



Wissenswertes über
Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM)





Das therapeutische Drug-Monitoring (TDM)

Klinischer Nutzen von TDM: Bessere Versorgung der Patienten durch eine effektive und sichere medikamentöse Therapie

Die Mehrzahl der Arzneimittel hat eine große therapeutische Breite (d.h. der Abstand zwischen wirksamen und toxischen Konzentrationen ist groß) und die Zielkonzentrationen können mit einem festen Dosierungsschema erreicht werden. Andere haben jedoch nur eine geringe therapeutische Breite. Dies führt dazu, dass zur Einhaltung einer therapeutisch wirksamen Konzentration nur ein kleiner Spielraum vorhanden ist, denn eine Überdosierung führt zu Toxizität und eine Unterdosierung zu einer nicht wirksamen Behandlung (siehe Abbildung 1).

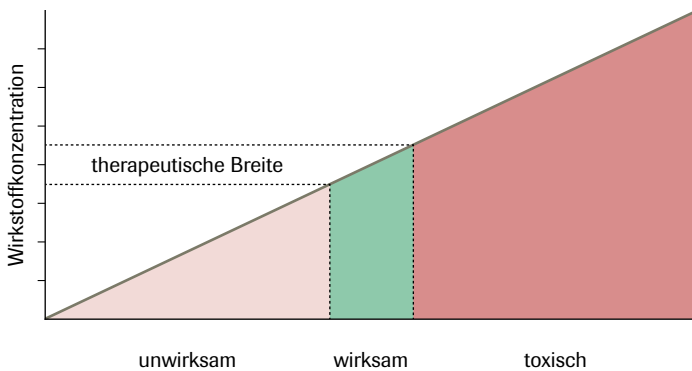


Abbildung 1: Die therapeutische Breite – der schmale Grat zwischen Unwirksamkeit und Toxizität

Darüber hinaus weist das pharmakokinetische Profil einer geringen Anzahl von Arzneimitteln hohe interindividuelle Variationen auf. Das bedeutet, dass ein solches Arzneimittel von jedem Patienten mit einer unterschiedlichen Geschwindigkeit absorbiert, verstoffwechselt und ausgeschieden wird – abhängig von Faktoren wie Alter, genetische Veranlagung, Begleiterkrankungen und -medikamenten. Bei diesen Medikamenten ist die therapeutische Wirkung (oder Toxizität) enger mit der Serum- oder Plasmakonzentration verknüpft als mit der Dosierung. Daher sollten die tatsächlichen Serum- bzw. Plasmakonzentrationen über die Dauer der Therapie (und in vielen Fällen auch lebenslang) gemessen und das Dosierungsschema entsprechend angepasst werden.

Ziel des TDM: individuell angepasste Medikamentendosierung

- Arzneimittel mit einer geringen therapeutischen Breite
- Arzneimittel mit einer schlecht vorhersagbaren Beziehung zwischen Dosis und Plasmakonzentration
- Arzneimittel, die unter Bedingungen eingesetzt werden, bei denen sich die Wirksamkeit mit Hilfe von klinischen Methoden nur schwer bestimmen lässt
- Überwachung der Compliance bei Patienten, die anscheinend nicht auf eine Therapie ansprechen

Tabelle 1: Einsatzgebiete für TDM¹

TDM: vom therapeutischen Drug-Monitoring hin zum therapeutischen Drug-Management

Die Bedeutung des Akronymes TDM, das geschichtlich gesehen die Messung oder vielleicht noch das Monitoring der Konzentration eines Arzneimittels bezeichnet, ist zunehmend ungenau. Eine besser zutreffende Bezeichnung, die sich immer mehr durchsetzt, ist das „therapeutische Drug-Management“, das auch die zusätzlichen Faktoren umfasst, die für ein optimales Therapieergebnis unerlässlich sind und die in der Person des Patienten liegen.² (siehe Tabelle 2)

- Applikationsform und Dosierungsschema
- Alter des Patienten
- Gesundheitszustand, einschließlich Leber- und Nierenfunktion (die die Rate der Verstoffwechslung und Ausscheidung des Wirkstoffes beeinflusst)
- Wechselwirkung mit Komedikation
- Proteinbindung
- Zeitpunkt der Probenahme bezüglich der letzten Dosis
- Pharmakogenomik (Erbanlagen und deren Reaktion auf Wirkstoffe)

Tabelle 2: Zusätzliche, beim therapeutischen Drug-Monitoring zu berücksichtigende Faktoren¹

Das therapeutische Drug-Management verbindet die Messung von Medikamentenspiegeln mit der Pharmakokinetik und der Pharmakogenomik, um ein optimales Therapieergebnis zu erzielen.^{1, 2}

Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) bei wichtigen Substanzklassen

Die Ursprünge des therapeutischen Drug-Monitorings gehen auf die 1960er Jahre zurück. Die Arzneimittel, die einer Überwachung bedürfen, lassen sich in verschiedene Kategorien unterteilen, die in Abbildung 2 beispielhaft dargestellt sind.

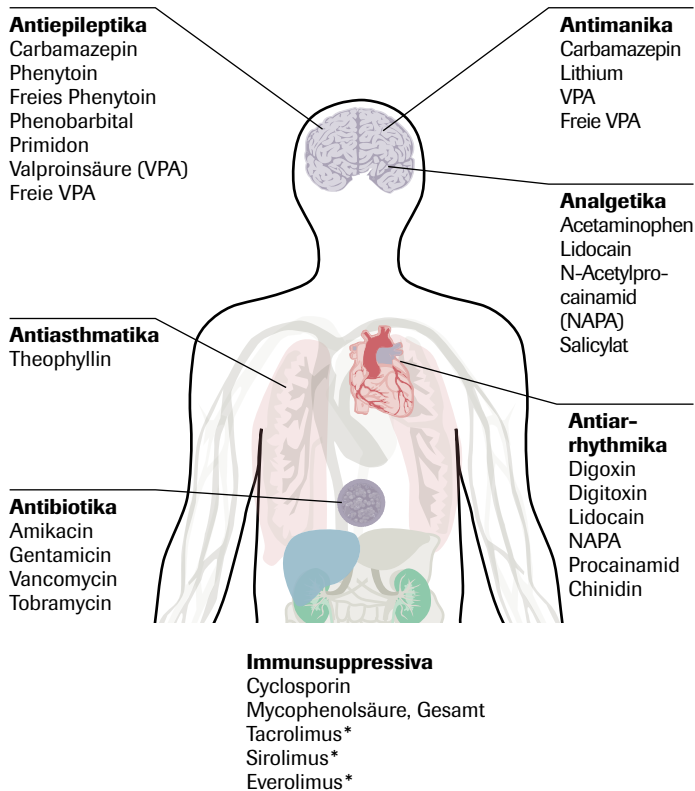


Abbildung 2: Arzneimittel, die mit dem Roche TDM-Portfolio überwacht werden können.

