

# Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

## Vorlesung: Therapeutisches Drugmonitoring (TDM)



QR-Code / Folien dieser Vorlesung:

[www.klichi.uni-muenster.de/folien.pdf](http://www.klichi.uni-muenster.de/folien.pdf)

siehe auch [ILIAS](#)

**Dr. med. Michael Erren**

Zentrale Einrichtung Labor

– UKM Labor –

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Campus 1

48149 Münster

Tel.: 0251 83-47233

Fax: 0251 83-47229

[erren@uni-muenster.de](mailto:erren@uni-muenster.de)

[www.klichi.uni-muenster.de](http://www.klichi.uni-muenster.de)



**Wintersemester 2022/23**

# Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

## Vorlesung: Therapeutisches Drugmonitoring (TDM)



QR-Code / Folien dieser Vorlesung:

[www.klichi.uni-muenster.de/folien.pdf](http://www.klichi.uni-muenster.de/folien.pdf)

siehe auch [ILIAS](#)

Wintersemester 2022/23

**Dr. med. Michael Erren**

Zentrale Einrichtung Labor

– UKM Labor –

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Campus 1

48149 Münster

Tel.: 0251 83-47233

Fax: 0251 83-47229

[erren@uni-muenster.de](mailto:erren@uni-muenster.de)

[www.klichi.uni-muenster.de](http://www.klichi.uni-muenster.de)



# Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

## Vorlesung: Therapeutisches Drugmonitoring (TDM)



QR-Code / Folien dieser Vorlesung:

[www.klichi.uni-muenster.de/folien.pdf](http://www.klichi.uni-muenster.de/folien.pdf)

siehe auch [ILIAS](#)

**Dr. med. Michael Erren**

Zentrale Einrichtung Labor

– UKM Labor –

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Campus 1

48149 Münster

Tel.: 0251 83-47233

Fax: 0251 83-47229

[erren@uni-muenster.de](mailto:erren@uni-muenster.de)

[www.klichi.uni-muenster.de](http://www.klichi.uni-muenster.de)



Wintersemester 2022/23

## 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 und sicher** erreichen
  - Überdosierungen mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen (**UAW**) oder toxischen Wirkungen (**TW**) vermeiden
  - **Unterdosierungen** vermeiden (Darm, Leber)
  - Überprüfung **Compliance**
  - Erkennen von **geänderter Pharmakokinetik** (akut, chronisch)

Verordnete Dosis

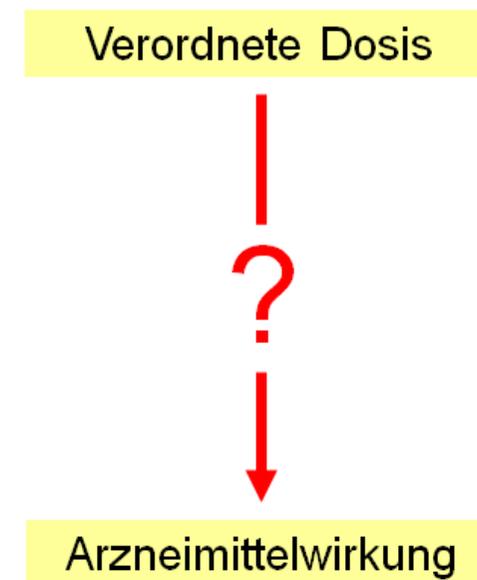
Bioverfügbarkeit 70% - 100%



Blut- / Plasmaspiegel

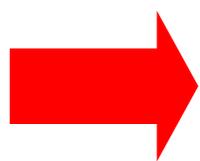
Wirkung Medikament

- **Grobe Korrelation** zwischen verabreichter Dosis und pharmakologischer Wirkung
- **Bessere Korrelation** mit Blutspiegel, da nicht beeinflusst durch:
  - Dosierungszuverlässigkeit
  - Compliance
  - Absorption (Resorption)
  - Verteilung
  - Ausscheidung



## Mögliche Ursachen für individuelle Differenzen in der Reaktion auf Medikamente

- **Alter**
- **Geschlecht**
- **Ernährung (Milch, Grapefrucht), 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**

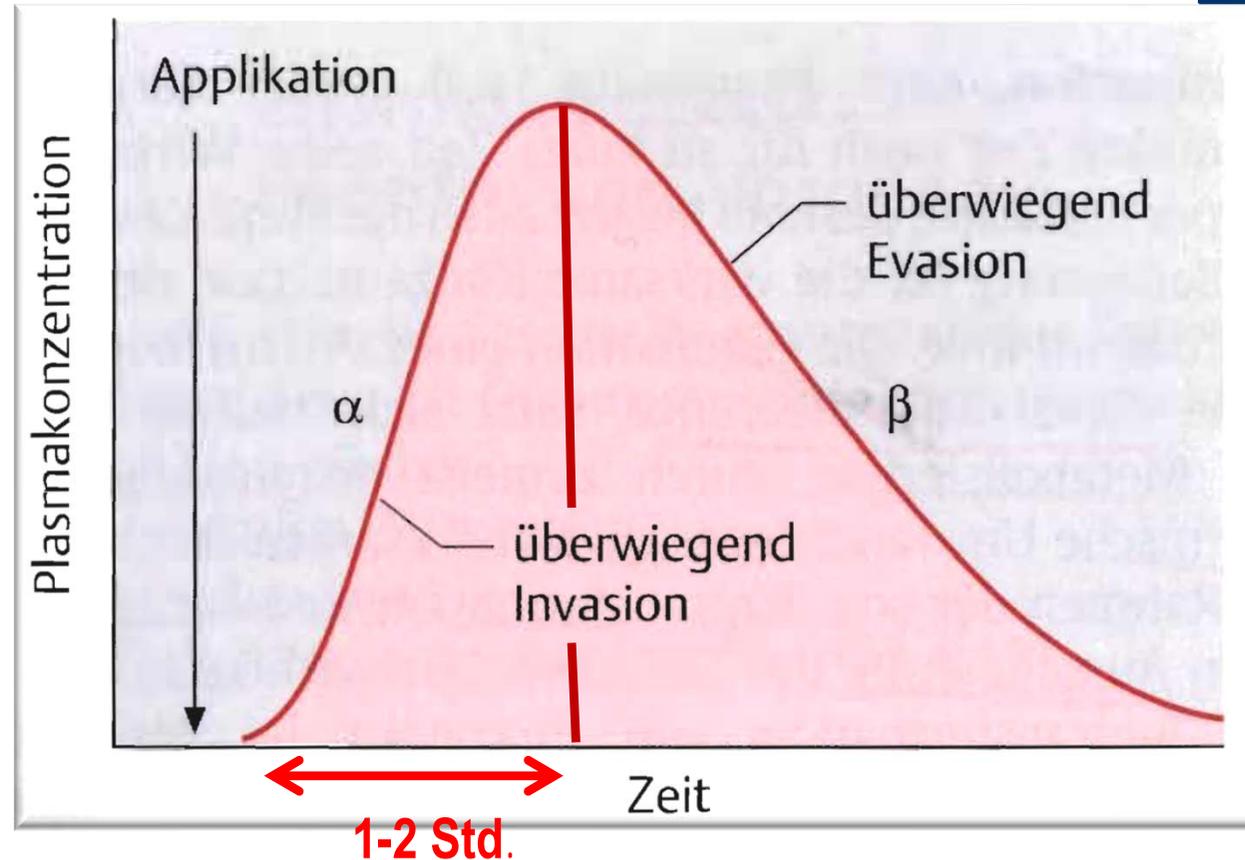
# Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

- **Pharmakokinetik** => TDM
  - Absorption, Verteilung und Elimination
- **Pharmakodynamik** => biologische Antwort
  - Wirkung

## Hinweis

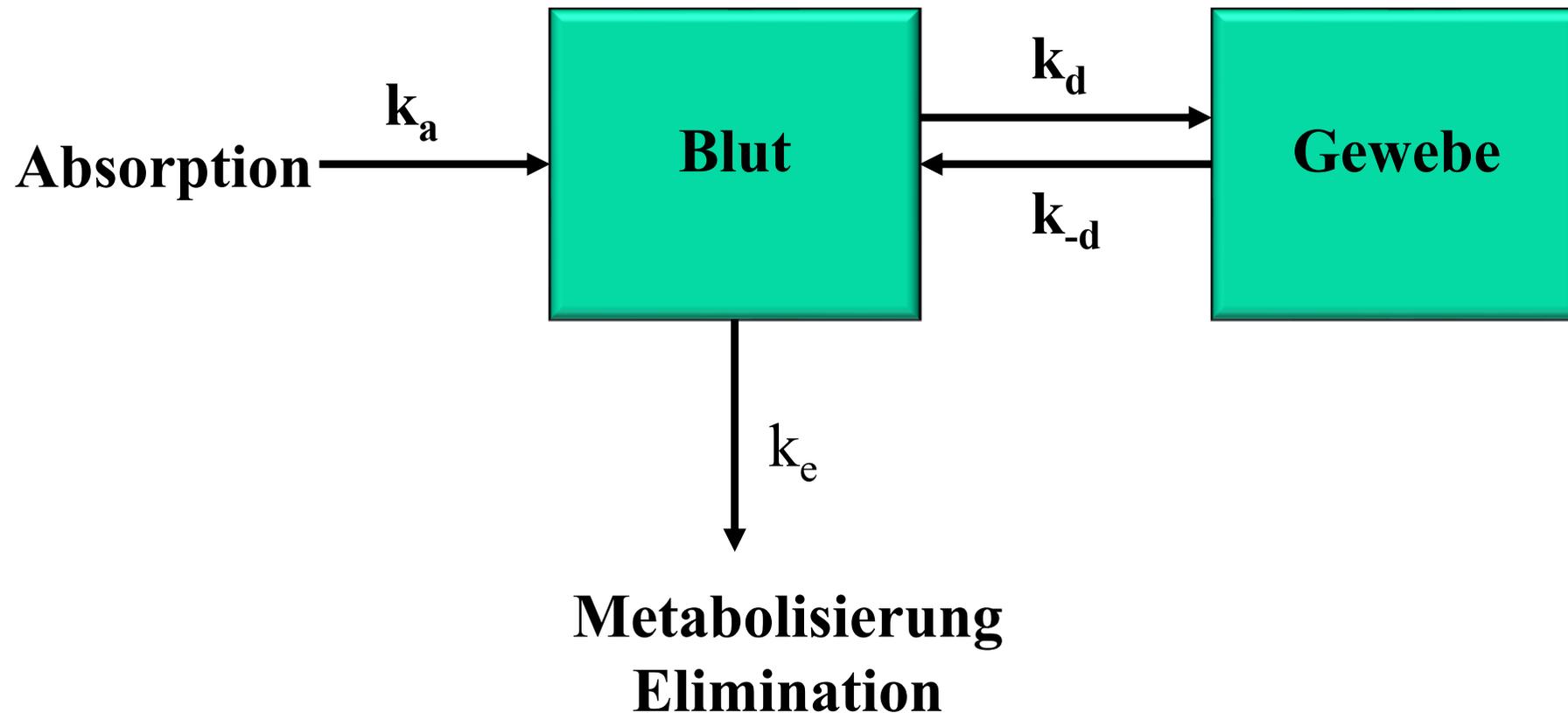
Die meisten Medikamente vermitteln Ihre Wirkung über Geweberezeptoren, gemessen werden bei TDM jedoch lediglich die Konzentrationen im Blut

