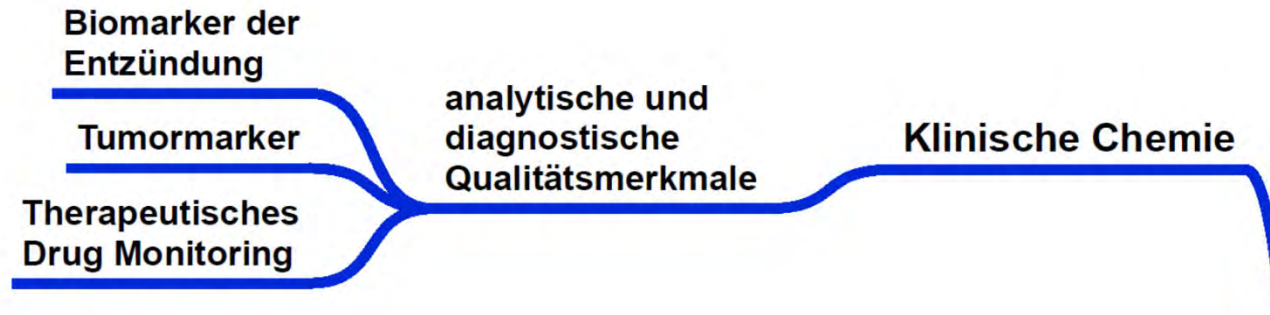


Therapeutisches Drug Monitoring

Arnold von Eckardstein

Institut für Klinische Chemie, Unispital Zürich

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM): Lernziele



- Sie kennen klinische Situationen, in welchen TDM sinnvoll eingesetzt wird.
- Sie kennen die wichtigsten Fragestellungen / Indikationen für TDM.
- Sie können erläutern, wann Blutproben für das TDM gewonnen werden.
- Sie können typische Medikamentengruppen benennen, für die TDM notwendig ist.

SSP's

211: intoxication, poisoning

256: poor adherence to treatment

263: suspicion of drug intolerance or interaction (including complementary medicine)

Schwerpunkt: Digitalisierung

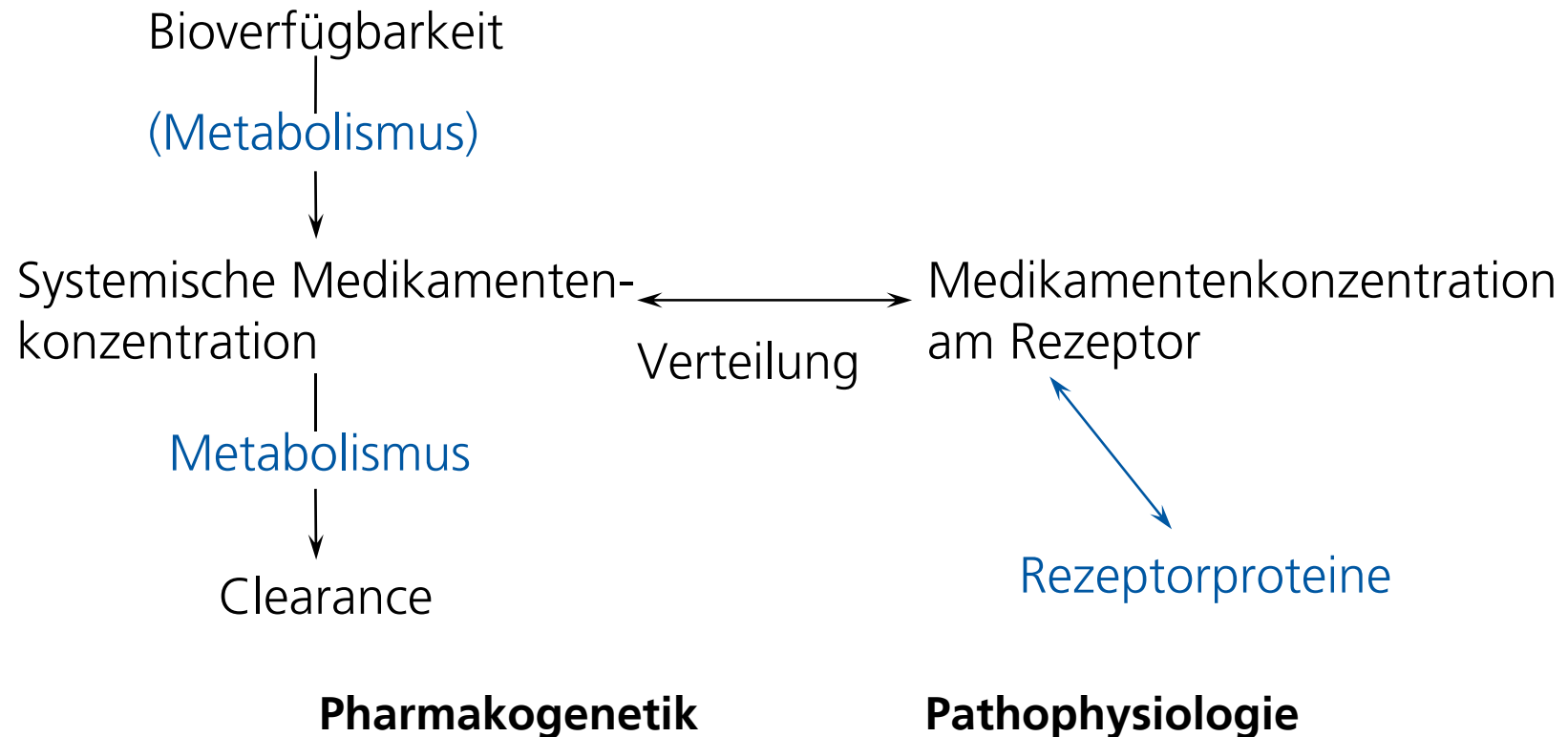
Was ist therapeutisches Drug-Monitoring (TDM)?

Überwachung der (Serum-/Vollblut-) Konzentrationen von Medikamenten und
anschliessende Dosisanpassung
mit dem Ziel der Optimierung und Individualisierung der Pharmakotherapie

Therapeutic Drug Monitoring

PHARMAKOKINETIK

PHARMAKODYNAMIK



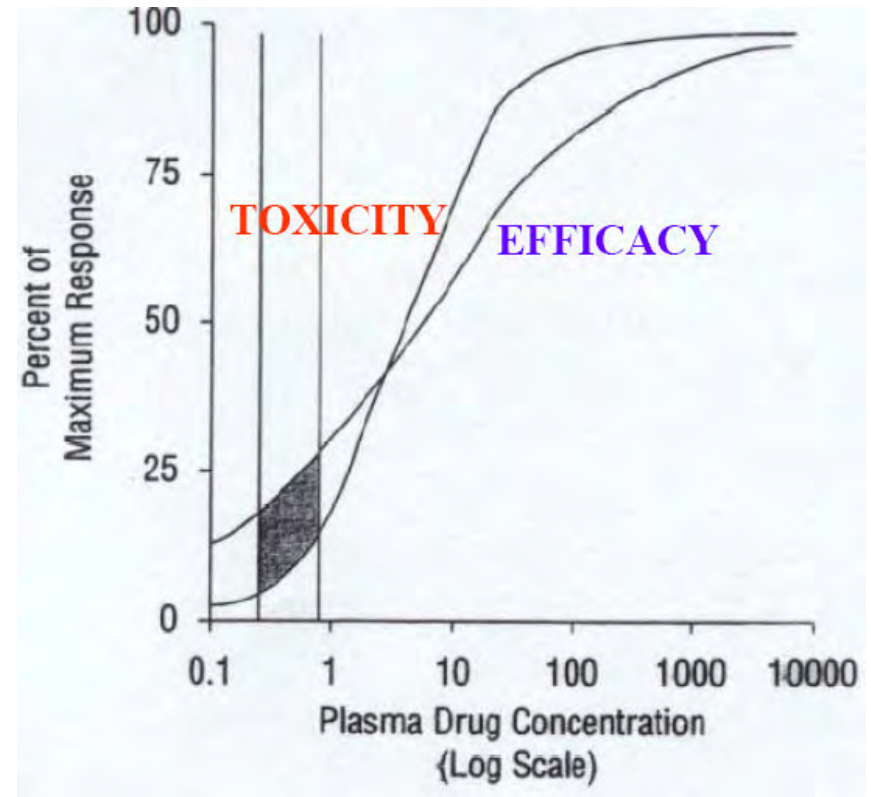
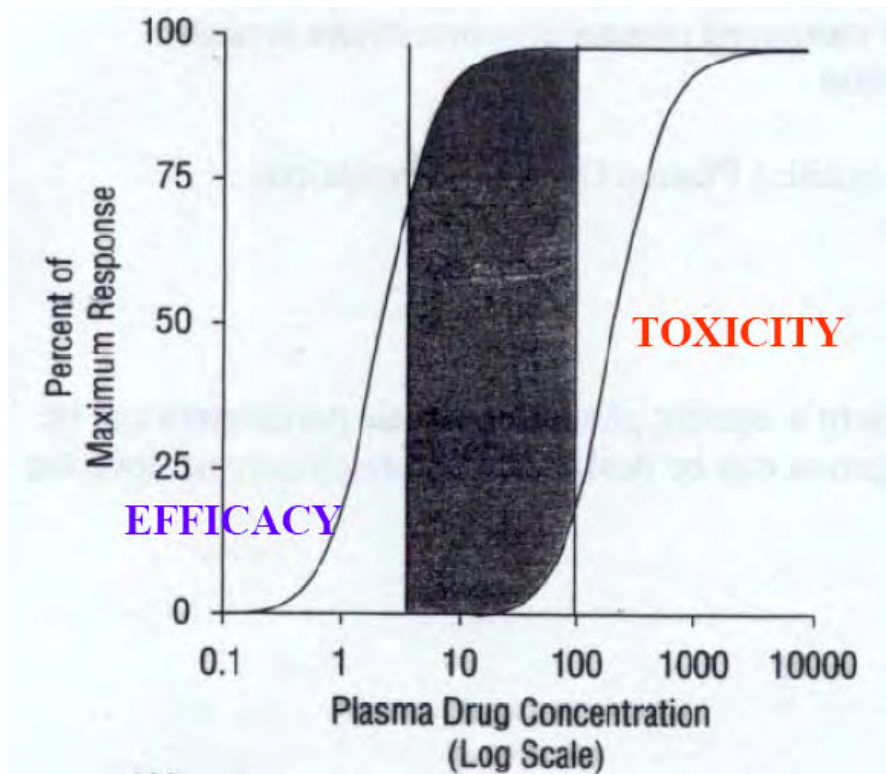
Wann kann TDM sinnvoll eingesetzt werden?