* in Entwicklung

In der Folge wird kurz auf die Besonderheiten der einzelnen Substanzklassen eingegangen:

Antiarrhythmika

Antiarrhythmika werden angewendet, um bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen entweder den Herzrhythmus oder die Herzfrequenz zu regulieren. Die häufigste Herzrhythmusstörung ist Vorhofflimmern, ein Indikator für zugrunde liegende Herz-Kreislauf-Erkrankungen (wie z.B. Hypertonie, koronare Herz- und Herzklappenkrankheiten sowie Herzinsuffizienz), von dem etwa 20 Millionen Menschen weltweit betroffen sind.³ Lidocain, N-Acetyl-Procainamid, Procainamid und Chinidin gehören zu den Antiarrhythmika der Klasse I, da sie den schnellen Natriumstrom hemmen. Diese Wirkstoffklasse bedarf eines regelmäßigen Monitorings. Digoxin ist ein häufig verwendetes herzwirksames Glykosid, das bei Patienten mit Herzinsuffizienz und bestimmten Arrhythmien als eines der ersten Arzneimittel überwacht wurde. Neben Digoxin wird auch Digitoxin überwacht, um Digitalis-Toxizität⁴ zu verhindern – zu deren Warnzeichen u.a. auch Magen-Darm-Erkrankungen, neuropsychologische Störungen und Bradykardie gehören.⁵ Eine Übersicht der angestrebten therapeutischen Bereiche ist in Tabelle 3 enthalten.

Die in dieser Broschüre angegebenen therapeutischen Bereiche dienen lediglich als allgemeine Richtlinie. Die genauen Bereiche können sich je nach therapeutischer Indikation unterscheiden.

Antiarrhythmika	Therapeutische Bereiche
Digoxin	0,8 – 2,0 ng/mL
Digitoxin	10 – 30 ng/mL
Lidocain	1,5 – 6 µg/mL
N-Acetyl-Procainamid	5 – 30 µg/mL
Procainamid	4 – 10 µg/mL
Chinidin	1,5 – 5 µg/mL

Tabelle 3: Übersicht über die therapeutischen Bereiche für Antiarrhythmika^{4, 6, 7}

Digoxin ist Gegenstand zahlreicher Veröffentlichungen, da es in seiner Klasse das am häufigsten überwachte Arzneimittel ist. Einer der Gründe hierfür ist, dass die gleichzeitige Gabe verschiedener anderer Medikamente zu einer Digoxin-Toxizität führen kann. Dazu gehören Kombinationstherapien mit Arzneimitteln, die folgende Nebenwirkungen herbeiführen:



- **Hyperkalziämie (Tamoxifen, kaliumsparende Diuretika: Amilorid, Triamteren, Spironolacton, Canrenon, Eplerenon, Teriparatide)**
- **Hypokaliämie (Schleifendiuretika, z.B. Furosemid),**
- **Senkung der Herzfrequenz (Betablocker, Ivabradin),**
- **Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern (Amiodaron, Sotalol, trizyklische Antidepressiva, SSRI, SSNRI, Antibiotika, Antimykotika, Bronchospasmolytika**
- **und solche, die das kardiale Reizleitungssystem verlangsamen.**

Andere Arzneistoffe wie Sucralfat, Acarbose, zytotoxische Stoffe und Enzyminduktoren können die Plasmakonzentrationen von Digoxin dagegen verringern.⁵ Folgende Gründe indizieren im speziellen ein Monitoring von Digoxin: eine Änderung der Digoxin-Dosis, Dosisänderung eines Begleitmedikaments oder eine Änderung des klinischen Zustands des Patienten. Die Proben für das Monitoring sollten mindestens 8–10 Stunden nach der letzten Digoxin-Dosis und 8–10 Tage nach einer Dosisänderung genommen werden. Darüber hinaus sollten in regelmäßigen Abständen Serumkalium und die Nierenfunktion bestimmt werden.⁸

Die gleichzeitige Gabe verschiedener Herzmedikamente kann zu Komplikationen führen.⁵

Eine weitere, mit dem therapeutischen Drug-Monitoring von Digoxin verbundene Herausforderung liegt darin, dass immunologische Tests zur Bestimmung von Digoxin durch Störungen von endogenen (Digoxin-ähnlichen, immunreaktiven Verbindungen) und exogenen Verbindungen beeinträchtigt werden können. Zu diesen Verbindungen gehören Spironolacton, Kaliumcanrenoat,⁹ Digibind, Chan Su, Lu-Shen Wan, Oleander-haltige pflanzliche Zubereitungen, asiatischer und sibirischer Ginseng sowie Ashwagandha.^{10, 11} Tests zur Medikamentenspiegelbestimmung müssen daher in der Lage sein, die Konzentration des Arzneimittels genau und mit hoher Empfindlichkeit zu messen, ohne dabei durch andere Mittel beeinflusst zu werden.

Antiepileptika

Epilepsie betrifft etwa 50 Millionen Menschen auf der ganzen Welt¹² und das Ziel der Therapie liegt darin, Anfälle zu vermeiden. Die Wirksamkeit der Therapie und die Nebenwirkungen lassen sich jedoch durch klinische Beobachtungen alleine nicht effektiv überwachen. Dies liegt zum einen daran, dass die Anfälle in unregelmäßigen Abständen auftreten und zum anderen, weil die Nebenwirkungen mild und somit nur schwer identifizierbar sein können.^{13, 14} Des Weiteren werden viele Patienten mit Kombinationstherapien behandelt und die Anfälle lassen sich nur durch eine individuell abgestimmte Auswahl von Arzneimitteln und Dosierungen kontrollieren. Aus diesen Gründen ist für einige Antiepileptika eine Konzentrationsbestimmung erforderlich.¹⁴ Tabelle 4 enthält eine Übersicht der therapeutischen Bereiche für verschiedene Antiepileptika.