## Zeitverlauf der Medikamenten- Plasmakonzentration



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

# Zweikompartiment Modell



# Verteilungsphase

- 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 ( $V_d$ )

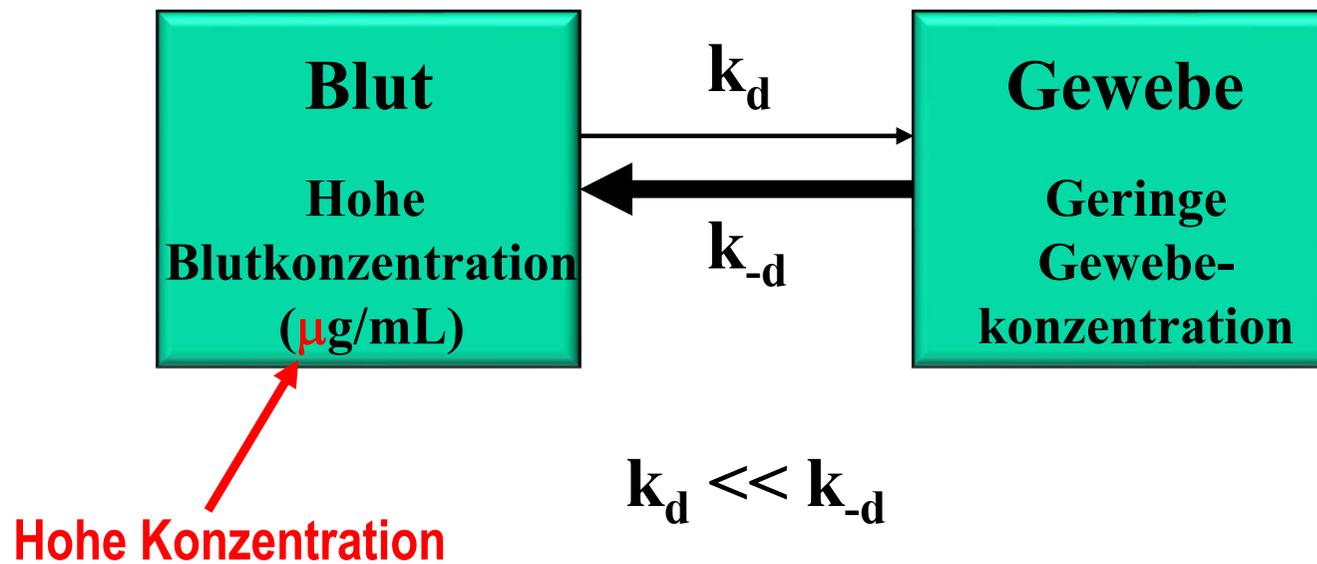
## Fiktive Volumen (keine anatomische Größe)

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

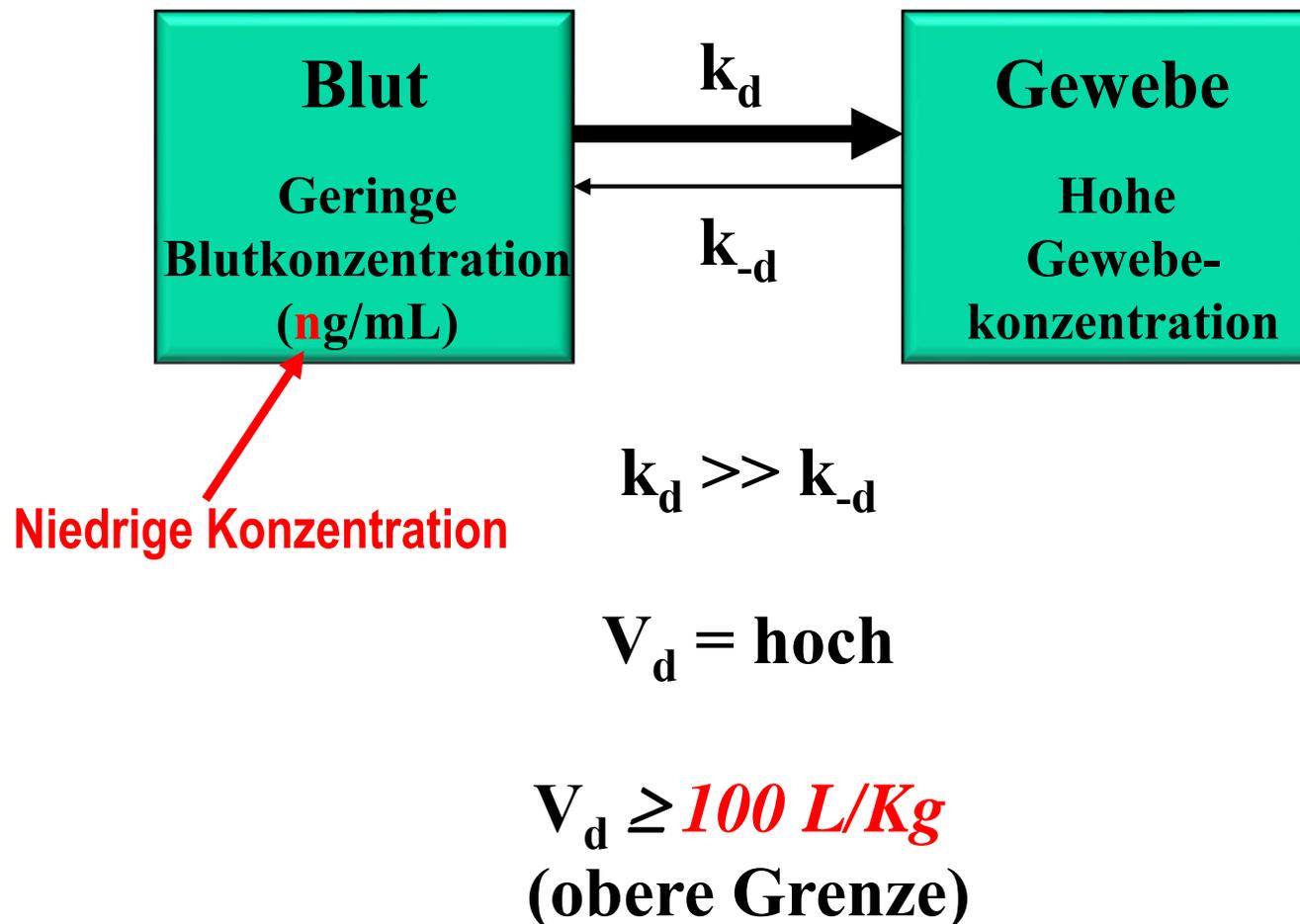


$V_d = \text{gering}$

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

## Hohes Verteilungsvolumen (lipophile Medikamente)

**TDM: nein**  
Ist-Gewicht

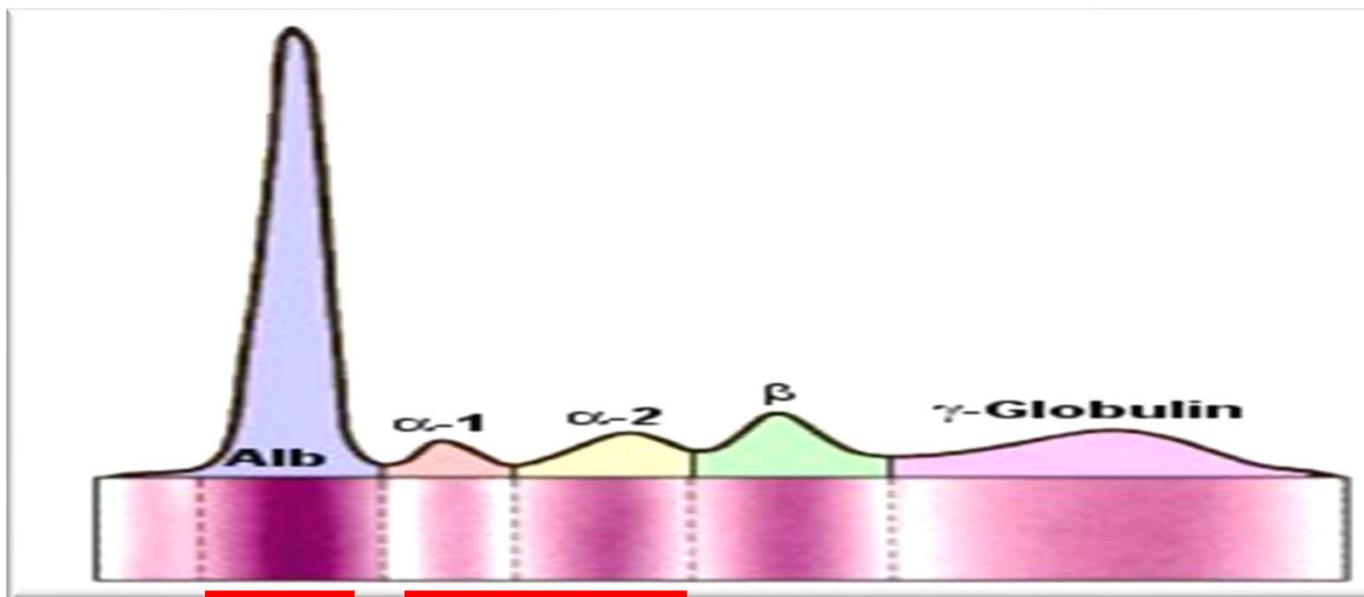


## Interpretation des Verteilungsvolumens ( $V_d$ )

- **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 ( $V_d$ )?