- Wirkung/Nebenwirkungen des Medikaments sind proportional zur (Serum-/ Vollblut-) Konzentration
- Variable Pharmakokinetik, z.B. intra- oder interindividuelle Unterschiede in Absorption, Distribution, Elimination oder nicht-lineare Pharmakokinetik
- Der therapeutische Bereich ist eng
- Wirkung des Medikamentes lässt sich klinisch schlecht erfassen. Oder aber der klinische Effekt ist zu gefährlich oder zu selten um für das Monitoring der Wirkung geeignet zu sein (z.B. Organabstossung nach Transplantation)
- Verlässliche Analysenmethode ist verfügbar

Bei den meisten Medikamenten ist die Beziehung zwischen Konzentration und Wirkung besser als zwischen verabreichter Dosis und Wirkung

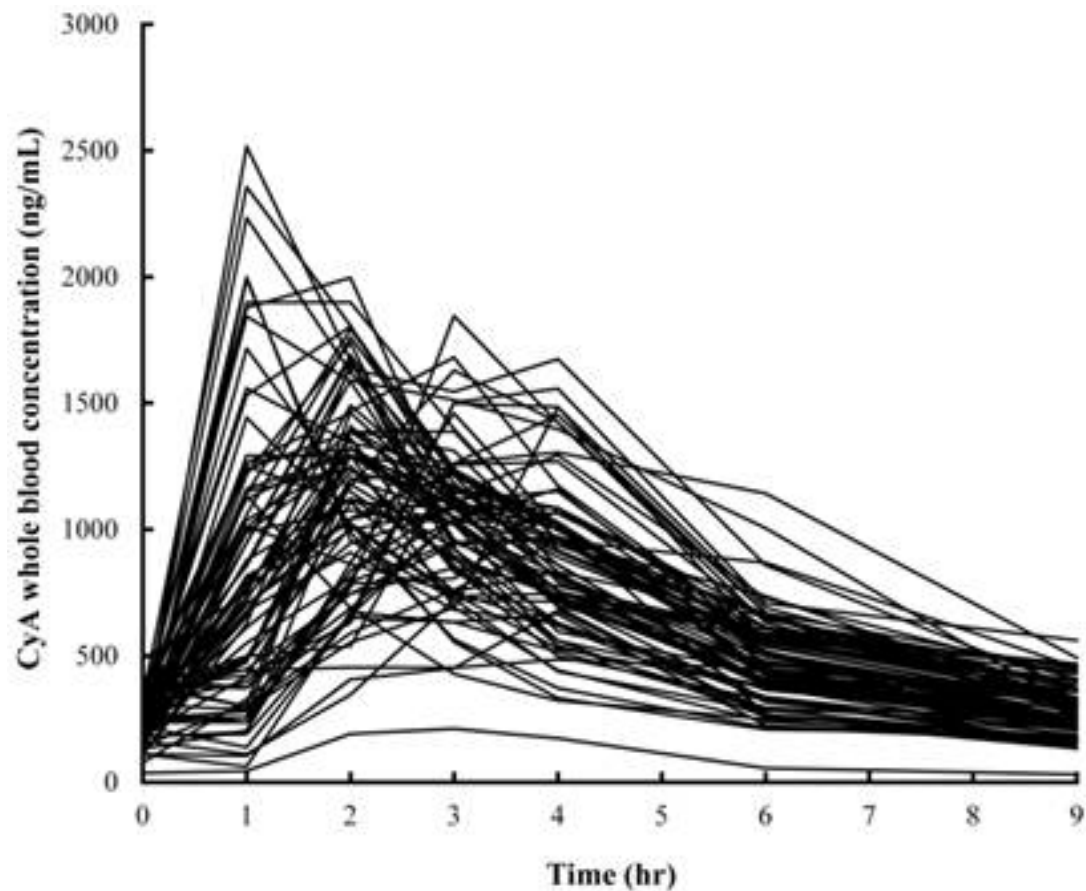
Wann kann TDM sinnvoll eingesetzt werden?

- Proportionalität zwischen Konzentration und Wirkung
- Enger therapeutischer Bereich (rechtes Beispiel)



Wann kann TDM sinnvoll eingesetzt werden?

- Intra- und/oder interindividuelle Variabilität in der Pharmakokinetik:



TDM: Mögliche Fragestellungen

- Gewünschte Wirkung schnell erreichen
- Abklärung einer ungenügenden therapeutischen Wirkung oder von Nebenwirkungen
- Abklärung der Adhärenz
- Steuerung der Dosierung bei Arzneimitteln mit hoher pharmakokinetischer Variabilität und geringer therapeutischer Breite
- Dosisanpassung bei Pathologien mit Einfluss auf die Pharmakokinetik (z.B. Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, Ascites, Kurzdarm etc.)
- Dosisanpassung bei Gabe (pharmakokinetisch) interagierender Medikamente
- Verdacht auf Überdosierung bei Arzneimitteln, deren Metabolismus einem genetischen Polymorphismus unterliegt
- Verdacht auf suizidale oder akzidentelle Vergiftung
- Nachweis des Missbrauchs (z.B. Benzodiazepine)

In welcher Matrix messen?

Optimal:

