



Dr. med. Michael Erren
Centrum für Laboratoriumsmedizin
– Zentrallaboratorium –
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 3
D-48149 Münster
Tel.: 0251 83-47233
Fax: 0251 83-47229
erren@uni-muenster.de
www.klchi.uni-muenster.de

Wintersemester 2017/18

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 eines Medikaments und seiner Wirkung enger 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 schnell erreichen
 - Überdosierungen mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) oder toxischen Wirkungen (TW) vermeiden
 - Unterdosierungen vermeiden
 - Überprüfung Compliance
 - Erkennen von geänderter Pharmakokinetik

- Grobe Korrelation zwischen verabreichter Dosis und pharmakologischer Wirkung
- Bessere Korrelation mit Blutspiegel, da nicht beeinflusst durch:



- Dosierzuzuverlässigkeit
- Compliance
- Absorption (Resorption)
- Verteilung
- Ausscheidung

Mögliche Ursachen für individuelle Differenzen in der Reaktion auf Medikamente

- Alter
- Geschlecht
- Ernährung (Milch, Graphefrucht), Nikotin- und Alkoholkonsum
- Erkrankungen (Leber, Niere, Lunge)
- Komedikation
- Ethnik
- genetische Faktoren (Pharmakogenetik)**

➔ Gleiche Dosierungen können bei verschiedenen Patienten unterschiedliche Blutspiegel und somit auch unterschiedliche Wirkungen bzw. Nebenwirkungen/Toxizität hervorrufen

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

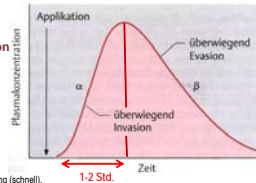
- Pharmakokinetik => TDM
 - Absorption, Verteilung und Elimination

- Pharmakodynamik => biologische Antwort
 - Wirkung

Hinweis

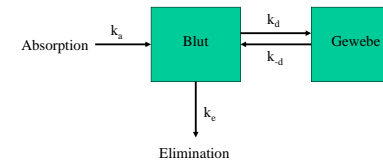
Die meisten Medikamente vermitteln Ihre Wirkung über Geweberezeptoren, gemessen werden bei TDM jedoch lediglich die Konzentrationen im Blut

Zeitverlauf der Medikamenten-Plasmakonzentration



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

Zweikompartment Modell



Verteilungs (α) phase

- Nach Aufnahme eines Medikaments ins Blut, wird es in das Gewebe verteilt
- Ausmaß der Verteilung ins Gewebe abhängig von
 - Fettlöslichkeit
 - Proteinbindung
- Verteilungsvolumen (V_d): quantitative Beschreibung der Verteilung eines Medikamentes zwischen Blut und Gewebe

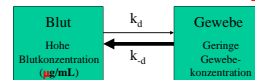
Verteilungsvolumen (V_d)

Fiktive Volumen (keine anatomische Größe) eines Körpers, in das sich ein Arzneistoff verteilen müsste, um die beobachtete Konzentration im Blut im Gleichgewichtszustand zu erklären (Rechengröße, Einheit: Liter / kg).

$V_d = \text{Verabreichte Dosis} / \text{Plasmakonzentration (im steady state)}$

Niedriges Verteilungsvolumen (hydrophile Medikamente)

TDM: ja
Soll-Gewicht



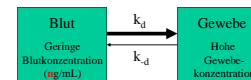
$$k_d \ll k_e$$

$V_d = \text{gering}$

$$V_d = 0,07 \text{ L/Kg (untere Grenze)}$$

Hohes Verteilungsvolumen (lipophile Medikamente)

TDM: nein
Ist-Gewicht



$$k_d \gg k_e$$

$V_d = \text{hoch}$

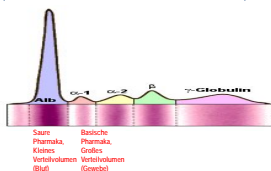
$$V_d \geq 100 \text{ L/Kg (obere Grenze)}$$

Interpretation des Verteilungsvolumens (V_d)

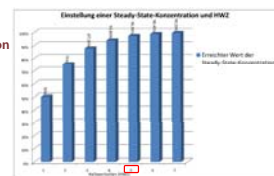
- Niedriges V_d : Arzneimittel befinden sich vorwiegend im Blut, da
 - Stark wasserlöslich (Plasmakonzentration > Gewebe),
 - Stark proteingebunden (verhindert freie Diffusion ins Gewebe)
- Hohes V_d : Arzneimittel befinden sich vorwiegend im Gewebe und die **Blutspiegel reflektieren nur schlecht die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

Was beeinflusst das Verteilungsvolumen (V_d)?