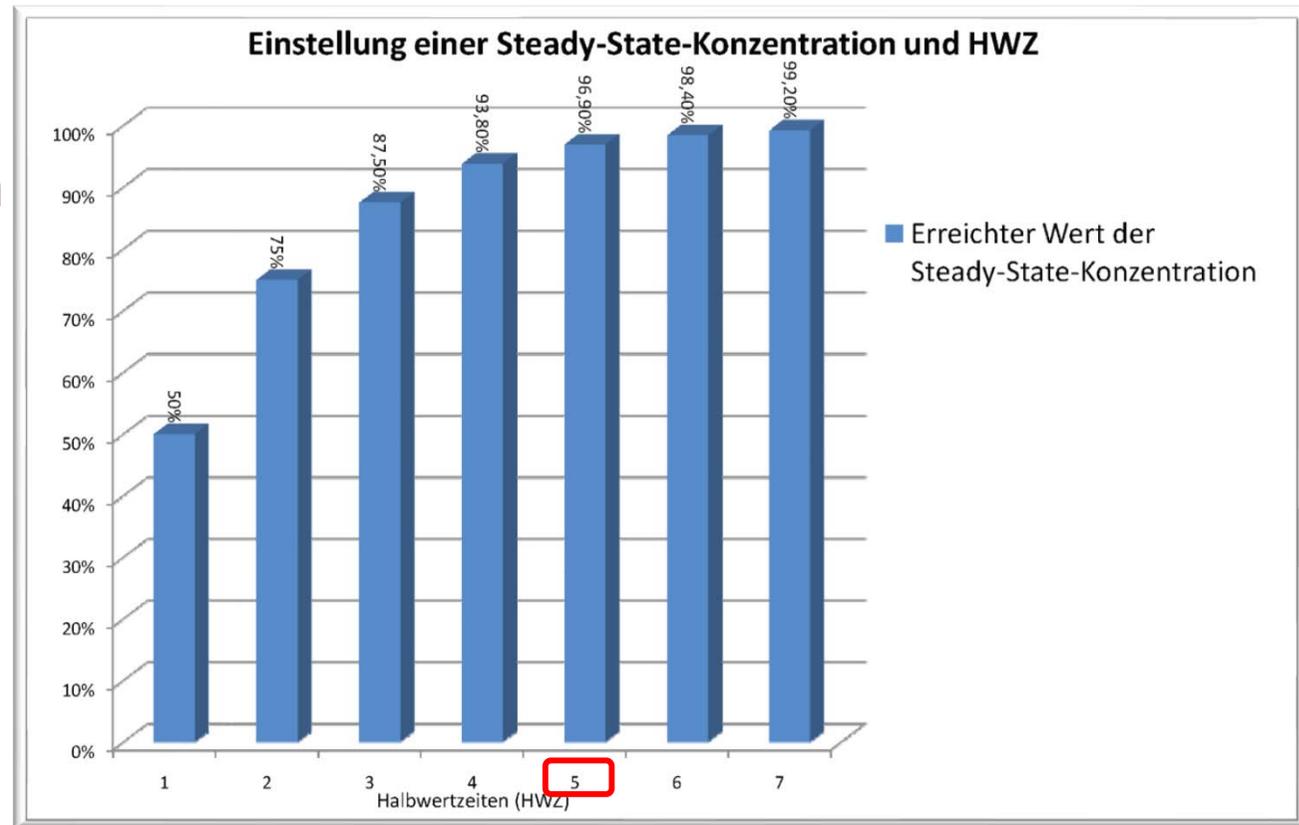
- **Körperfett** Index (Männer vs. Frauen)
- **Gewebedurchblutung** (Herzinsuffizienz, Ödeme)
- **Proteinkonzentration und -Konstellation** im Plasma  
(Leberinsuffizienz, Proteinurie, Verdrängung aus Proteinbindung, Akute-Phase-Reaktion)



Saure  
Pharmaka,  
Kleines  
Verteilvolumen  
(Blut)

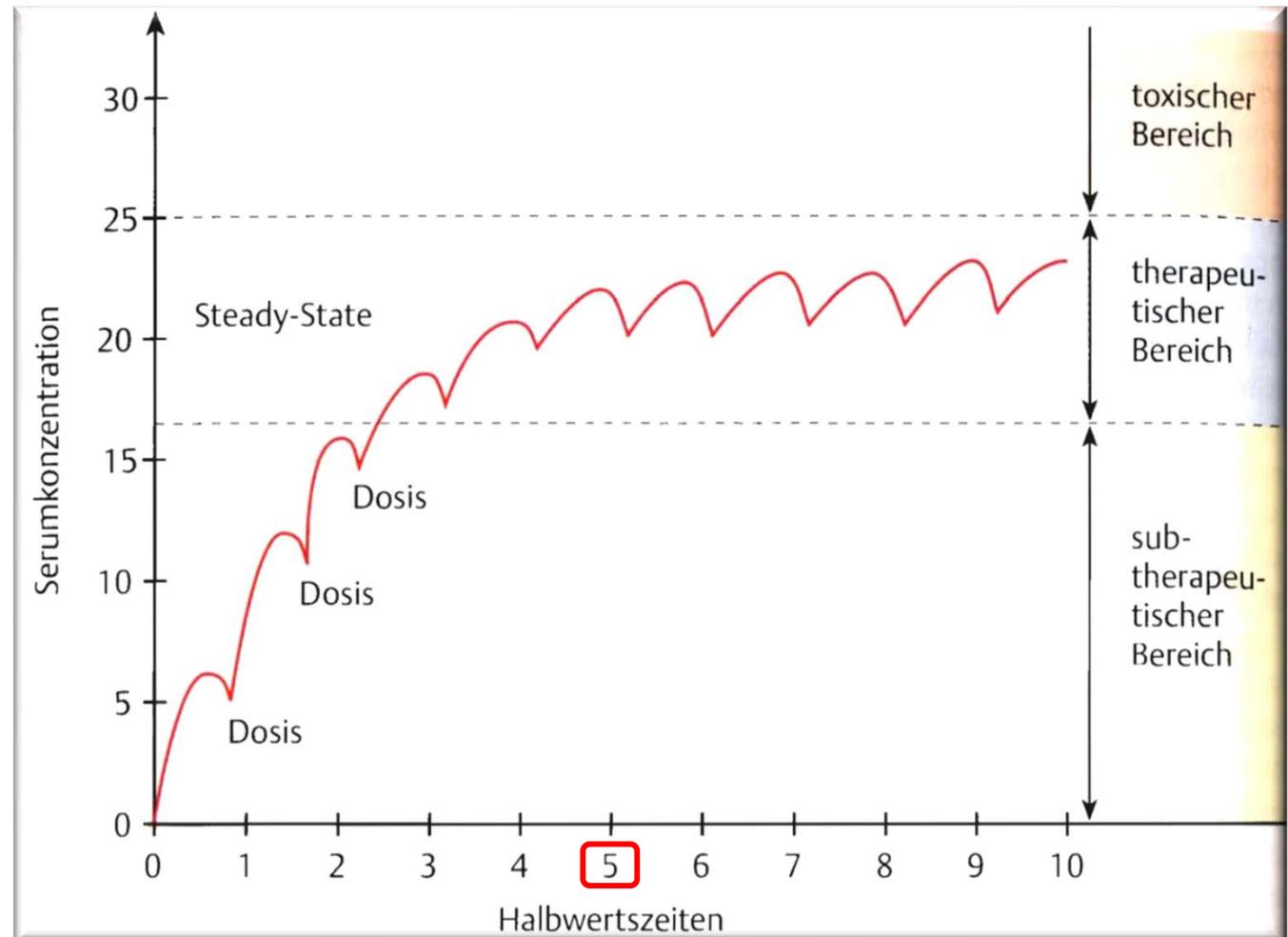
Basische  
Pharmaka,  
Großes  
Verteilvolumen  
(Gewebe)