- Beste Korrelation zwischen Konzentration und Wirkung
- Technisch möglich

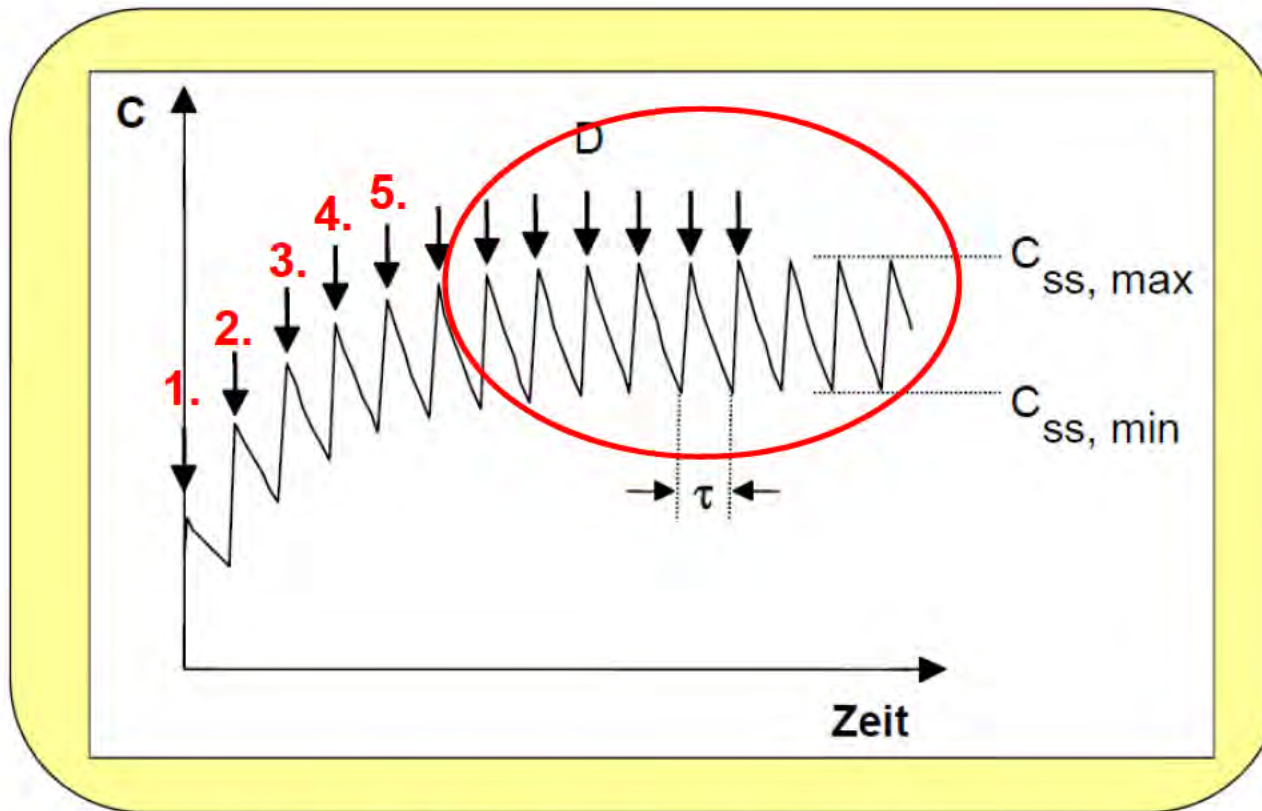
Aber:

- Infektion: Messung eigentlich in Interstitialflüssigkeit am Ort der Infektion
 - HIV: Messung eigentlich intrazellulär
 - Psychopharmaka: Messung eigentlich im Liquor
- wie komme ich da ran?!?

Realistisch:

- In der Regel Messung in Serum/Plasma/Vollblut, obwohl nicht immer optimal
- Vollblut: bei Arzneimitteln mit intrazellulärer Akkumulation

Wann messen?



Wichtiges Prinzip: Abnahme im steady-state (ss)!!

(Ausnahme: Überprüfung einer loading dose,
z.B. Teicoplanin, Voriconazol)

Wann messen?

- **Steady state, d.h. mindestens 5 Halbwertszeiten nach Beginn oder Dosisänderung warten**
 - ✓ = ca. 97% Akkumulation
 - ✓ Ausnahme: Überprüfung einer loading dose
- **Abnahmezeitpunkt genau einhalten bzw. notieren!**
- Bei den meisten Medikamenten werden i.d.R. Talspiegel bestimmt
 - ✓ D.h., unmittelbar vor Einnahme des Medikaments
- Spitzenspiegel z.B. bei:
 - ✓ Antibiotika (Aminoglykosiden, Tuberkulostatika)
 - ✓ Immunsuppressiva (C2 bei Ciclosporin)
 - ✓ Einige Psychopharmaka (z.B. Agomelatin)
- Spitzenspiegel: Verteilungsphase abwarten (z.B. Aminoglykoside: ca. 30min)
- Circadiane Rhythmik beachten (selten, z.B. bei Ciclosporin)

Bemerkungen zur Interpretation

- Auf welche Spiegel beziehen sich die Referenzwerte?
 - Tal = C_0
 - Spitzenspiegel
 - C_2 , C_4 = Konzentration nach 2 bzw. 4h
 - Area under the curve (= AUC, selten notwendig)
- Auf welche Dosis, Applikationsart und Darreichungsform beziehen sich die therapeutischen Zielwerte?
- Weist der Patient weitere pharmakokinetische Einflussfaktoren (z.B. Niereninsuffizienz) auf, welche berücksichtigt werden müssten?

Bemerkungen zur Interpretation

- Referenzwerte/ «Therapeutische Bereiche» stammen bei Medikamenten häufig aus pharmakokinetischen Studien, d.h., diese Werte wurden vielfach bei gesunden, kaukasischen, jungen Männern erreicht.
 - Eine Korrelation zwischen der Konzentration und der eigentlichen Wirksamkeit der Therapie / Toxizität besteht nicht bei allen Medikamenten!
 - Gewisse Faktoren können die Sensibilität des Organismus für die Arzneimittelwirkung verändern (z.B. Hypokaliämie oder Hypercalciämie bei Digoxin)
- **Angegebene Bereiche sind (vielfach – aber nicht immer!) nicht «absolut», sondern als Ausgangspunkt für die Interpretation zu verstehen!**

Bemerkungen zur Interpretation

- Die meisten Methoden messen die Gesamtkonzentration, wirksam ist aber nur der freie Anteil → Vorsicht bei Patienten mit erniedrigter Albuminkonzentration
- Aktive Metaboliten sollten ebenfalls mitgemessen werden.

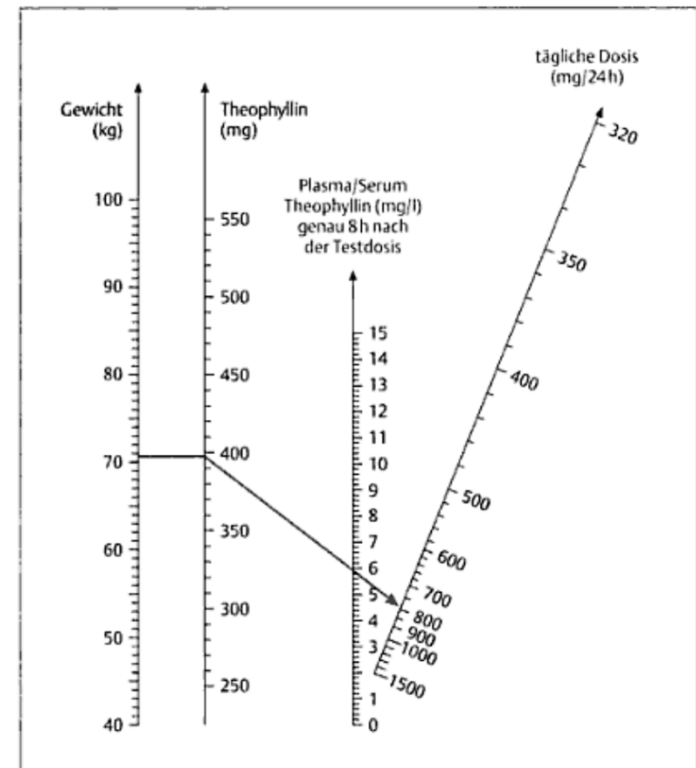
Dosisanpassungen

Bei **linearer** Kinetik, einfache Situation:

$$Erhaltungsdosis_{neu} = \frac{Erhaltungsdosis_{bisher} \times Konzentration_{Ziel}}{Konzentration_{gemessen}}$$

Nomogramme

Komplexere Situation, nicht-lineare Kinetik etc.:
pharmakokinetische Simulationsprogramme,
Beurteilung und Empfehlungen durch Experten.



Analysenmethoden

	Immunoassays: CEDIA, ECLIA, FPIA, etc.	Chromatographische Methoden: LC-MS, GC-MS, HPLC-UV etc.
Vorteile	<ul style="list-style-type: none">• Schnell• Automatisierbar	<ul style="list-style-type: none">• Bessere Spezifität erreichbar• Aus theoretischer Sicht auf alle Medikamente anwendbar
Nachteile	<ul style="list-style-type: none">• Geringere Spezifität (Kreuzreaktivität mit Metaboliten?)• Für viele Medikamente nicht verfügbar	<ul style="list-style-type: none">• Schlechtere Automatisierbarkeit• Spezialisiertes technisches Know-how nötig• Dadurch eingeschränkt verfügbar: Labore, 24h/7d, turn-around-Zeit)

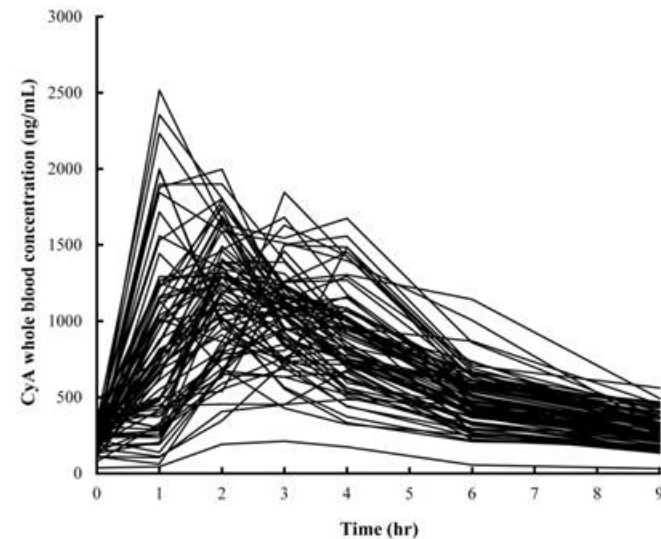
Welche Substanzklassen?