Antiepileptika	Therapeutische Bereiche
Carbamazepin	4 – 12 µg/mL
Phenytoin	10 – 20 µg/mL
Phenobarbital	10 – 30 µg/mL
Primidon	5 – 12 µg/mL
Valproinsäure	50 – 100 µg/mL

Tabelle 4: Übersicht über die therapeutischen Bereiche für Antiepileptika¹⁴

Innerhalb dieser Substanzklasse wurde Therapeutisches Drug-Monitoring erstmals für Phenytoin durchgeführt und hat seither auch bei anderen antiepileptischen Medikamenten Einzug gehalten. Bei den älteren Therapien treten in der Serumkonzentration von Antiepileptika große interindividuelle Variationen auf. Dies ist auf Unterschiede in den pharmakokinetischen Eigenschaften zurückzuführen und führt zu großen Schwankungen beim Ansprechen auf die Therapie. Zudem wird das Therapieergebnis durch Arzneimittelwechselwirkungen und unzureichende Compliance beeinträchtigt.^{13, 14} In vergangenen Jahren wurden verschiedene neue Antiepileptika (wie Gabapentin, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Tiagabin, Topiramate, Vigabatrin und Zonisamid) entwickelt und zugelassen, so dass heute mehr Patienten polytherapeutisch behandelt werden. Die neueren Arzneimittel haben tendenziell ein geringeres Potenzial für Wechselwirkungen und zeichnen sich durch ein besser vorhersagbares pharmakokinetische Profil und eine große therapeutische Breite aus. Verschiedene Veröffentlichungen deuten darauf hin, dass das Monitoring neuerer Substanzen zwar hilfreich ist, derzeit jedoch nicht empfohlen wird.^{15–17} Für eine eindeutige Empfehlung werden weitere Daten benötigt.

Bei älteren Antiepileptika ist aufgrund der individuellen pharmakokinetischen Unterschiede zwingend ein therapeutisches Drug-Monitoring erforderlich.¹²

Antiasthmatika

Asthma ist die häufigste chronische Erkrankung bei Kindern. Weltweit sind bis zu 300 Millionen Menschen davon betroffen, dennoch ist Asthma häufig unterdiagnostiziert und unterbehandelt.¹⁸ Theophyllin ist ein Bronchodilatator, der seit über 60 Jahren für die Behandlung von Asthma und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung eingesetzt wird und auch heute noch weit verbreitet ist. Aufgrund seiner geringen therapeutischen Breite ist Monitoring unerlässlich und sollte erfolgen, sobald ein pharmakologischer Gleichgewichtszustand erreicht wird. Die therapeutische Breite von Theophyllin unterliegt infolge der interindividuellen Variabilität der pharmakokinetischen Eigenschaften zwar Schwankungen, eine Konzentration von 10 – 20 µg/mL wird jedoch normalerweise als optimal eingeschätzt. Plasmakonzentrationen von Theophyllin über 20 µg/mL sind mit toxischen Symptomen verbunden.¹⁹

Da darüber hinaus angenommen wird, dass über 50 % der Patienten, die mit Theophyllin behandelt werden, nicht überwacht werden, ist ein therapeutisches Drug-Monitoring dieser Substanzen dringend anzuraten.²⁰ Studien über Serumkonzentrationen überwachter Patienten haben gezeigt, dass die Konzentration nur bei etwa 36 % im therapeutischen Bereich lag; über 50 % hatten subtherapeutische Konzentrationen und bei 2 – 12 % der Patienten lagen die Theophyllin-Konzentrationen im toxischen Bereich.^{19, 21} Diese Ergebnisse geben Grund zur Annahme, dass viele Patienten keine optimale Behandlung erhalten und eine genauere Einhaltung der Therapie- und Behandlungsleitlinien erforderlich ist.

Bei über 50 % der überwachten Patienten liegen die Serumkonzentrationen von Theophyllin im subtherapeutischen, bei 2 – 12 % der Patienten im toxischen Bereich.^{19, 21}



Antimanika

Antimanika dienen zur Behandlung von manischen und bipolaren Störungen, deren Prävalenz weltweit etwa 2,4 % beträgt.²² Sowohl Lithium als auch Valproinsäure gelten als Mittel der ersten Wahl für die Behandlung akuter Manien und die Erhaltungstherapie bipolarer Störungen. Carbamazepin ist ein wirksames Arzneimittel zur Behandlung von Manien.²³ Da diese Therapien oft über sehr lange Zeiträume durchgeführt werden, ist ein Monitoring sinnvoll, um Compliance zu gewährleisten und Nebenwirkungen zu reduzieren. Eine Übersicht der therapeutischen Bereiche, die für die derzeit überwachten Therapien angestrebt werden, ist in Tabelle 6 enthalten.

Antimanika	Therapeutische Bereiche
Carbamazepin	4 – 12 mg/L
Lithium	0,6 – 1,2 mmol/L
Valproinsäure	50 – 100 mg/L

Tabelle 6: Übersicht über die therapeutischen Bereiche für Antimanika^{14, 24, 25}

Bei Patienten mit bipolaren Störungen sind Kombinationstherapien durchaus üblich. Dies entspricht den Therapieleitlinien^{26, 27} und stellt einen weiteren Grund dafür dar, warum Monitoring so bedeutend ist, denn Arzneimittelwechselwirkungen können die Plasmakonzentrationen verändern.²⁵ Ein weiterer Grund für das Monitoring von Antimanika ist eine unzureichende Compliance, die Untersuchungen zufolge bei Patienten mit bipolaren Störungen in bis zu 64 % der Fälle vorkommt.²⁸

Nur gut ein Drittel der Patienten sind therapiecompliant. Das Monitoring von Antimanika ist daher dringend erforderlich.²⁸

Antibiotika

Viele der routinemäßig eingesetzten Antibiotika haben eine große therapeutische Breite und erfordern kein Monitoring. Einige wenige weisen jedoch eine geringe therapeutische Breite auf und können in toxischen Konzentrationen irreversible Schädigungen verursachen. Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Antibiotika, die Monitoring erfordern, gehören Nephrotoxizität oder Ototoxizität. Eine Übersicht der angestrebten therapeutischen Bereiche ist in Tabelle 7 enthalten. Für Vancomycin ist der Talspiegel die genaueste Determinante für Wirksamkeit und Vermeidung von Toxizität.²⁹

