er succesvol is gereanimeerd. Op de röntgenfoto's waren bolletjes in het maagdarkanaal zichtbaar waarna met spoed is overgegaan tot chirurgische interventie.

Graag toxicologisch onderzoek en uw advies voor behandeling.

Component	Identiteit		Kwantiteit		
	+/-	code	waarde	eenheid	code
1.					
2.					
3.					
4. Analytical phase:					
5. Results					
6.					
7.					

## CODE

1 = AAS/AES    2 = EMIT    3 = FPIA    4 = GC    5 = GC/MS  
6 = HPLC    7 = KIMS    8 = LC/MS(/MS)    9 = SPECTR    10 = .....



Stichting Kwaliteitsbewaking  
Medische Laboratoriumdiagnostiek

KKGT

MCAO

## Invulformulier Toxicologie

1. Intoxicatie?

- ja  
 nee

2. Patient kan:

- naar huis  
 niet naar huis maar moet worden geobserveerd op de SEH  
 niet naar huis maar moet direct naar de IC  
 niet naar huis maar moet de nacht blijven op de afdeling

3. Interventies (meerdere opties mogelijk):

- maagspoelen  
 braken  
 eenmalig kool  
 herhaald kool/laxans  
 antidotum  
 hemodialyse of andere extracorporale eliminatie  
 geforceerde diurese  
 specifieke behandeling: ..... (max. 2 opties)

4. Beducht zijn op de volgende complicaties (meerdere opties mogelijk):

- convulsies  
 leverfalen  
 nierfalen  
 rhabdomyolyse  
 extrapiramidale stoornis  
 QT-tijd verlenging  
 overige: ..... (max. 2 ernstige symptomen)

5. Nieuwe spiegels:

- ja  
 nee

Aanvullend advies (max. 20 woorden)

Post-analytical phase:  
Clinical advice

# Clinical cases – example TDM

Post analytical phase;  
from drug level to  
personalized dosing

Monster :	A Humaan serum			
Patiënt :	In uw ziekenhuis is een neonat (jongen) van 2,5kg en 48cm, na een zwangerschap van 38 weken geboren op 16 februari 2022, opgenomen in verband met een mogelijke luchtweg infectie. Hij wordt behandeld met de combinatie amoxicilline – amikacine. De serum creatinine concentratie bedraagt 100 micromol/L. De amikacine is op 17 februari 2022 om 13 uur gestart in een dosering van 15 mg/kg, in principe 1x per dag te geven. Direct na de eerste gift zijn 2 bloedmonsters afgenomen, monster 2022.1A om 15 uur en monster 2022.1B de volgende dag om 10 uur. Wat is uw advies voor het vervolg?			
Uitslagen	Eenheid	Doelwaarden	Uw uitslagen	
Gentamicine	mg/L	17,80 <sup>R</sup>	18.19	
Tobramycine	mg/L	28,80 <sup>R</sup>	27.5	
Vancomycine	mg/L	25,14 <sup>R</sup>	24.76	
Amikacine	mg/L	19,82 <sup>R</sup>	19.7	
Methotrexaat	umol/L	494 <sup>R</sup>	396.5	
R = Referentiewaarde				
Conclusievragen	Expert conclusie	Uw conclusie	Score	
Wat is uw advies voor het vervolg van Casus A?  A) 37,5 mg eenmaal per 36 uur B) 37,5 mg eenmaal per 24 uur C) 75 mg eenmaal per 24 uur D) 30 mg eenmaal per 24 uur	B)	D)	<input checked="" type="checkbox"/>	
Totaal				1