## Zeitverlauf der Medikamenten- Plasmakonzentration



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

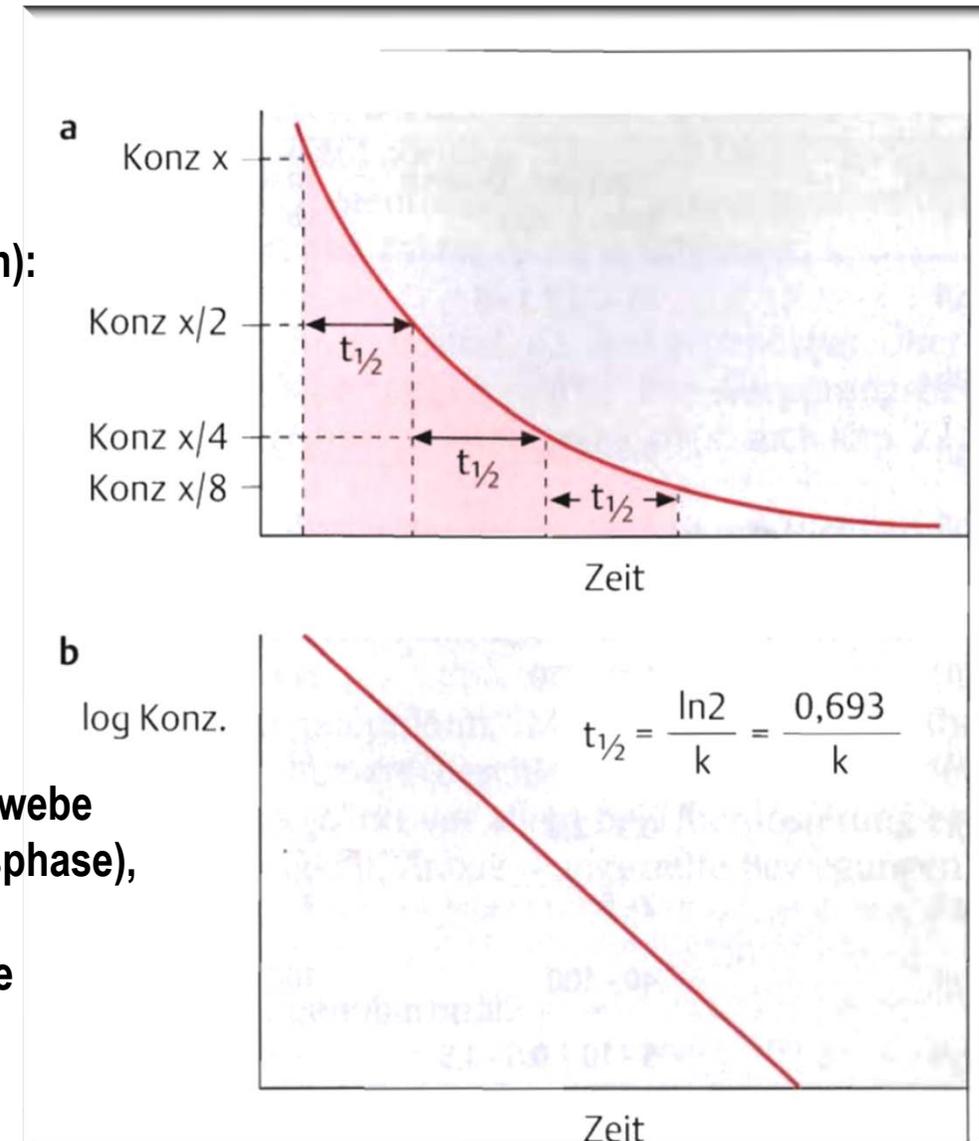
## Zeitverlauf der Medikamenten- Plasmakonzentration



- 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
    - Phenytoin: Eliminationshalbwertszeit verlängert sich deutlich mit steigender Dosis
- **Mehrkompartiment-Modell (fettlöslich):**
  - Thiopental: Diffusion ins ZNS, dann Diffusion ins Gewebe mit geringer Affinität und Kapazität (Rückverteilungsphase),  
  
Klinik: zunächst Pat. schnell wach, bei erneuter Gabe deutliche Verlängerung der Rückverteilungsphase 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 intrinsische** (selbstständige) Wirkung, sondern Modulation körpereigener Funktionen  
Ausnahmen: z.B. Inhalationsnarkotika, salinische Abführmittel
- **Dosisabhängig** 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)

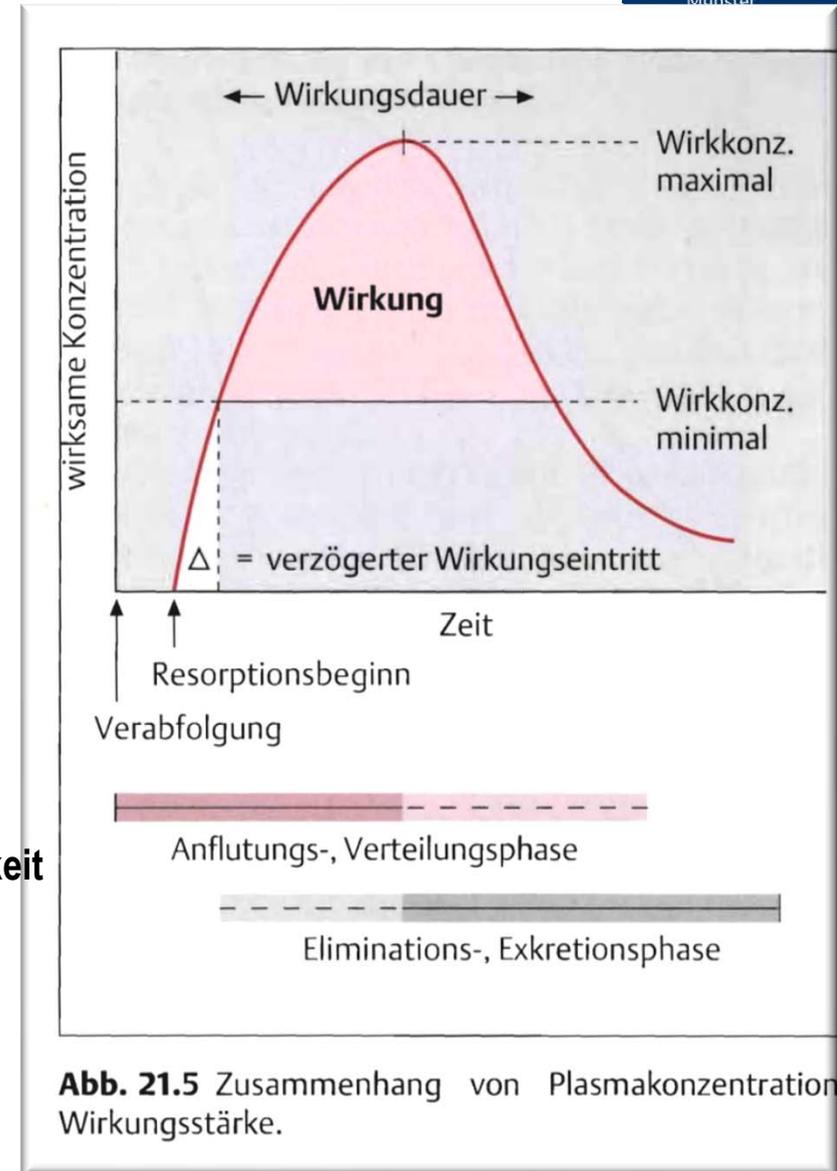


Abb. 21.5 Zusammenhang von Plasmakonzentration und Wirkungsstärke.

# Pharmakodynamik

## Sicherheit der Arzneimittelanwendung (Therapeutische Breite)

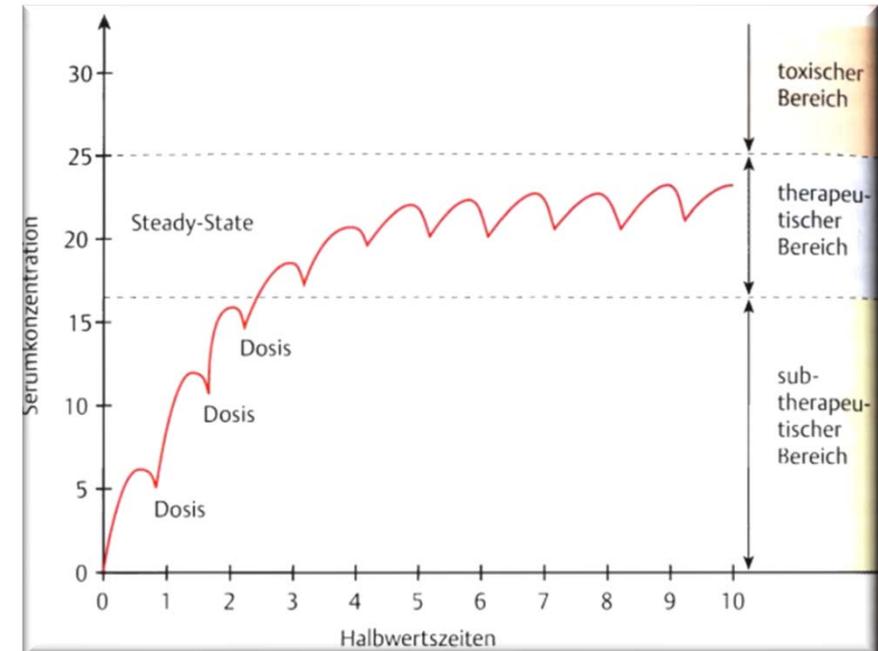
- **Abstand** therapeutischer Dosisbereich von Bereich mit Nebenwirkung / toxischer Wirkung
- Tagesdosis auf **mehrere Einzeldosen** verteilen

## Kombinationswirkung von Arzneistoffen

- **Stoffkombinationen** beabsichtigt oder unbeabsichtigt
- Synergismus: Wirkung additiv, überadditiv
- Rationale: **Addition der Wirkungen, Reduktion der Nebenwirkungen**
- **Verdrängung** aus Proteinbindung

## Pharmakodynamische Messungen (biologische Antwort auf Arzneistoff)

- CsA: Inosinmonophosphat-Dehydrogenase
- Azathioprin (Imurek): Thiopurin-Methytransferase-Aktivität
- **Cylex-Text® (FDA):** intrazelluläre ATP-Synthase in T-Helfer Lymphozyten



Tab. 20.2 Therapeutische und toxische Bereiche für das Monitoring. (Fortsetzung)

