



Dr. med. Michael Erren
Centrum für Laboratoriumsmedizin
– Zentrallaboratorium –
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1
D-48149 Münster
Tel.: 0251 83-47233
Fax: 0251 83-47229
lab-lehre.uni-muenster.de
erren@uni-muenster.de

Sommersemester 2012

- 1 -

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

- Bestimmung der Blutkonzentration von Medikamenten im Rahmen ihres therapeutischen Einsatzes
- Therapiesteuerung mittels TDM ist besser, als die Steuerung über die verabreichte Medikamentendosis, da die Beziehung zwischen der Blutkonzentration und der Wirkung eines Medikamentes eng ist, als die zwischen der verabreichten Arzneimitteldosis und der Wirkung
- Steuerung der Arzneimitteltherapie anhand von „Therapeutischen Bereichen“ in Analogie zu „Referenzbereichen“ in der sonstigen Laboratoriumsdiagnostik
- Ziele:
 - Gewünschte Wirkung möglichst schnell erreichen
 - Überdosierungen mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) oder toxischen Wirkungen (TW) vermeiden
 - Unterdosierungen vermeiden
 - Überprüfung Compliance
 - Erkennen von geänderter Pharmakokinetik

- 2 -

- Grobe Korrelation zwischen verabreichter Dosis und pharmakologischer Wirkung

- Bessere Korrelation mit Plasmaspiegel, da nicht beeinflusst durch folgende Faktoren:

- Compliance
- Dosierungszuverlässigkeit
- Absorption
- Verteilung
- Ausscheidung



- 3 -

Mögliche Ursachen für individuelle Differenzen in der Reaktion auf Medikamente

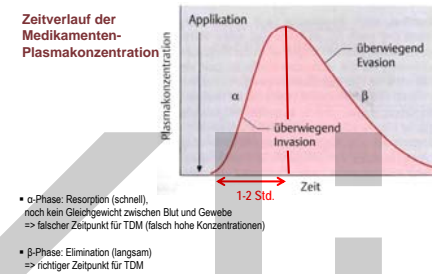
- Alter
 - Geschlecht
 - Ernährung (Milch, Graphefrucht), Nikotin- und Alkoholkonsum
 - Erkrankungen (Leber, Niere)
 - Komedikation
 - Ethnik
 - genetische Faktoren (Pharmakogenetik)**
- Gleiche Dosierungen können bei verschiedenen Patienten unterschiedliche Plasmaspiegel und somit auch unterschiedliche Wirkungen bzw. Nebenwirkungen/Toxizität hervorrufen

- 4 -

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

- Pharmakokinetik
 - Absorption, Verteilung und Elimination
- Pharmakodynamik
 - Wirkung
- Hinweis
 - Die meisten Medikamente vermitteln Ihre Wirkung über Geweberezeptoren, gemessen werden jedoch lediglich die Konzentrationen im Blut

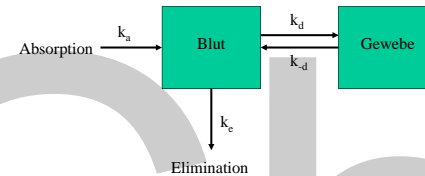
- 5 -



- α-Phase: Resorption (schnell), noch kein Gleichgewicht zwischen Blut und Gewebe => falscher Zeitpunkt für TDM (falsch hohe Konzentrationen)
- β-Phase: Elimination (langsam) => richtiger Zeitpunkt für TDM

- 6 -

Zweikompartiment Modell



- 7 -

Verteilungs (α) phase

- Nach Aufnahme eines Medikaments ins Blut, wird es in das Gewebe verteilt
- Ausmaß der Verteilung ins Gewebe abhängig von
 - Fettlöslichkeit
 - Proteinbindung
- Die Aufteilung eines Medikamentes zwischen Blut und Gewebe wird quantitativ beschrieben als das Verteilungsvolumen (V_d)

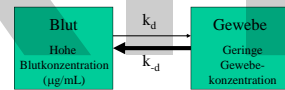
- 8 -

Verteilungsvolumen (V_d)

- Das Verteilungsvolumen (V_d) ist das fiktive Volumen eines Körpers, in das sich ein Arzneistoff verteilen müsste, um die beobachtete Konzentration im Blut im Gleichgewichtszustand zu erklären (Rechengröße, Einheit: Liter / kg).