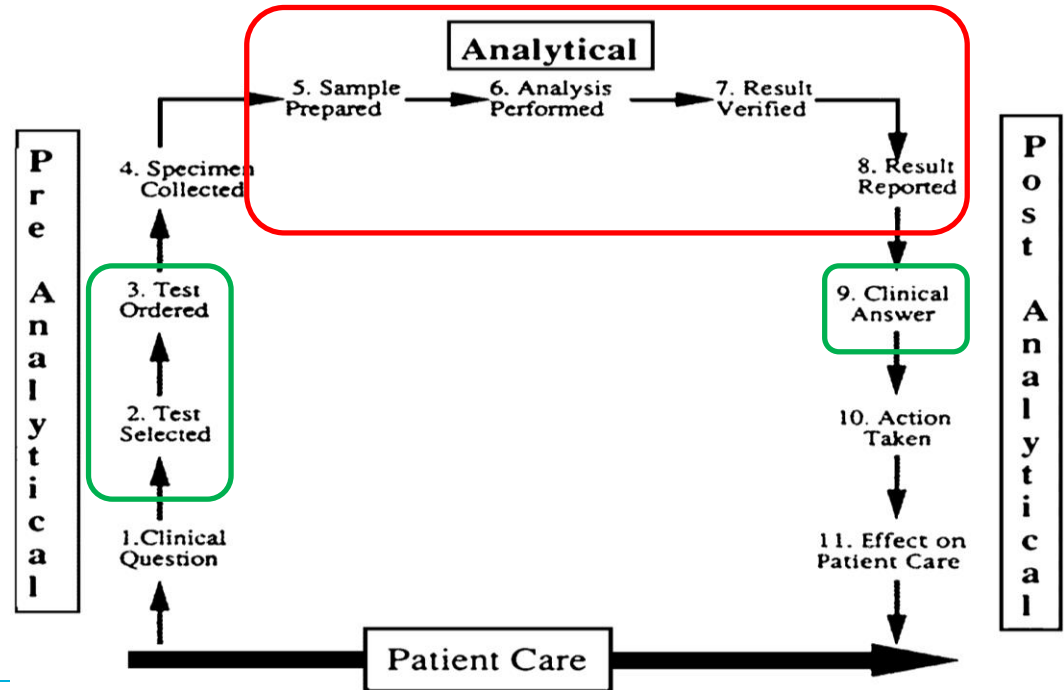
---

# Opportunities for participants

- Assess capability of clinicians to correctly interpret a measured concentration (i.e. performance of the process)
  - Additional training necessary?
  - Local protocols up to date?
- Discuss clinical cases within team of clinicians: learn from each other
- Important part of the training for hospital pharmacists (and other clinicians?)

# Opportunities for SKML

Increase the impact of the proficiency testing by including pre- and post analytical processes



---

# Take home message

- Accurate measurement of concentrations is only a small part of the total testing process
- Participants: Clinical cases accompanying test samples are of value for assessment of a larger part of the testing process, i.e. daily clinical practice
- SKML: Including clinical cases will improve the impact and usefulness of proficiency testing

---

# Questions?



---

# TDM - criteria

- The patient is on the best drug
- The pharmacological response is not directly measurable
- Wide interpatient variability in pharmacokinetics
- The drug has a narrow therapeutic window (related to variability)
- Relationship between drug concentration and pharmacological response
- The drug can be measured in the desired biological matrix
- The duration of therapy is long enough for the patient to benefit from TDM
- TDM results influence the decision-making process

Het doel van de KKG T (**K**waliteitsbewaking **K**linische **G**eneesmiddelanalyse en **T**oxicologie) is het bevorderen van de kwaliteit van de klinische geneesmiddelanalyse, de klinische toxicologie en de analyse van andere lichaamsvreemde stoffen in laboratoria, deel uitmakend van de gezondheidszorg. Tot deze gebieden worden ook gerekend de interpretatie van de analyseresultaten en de daaruit voortvloeiende klinische adviezen.

De KKG T tracht dit doel te bereiken door middel van het bereiden en versturen van monsters gespiket met geneesmiddel(len) die door de deelnemende laboratoria worden geanalyseerd en gerapporteerd. De resultaten worden statistisch geëvalueerd en gerapporteerd aan de deelnemende laboratoria. Daarnaast stelt de KKG T controlematerialen met bekende concentraties ter beschikking waarmee de eigen standaarden kunnen worden gecontroleerd.

### Rondzendingen

[Alcoholen/GHB](#)

[Anti-epileptica vrije concentratie](#)

[Antimicrobiële middelen](#)

[Antischimmel middelen](#)

[Antivirale middelen](#)

[Biologicals](#)

[Cardiaca](#)

[Geneesmiddelen afwisselend](#)

[Orale oncolytica](#)

[Psychofarmaca](#)

[Toxicologie](#)

[Anti-epileptica](#)

[Anti-HIV middelen](#)

[Antimicrobiële middelen 2](#)

[Antituberculose middelen](#)

[Benzodiazepinen](#)

[Busulfan](#)

[Drugs of Abuse](#)

[Immunosuppressiva microsampling](#)

[Pijnstillers](#)

[Thiopurines](#)