Medikament	therapeutischer Bereich	toxischer Bereich	Faktor
Norclomipramin	150 – 300 µg/l (477 – 954 nmol/l)	> 500 µg/l (> 1590 nmol/l)	3,18
Nordoxepin	50 – 300 µg/l (189 – 1131 nmol/l)	> 500 µg/l (> 1885 nmol/l)	3,77
Nortriptylin	50 – 250 µg/l (190 – 950 nmol/l)	> 500 µg/l (> 1900 nmol/l)	3,80
★ Paracetamol	2,5 – 25 mg/l (17 – 166 µmol/l)	150 – 300 mg/l (993 – 1986 µmol/l)	6,62
Phenobarbital	15 – 40 mg/l (65 – 172 µmol/l)	> 60 mg/l (> 258 µmol/l)	4,31
Phenytoin	10 – 20 mg/l (40 – 79 µmol/l)	> 20 mg/l (> 79 µmol/l)	3,96
Primidon	5 – 12 mg/l (23 – 55 µmol/l)	> 15 mg/l (> 69 µmol/l)	4,58
Salicylat	150 – 300 mg/l (1,1 – 2,2 mmol/l)	> 400 mg/l (> 2,9 mmol/l)	7,24
★ Sirolimus	4 – 12 µg/l (4,4 – 13 nmol/l) (Tripeltherapie) 12 – 20 µg/l (13 – 22 nmol/l) (Dualtherapie)		1,09
Tacrolimus	10 – 15 µg/l (12,4 – 18,6 nmol/l) (Initialtherapie) 5 – 10 µg/l (6,2 – 12,4 nmol/l) (Erhaltungstherapie)		1,24
Theophyllin	6 – 20 mg/l (33 – 111 µmol/l)	> 20 mg/l (> 111 µmol/l)	5,55
Tobramycin	s. Gentamicin		2,14
Valproinsäure	50 – 100 mg/l (347 – 693 µmol/l)	> 200 mg/l (> 1386 µmol/l)	6,93
★ Vancomycin Spitzenwert	20 – 40 mg/l (14 – 28 µmol/l)	> 40 mg/l (> 28 µmol/l)	0,69
★ Vancomycin Talwert	5 – 10 mg/l (3 – 7 µmol/l)	> 10 mg/l (> 7 µmol/l)	0,69

\* Umrechnungsfaktor Massenkonzentration → Stoffmengenkonzentration

## Therapeutisches Drug Monitoring (TDM): Voraussetzungen

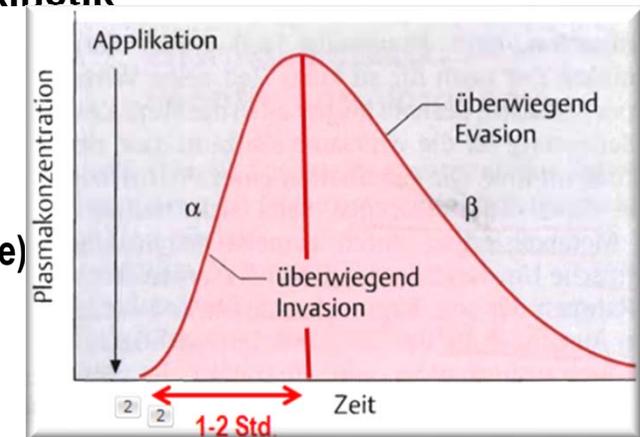
- Grundvoraussetzung: **verlässliche Analysenmethoden**
- Arzneimitteln, deren Dosierung nicht am **biologischen Effekt messbar** ist:  
Blutdruckmessung, Glucosespiegel, Gerinnungstests
- Konzentration im Blut und am Wirkort **korrelieren** (hydrophile Substanten)
- Nicht durchführbar bei lipophile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

## Therapeutisches Drug Monitoring: Indikationen

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

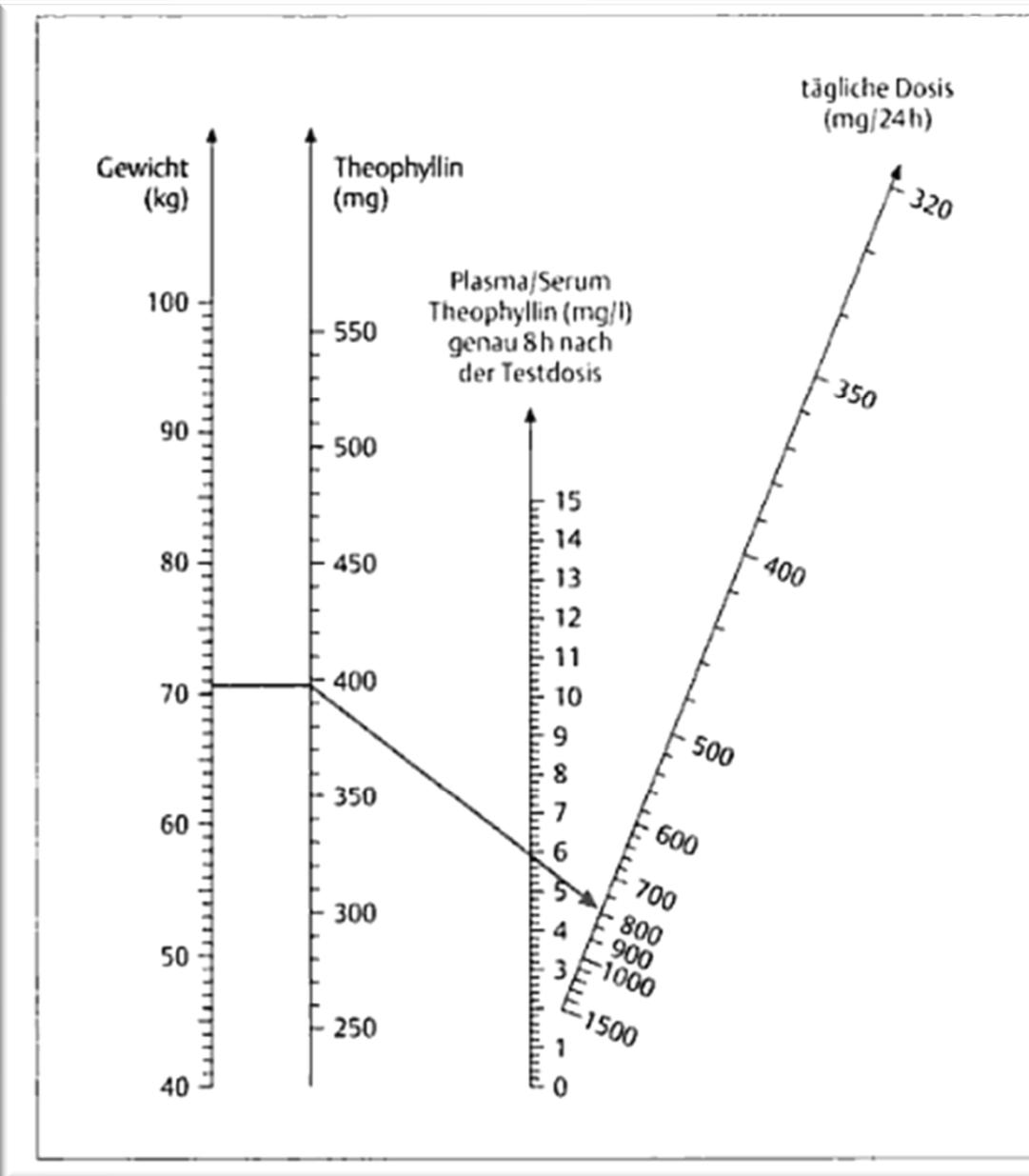
## Therapeutisches Drug Monitoring: Zeitpunkt der Probennahme

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



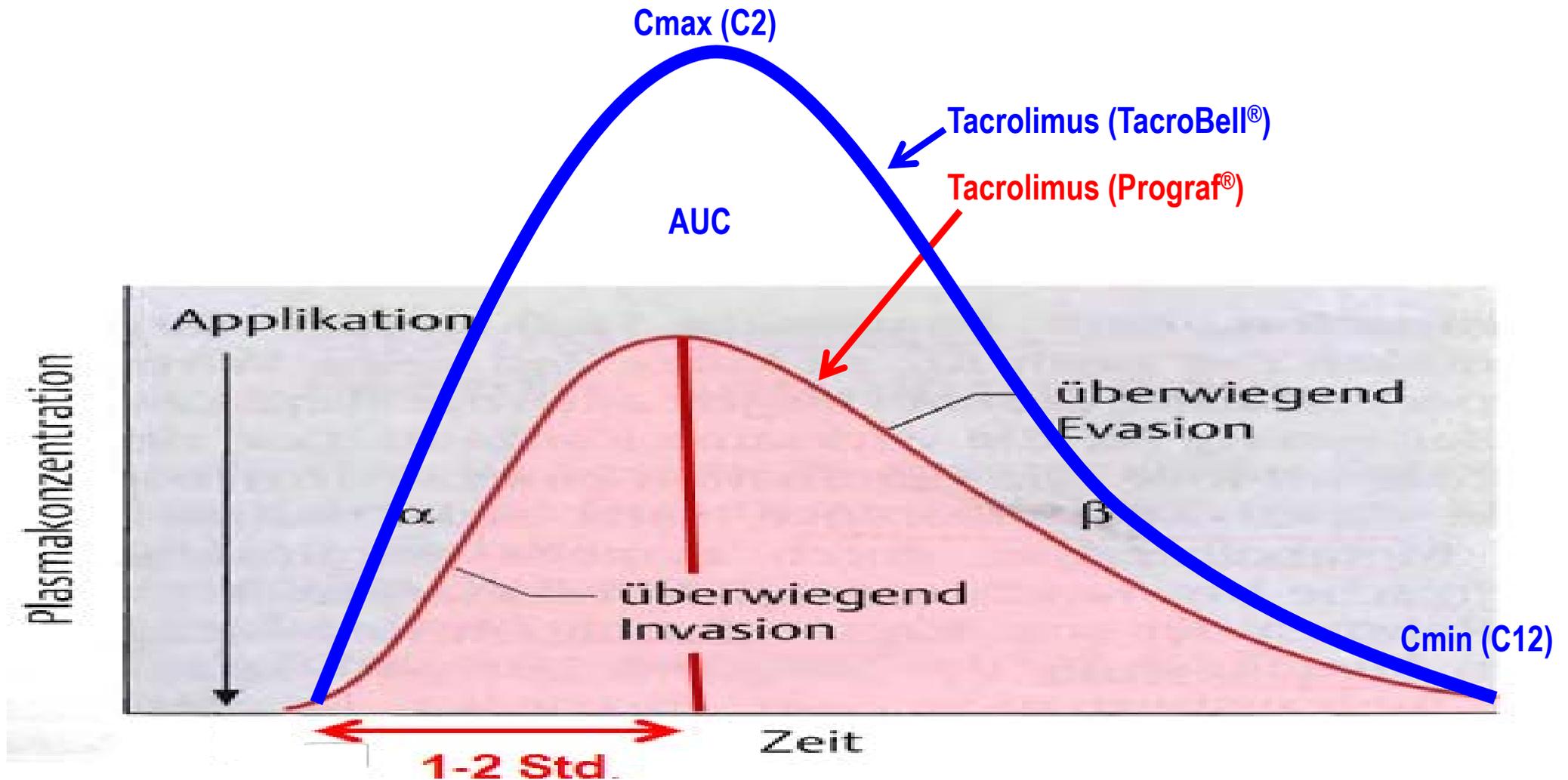
## Therapeutisches Drug Monitoring: Vorberechnung / Dosisanpassung

- **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
- **Mehrkompartiment-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. 21.7** Nomogramm für die Dosisfindung beim Theophyllin. In Abhängigkeit vom Körpergewicht des Patienten wird eine individuelle Testdosis Theophyllin gegeben und 8 Stunden später die Plasmakonzentration gemessen. Verbinden wir die Punkte auf der Dosierungsskala und der Konzentrationsskala, dann können wir in Fortsetzung der Geraden auf der rechten Skala die empfohlene Erhaltungsdosis ablesen.