Mengenmässig am bedeutsamsten (USZ):

1. Immunsuppressiva (Tacrolimus, Ciclosporin etc.)
2. Antiinfektiva (Vancomycin, Teicoplanin, Amikacin etc.)
3. Antiepileptika (Valproat, Phenytoin, Lamotrigin etc.)
4. Zytostatika (Busulfan, Methotrexat)
5. Psychopharmaka (Venlafaxin, Citalopram, Clozapin, Risperidon etc.)
6. (Analgetika)
7. (Sedativa)
8. Antiarrhythmika

TDM bei Immunsuppressiva: wieso?

- Überprüfung der Adhärenz
 - Langzeittherapie
- Inter- und intraindividuelle Schwankungen
 - Art der Transplantation, Alter, Polymorbidität,...
- Co-Medikation/Interaktionen



Immunsuppressiva: Schwierigkeiten

- Therapeutischer Bereich abhängig von
 - Art der Transplantation (gilt z.B. für Ciclosporin A, Tacrolimus, Sirolimus)
 - Co-Medikation (gilt z.B. für Sirolimus, Everolimus)
 - Dauer seit Transplantation (Initial-Therapie, Erhalt-Therapie)
 - ...
- Werte sind methodenabhängig: verschiedene Immunoassays messen unterschiedlich, LC-MS vs. Immunoassays ergeben auch nicht dieselben Resultate, auch LC-MS vs. LC-MS ergibt nicht zwingend dieselben Resultate! Es empfiehlt sich deshalb, im Verlauf immer mit derselben Methode zu messen.
 - Standardisierungsbemühungen laufen

Monitoring

- Ciclosporin
 - C0, C2 (C1), teilweise auch spätere Punkte zur Berechnung/Annäherung an die AUC
 - C2: Bessere Assoziation zur AUC, korreliert mit maximaler Hemmung der Calcineurin – Aktivität (= Pharmakodynamik)
 - Zirkadiane Schwankungen
- Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus
 - Meistens C0-Monitoring
- Therapeutische Bereiche eng → hohe Anforderungen an die Präzision der eingesetzten Messmethoden!

Fallbeispiel Immunsuppressiva

- 29y Frau, St. n. Nierentransplantation
- Während >4 Jahren stabil eingestellt auf 100-0-100 mg Ciclosporin, Talspiegel im Zielbereich (250-300 ng/ml)
- 54 Monate nach der Transplantation plötzlicher Abfall des Ciclosporin-Spiegels (155 ng/ml)
 - Adhärenz? Gleich wie immer.
 - Neue Medikamente? Nein (gemäss Patientin).
- 3 Wochen später weiterer Abfall des Ciclosporin-Spiegels (97 ng/ml). Akute Transplantatabstossung. Ursache des Spiegelabfalls?!?

Fallbeispiel Immunsuppressiva

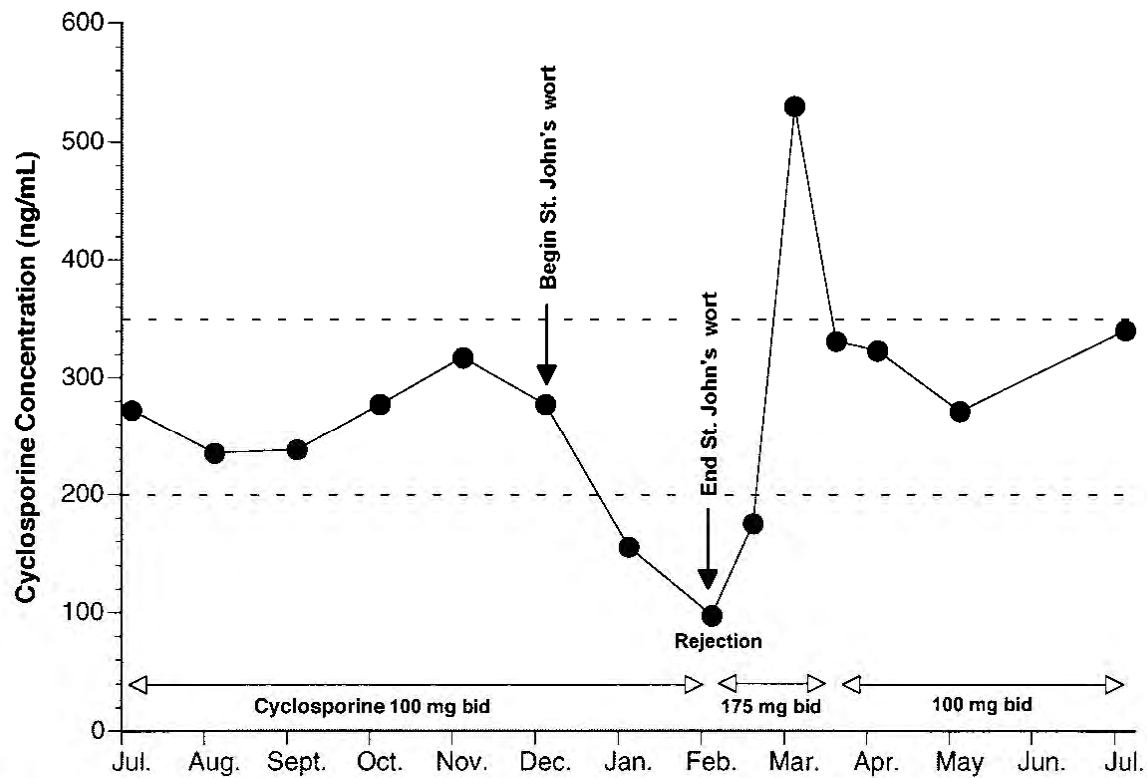


Figure 1. Chronology of cyclosporine trough concentrations (—●—) in a patient self-medicating with St. John's wort. — — — — = desired cyclosporine therapeutic range.



TDM bei Antibiotika: wieso?

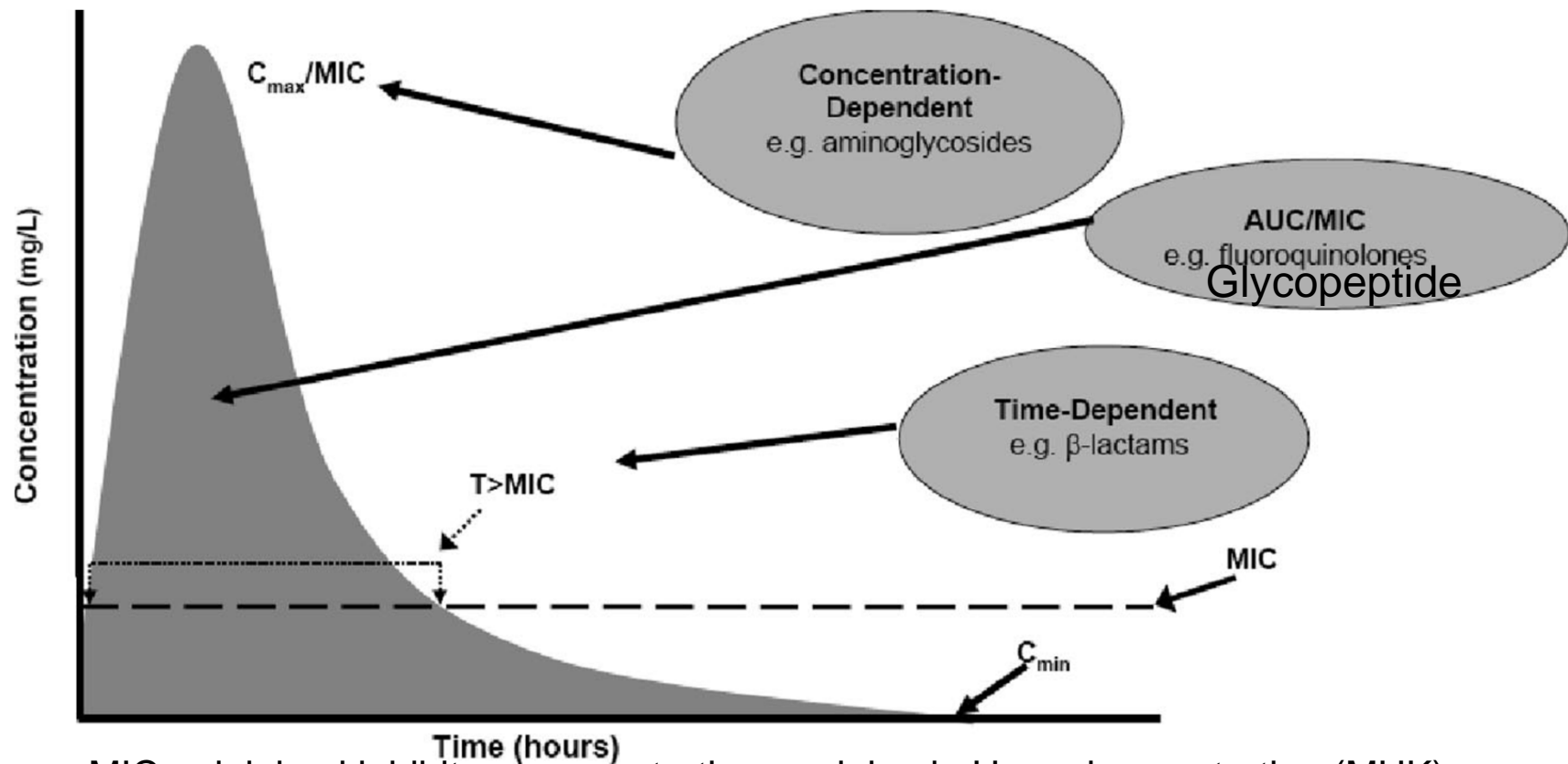
TDM hilft in kritischen Fällen, die Therapie zu optimieren:

