

SERIE Interaktionslexikon

Kompetitiver Antagonist, intrinsische Aktivität, effektive Dosis, apparentes Verteilungsvolumen ... Alles Begriffe aus der Pharmakologie, die zwar geläufig sind, deren exakte Definition aber manchmal schwer fällt. Mit der Serie **Interaktionslexikon** können Sie Ihr pharmakologisches Basiswissen wieder auffrischen. Unsere Autorin Dr. Christine Greiner, Neuss, erläutert für Sie übersichtlich und prägnant die wichtigsten Grundlagen der Pharmakainteraktionen.

Teil 1: Pharmakodynamik und Pharmakokinetik

NT 10/2009

Teil 2: Interaktionen

NT 11/2009

Teil 3: CYP-Isoenzyme – Teil 1

NT 12/2009

Teil 4: CYP-Isoenzyme – Teil 2

NT 1/2010

Teil 5: Therapeutisches Drug-Monitoring – die Grundlagen

NT 2/2010



Diese Reihe entsteht in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen (AGATE) unter Leitung von Prof. Dr. Dr. Ekkehard Haen, Regensburg
www.amuep-agate.de



Therapeutisches Drug-Monitoring – die Grundlagen

Der häufig verwendete Begriff „Therapeutisches Drug-Monitoring“ (TDM) ist gleichbedeutend mit einer Konzentrationsbestimmung von Arzneistoffen – meist im Blut, Serum oder Plasma – mit dem Ziel, dem Arzt Anhaltspunkte für die Dosierung zu geben. Um Konzentrationsbestimmungen therapeutisch sinnvoll einzusetzen, muss eine Korrelation zwischen der gemessenen Konzentration eines Pharmakons und dem damit erzielten Effekt (erwünschte wie unerwünschte Wirkung) bestehen. Da es jedoch bislang an Studien mangelt, die diesen Zusammenhang untersucht oder bestätigt haben, beschränkt sich der klinische Einsatz des TDM oftmals noch auf Arzneistoffe mit einer geringen therapeutischen Breite, wie Antinfektiva, Antiepileptika, Antiarrhythmika, Herzglykoside, Immunsuppressiva, Theophyllin, Lithium und bestimmte Psychopharmakagruppen. Dabei sind etwaige Überdosierungen, die sogar eine Intoxikation bedingen können, nicht als einzige Indikation für Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen anzusehen. Richtig angewandtes TDM kann eine patientenorientierte, individualisierte und kostensparende Therapie leiten. TDM ist ein objektives Messinstrument zur Abbildung individueller pharmakokinetischer Kenngrößen im Organismus. Die genaue Konzentration eines Pharmakons ist nicht vorauszusagen, es sind individuelle Einflüsse auf Ebene der Resorption (Nahrungsmittel), der Metabolisierung (Polymorphismen von Cytochrom-P450-Isoenzymen, Xenobiotika-Transporter, Arzneimittelinteraktionen) und der Elimination (pathologische Veränderungen der ausscheidenden Organe) zu berücksichtigen. Ebenso kann TDM eine mangelnde Compliance aufdecken, die einerseits den therapeutischen Erfolg verhindert, andererseits unnötige Kosten verursacht.

Besondere Bedeutung hat das Messen von Wirkstoffkonzentrationen bei speziellen Patientengruppen. Bei Kindern sind die für die Metabolisierung zuständigen Enzymsysteme beziehungsweise Organe noch nicht vollständig ausgebildet,

wodurch es zu höheren Konzentrationen über eine eventuell toxische Schwelle kommen kann. Bei älteren Menschen wiederum liegen oft Funktionseinschränkungen der ausscheidenden Organe wie Niere und Leber vor, darüber hinaus verfügen sie über ein größeres Verteilungsvolumen aufgrund eines höheren Körperfettanteils. Dadurch sinkt die Clearance und die Halbwertszeit des eingenommenen Arzneistoffes erhöht sich. So steigt die Verweildauer des Medikamentes im Körper und die Wirkstoffkonzentration. Bei geriatrischen Patienten ist zudem die Polypharmazie bedeutsam: Eine unüberschaubare Zahl an Arzneimittelinteraktionen kann dazu führen, dass das Arzneimittel entweder unwirksam wird oder dessen Konzentration durch Hemmung der Verstoffwechslung steigt. Letzteres lässt sich manchmal sogar therapeutisch ausnutzen, um Arzneimittel einzusparen. Konzentrationsbestimmungen von Antidepressiva werden daher auch in den Leitlinien der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft empfohlen.