- 9 -

Niedriges Verteilungsvolumen (hydrophile Substanzen)

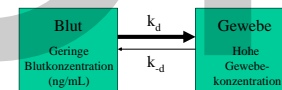


$k_d \ll k_{-d}$
 $V_d = \text{gering}$

falls $k_d = 0$, $V_d = 0.07 \text{ L/Kg}$ (untere Grenze)

- 10 -

Hohes Verteilungsvolumen (lipophile Substanzen)



$k_d \gg k_{-d}$
 $V_d = \text{hoch}$

Hoch lipophile Arzneimittel, V_d kann $\geq 100 \text{ Liter / kg}$

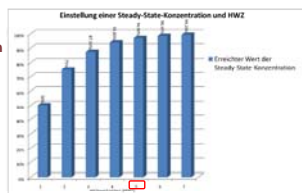
- 11 -

Interpretation des Verteilungsvolumens (V_d)

- Niedriges V_d : Arzneimittel befinden sich vorwiegend im Plasma, da sie
 - Stark wasserlöslich sind (Plasmakonzentration > Gewebe), oder
 - Stark proteingebunden sind (verhindert freie Diffusion ins Gewebe)
- Hohes V_d : Arzneimittel befinden sich vorwiegend im Gewebe und die **Blutspiegel reflektieren nur schlecht die Körperbelastung**

- 12 -

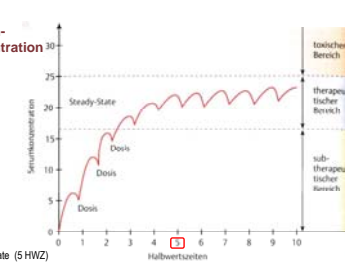
Zeitverlauf der Medikamenten-Plasmakonzentration



- Konstante Dosierung: 5 HWZ => steady state (ca. 97% Akkumulation)

- 13 -

Zeitverlauf der Medikamenten-Plasmakonzentration

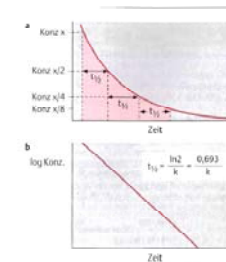


TDM: erst im steady-state (5 HWZ)
→ nach Abschluss der letzten Verteilungsphase (häufig 1-2 Std., teilweise 10 Std.)

- 14 -

Elimination

- Einkompartiment-Modell (wasserlöslich):
 - Kinetik 1. Ordnung: nach 5 HWZ ist ca. 97% eliminiert
 - Kinetik 0. Ordnung:
 - Ethanol: Abbau durch Leber begrenzt
 - Phenylin: Eliminationshalbwertszeit verlängert sich deutlich mit steigender Dosis
- Mehrkompartment-Modell (fettlöslich):
 - Thiopental: Diffusion ins ZNS, dann Diffusion ins Gewebe geringer Affinität (Rückverteilungsphase), Klinik: zunächst Pat. schnell wach, bei erneuter (siehe deutliche Verlängerung der Rückverteilungsphase und tiefe Narkose