- Distribution (V_d) durch Grundkrankheit beeinflusst, z.B. kann bei Sepsis durch die erhöhte Permeabilität der Kapillaren das V_d von Aminoglykosiden ansteigen → höhere Dosis wird benötigt um gleiche Spiegel wie vorher zu erreichen
- Clearance (CL) durch Grundkrankheit beeinflusst: Renal, hepatisch, z.B. (neben Endorganschaden) auch **erhöhte Clearance bei kritisch Kranken (augmented renal clearance) möglich!**
- Halbwertszeit wird durch V_d und CL beeinflusst
- Hypoalbuminämie: Veränderungen in der Proteinbindung (freie Fraktion erhöht) können zu Veränderungen in V_d und CL führen, z.B. Ceftriaxon, Teicoplanin

...und das ganze kann sich relativ schnell verändern!

PK/PD

= das Verhältnis der Pharmakokinetik (PK) zur Wirkung (Pharmakodynamik = PD)



MIC: minimal inhibitory concentration = minimale Hemmkonzentration (MHK)

C: Konzentration, C_{max} = Maximale Konzentration, C_{min} = minimale Konzentration

T: Zeit

Aminoglykosid- und Glycopeptid-Antibiotika

Aminoglykosid- und Glycopeptid-Antibiotika:

- Ziel: Minimale Hemmkonzentration (MHK) muss überschritten werden
- Gefahr: Nephro-, Ototoxizität bei zu hoher Exposition gegenüber dem Antibiotikum

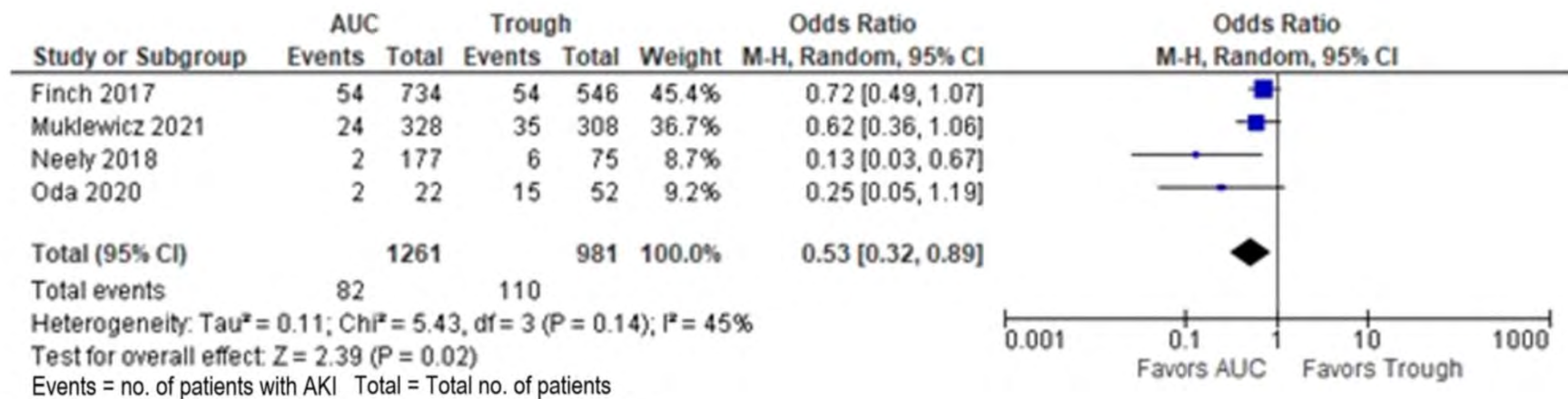
Aminoglykoside: Monitoring konkret

- Verabreichung 1x/Tag (heute - mit Ausnahmen! - üblich).
 - ✓ Messung des Spitzenspiegels erübrigt sich in den meisten Fällen (Wirksamkeit – siehe PK/PD: c_{\max} /MHK), da genügend hohe Spiegel mit grosser Sicherheit erreicht werden (Spitzenspiegel evtl. bei Patienten mit starker Veränderung des V_d)
 - ✓ Messung des Talspiegels empfohlen: Vermeidung von Toxizität
- Verabreichung 3x/Tag
 - ✓ Messung sowohl des Spitzenspiegels (Wirksamkeit) als auch des Talspiegels (Toxizität) empfohlen
- Anpassungen falls notwendig!
 - ✓ Dosierungsintervall anpassen, evtl. Dosierung

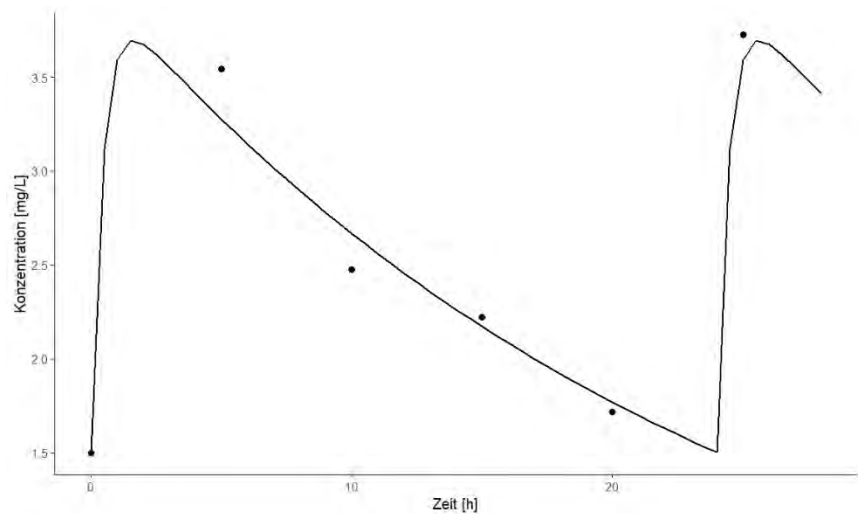
Glycopeptide: Monitoring konkret

- Relevanter PK/PD-Parameter: AUC/MHK
- Traditionell: Talspiegel korreliert mit AUC → in der Praxis wird oft der Talspiegel bestimmt
- Besser: Bestimmung der AUC anhand (1-)2 Messpunkten (Tal, evtl. Spitze) mit Hilfe pharmakokinetischer Populations-Modelle → individuelle Dosisanpassung möglich
- Wenn notwendig, Dosierung und/oder Dosierungsintervall anpassen

Area-Under-Curve–Guided Versus Trough-Guided Monitoring of Vancomycin and Its Impact on Nephrotoxicity: A Systematic Review and Meta-Analysis