Therapeutischer Referenzbereich

Therapeutische Referenzbereiche sind die Grundlage für die Bewertung von Wirkstoffkonzentrationen hinsichtlich Wirksamkeit (bei Unterschreiten einer definierten unteren Grenze) und unerwünschter Wirkungen (bei Überschreitung einer definierten oberen Grenze). In einer Phase-II-Studie wird die Dosisfindung und der Wirksamkeitsnachweis an entsprechend für die jeweilige Indikation ausgesuchten Patienten (circa 100–500) erbracht und idealerweise eine Dosis-Wirkungs-Beziehung erstellt. Um evidenzbasierte, therapeutische Referenzbereiche zu etablieren, müssten die teilnehmenden Patienten exakt dieselben Bedingungen erfüllen: Die Studienprobanden/-patienten sollten den Wirkstoff in Monotherapie erhalten, keine Erkrankungen der Stoffwechselorgane (Niere, Leber) haben, zwischen 18 und 65 Jahren alt sein und ein nach dem BMI „normales“ Körpergewicht haben (pharmakokinetische Daten werden in Studien meist auf

Patienten mit einem Körpergewicht von 70 kg bezogen). Therapeutische Referenzbereiche werden in klinische Studien der Phase II nicht untersucht. Sie werden – wenn überhaupt – zu einem späteren Zeitpunkt an einer Population abgeschätzt, die aber meist die Kriterien nicht erfüllt, denen das Patientenkollektiv entsprechen musste. Gefordert wird ein definiertes Wirksamkeitskriterium (z. B. „response“ oder „recovery“) zur Angabe einer unteren therapeutischen Wirkstoffkonzentration sowie ein Kriterium, das bei Überschreiten einer oberen therapeutischen Wirkstoffkonzentration eine bestimmte unerwünschte Wirkung gehäuft entdecken lässt. Als Definition für die untere Grenze des therapeutischen Referenzbereiches ist diejenige Wirkstoffkonzentration geeignet, die sich aus dem Mittelwert plus eine Standardabweichung (MW plus 1 SD) der Wirkstoffkonzentrationen von Patienten ergibt, die nach zweiwöchiger Applikation des Arzneimittels auf die Therapie ansprechen. Das Ansprechen wird anhand einer der Krankheit entsprechenden Skala (bei Depressionen zum Beispiel HAMD, CGI) beurteilt. In diesem Bereich finden sich definitionsgemäß 84,14% der Messwerte. Die obere therapeutische Grenze zeigt an, dass bei diesem Konzentrationswert 15,87% der Probanden eine be-

stimmte unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) aufweisen (MW minus 1 SD). Diese obere therapeutische Grenze sollte aber für jede zu erwartende UAW (z. B. Sedierung, EPMS, Hypotonie etc.) separat bestimmt werden.

Dosisbezogener Referenzbereich

Routinemessungen von Wirkstoffkonzentrationen zeigen, dass viele erhobenen Werte aus bereits genannten Gründen nicht in den als therapeutisch bezeichneten Referenzbereichen liegen. Der dosisbezogene Referenzbereich wird herangezogen, um die intraindividuellen Einflüsse auf die Wirkstoffkonzentration zu untersuchen. Für Konzentrationen, die außerhalb des berechneten dosisbezogenen Referenzbereiches liegen, können folgende Erklärungen zutreffen:

- mangelnde oder übertriebene Compliance des Patienten
- noch nicht erreichtes pharmakokinetisches Gleichgewicht nach Neueinstellung des Patienten oder Dosisreduktion beziehungsweise -erhöhung bis zu sieben Tage vor Blutentnahme. Das pharmakokinetische Gleichgewicht des Wirkstoffes ist frühestens nach fünf Halbwertszeiten erreicht (regelmäßige Einnahme des Medikaments in unveränderter Dosierung vorausgesetzt).

- pharmakokinetische Interaktionen mit Komedikation oder Nahrungsmitteln
- genetische Besonderheiten des Arzneimittelstoffwechsels (Genpolymorphismen als Ursache für langsame/schnelle Metabolisierer)
- veränderte Elimination von Psychopharmaka (Änderung der Clearance) ist alters- oder krankheitsbedingt auf eine Minderleistung der Ausscheidungsorgane zurückzuführen
- messbedingte Überlagerung von Konzentrationssignalen durch Substanzen mit ähnlichen chemischen oder physikalischen Eigenschaften.

Kommentierung Referenzbereiche

Um individuellen Schwankungen gerecht zu werden, ist die Rückmeldung der Wirkstoffkonzentration als Messwert idealerweise durch Kommentare zu ergänzen. Diese sollen Hinweise auf die Ursache der zu hohen oder zu niedrigen Konzentration bezogen auf die verabreichte Dosis geben. Dadurch wird auf das mögliche Vorliegen der genannten Ursachen aufmerksam gemacht. Die klinisch-pharmakologische Befundung von Konzentrationsbestimmungen führt dann alle individuellen Informationen über den Patienten zusammen, die gemessene Konzentration, den therapeutischen Referenzbereich – so er denn existiert – und den dosisbezogenen Referenzbereich. Ziel dieses Vorgehens ist es, einen geeigneten Wirkstoff in der für den Patienten jeweils optimalen Dosierung unter Berücksichtigung des pharmakotherapeutischen Gesamtkontextes einzusetzen. □

LITERATUR
bei der Verfasserin

Dr. Christine Greiner
Apothekerin und Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen
Pinienweg 9, 41470 Neuss

VORSCHAU auf den NT 4/2010

Teil 6 des Interaktionslexikons behandelt das Thema „Therapeutisches Drug-Monitoring – die Kenngrößen“.

Relevanz von Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen auf verschiedenen pharmakokinetischen Ebenen