## Therapeutisches Drug Monitoring: Galenik (Bioäquivalenzdosis)



## Therapeutisches Drug Monitoring: Interpretation

- Grundvoraussetzung:  
Abnahme im steady-state (> **5 HWZ**) + nach der Verteilungsphase ( **$\alpha$ -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 Plasmaspiegel 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)

# DOSING

[www.dosing.de](http://www.dosing.de)

Hilfsmittel zur Arzneimittel-Anwendung & -Sicherheit

Diese Dienstleistung richtet sich ausschließlich an Fachleute aus dem Gesundheitswesen, wie Ärzte, Apotheker oder Pflegepersonal.

Diese Dienstleistung wird ausschließlich durch die Universität Heidelberg und damit aus Mitteln des Landes Baden-Württemberg finanziert.

Die Webseite [www.dosing.de](http://www.dosing.de) nimmt keine Werbung an.

[Dosierung bei Niereninsuffizienz](#)

Prof. Dr. med. Walter E. Haefeli  
Abteilung Innere Medizin VI  
Klinische Pharmakologie & Pharmakoepidemiologie  
Universitätsklinikum  
Im Neuenheimer Feld 410  
69120 Heidelberg  
Deutschland  
Tel.: + 0049 6221 56 8722  
Fax: + 0049 6221 56 4642  
[walter.emil.haefeli@med.uni-heidelberg.de](mailto:walter.emil.haefeli@med.uni-heidelberg.de)

Alle Rechte vorbehalten. Copyright © 1998 - 2008 Abt. Innere Medizin VI, Klinische Pharmakologie & Pharmakoepidemiologie, Universitätsklinikum Heidelberg. Bitte beachten Sie unseren [Haftungsausschluss \(Disclaimer\)](#).

Letzte Aktualisierung: 03.03.2008



[Klinische Pharmakologie & Pharmakoepidemiologie](#)

[Universitätsklinikum](#)

[D - Heidelberg](#)

[Haftungsausschluss](#)

[Impressum](#)

[E-Mail](#)



Wir befolgen die HONcode Prinzipien. [verify here.](#)

## Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz: Digoxin

Qo \* 0.3 => 70% renal ausgeschieden

HWZ \*\* 36 h

Allgemeines Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfkt. ist das Verteil

\* Qo = Extrarenal ausgeschiedener bioverfügbarer Dosisanteil bei normaler Nierenfunktion

\*\* HWZ = Dominante Eliminationshalbwertszeit bei normaler Nierenfunktion

### Aktuelle Nierenfunktion

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

$$\text{Kreatinin-Schätz clearance} = \frac{(150 - \text{Alter } 50 \text{ Jahre}) \times \text{Gewicht } 70 \text{ kg} \times k \text{ Mann 1.1}}{\text{Serumkreatinin } 2 \text{ mg/100ml}} = 44 \text{ ml/min}$$

## Individuelle Digoxin-Elimination

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

Die geschätzte Ausscheidungskapazität Ihres Patienten beträgt  % der Ausscheidungskapazität eines Nierengesunden.

Damit beträgt die geschätzte Eliminations-Halbwertszeit etwa  h.

## Dosisoptimierung

- 1) Erniedrigung der Erhaltungsdosis auf  % der Dosis eines Nierengesunden (Dosierungsintervall unverändert) oder
- 2) Verlängerung des Dosierungsintervalls um den Faktor  (Erhaltungsdosis unverändert) oder 3) Kombination von 1) und 2),

## Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)“: erfasste Medikamente

**Wichtig: Angabe von Applikationsart und Abnahmezeitintervall**

- **Analgetika**
- **Antiarrhythmika**
- **Antibiotika**
- **Antidepressiva**
- **Antiepileptika**
- **Immunsuppressiva**
- **Zytostatika**

**Blut/Serum: (7,5-ml-Monovette)**

Parameter	Appl.-Art	Vor Gabe	Zeitintervall in Std. zwischen Med.-Gabe und nachfolgender Blutentnahme											
	per os i.v.		0,5	1	2	4	8	12	24	48	72	unbek.		
Amikacin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Barbiturate*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Benzodiazepine*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carbamazepin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Digitoxin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Digoxin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ethanol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Gentamicin</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lithium	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Methotrexat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Paracetamol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Phenobarbital	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Phenythoin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Salizylat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Theophyllin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tobramycin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Trizykl. Antidepr.*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valproinsäure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vancomycin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Therapeutisches Drugmonitoring: Beispiel Immunsuppressiva

Zur Vermeidung von Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantation werden Immunsuppressiva eingesetzt, die die körpereigene Immunabwehr unterdrücken .

Zur Therapie werden eingesetzt:

**EDTA-Blut: (2,7-ml-Monovette)**

EDTA-Blut

Hier A-Etikett des Doppoletikettes einkleben  
(anhängendes P-Etikett auf die zugehörige Probe kleben)

A

55220000 0120 02.05.51  
MUSTERMANN, WERNER

Parameter	Appl.-Art	Zeitintervall in Std. zwischen Med.-Gabe und nachfolgender Blutentnahme									
		0,5	1	2	4	8	12	24	48	72	unbek.
Cyclosporin A* (CsA, Sandimmun®)	per os i.v.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Everolimus (Certican®)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
FK506 (Tacrolimus, Prograf®)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Mycophenolat (MPA, Cellcept®)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sirolimus (Rapamycin®)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

## Immunsuppressivum Cyclosporin A (CsA)



***Cyclosporin A-Molekül  
(gebunden an Calcineurin)***

- Cyclisches Polypeptid mit 11 Aminosäuren
- Isoliert 1976 (*Tolypocladium inflatum gams*) für Arzneizwecke synthetisch hergestellt
- Tripeltherapie: CsA + Steroide + Azathioprin
- niedrige Bioverfügbarkeit
- **mehr als 30 Metabolite**
- **zahlreiche Arzneimittelwechselwirkungen**
- **Pharmakokinetik zeigt erhebliche intra- und interindividuelle Unterschiede**

## 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)
  - monoklonal (relativ spezifisch)

**Nachweis: nur Muttersubstanz !!!**

- **Chromatographie**
  - HPLC
- **Massenspektrometrie (Referenz)**
  - LC-MS
  - GC-MS
  - LC-MS/MS

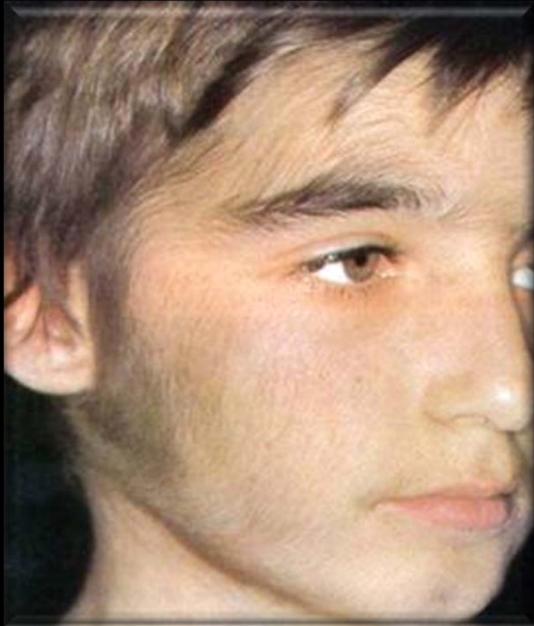
**Nachweis: Muttersubstanz + Metaboliten**

- **Bedside-Tests (POCT)**

## HPLC als „Referenzmethode“

### Bestimmung von Cyclosporin A Muttersubstanz:

<b>Immunoassay (Routinemethode)</b>	<b>Abweichung zur HPLC (Referenzmethode)</b>
mRIA (Incstar)	22-30%
EMIT (Syva-Behring)	8-31%
CEDIA (Roche Diagnostics)	21-34%
mFPIA-AxSym (Abbott)	32-47%
mFPIA-TDx (Abbott)	30-55%