- 15 -

Pharmakodynamik

- Bestimmt durch Dosis bzw. Plasmakonzentration (Resultat der Pharmakokinetik) und Ansprechbarkeit des Zielgewebes (Rezeptorverhalten)
- Auslösung physiologischer Vorgänge (Agonisten) oder Hemmung (Antagonisten)
- keine eigenständige Wirkung, sondern Modulation körpereigener Funktionen
Ausnahmen: z.B. Inhalationsnarkotika, salinische Abführmittel
- Teilweise unterschiedliche Wirkungen: z.B. Aspirin: analgetisch und Thrombozytenaggregationshemmung (konzentrationsabhängig)
- Cave: Toleranzentwicklung verursacht durch Rezeptorunempfindlichkeit
- Wirkungsstärke: abhängig von Dosis bzw. Plasmakonzentration, „Alles-oder-Nichts-Reaktion“ (NW), häufig linear, noch häufiger nicht linear
- Korrelation mit Plasmakonzentration besser als mit Dosis (Compliance, Dosierungszuverlässigkeit, Absorption und Verteilung)



Abb. 21.5 Zusammenhang von Plasmakonzentration Wirkungsstärke.

- 16 -

Pharmakodynamik

Sicherheit der Arzneimittelanwendung (Therapeutische Breite)

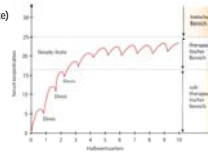
- Abstand therapeutischer Dosisbereich von Bereich mit Nebenwirkung / toxischer Wirkung
- Tagesdosis auf mehrere Einzeldosen verteilen

Kombinationswirkung von Arzneistoffen

- Stoffkombinationen beachtlich/ unbeachtlich
- Synergismus: additiv, überadditiv
- Rationale: Addition der Wirkungen, Reduktion der Nebenwirkungen

Pharmakodynamische Messungen (biologische Antwort auf Arzneistoff)

- CsA: Inosinmonophosphat-Dehydrogenase
- Azathioprin (Imurek): Thiopurin-Methyltransferase-Aktivität



- 17 -

Arzneimittel	Therapeutischer Bereich	Toxischer Bereich	Faktor
Neuroleptikum	100 - 300 µg/l (217 - 674 nmol/l)	> 300 µg/l (> 1000 nmol/l)	3,0
Antiepileptikum	50 - 100 µg/l (100 - 111 nmol/l)	> 100 µg/l (> 1000 nmol/l)	1,0
Neuroleptikum	50 - 250 µg/l (100 - 500 nmol/l)	> 500 µg/l (> 1000 nmol/l)	1,8
Phenobarbital	2,5 - 25 µg/l (17 - 166 nmol/l)	100 - 300 µg/l (993 - 1000 nmol/l)	4,0
Phenobarbital	15 - 40 µg/l (85 - 172 nmol/l)	> 80 µg/l (> 200 nmol/l)	4,3
Phenobarbital	10 - 20 µg/l (60 - 75 nmol/l)	> 20 µg/l (> 75 nmol/l)	1,8
Phenobarbital	5 - 12 µg/l (21 - 75 nmol/l)	> 15 µg/l (> 60 nmol/l)	4,5
Sulfat	150 - 300 µg/l (1,1 - 2,2 nmol/l)	> 400 µg/l (> 2,8 nmol/l)	1,4
Sulfat	4 - 12 µg/l (0,4 - 1,0 nmol/l)	(10-fach ansteigend)	1,0
Sulfat	12 - 20 µg/l (1,2 - 2,0 nmol/l)	(10-fach ansteigend)	1,0
Sulfat	10 - 15 µg/l (1,2 - 18,6 nmol/l)		1,24
Sulfat	5 - 10 µg/l (0,2 - 12,6 nmol/l)		
Thiopurin	0 - 20 µg/l (0 - 111 nmol/l)	> 20 µg/l (> 111 nmol/l)	5,0
Thiopurin	5 - 10 µg/l (5 - 111 nmol/l)	> 20 µg/l (> 111 nmol/l)	2,14
Vitamin	50 - 100 µg/l (147 - 603 nmol/l)	> 200 µg/l (> 1386 nmol/l)	6,8
Vitamin	20 - 40 µg/l (14 - 28 nmol/l)	> 40 µg/l (> 28 nmol/l)	0,8
Vitamin	5 - 10 µg/l (3 - 7 nmol/l)	> 10 µg/l (> 7 nmol/l)	0,8