Antibiotika	Therapeutische Bereiche
Amikacin	Spitze: 20 – 25 µg/mL Tal: 5 – 10 µg/mL
Gentamicin	Spitze: 6 – 10 µg/mL Tal: 0,5 – 2 µg/mL
Vancomycin	Tal: 15 – 20 µg/mL (Tal: 25 – 40 µg/mL bei Dauertropfinfusion)
Tobramycin	Spitze: 6 – 10 µg/mL Tal: 0,5 – 2 µg/mL

Tabelle 7: Übersicht über die therapeutischen Breiten für Antibiotika^{29–31}

Toxizität kann trotz Monitoring ein Problem darstellen, tritt doch bei 10 – 25% der Gentamicin-Therapien Nephrotoxizität auf.³² Daher werden diese Therapien im Allgemeinen nur für die Behandlung schwerer Infektionen eingesetzt oder bei Infektionen mit Keimen, die gegen mehrere Antibiotika resistent sind. Um zu verhindern, dass durch Antibiotikatherapien in zu geringer Konzentration Resistenzen entstehen, ist eine adäquate therapeutische Dosis wichtig.³¹

Die geringe therapeutische Breite einiger Antibiotika erfordert ein engmaschiges Therapiemonitoring.^{31, 32}

Viele Beiträge, die in den letzten fünf Jahren über die Therapie mit Antibiotika und Drug-Monitoring veröffentlicht wurden, befassten sich mit schwerkranken Patienten, z.B. solchen mit Verbrennungen oder Sepsis. Bei Verbrennungspatienten wurden zu niedrige Plasmakonzentrationen von Amikacin, Vancomycin, Gentamicin und Tobramycin beobachtet. Dies wird z.B. beeinflusst durch die Verbrennungsfläche, die Arzneimittel-Clearance oder die Kreatinin-Clearance.^{33–35} Gleichmaßen werden bei Sepsispatienten erhöhte Dosierungen von Amikacin benötigt, um wegen des erhöhten Distributionsvolumens therapeutisch wirksame Konzentrationen zu erreichen.³⁶ In Studien wurde festgestellt, dass viele der Intensivpatienten mit subtherapeutischen Dosierungen von Vancomycin, Gentamicin und Tobramycin behandelt werden. Dies wird auf Änderungen in der Arzneimittel-Clearance und eine zu niedrig eingeschätzte Erhöhung der Volumendistribution zurückgeführt.^{37, 38} In diesen Fällen ist Monitoring erforderlich, um sicherzustellen, dass die Patienten die erforderliche therapeutische Konzentration erhalten.



Immunsuppressiva

Immunsuppressiva sind Medikamente, die bestimmte Teile des Immunsystems inhibieren. Sie werden häufig bei Transplantationspatienten zur Vermeidung von Abstoßungsreaktionen eingesetzt. Bei der immunsuppressiven Therapie kommt es auf das richtige Gleichgewicht der Dosierung an, da subtherapeutische Bereiche Abstoßungsreaktionen des Transplantats nicht verhindern und supratherapeutische Bereiche das Infektionsrisiko erhöhen können.

Darüber hinaus muss die Dosierung im Laufe der Behandlung angepasst werden, da das Risiko einer Abstoßung mit der Zeit abnimmt, wohingegen toxische Effekte der immunsuppressiven Medikamente mit der Zeit zunehmen.³⁹ Bei der Medikation ist zudem zu beachten, dass es zu großen intra- und inter-individuellen Schwankungen der Immunsuppressiva-Konzentrationen kommen kann, die durch den Einsatz von Kombinationstherapien weiter verstärkt werden können.⁴⁰

Das klassische Monitoring beruht auf der Messung pharmakokinetischer Parameter, die die Menge der Immunsuppressiva im Blut des Patienten zu bestimmten Zeitpunkten wiedergeben. Der AUC_{0-12} -Spiegel (AUC – Area under the curve), der die Konzentration des Medikaments über 12 Stunden angibt, eignet sich am Besten, um die Dosierung zu überwachen.⁴¹ Allerdings ist diese Messung aufgrund des hohen technischen und zeitlichen Aufwands in der Praxis schwer umzusetzen. Deshalb wurden für alle eingesetzten Medikamente Einzelzeitpunkte ausgewählt, die die beste Korrelation zum AUC-Spiegel zeigten, wie in Tabelle 8 aufgeführt ist. Hierbei zeigt sich, dass für die meisten Medikamente entweder der AUC_0 -Spiegel oder der AUC_2 -Spiegel zur Überwachung herangezogen werden kann.

Immunsuppressiva	Therapeutische Bereiche
Cyclosporin	Nierentransplantation (C2-Spiegel): An Tag 5, >1700 ng/mL; in Monat 1, 1600–2000 ng/mL; Monat 2, 1400–1600 ng/mL; Monat 3, 1200–1400 ng/mL; Monate 4–6, 800–1000 ng/mL; Monate 7–12, 600–800 ng/mL; ab Monat 12, ~800 ng/mL (ohne Induktions-, mTOR-Inhibitor- oder IL-2-Rezeptor-Antikörpertherapie) Lebertransplantation (C2-Spiegel): Monate 0–3, 1000 ng/mL; Monate 4–6, 800 ng/mL; ab Monat 7, 600 ng/mL
Tacrolimus	Nierentransplantation (C0-Spiegel): 0–3 Monate, 10–15 ng/mL; > 3–12 Monate, 5–15 ng/mL; >12 Monate, 5–10 ng/mL (ohne Induktions-, mTOR-Inhibitor- oder IL-2-Rezeptor-Antikörpertherapie) Herztransplantation (C0-Spiegel): 0–2 Monate, 15–20 ng/ml; 3–6 Monate, 10–15 ng/ml; 6–9 Monate, 8–10 ng/ml; > 9 Monate, 5–10 ng/ml Lebertransplantation (C0-Spiegel): 0–1 Monat, 10–20 ng/ml; 1–3 Monate, 5–15 ng/ml; > 3 Monate, 5–10 ng/ml
Mycophenolsäure	Nierentransplantation: (C0-Spiegel): >1,3 µg/ml (in Verbindung mit Cyclosporin); >1,9 µg/ml (in Verbindung mit Tacrolimus) Herztransplantation (C0 Spiegel): > 1,2–3,5 µg/ml (in Verbindung mit Tacrolimus)
Sirolimus	Nierentransplantation (C0-Spiegel): 0–6 Monate, 10–15 ng/ml; > 6 Monate, 5–10 ng/ml (in Kombination mit Mycophenolsäure 1,5 g/Tag); >12 Monate, 6–8 ng/ml (in Kombination mit Tacrolimus) Herztransplantation (C0-Spiegel): 0–6 Monate, 5 ng/mL (in Kombination mit Tacrolimus)
Everolimus	Nierentransplantation (C0-Spiegel): 0–12 Monate, 3–8 ng/ml (in Kombination mit Cyclosporin und Mycophenolsäure) Herztransplantation (C0-Spiegel): 0–12 Monate, 3–8 ng/mL (in Kombination mit Cyclosporin) Lebertransplantation (C0-Spiegel): <12 Monate, 5–7 ng/ml; >12 Monate, 3–5 ng/ml (in Kombination mit Cyclosporin/Tacrolimus)