- Körperfett Index (Männer vs. Frauen)
- Gewebedurchblutung (Herzinsuffizienz, Ödeme)
- Proteinkonzentration und -Konstellation im Plasma (Leberinsuffizienz, Proteinurie, Akute-Phase-Reaktion)

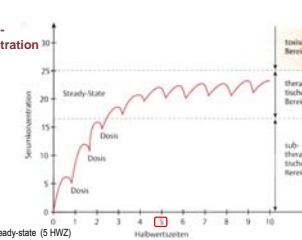


Zeitverlauf der Medikamenten-Plasmakonzentration



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

Zeitverlauf der Medikamenten-Plasmakonzentration

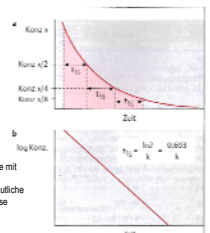


- TDM: - erst im steady-state (5 HWZ)
- und nach Abschluss der letzten Verteilungsphase (häufig 1-2 Std., teilweise 10 Std.)

Elimination

- Einkompartiment-Modell (wasserlöslich):

- Kinetik 1. Ordnung (Ausscheidung ohne Modifikation): nach 5 HWZ ist ca. 97% eliminiert
- Kinetik 0. Ordnung:
 - Ethanol: Abbau durch Leber begrenzt
 - Phenyton: Eliminationshalbwertszeit verlängert sich deutlich mit steigender Dosis



- Mehrkompartment-Modell (fettlöslich):

- Thiopental: Diffusion ins ZNS, dann Diffusion ins Gewebe mit geringer Affinität und Kapazität (Rückverteilungsgabe). Klinik: zunächst Pat. schnell wach, bei erneuter Gabe deutliche Verlängerung der Rückverteilungsgabe und tiefe Narkose

Pharmakodynamik

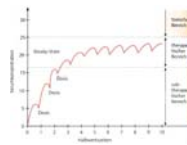
- Bestimmt durch Dosis bzw. Plasmakonzentration (Resultat der Pharmakokinetik) und Ansprechbarkeit des Zielgewebes (Rezeptorverhalten)
- Auslösung physiologischer Vorgänge (Agonisten) oder Hemmung (Antagonisten)
- keine eigenständige Wirkung, sondern Modulation körpereigener Funktionen
Ausnahmen: z.B. Inhalationsanästhetika, salinische Abführmittel
- Teilweise unterschiedliche Wirkungen:
z.B. Aspirin: analgetisch und Thrombozyttenaggregationshemmung (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 und Wirkungswert.

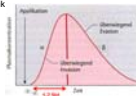
Pharmakodynamik

- Sicherheit der Arzneimittelverordnung (Therapeutische Breite)
- Abstand therapeutischer Dosisbereich von Bereich mit Nebenwirkung / toxischer Wirkung
- Tagesdosis auf mehrere Einzeldosen verteilen
- Kombinationswirkung von Arzneimitteln
- Stoffkombinationen beachtlich oder unbeachtlich
- Synergismus: additiv, überadditiv
- Rationale Addition der Wirkungen, Reduktion der Nebenwirkungen
- Verdrängung aus Proteinebinding
- Pharmakodynamische Messungen (biologische Antwort auf Arzneistoff)
- CSA: Inosinmonophosphat-Dehydrogenase
- Azathioprin (Imunski): Thiopurin-Methyltransferase-Aktivität
- Cylex-Text®: intrazelluläre ATP-Synthase in T-Helfer-Lymphozyten



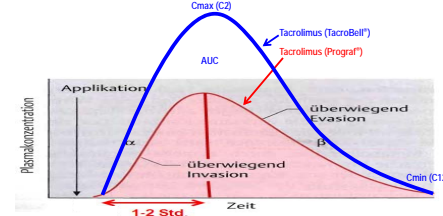
Therapeutisches Drug Monitoring: Zeitpunkt der Probenahme