- 18 -

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM): Voraussetzung

- Arzneimittel, deren Dosierung **nicht am biologischen Effekt messbar** ist: Blutdruckmessung, Glucosespiegel, Gerinnungstests
- Konzentration im Plasma und Konzentration am Wirkort korrelieren
- Nicht durchführbar bei lipophilen Substanzen (hohes Verteilungsvolumen: > 10 Liter / kg)
- Nicht durchführbar bei Toleranzentwicklung oder Auftreten irreversibler Effekte
- Therapeutischer Bereich definierbar
- Grundvoraussetzung: verlässliche Analysemethoden

- 19 -

Therapeutisches Drug Monitoring: Indikationen

- Wirkung nicht messbar bei prophylaktischer Gabe: Antiepileptika, Theophyllin, Lithium, CsA
- Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite, bei denen eine Über-/Unterdosierung schwerwiegende Konsequenzen hat (Zytostatika, Aminoglycoside, Amiodaron)
- Nicht-lineare Kinetik (Phenytoin)
- Deutliche inter- und intraindividuelle Unterschieden in der Pharmakokinetik (Absorption, first-pass-Effekt, Proteinbindung, Metabolisierung, Ausscheidung)
- Anwendung lebensbedrohlicher Erkrankungen (z.B. Methotrexat, Antidot Tetradryphosphorsäure)
- Compliance Kontrolle
 - Medikament eingenommen?
 - Nur zum Arztbesuch (Metaboliten-Quotienten)?
 - Primidon: Phenobarbital - 1 : 3 bei Dauertherapie
 - Primidon : Phenobarbital - 1 : 1 bei Kurztherapie

- 20 -

Therapeutisches Drug Monitoring: Zeitpunkt der Probenahme

- Zeitpunkt abhängig von (i) klinischer Fragestellung und (ii) Pharmakokinetik
- Nicht während der Verteilungsphase (α-Phase) (i.v. Aminoglycoside: 30 Minuten, peroral Digoxin: 10 Stunden)
- Zur schnellen und optimalen Dosisfindung (selten): während der initialen Dosisintervalle (vor steady state, 1 HWZ)
- Zur Therapiekontrolle (häufig): im steady-state (> 5 HWZ), aber erst nach der Verteilungsphase (α-Phase)
- Minimale Plasmakonzentration (Talspiegel): ausreichende Konzentration für gesamte Dauer des Dosierungsintervalls
- Maximale Plasmakonzentration (Bergspiegel): Maß für toxische Gefährdung
- Antibiotika: Bergspiegel: Maß für maximale Hemmkonzentration (bakterizid), Talspiegel: Toxizität im Gewebe
- Zu beliebiger Zeit: bei längerer Halbwertszeit (z.B. Phenobarbital) bei Verlaufskontrolle zeitlichen Abstand zur letzten Einnahme jedoch gleich halten

- 21 -

Therapeutisches Drug Monitoring: Interpretation

- Grundvoraussetzung: Abnahme im steady-state (> 5 HWZ) + nach der Verteilungsphase (α-Phase), Zeitintervall nach Verabreichung der letzte Dosis und Blutentnahme muss bekannt sein
- Beurteilung anhand „Therapeutischer Bereiche“: bei unterschiedliche Zielsetzungen teilweise verschiedene Bereiche (z.B. Digoxin: Herzinsuffizienz niedrig, Vorhofflimmern hoch)
- Therapeutischer Bereich: nur grobe Rahmempfehlung, Jenseits der oberen Grenze gehäuftes Auftreten von toxischen Nebenwirkungen und kaum noch Zuwachs an Wirkung
- Starke interindividuelle Varianz: Wirkung teilweise schon im subtherapeutischen Bereich oder aber auch erst im potentiell toxischen Bereich (Toleranz), **maßgeblich immer klinisches Bild!!!**
- Cave: Ähnliche Symptomatik von Grundkrankheit und toxischen Nebenwirkungen
- Cave: selbst bei unauffälligen Plasmaspiegeln können am Wirkort relativ zu hohe Konzentrationen vorliegen (z.B. Digoxinempfindlichkeit erhöht bei Hypokaliämie, Hypercalciämie, Hypothyreose, myokardiale Ischämie)
- Unerwartet niedrige/hohe Konzentrationen: Grunderkrankung oder Pharmakogenetik (Phänotypisch: Testsubstanzen; Genotypisch: molekulare Diagnostik)