## Hypertrichosis

Unterdosierung: -  
Compliance

Überdosierung:  
- Nephrotoxisch  
- Hepatotoxisch  
- Neurotoxisch



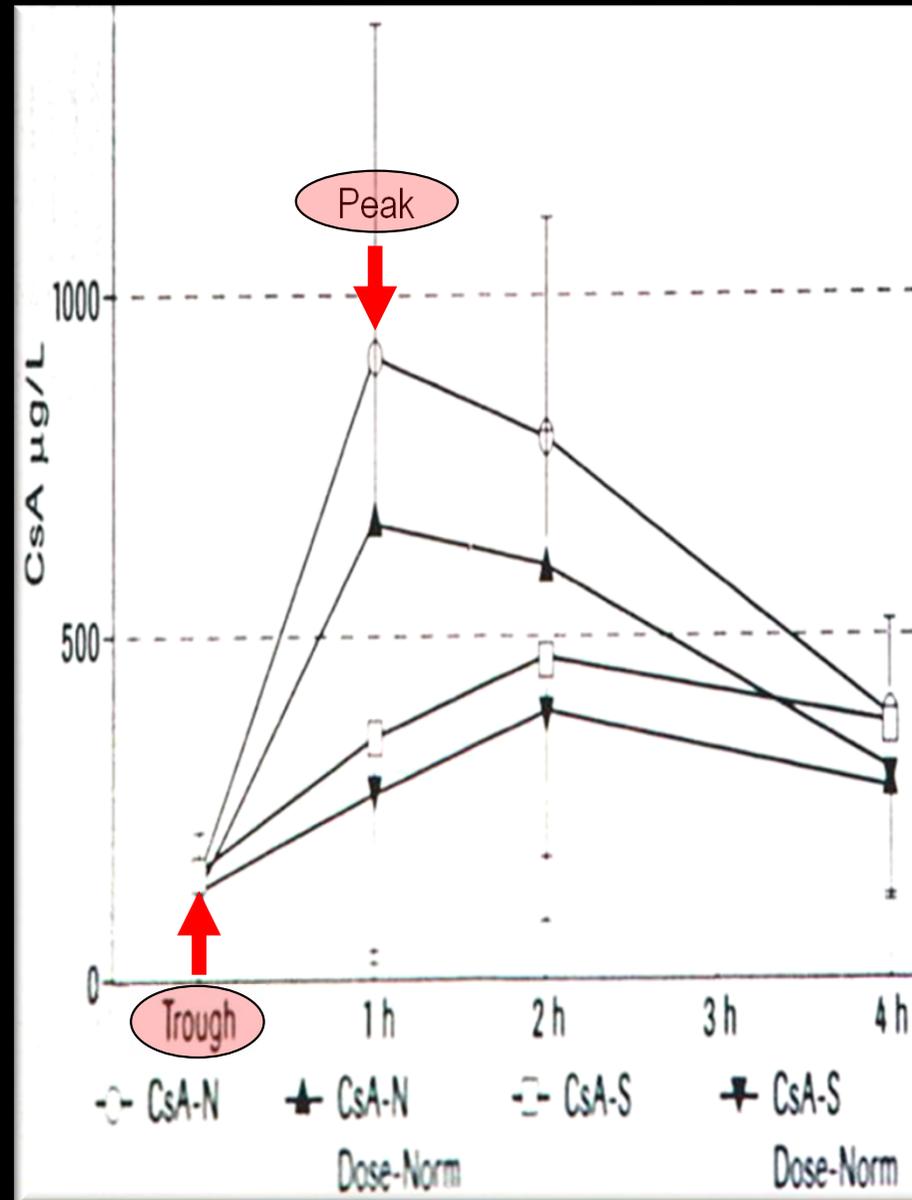
## Gingivitis hypertrophicans

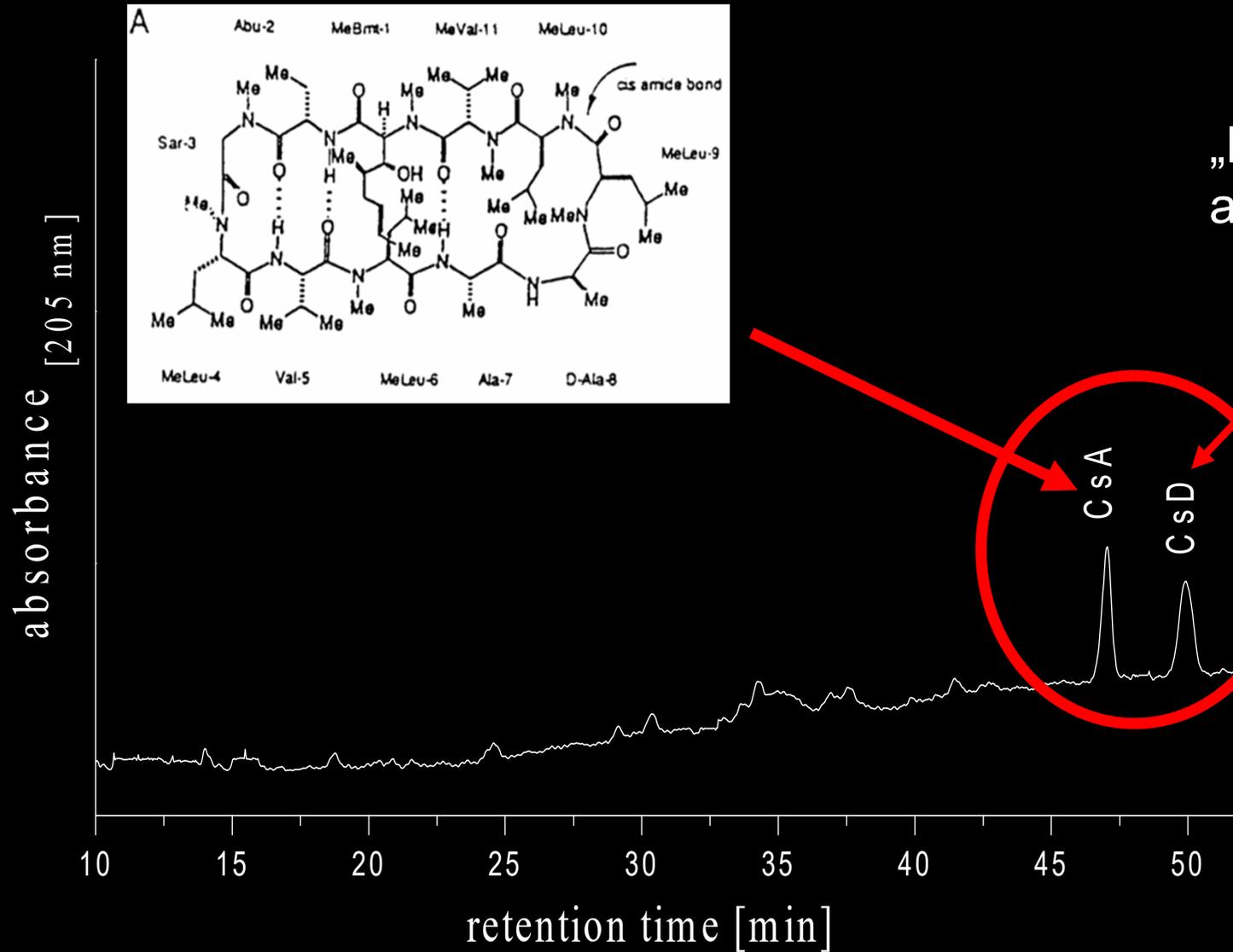


## Tremor

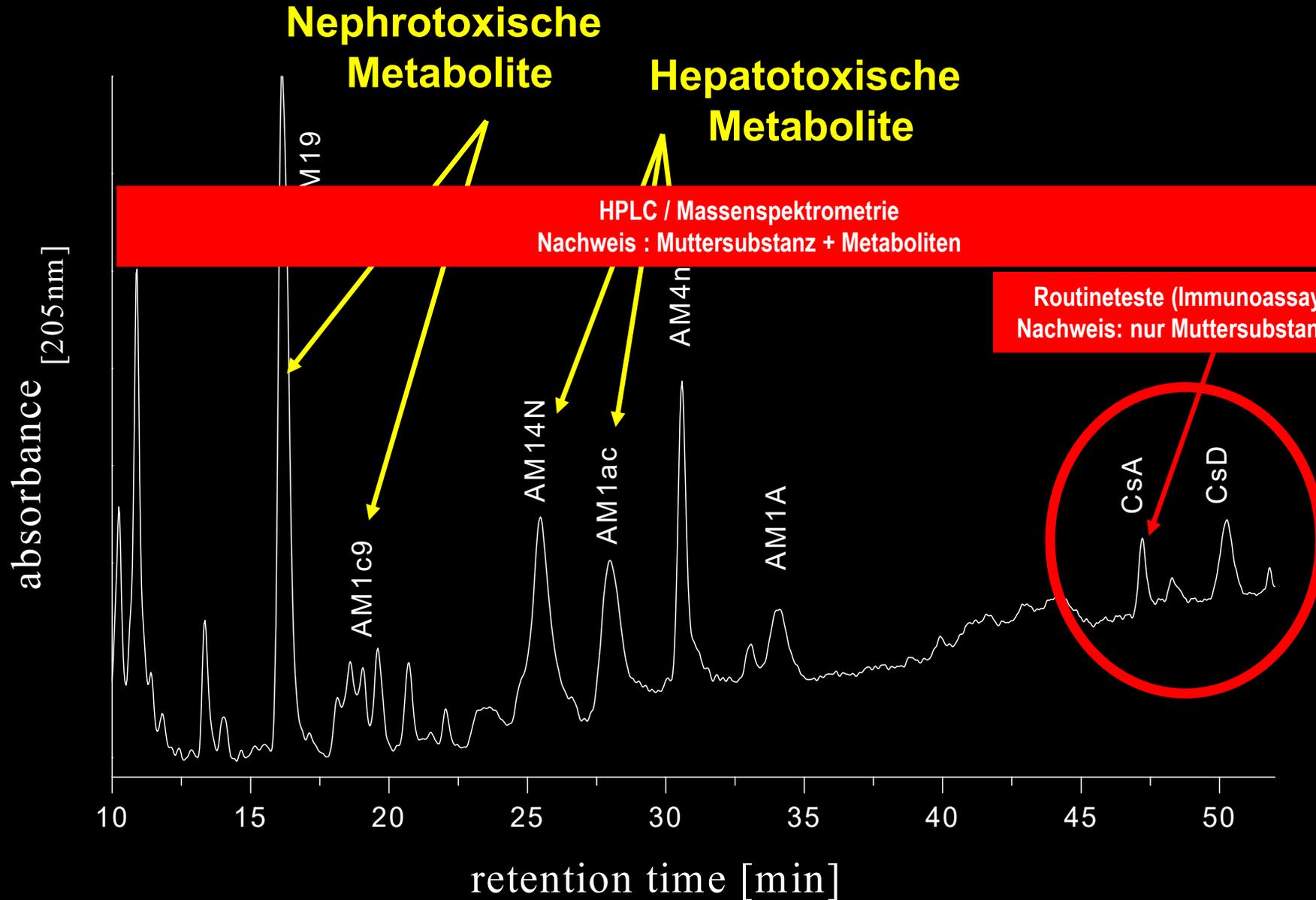


## Gastrointestinale Beschwerden





„Modifiziertes“ CsA  
als interner Standard



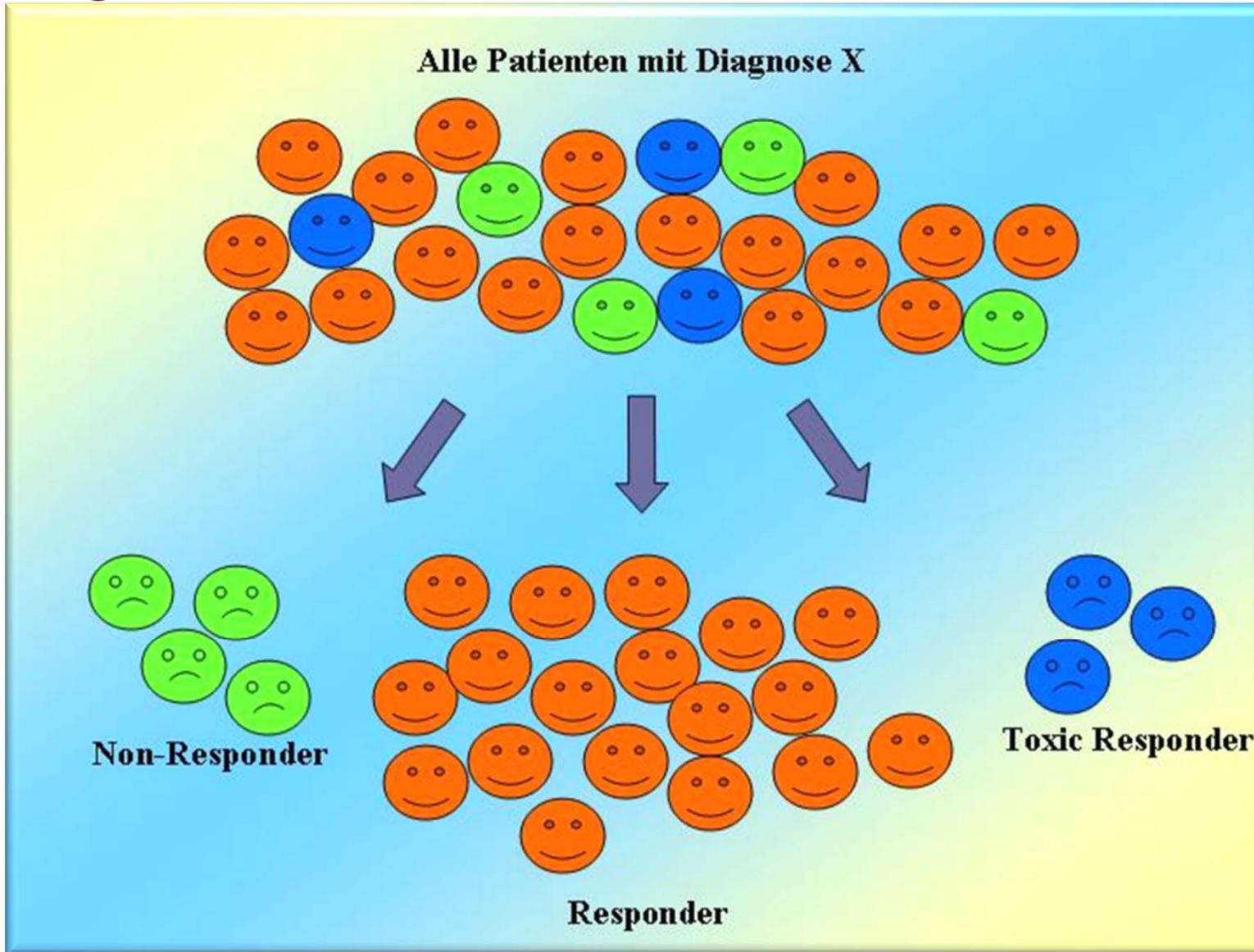
## Funktionsteste

- 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)

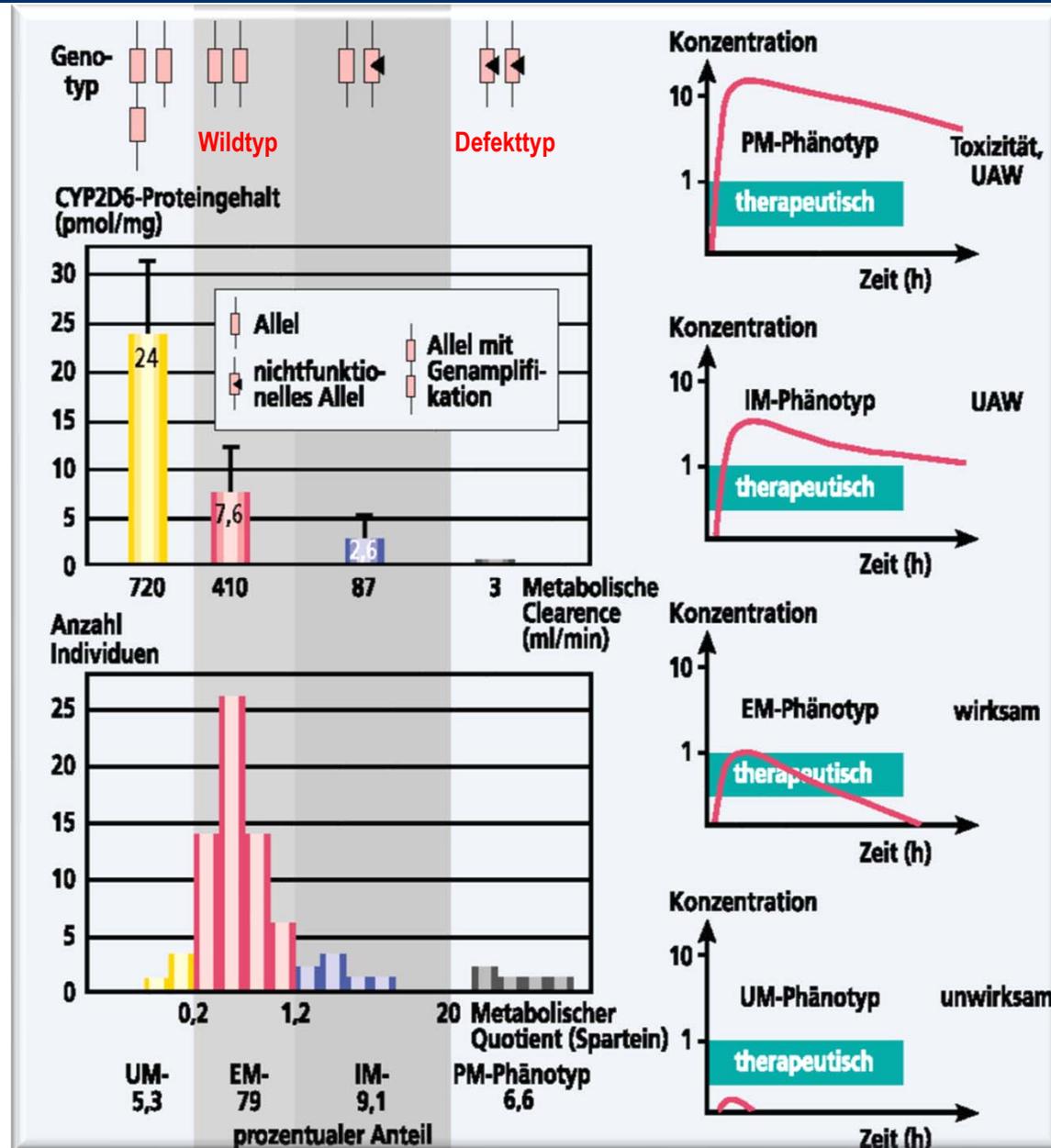
**Tab. 21.2** MEGX-Test.

MEGX-Konz. ( $\mu\text{g/l}$ ) nach exakt 15 Minuten	Beurteilung der Leberfunktion
> 90	gut
50 – 90	mäßig
10 – 50	schlecht
< 10	sehr schlecht

# Pharmakogenetik:



# Cytochrom-P450-Enzym CYP2D6



## Was ist Tamoxifen?

Tamoxifen gehört zur Standard-Therapie bei der Behandlung von Östrogen-Rezeptor-positiven Brustkrebskrankungen. Der Wirkstoff wird als sogenanntes "Pro-Drug" verabreicht, das erst im Körper durch eine metabolische Aktivierung in den wirksamen 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 Variante mit voller Aktivität wird als CYP2D6\*1 bezeichnet, häufige Varianten mit fehlender Aktivität sind \*3, \*4, \*5 und \*6. Je nach Vorhandensein von defekten Allelen werden können die 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 Gentest ermöglicht es, die Wirkung einer Tamoxifen-Therapie besser abzuschätzen und bei Patientinnen mit reduzierter CYP2D6-Aktivität alternative Therapien wie z.B. Aromatase-Hemmer in Betracht zu ziehen.

## Welche klinische Bedeutung haben CYP2D6 Genotypen?

Klasse	Häufigkeit	Genotypen (Beispiele)	Bedeutung
Extensive Metabolizer (EM)	~ 92%	*1*1, *1*4, *1*6	Kein Hinweis auf stark reduzierte CYP2D6 Aktivität
<u>Poor metabolizer (PM)</u>	~ 8%	*4*4, *4*6, *3*4	Stark reduzierte CYP2D6 Aktivität, <u>Schlechteres Ansprechen auf Tamoxifen-Therapie</u>

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 vom Test nicht umfasst.



# KLAUSUR HINWEIS



## Therapeutisches Drug Monitoring: Zeitpunkt der Probennahme

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