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



Therapeutisches Drug Monitoring: Galenik (Bioäquivalenzdosiz)

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



Therapeutisches Drug Monitoring (TDM): Voraussetzungen

- Arzneimitteln, deren Dosierung **nicht am biologischen Effekt messbar** ist: Blutdruckmessung, Glucosespiegel, Gerinnungsstatus
- 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

Therapeutisches Drug Monitoring: Indikationen

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

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 Rahmenempfehlung. 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 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 Konzentrationen: Grundkrankung oder Pharmakogenetik (Phänotypisch: Testsubstanzen, Genotypisch: molekulare Diagnostik)

Therapeutisches Drug Monitoring: Dosisanpassung / -Vorbereitung

- individuelle Dosisanpassung: interindividuell erforderliche Dosen können sich um das 10-fache unterscheiden
- Einkompartment-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 Oellerich) zur schnellen Berechnung der Erhaltungsdosis

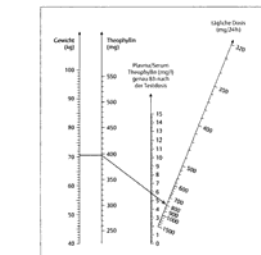


Abb. 21.9 Korregramm für die Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz. In Abhängigkeit vom Körpergewicht wird die Plasmakonzentration des Digoxins bestimmt. Die Dosis wird dann so angepasst, dass die Plasmakonzentration im Bereich der therapeutischen Breite liegt.

Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz: Digoxin

$Q_0^* = 0.3$
 $HWZ^{**} = 36 \text{ h}$

Allgemeines: Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfkt. ist das Verteilungsvolumen V_d vermindert. Q_0^* ist die Extrarenale ausgeschiedene bioverfügbare Dosisanteile bei normaler Nierenfunktion. HWZ^{**} ist die dominante Eliminationshalbwertszeit bei normaler Nierenfunktion.

Aktuelle Nierenfunktion: Bitte Alter, Körpergewicht, Geschlecht und Serumkreatinin Ihres Patienten eingeben:

Kreatininschätzung = $\frac{150 - \text{Alter}}{70} \times \text{Gewicht} \times k$ (Mann 1.1, Frau 0.85)

Serumkreatinin = 2 mg/100ml

Kreatininschätzung = 44 ml/min

Individuelle Digoxin-Elimination

Der Berechnung liegt eine Kreatinin-Schätzclearance von 44 ml/min zugrunde.

Die **geschätzte Ausscheidungskapazität** Ihres Patienten beträgt $\frac{61}{59.2}$ % der Ausscheidungskapazität eines Nierengesunden. Damit beträgt die **geschätzte Eliminationshalbwertszeit** $\frac{59.2}{61}$ h.

Dosisoptimierung:

- 1) Ermüdung der Erhaltungsdosis auf $\frac{61}{100}$ % der Dosis eines Nierengesunden (Dosierungsintervall unverändert) oder
- 2) Verlängerung des Dosierungsintervalls um den Faktor $\frac{59.2}{61}$ (Erhaltungsdosis unverändert) oder 3) Kombination von 1) und 2).

Funktionsteste

- Klinisch-chemischer Funktionstest für Organfunktion
- Leberfunktionsprüfung durch Lidocain-Metabolit-Bestimmung (MEGX-Test)
- Lidocain wird durch das Cytochrom P450-System zu **Monoethyl-Glycinyllid (MEGX)** metabolisiert (Maß für Leberfunktion)

MEGX-Konz. (µg/l) nach exakt 15 Minuten	Beurteilung der Leberfunktion
> 90	gut
50-90	mäßig
10-50	schlecht
< 10	sehr schlecht

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 (relativ unspezifisch) **Nachweis: nur Muttersubstanz !!!**
 - monoklonal (relativ spezifisch)
- Chromatographie - HPLC **Nachweis: Muttersubstanz + Metaboliten**
 - Massenspektrometrie (Referenz)
 - LC-MS
 - GC-MS
 - LC-MS/MS
 - Bedside-Tests