- 22 -

Therapeutisches Drug Monitoring: Dosisanpassung / -Vorbereitung

- individuelle Dosisanpassung: interindividuell erforderliche Dosen können sich um das 10-fache unterscheiden
- Einkompartiment-Modell (lineare Kinetik): Dreisatzmethode optimale Dosis = bisherige Dosis x Sollwert-Konzentration / Istwert-Konzentration
- Mehrkompartment-Modell: Komplexere Berechnungen bzw. pharmakokinetische Berechnungsprogramme. Eingabe und Validierung durch Experten
- Einpunktmethode: empirische Formel oder Nomogramm (z.B. nach Oelertich) zur schnellen Berechnung der Erhaltungsdosis

- 23 -

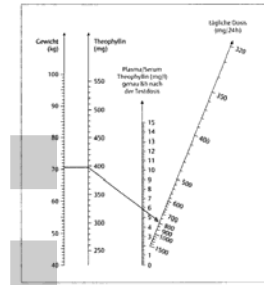


Abb. 21.7 Nomogramm für die Dosisfindung beim Theophyllin. In Abhängigkeit vom Körpergewicht des Patienten wird eine individuelle, lineare Theophyllindosis gegeben und 8 Stunden später die Plasmaspiegel gemessen. Die Dosis wird an der Dosisleistungskurve und der Konzentration des Patienten am besten durch Fortsetzung der Gerade auf der rechten Seite der empfohlenen Erhaltungsdosis abgelesen.

- 24 -

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM): erfasste Medikamente

Wichtig: Angabe von Applikationsart und Abnahmezeitintervall

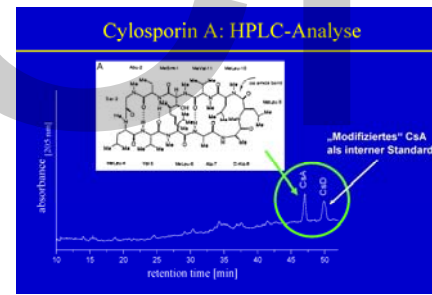
Arzneimittel	Appl. Art	Bestimmungsintervall	Bestimmungsintervall	Bestimmungsintervall	Bestimmungsintervall	Bestimmungsintervall	Bestimmungsintervall	Bestimmungsintervall	Bestimmungsintervall
Analgetika
Antiarhythmika
Antibiotika
Antidepressiva
Antiepileptika
Immunsuppressiva
Zytostatika

- 25 -

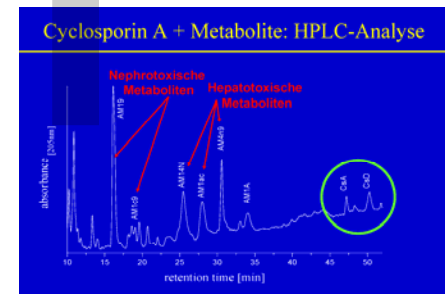
Bestimmungsmethoden

- Forderung: Messung empfindlich, richtig (Muttersubstanz) und präzise
- Metabolite dürfen Messung der Muttersubstanz nicht stören
- Sind Metabolite wirksam und / oder toxisch müssen sie separat erfasst werden
- Immunoassays:
 - polyklonal
 - monoklonal
- Chromatographie
 - HPLC
- Massenspektrometrie (Referenz)
 - LC-MS
 - GC-MS
 - LC-MS/MS
- Bedside-Tests