Exkurs Digitalisierung: Vom Individuum zum Populationsmodell

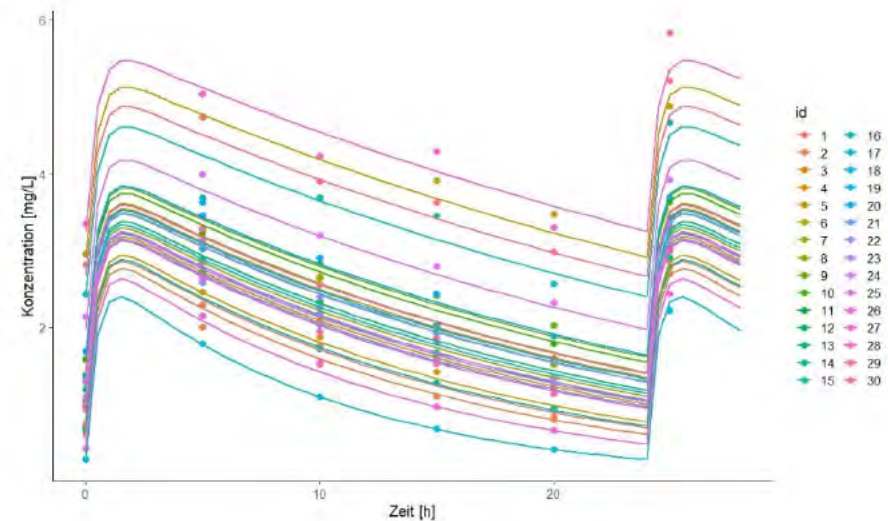
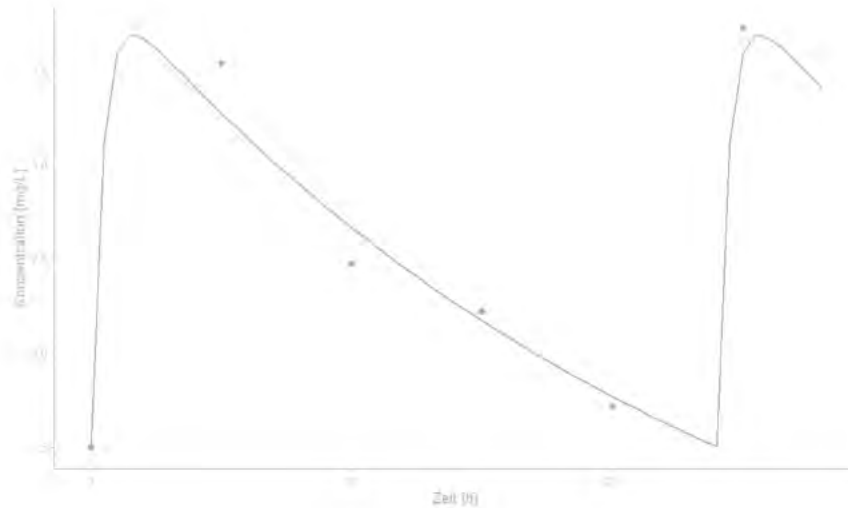


Beschreibung der Kinetik eines Individuums

z.B. mit 1-Kompartiment-Modell,
Berechnung der individuellen
pharmakokinetischen Parameter (z.B. V ,
 Cl)

→ Übertragbarkeit auf andere
Patienten?

Exkurs Digitalisierung: Vom Individuum zum Populationsmodell



Beschreibung der Kinetik mehrerer Individuen

z.B. als Mittelwert +/-
Standardabweichung der
pharmakokinetischen Parameter (z.B.
V, Cl)

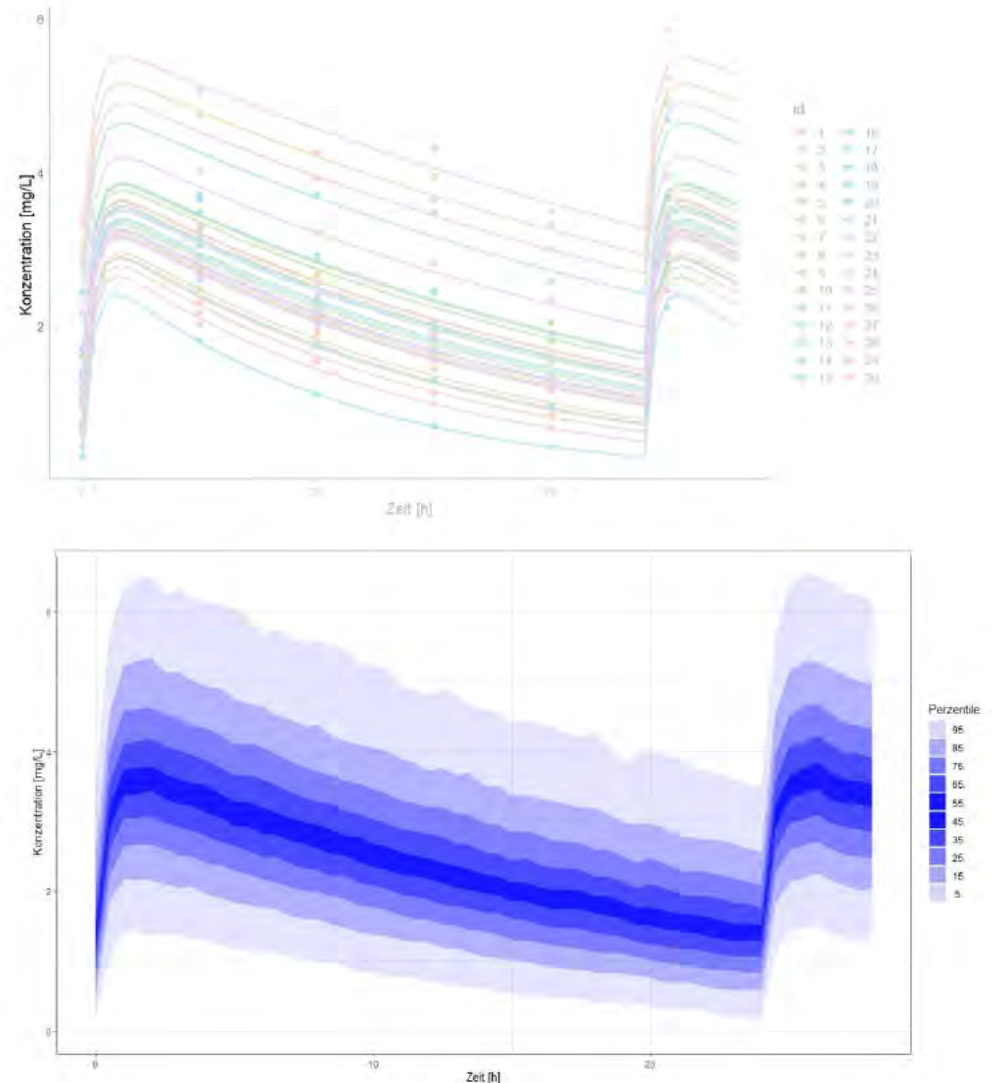
→ Bessere Übertragbarkeit auf
andere Patienten

Exkurs Digitalisierung: Vom Individuum zum Populationsmodell

Beschreibung der Kinetik einer ganzen Population

unter Einbezug von Covariaten (z.B. Alter, Gewicht, Comedikation) und residueller Variabilität (= nicht erklärbare, zufällige Schwankungen)

- Beschreibung der Pharmakokinetik einer Population als mathematisches Modell, wodurch Simulationen/Voraussagen für einen individuellen Patienten möglich werden
- benötigt komplexe Simulationssoftware; zunehmend gibt es auch kommerzielle Produkte mit anwenderfreundlichem Userinterface