Bei der immunsuppressiven Therapie werden vorwiegend drei Klassen von Medikamenten eingesetzt, die durch die Inhibierung von essenziellen zellulären Vorgängen die Aktivität von Lymphozyten hemmen. Dabei unterscheidet man die Calcineurin-Inhibitoren, Cyclosporin und Tacrolimus, den Signaltransduktionsinhibitor Mycophenolsäure und die Zellzyklus-Hemmer, Sirolimus und Everolimus. Alle Medikamente können dabei in einer Monotherapie verabreicht werden. Häufiger ist allerdings der Einsatz einer Kombinationstherapie aus zwei bis drei Medikamenten, um die Effektivität der Behandlung zu steigern und die Nebenwirkungen durch verringerte Dosierungen zu minimieren.³⁹

Cyclosporin ist ein geeignetes Medikament, um die Aktivität von Lymphozyten schnell und effektiv zu hemmen, da mit zunehmender Cyclosporin-Konzentration die Aktivität von Calcineurin unmittelbar abnimmt.⁵⁰ Allerdings besitzt Cyclosporin ein geringes therapeutisches Fenster und verursacht bei zu hohen Konzentrationen irreversible Nierenschäden. Zudem kommt es zu großen Abweichungen bei der Absorption und Pharmakokinetik zwischen Patienten, weshalb ein Monitoring von Cyclosporin notwendig ist. Der C2-Spiegel, zwei Stunden nach Verabreichung von Cyclosporin, stellt den optimalen Zeitpunkt zur Überwachung der Dosierung dar.⁵¹

Bei der Langzeitanwendung von Cyclosporin besteht eine erhöhte Gefahr für Nierenschäden und Krebserkrankungen, weshalb Cyclosporin häufig in Kombination mit Mycophenolsäure verabreicht wird. Die Dosierung von Cyclosporin kann dadurch auf einen C0-Spiegel von 50–100 ng/ml innerhalb von 12 Monaten abgesenkt werden.⁵² Bei einer Kombinationstherapie von Cyclosporin mit Sirolimus sollte darauf geachtet werden, dass die Konzentrationen beider Substanzen im Blut des Patienten erhöht sind.⁵³ Bei Verabreichung von Everolimus zusammen mit Cyclosporin kann es zu einer verstärkten nierenschädigenden Wirkung durch Cyclosporin kommen. Das Monitoring nimmt daher bei allen therapeutischen Ansätzen eine wichtige Funktion ein.

Tabelle 8: Übersicht über die therapeutischen Bereiche für Immunsuppressiva⁴²⁻⁴⁹. Die dargestellten therapeutischen Bereiche stellen eine generelle Richtlinie dar und können von den in der Praxis eingesetzten Konzentrationen abweichen.

Tacrolimus zählt ebenfalls zur Gruppe der Calcineurininhibitoren. Bei Nierentransplantationspatienten konnte gezeigt werden, dass sich der C₀-Spiegel am Besten eignet, um die Konzentration von Tacrolimus im Blut zu überwachen.⁴⁴

Die Notwendigkeit des Monitoring von Tacrolimus konnte noch nicht nachhaltig geklärt werden. Zwar konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der Tacrolimuskonzentration und dessen Nebenwirkungen hergestellt werden, allerdings ist es bislang nicht möglich anhand des Tacrolimus-Spiegels eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit einer Abstoßungsreaktion zu treffen. Dennoch erscheint ein Monitoring angebracht, da hohe Dosierungen von Tacrolimus Nierenschädigungen, Diabetes und Karzinome auslösen können. Um die Nebenwirkungen zu verringern, wird Tacrolimus häufig in Kombination mit Mycophenolsäure verabreicht, da auf diese Weise die Konzentration von Tacrolimus reduziert werden kann, ohne die Gefahr einer Abstoßung zu erhöhen.⁵⁴ Die Einnahme von Tacrolimus in Kombination mit Sirolimus oder Everolimus ist ebenfalls möglich, allerdings können dann häufiger Nebenwirkungen auftreten.⁵³ Dies macht deutlich, dass ein Monitoring insbesondere bei Kombinationstherapien, bei denen es zu Wechselwirkungen zwischen Medikamenten kommen kann, von großer Bedeutung ist.