- 26 -



- 27 -



- 28 -

HPLC als „Referenzmethode“

Bestimmung von Cyclosporin A Muttersubstanz:

Immunoassay	Abweichung zur HPLC
mRIA (Inctar)	22-30%
EMIT (Syva-Behring)	8-31%
CEDIA (Roche Diagnostics)	21-34%
mFPIA-AxSym (Abbott)	32-47%
mFPIA-Tdx (Abbott)	30-55%

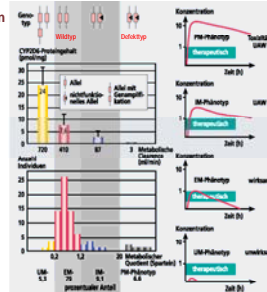
- 29 -

Drei Mechanismen verursachen die pharmakogenetischen Phänomene

- Arzneimittel-ab/umbauende Enzyme defekt (Poor Metabolizer). => (i) Kumulation oder (ii) keine Aktivierung von Prodrugs.
- Transportproteine defekt. => Resorption aus Darm und Übertritt in den Wirkort (z.B. Gehirn) verändert, Plasmakonzentration korreliert schlecht.
- Bindung an Zielstrukturen (Rezeptoren, Ionenkanäle, Enzyme) defekt. Bei gleicher Konzentration am Wirkort unzureichende/keine Effekte.

- 30 -

Cytochrom-P450-Enzym CYP2D6



- 31 -

Was ist Tamoxifen?

Tamoxifen gehört zur Standard-Therapie bei der Behandlung von **Cytopro-Restrukturierungen**. Der Wirkstoff wird als **pro-drug** bezeichnet, das erst im Körper durch eine metabolische Aktivierung in den **aktiven Metaboliten Endoxifen** umgewandelt wird. Verantwortlich für die Aktivierung von Tamoxifen ist das Enzym CYP2D6, von dem es in der Bevölkerung verschiedene Varianten mit teilweise stark unterschiedlicher Aktivität gibt. Die normale **extensive oder extensive Variante** des CYP2D6 bezeichnet häufige Varianten mit fehlender Aktivität sind **poor oder ultra-rapid metabolizer**. Die **poor metabolizer** Variante des CYP2D6 Genotypen als „extensive metabolizer“ (EM) oder „poor metabolizer“ (PM) zusammengefasst werden. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass „poor metabolizer“ (PM) schlechter auf eine Tamoxifen-Therapie ansprechen. Ein CYP2D6 Genotyp ermöglicht es, die Wirkung einer Tamoxifen-Therapie besser abzuschätzen und bei Patientinnen mit **ultra-rapid CYP2D6 Aktivität** alternative Therapien wie z.B. **Aromatase-Hemmer** in Betracht zu ziehen.

Welche klinische Bedeutung haben CYP2D6 Genotypen?

Klasse	Häufigkeit (Europäer)	Genotypen (Allele)	Bedeutung
Extensive Metabolizer (EM)	~ 92%	*1/*1, *1/*6, *1/*6	Kein Hinweis auf stark reduzierte CYP2D6 Aktivität
Poor metabolizer (PM)	~ 8%	*2/*4, *4/*6, *3/*4	Stark reduzierte CYP2D6 Aktivität. Schlechtes Ansprechen auf Tamoxifen-Therapie

Der Test umfasst alle wichtigen CYP2D6 Allele mit fehlender Funktion (*3, *4, *6). Allele, deren Bedeutung für die Tamoxifen-Therapie derzeit noch nicht eindeutig geklärt ist (intermediate metabolizer, ultra-rapid metabolizer) werden von Test nicht umfasst.

- 32 -