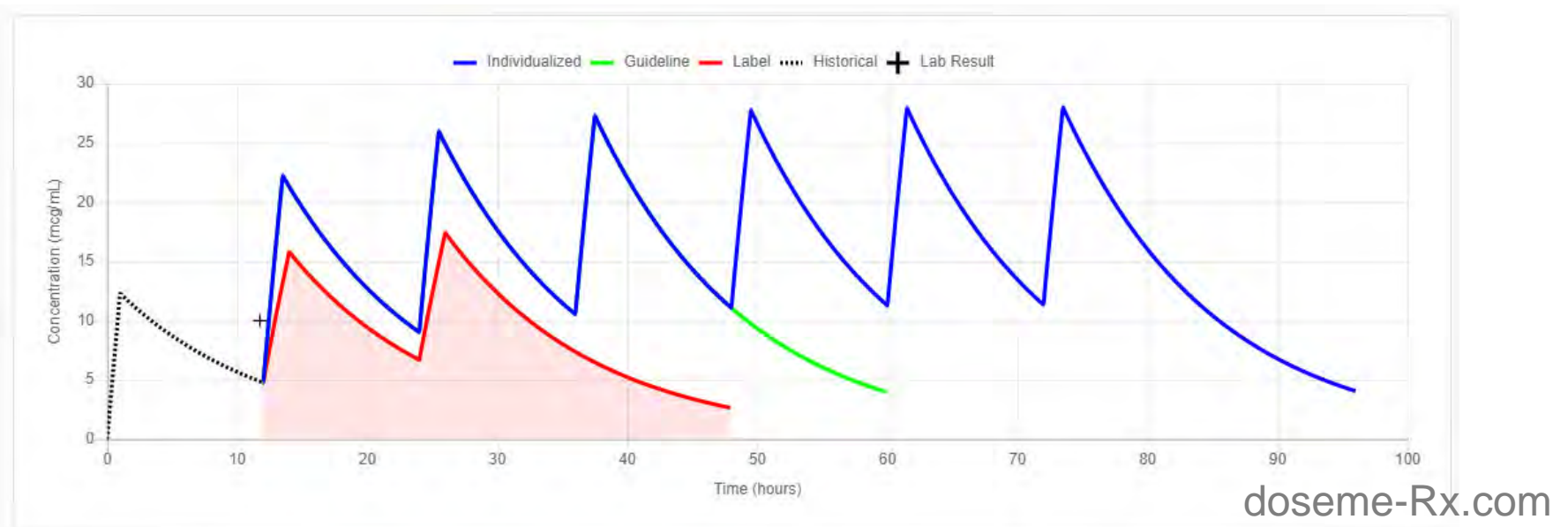


Exkurs Digitalisierung: Fallbeispiel Vancomycin

- 18y Mann, polytraumatisch, septischer Schock im Verlauf
- Kreatinin: 88 $\mu\text{mol/L}$ (Ref: 62-106), 80 kg
- Dosierung: 1g/12h
- Tal-Spiegel nach 1. Dosis: 10 mg/L
- Dank Simulationsprogrammen: schnelles Erreichen von therapeutischen Zielspiegeln
- Verschiedene Simulationsprogramme erhältlich, z.B. doseme-Rx.com, insight-rx.com, MwPharm u.a.m.

Exkurs Digitalisierung: Fallbeispiel Vancomycin

- Durch Individualisierung der Dosis (blaue) anhand des gemessenen Wertes (schwarzes +), des Gewichts, des Kreatinins und des Alters auf 1.5g/12h ist die AUC bereits ab dem 2. Tag bei 450 mg*h/L (Ziel: 400-600 mg*h/L)
- Mit der Startdosierung (rot) wäre die Ziel-AUC deutlich unterschritten worden (280 mg*h/L) → dadurch erhöhtes Risiko für Therapieversagen



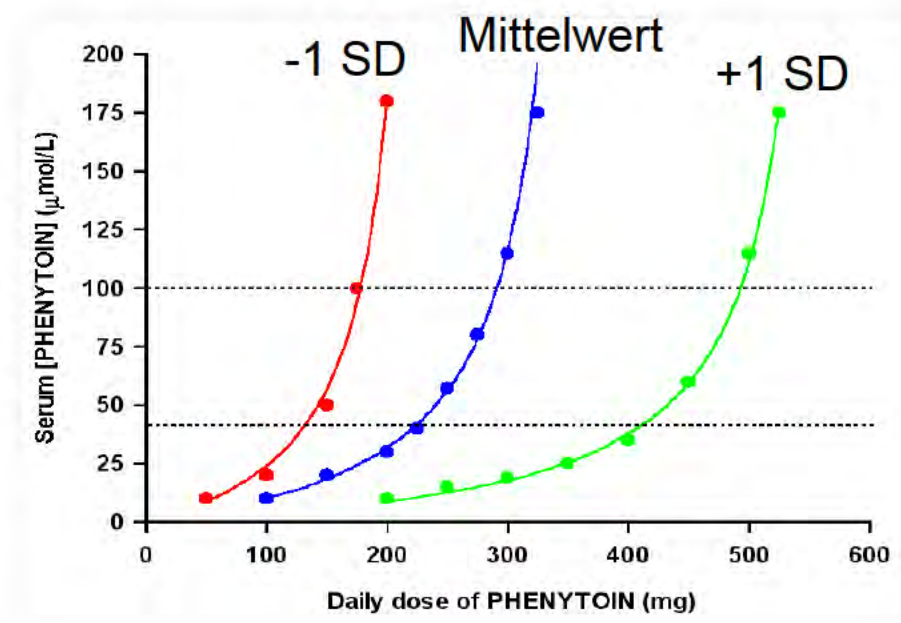
TDM bei Antiepileptika: wieso?

- Interaktionen
- Überprüfung der Adhärenz bei Langzeittherapie
- Inter- und intraindividuelle Schwankungen
 - Schwangerschaft
 - Alter
 - Polymorbidität
 - Hypoalbuminämie
- Etablierung eines individuellen therapeutischen Bereiches

«Spezialfall» Phenytoin

Nichtlineare Kinetik

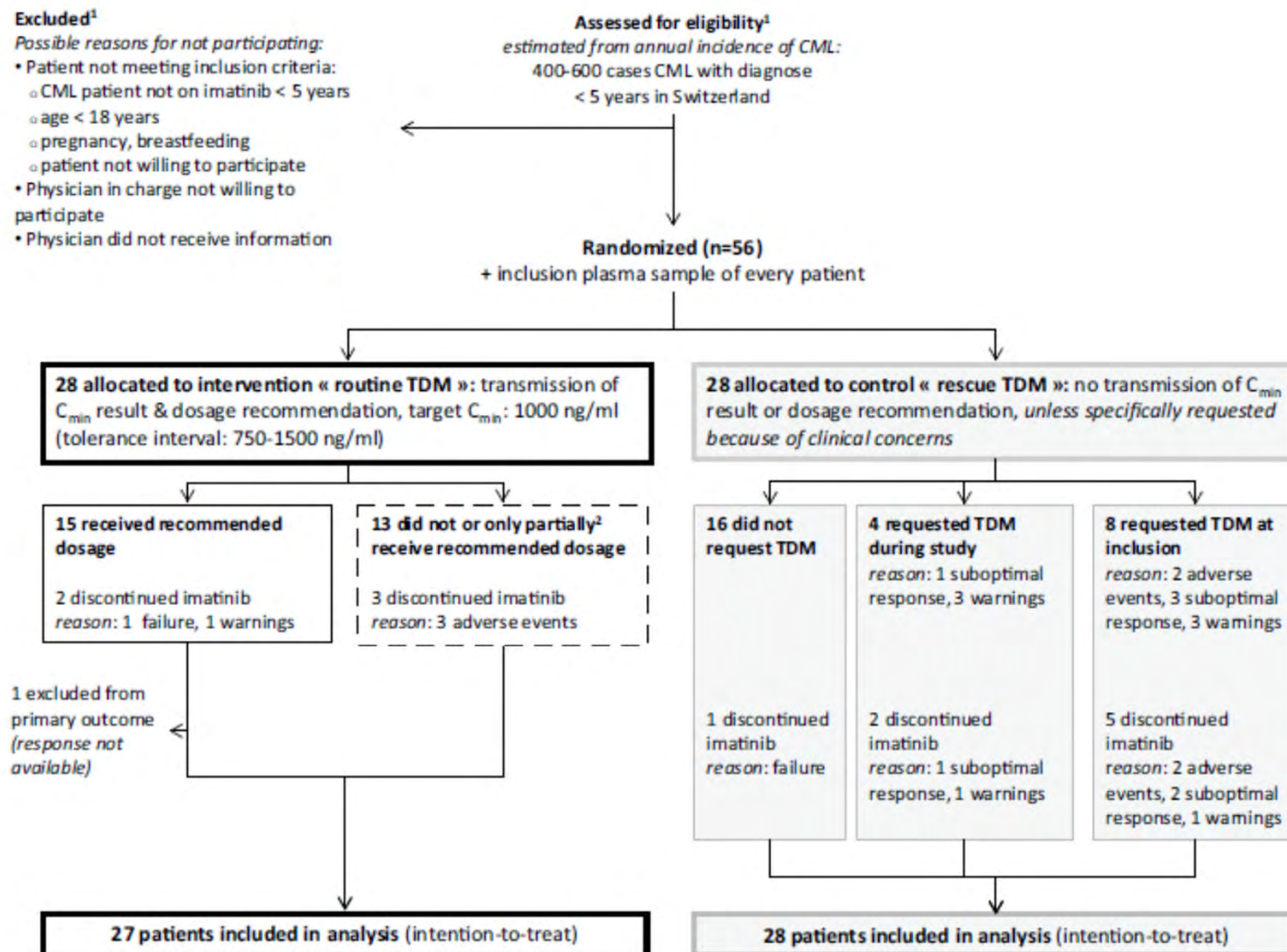
- Sättigung der metabolisierenden Enzymsysteme
- Kompetitive Hemmung der Leberhydroxylasen durch den Hauptmetaboliten



Wichtig!

- Wie bei allen Laborparametern: bitte nur das anfordern, was auch wirklich Sinn macht. Machen Sie anschliessend etwas mit den Resultaten bzw. fragen Sie nach, was damit gemacht werden könnte!
- Klinisch-pharmakologische Kliniken/Abteilungen, das ausführende Labor oder die Spitalapotheke helfen gerne weiter.

Was passiert, wenn die Resultate nicht verwendet werden...



Was passiert, wenn die Resultate nicht verwendet werden...