Mycophenolsäure zeigt große intra- und interindividuelle Variabilitäten in der Absorption und der Pharmakokinetik. Dies liegt unter anderem daran, dass nach 6–12 Stunden Mycophenolsäure-Metaboliten erneut absorbiert werden können und einen Anstieg der Mycophenolsäurekonzentration auslösen. Die Unterschiede in der Aufnahme und Metabolisierung von Mycophenolsäure könnten durch das Monitoring überwacht werden. In Studien wurde zwar aufgezeigt, dass ein Zusammenhang zwischen dem AUC₀₋₁₂-Spiegel und der Gefahr einer Abstoßung besteht, die medizinischen Erfolge blieben hingegen unverändert.⁵⁵ Zudem ist die Überwachung des Konzentrationsspiegels von Mycophenolsäure aufwendig, da mindestens drei Proben innerhalb von zwei Stunden entnommen werden müssen, um eine Korrelation mit dem AUC₀₋₁₂-Spiegel herzustellen.⁵⁶ Bei der Einnahme von Mycophenolsäure mit Cyclosporin oder Tacrolimus konnten Abstoßungsreaktionen bei einem C₀-Spiegel von >1,3 ng/ml deutlich reduziert werden.⁵⁴ Zu beachten ist hierbei, dass Cyclosporin die Reabsorption von Mycophenolsäure-Metaboliten deutlich herabsetzt und so zu einer geringeren Mycophenolsäurekonzentration im Patienten führt.⁴⁵

Die Effektivität von **Sirolimus** hängt direkt von der Konzentration der Substanz im Blut des Patienten ab.⁵⁷ Die Dosierung von Sirolimus wird durch den C₀-Spiegel überwacht, da zu diesem Zeit-

punkt die besten Vorhersagen über den Konzentrationsspiegel im Blut getroffen werden können.⁵⁷ Sirolimus wird häufig eingesetzt um eine Kombinationstherapie mit Cyclosporin oder Tacrolimus bei Nierentransplantationspatienten zu ersetzen, da beide Substanzen die Nierenfunktion nachhaltig schädigen. Die Nierenfunktion dagegen wird durch den Einsatz von Sirolimus deutlich verbessert und auch die Gefahr der Entwicklung von Karzinomen ist im Vergleich zur Therapie mit Cyclosporin und Tacrolimus verringert.⁵⁸ Bei der gleichzeitigen Anwendung von Cyclosporin und Sirolimus sollte beachtet werden, dass die Konzentrationen beider Substanzen im Patienten erhöht sind und eine Verringerung der Dosierung erforderlich ist. Bei der gleichzeitigen Einnahme von Sirolimus mit Tacrolimus sind diese Effekte nicht zu verzeichnen. Um die Nebenwirkungen von Sirolimus durch geeignetes Monitoring weiter zu reduzieren, sind zusätzliche Langzeitstudien in Transplantationspatienten notwendig.

Everolimus, ein leichter lösliches Derivat von Sirolimus, eignet sich ebenfalls für die Immunsuppression in Transplantationspatienten. Wie Sirolimus zeigt auch Everolimus eine stark konzentrationsabhängige Pharmakokinetik. Die Konzentrationen von Everolimus im Blut erlauben Aussagen über den therapeutischen Erfolg und die Häufigkeit von Nebenwirkungen.⁵⁹ Beim Monitoring wird die Everolimus-Konzentration durch den C₀-Spiegel überwacht, da zu diesem Zeitpunkt die beste Korrelation zum AUC₀₋₁₂-Spiegel besteht. Bei Nieren- und Herztransplantationspatienten konnte durch die gleichzeitige Einnahme von Everolimus mit reduzierten Dosierungen von Cyclosporin oder Tacrolimus die Häufigkeit von Abstoßungsreaktionen reduziert werden.⁵⁵ Bei der Anwendung von Everolimus nach Lebertransplantationen wurden die gleichen Erfolge mit einer Monotherapie und einer Kombinationstherapie mit Calcineurininhibitoren erzielt.⁵⁶ Allerdings ist bei diesen Therapien zu beachten, dass es häufig zu Nebenwirkungen kommt, die von Everolimus verursacht werden, und dass die nierenschädigende Wirkung von Cyclosporin durch Everolimus verstärkt werden kann. Es bedarf noch weiterer Optimierungen der Kombinationstherapien, um diese Nebenwirkungen in Zukunft mit Hilfe des Monitoring weiter reduzieren zu können.

Das Monitoring von Immunsuppressiva ist notwendig, um Abstoßungsreaktionen zu verhindern und toxische Effekte zu vermeiden.¹

Analgetika

Einige Analgetika wie z.B. Acetaminophen und Salicylat sind rezeptfrei und finden breite Anwendung in der Schmerzlinderung.⁶⁰ Bei diesen wird die Konzentrationsbestimmung hauptsächlich bei Verdacht auf Überdosis (versehentlich oder absichtlich), Toxizität oder Missbrauch angefordert. Tabelle 9 enthält eine Übersicht der therapeutischen Bereiche.

Analgetika	Therapeutische Bereiche
Acetaminophen	10 – 30 µg/mL
Salicylat	150 – 300 µg/mL

Tabelle 9: Übersicht über die therapeutischen Bereiche für Analgetika^{9, 60}

Andere verschreibungspflichtige Analgetika finden selektiv im Rahmen der Therapie von mittelschweren bis starken Schmerzen Anwendung. Erwähnenswert sind in diesem Zusammenhang die Opioid-Analoga wie z.B. Buprenorphin und Oxycodon.⁶¹

Leitlinien für die Behandlung chronischer Schmerzen sehen vor, dass vor Beginn einer pharmakologischen Langzeittherapie Mechanismen zur Überwachung von Nebenwirkungen und Compliance eingerichtet werden.⁶² Auch bei Beschwerden wie Schmerzen im unteren Rücken wird im Rahmen der Langzeittherapie sowohl aus Gründen der Sicherheit als auch der Wirksamkeit Monitoring empfohlen. Zudem sollte hier die medikamentöse Therapie in eine umfassende Strategie zur Schmerzbehandlung eingebettet sein, die auch Rehabilitation beinhaltet.⁶³

Die Medikamentenspiegelbestimmung bei Analgetika erfolgt meistens zur Abklärung eines toxikologischen Hintergrundes.

Literaturverweise

- Gross, A.S. (2001). Best practice in therapeutic drug monitoring. *J Clin Pharmacol* 52, 5S–10S.
- American Society of Health-System Pharmacists. (2008). Pharmacogenetics, therapeutic drug management offer new insights. *Pharmacy News* 1 September 2008. Available at: <http://www.ashp.org/menu/News/PharmacyNews/NewsArticle.aspx?id=2902>
- George, C.H., Barberini-Jammaers, S.R., Muller, C.T. (2008). Refocusing therapeutic strategies for cardiac arrhythmias: defining viable molecular targets to restore cardiac ion flux. *Expert Opin Ther Patents* 18, 1–19.
- Campbell, T.J., Williams, K.M. (1998). Therapeutic drug monitoring: antiarrhythmic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 46, 307–19.
- Digoxin: serious drug interactions. (2010). *Prescribe Int* 19, 68–70.
- Heard, K. (2004). Therapeutic drugs. In: *Medical Toxicology*, 3rd edition. Dart, R.C. ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA.
- Connolly, S.J., Kates, R.E. (1982). Clinical pharmacokinetics of N-acetylprocainamide *Clin Pharmacokinet* 7, 206–20.
- Smellie, W.S., Coleman, J.J. (2007). Pitfalls of testing and summary of guidance on safety monitoring with amiodarone and digoxin. *BMJ* 334, 312–5.
- Cobo, A., Martín-Suarez, A., Calvo, M.V., Domínguez-Gil, A., de Gatta, M.M. (2010). Clinical repercussions of analytical interferences due to aldosterone antagonists in digoxin immunoassays: an assessment. *Ther Drug Monit* 32, 169–76.
- Dasgupta, A. (2006). Therapeutic drug monitoring of digoxin: impact of endogenous and exogenous digoxin-like immunoreactive substances. *Toxicol Rev* 25, 273–81.
- Dasgupta, A. (2008). Herbal supplements and therapeutic drug monitoring: focus on digoxin immunoassays and interactions with St. John's wort. *Ther Drug Monit* 30, 212–7.
- WHO (2009). Epilepsy. Fact sheet No. 999. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>
- Tomson, T., Dahl, M.L., Kimland, E. (2007). Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* CD002216.
- Patsalos, P.N., Berry, D.J., Bourgeois, B.F., Cloyd, J.C., Glauser, T.A., Johannessen, S.I., Leppik, I.E., Tomson, T., Perucca, E. (2008). Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 49, 1239–76.
- Tomson, T., Johannessen, S.I. (2000). Therapeutic monitoring of the new antiepileptic drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 55, 697–705.
- Vajda, F.J. (2007). Monitoring antiepileptic drug therapy with serum level measurements. *Med J Aust* 187, 581.
- Striano, S., Striano, P., Capone, D., Pisani, F. (2008). Limited place for plasma monitoring of new antiepileptic drugs in clinical practice. *Med Sci Monit* 14, RA173–8.
- WHO (2011). Asthma facts. Available at: <http://www.who.int/respiratory/asthma/scope/en/index.html>
- Lippi, G., Salvagno, G.L., Brocco, G., Guidi, G.C. (2007). Appropriateness of theophylline plasma levels. *Arch Pathol Lab Med* 131, 1166.
- Raebel, M.A., Carroll, N.M., Andrade, S.E., Chester, E.A., Lafata, J.E., Feldstein, A., Gunter, M.J., Nelson, W.W., Simon, S.R., Chan, K.A., Davis, R.L., Platt, R. (2006). Monitoring of drugs with a narrow therapeutic range in ambulatory care. *Am J Manag Care* 12, 268–74.
- Langen, U., Knopf, H., Melchert, H.U. (2006). Drug therapy of asthma. Results of the 1998 German National Health Interview and Examination Survey. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 49, 903–10.
- Merikangas, K.R., Jin, R., He, J.-P., Kessler, R.C., Lee, S., Sampson, N.A., Viana, M.C., Andrade, L.H., Hu, C., Karam, E.G., Ladea, M., Medina-Mora, M.E., Ono, Y., Posada-Villa, J., Sagor, R., Wells, J.E., Zarkov, Z. (2011). Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry* 68, 241–51.
- Bowden, C.L. (2009). Anticonvulsants in bipolar disorders: current research and practice and future directions. *Bipolar Disord* 11 Suppl 2, 20–33.
- Center for Quality Assessment and Improvement in Mental Health. Available at: http://www.cqaimh.org/measure_LS.html
- Bentué-Ferrer, D., Tribut, O., Verdier, M.C., Suivi Thérapeutique Pharmacologique de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. (2010). Therapeutic drug monitoring of valproate. *Therapie* 65, 233–40.
- Keck, P.E. Jr, McIntyre, R.S., Shelton, R.C. (2007). Bipolar depression: best practices for the outpatient. *CNS Spectr* 12 Suppl 20, 1–14.
- Paton, C., Barnes, T.R., Shingleton-Smith, A., McAllister-Williams, R.H., Kirkbride, J., Jones, P.B., McIntyre, S.; POMH-UK project team. (2010). Lithium in bipolar and other affective disorders: prescribing practice in the UK. *J Psychopharmacol* 24, 1739–46.
- Colom, F., Vieta, E.M., Martínez-Arán, A., Reinares, M., Benabarre, A., Gastó, C. (2000). Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 61, 549–55.
- Rybak, M.J., Lomaestro, B.M., Rotschafer, J.C., Moellering, R.C. Jr, Craig, W.A., Billeter, M., Daloviso, J.R., Levine, D.P. (2009). Therapeutic monitoring of vancomycin in adults: summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 29, 1275–9.
- Global RPh. Therapeutic drug levels. Available at: <http://www.globalrph.com/levels.htm>
- Jelassi, M.L., Benmoudou, A., Lefeuve, S., Mainardi, J.L., Billaud, E.M. (2011). Level of evidence for therapeutic drug monitoring of vancomycin. *Therapie* 66, 29–37.
- Lopez-Novoa, K.M., Quiros, Y., Vicente, L., Moreales, A.I., Lopez-Hernandez, F.J. (2011). New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney Int* 79, 33–45.
- Conil, J.M., Georges, B., Breden, A., Segonds, C., Lavit, M., Seguin, T., Coley, N., Samii, K., Chabanon, G., Houin, G., Saivin, S. (2006). Increased amikacin dosage requirements in burn patients receiving a once-daily regimen. *Int J Antimicrob Agents* 28, 226–30.
- Dolton, M., Xu, H., Cheong, E., Maitz, P., Kennedy, P., Gottlieb, T., Buono, E., McLachlan, A.J. (2010). Vancomycin pharmacokinetics in patients with severe burn injuries. *Burns* 36, 469–76.
- Le Floch, R., Arnould, J.F., Pilonget, A., Dally, E., Naux, E. (2010). Antimicrobial blood concentrations in burns. A five years' retrospective survey. *Pathol Biol (Paris)* 58, 137–43.
- Taccone, F.S., Laterre, P.F., Spapen, H., Dugernier, T., Delattre, I., Layeux, B., De Backer, D., Wittebole, X., Wallemacq, P., Vincent, J.L., Jacobs, F. (2010). Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 14, R53.
- del Mar Fernández de Gatta García, M., Revilla, N., Calvo, M.V., Domínguez-Gil, A., Sánchez Navarro, A. (2007). Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients. *Intensive Care Med* 33, 279–85.
- Rea, R.S., Capitano, B., Bies, R., Bigos, K.L., Smith, R., Lee, H. (2008). Suboptimal aminoglycoside dosing in critically ill patients. *Ther Drug Monit* 30, 674–81.
- Budde, K., Glande, P. (2011). Pharmacokinetic principles of immunosuppressive drugs. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 90, 316–22.
- Kuypers, D.R. et al. (2008). Influence of interactions between immunosuppressive drugs on therapeutic drug monitoring. *Annals of Transplantation* 13, 11–18.
- Levitzy, J. et al. (2011) Next level of immunosuppression: drug/immune monitoring. *Liv Trans* 17, 60–65.
- Schiff, J., Cole, E., Cantaorvich, M. (2007) Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist. *Liv Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2, 374–384.
- Levy, G. et al. (2002) Improved clinical outcome for liver transplant recipients using cyclosporine monitoring based on 2-hr post-dose levels (C2). *Transplantation* 73, 953–959.
- Wallemacq, P. et al. (2009). Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation. *Therapeutic drug monitoring* 31, 139–152.
- Kuypers, D. et al. (2012). Consensus report on therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 5, 341–358.
- Holt, D.W. et al. (2003). Therapeutic monitoring of sirolimus: its contribution to optimal prescription. *Transplantation Proceedings* 35, 157–161.
- Rial, M. et al. (2010). Individualizing early use of sirolimus in renal transplantation. *Transplantation Proceedings* 42, 4518–4525.
- Sumethkul, V. et al. (2010). Long-term outcome of very early cyclosporine minimization and de novo everolimus therapy in kidney transplant recipients: a pharmacokinetic approach. *Transplantation Proceedings* 42, 4040–4042.
- Casanovas, T., Argudo, A., Pena-Cala, M.C. (2011). Everolimus in clinical practice in long-term liver transplantation: an observational study. *Transplantation Proceedings* 43, 2216–2219.
- van Rossum, H.H., de Fijter, J.W., van Pelt, J. (2010). Pharmacodynamic monitoring of calcineurin inhibition therapy: principles, performance and perspectives. target ranges of mycophenolic acid exposure and drug-related adverse events: a 5-year, open-label, prospective, clinical follow-up study in renal allograft recipients. *Therapeutic Drug Monitoring* 32, 3–10.