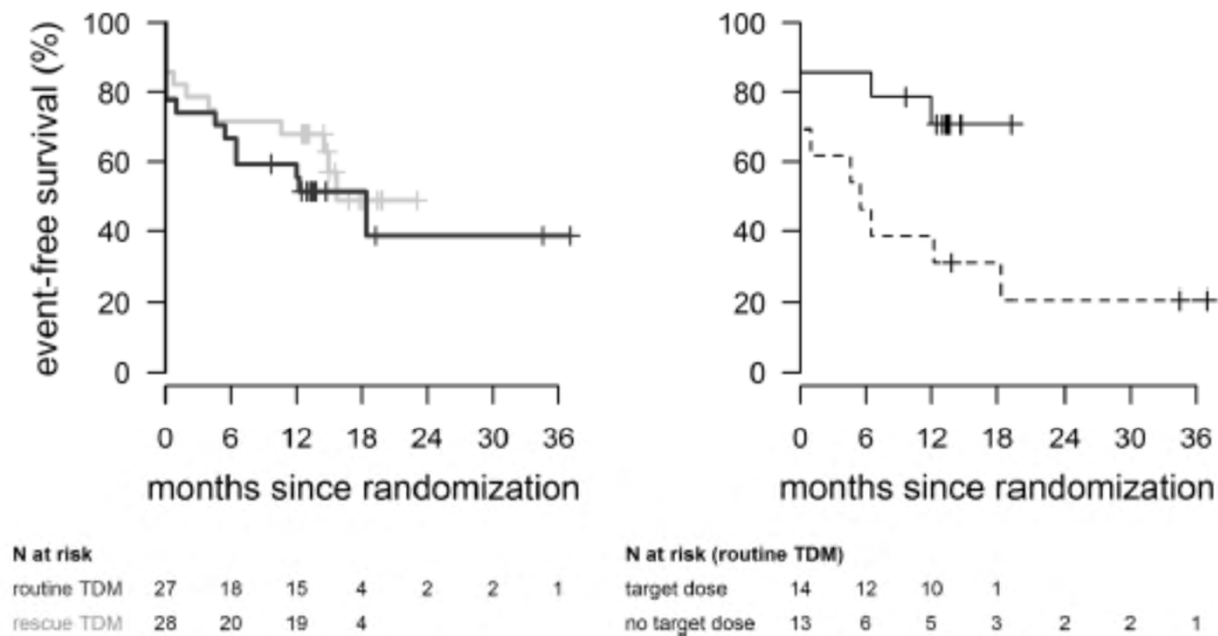


Fig. 3 Longitudinal presentation of the primary outcome (Kaplan-Meier plots): patients remaining event-free, i.e., without failure, occurrence of moderate (grade 2) clinical or severe (grade 3) laboratory adverse events, or discontinuation of treatment. **a** Intention-to-treat analysis: number of events in the control group 12/28 (gray line)

versus 14/27 in the intervention group (black line). **b** Subgroup analysis in intervention group: number of events in patients who received recommended dosage 4/14 (solid black line = per-protocol) versus patients who not or partially received recommended dosage 10/13 (dashed black line)

Don't do's beim TDM...

...oder weshalb Präanalytik für ein korrektes Resultat wichtig ist!

Beispiel Lithium

Therapeutischer Bereich: 0.6-1.2 mmol/L

Proben gleichzeitig bei gleichem Patienten abgenommen

Ordnen Sie das Resultat dem Material zu!

3.87 mmol/L

Serum

0.88 mmol/L

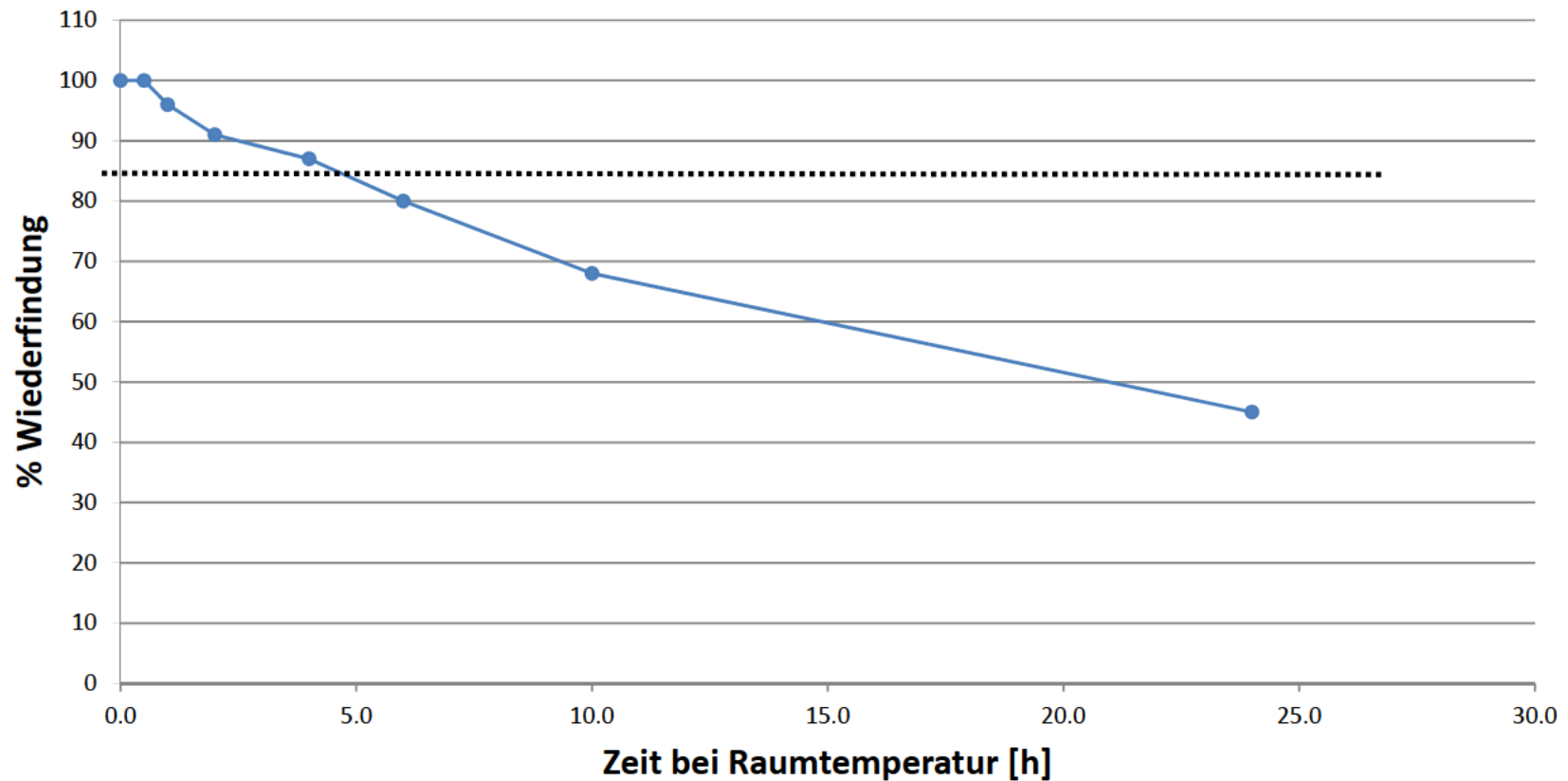
Lithiumheparin-Plasma

Hochtoxischer Medikamentenspiegel?

Verfahren	Resultat	Referenz
Therapieschema	Mehrfach	
Blutentnahme	Tal	
Vancomycin	508 mg/L	>10-15 mg/L

- Kontamination mit Infusionslösung vermeiden!
 - Abnahme nie aus gleichen Zugängen, über welchen auch Infusion gelaufen ist: auch «kräftiges» Spülen nützt nicht immer, da Medikament am Infusionsschlauch haften bleiben kann, z.B. Ciclosporin
 - Mehrlumige Katheter, Blutabnahme aus Vene am Infusionsarm: evtl. noch keine ausreichende Durchmischung von Blut und Infusionslösung!

Wieso erreicht mein Patient nie therapeutische Methylphenidat-Spiegel?!?



D.h., wir wollen unsere Einsender nicht ärgern, wenn wir eine Probe gefroren haben wollen...

«Chemische» Stabilität

Mögliche Einflussfaktoren:

- Temperatur:
 - ✓ Auch wiederholtes Auftauen und Einfrieren vermeiden
- Licht
- Oxidation
- (Racemisierung)
- Gleichzeitige Verabreichung von verschiedenen Substanzen: z.B.
Inaktivierung von Aminoglykosid-Antibiotika durch beta-Lactam-Antibiotika!
 - ✓ *In vitro* wie auch *in vivo* möglich!