51. Jorga, A., Holt, D.W., Johnson, A. (2004). Therapeutic drug monitoring of cyclosporine. *Transplantation Proceedings* 36, 396–403.
52. Ekberg, H. et al. (2010). Cyclosporine, Tacrolimus and sirolimus retain their distinct toxicity profiles despite low doses in the Symphony Study. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 25, 2004–2010.
53. Ciancio, G. et al. (2006). A randomized long-term trial of tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate versus cyclosporine/sirolimus in renal transplantations: three-year analysis. *Transplantation* 81, 845–852.
54. Gaston, R.S. et al. (2009). Fixed or controlled-dose mycophenolate mofetil with standard or reduced dose calcineurin inhibitors. *American Journal of Transplantation* 9, 1607–1619.
55. van Gelder, T. et al. (2010). Renal transplant patients at high risk of acute rejection benefit from adequate exposure to mycophenolic acid. *Transplantation* 89, 595–599.
56. Musuamba, F.T., Rousseau, A., Bosmans, J.L., Senessaël, J.J., Cumps, J., Marquet, P., Wallemacq, P., Verbeeck, R.K. (2009). Limited sampling models and Bayesian estimation for mycophenolic acid under the curve prediction in stable renal transplant patients co-medicated with cyclosporin or sirolimus. *Clinical Pharmacokinetics* 48, 745–758.
57. Wu, M.J., et al. (2008). Impact of variability of sirolimus trough levels on chronic allograft nephropathy. *Transplantation Proceedings* 40, 2202–2205.
58. Lebranchua, Y., Snaouidjb, R., Toupancec, O., Weesteld, P.F., de Lignye, B.H., Buchlera, M., Rerollef, A., Thierryg, B., Moulinh, B., Subrai, J.-F., Deteixj, P., Pogampk, P.L., Finzil, L., Etiennem, I. (2012). Five-Year results of a randomized trial comparing de novo sirolimus and cyclosporine in renal transplantation. *American Journal of Transplantation*.
59. Kovarik, J.M. et al. (2001) Longitudinal assessment of everolimus in de novo renal transplant recipients over the first post-transplant year: pharmacokinetics, exposure-response relationships, and influence of cyclosporine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 69, 48–56.
60. White, S., Wong, S.H.Y. (1998). Standards of laboratory practice: analgesic drug monitoring. *Clin Chem* 44, 1110–23.
61. Niscola, P., Scaramucci, L., Vischini, G., Giovannini, M., Ferrannini, M., Massa, P., Tatangelo, P., Galletti, M., Palumbo, R. (2010). The use of major analgesics in patients with renal dysfunction. *Curr Drug Targets* 11, 752–8.
62. American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and pain Medicine. (2010). Practice guidelines for chronic pain management. An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and pain Medicine. *Anesthesiology* 112, 810–33.
63. Lee, T.J. (2010). Pharmacologic treatment for low back pain: one component of pain care. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 21, 793–800.

Roche Diagnostics Deutschland GmbH
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim
www.roche.de

Roche Diagnostics (Schweiz) AG
Industriestrasse 7
CH-6343 Rotkreuz
www.roche.ch

Roche Diagnostics GmbH
Engelhorngasse 3
A-1211 Wien
www.roche.at

COBAS, COBAS C, COBAS E und LIFE
NEEDS ANSWERS sind Marken von Roche.

Alle anderen Marken sind Marken
der jeweiligen Eigentümer.

© 2012 Roche Diagnostics.
Alle Rechte vorbehalten.

06884938990 ⓘ 1112 -