

Probleme des Medikamentenmonitorings

14. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurowissenschaftliche Begutachtung e.V. (DGNB)

in Zusammenarbeit mit der Kommission „Gutachten“ der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU)

„Interdisziplinäre Begutachtung“

Medizinische Hochschule Hannover, 11./12. Mai 2012



Klaus Mörke
Universitätsklinikum Tübingen
Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Abteilung Klinische Pharmakologie



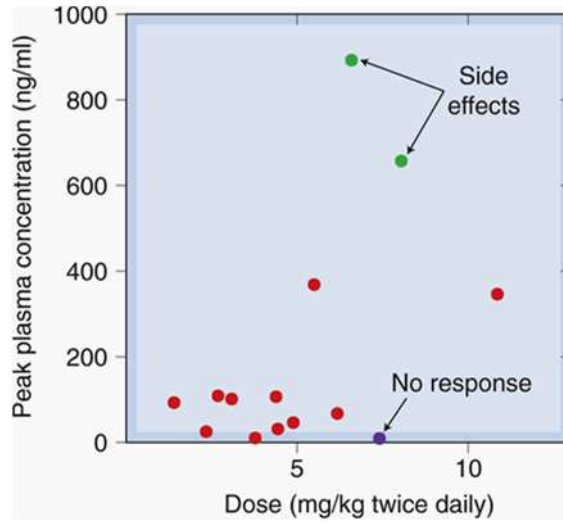
Themen

Medikamentenmonitoring – die Idee

Medikamentenmonitoring – was kann es leisten?

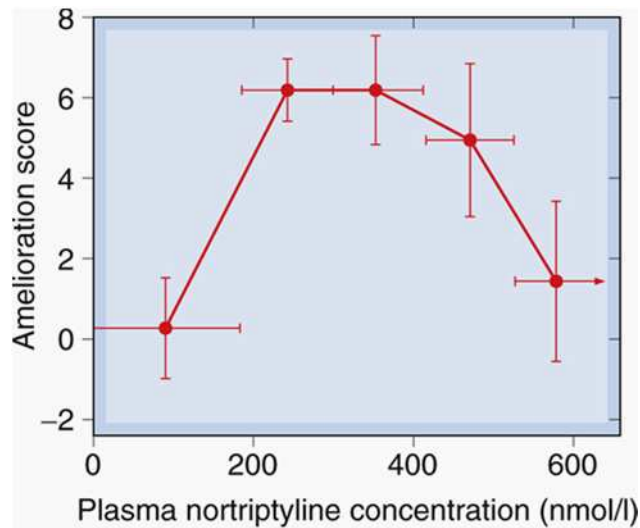
Medikamentenmonitoring – was kann es nicht leisten?

Individual Variation in the Relation Between Dose and Plasma Concentration of Chlorpromazine in a Group of Schizophrenic Patients



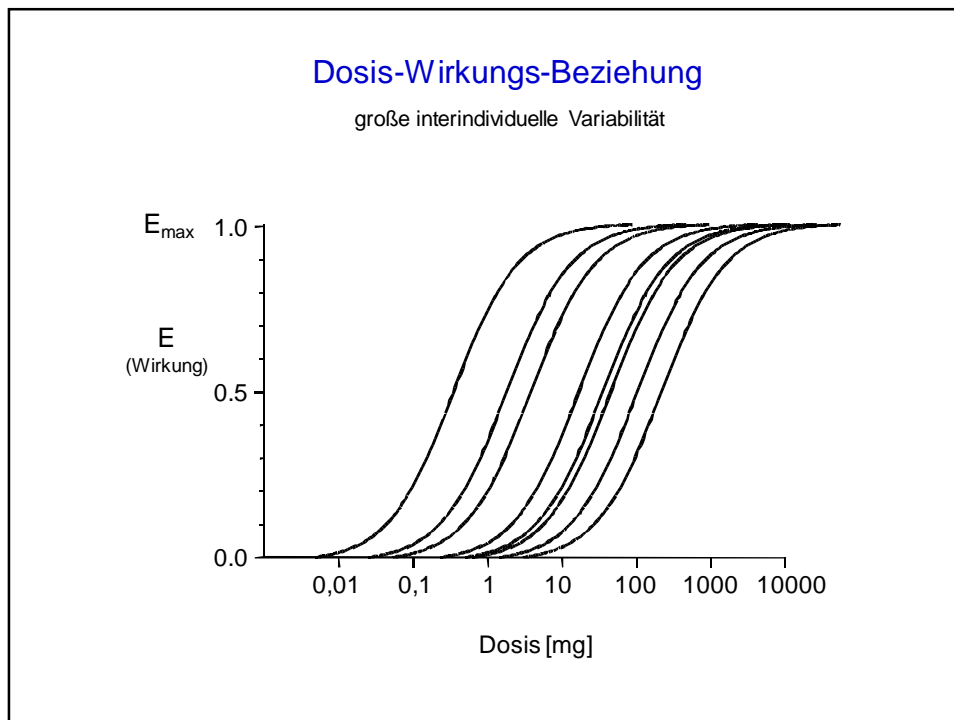
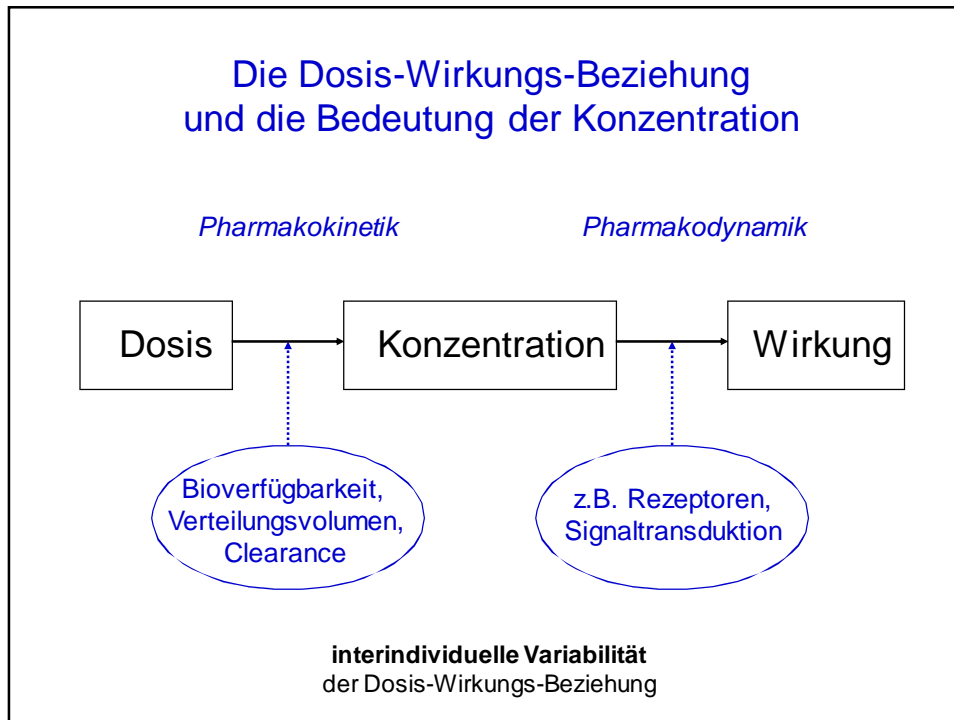
Rang et al: Rang & Dale's Pharmacology, 7th edition. Copyright © 2011 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier Ltd. All rights reserved

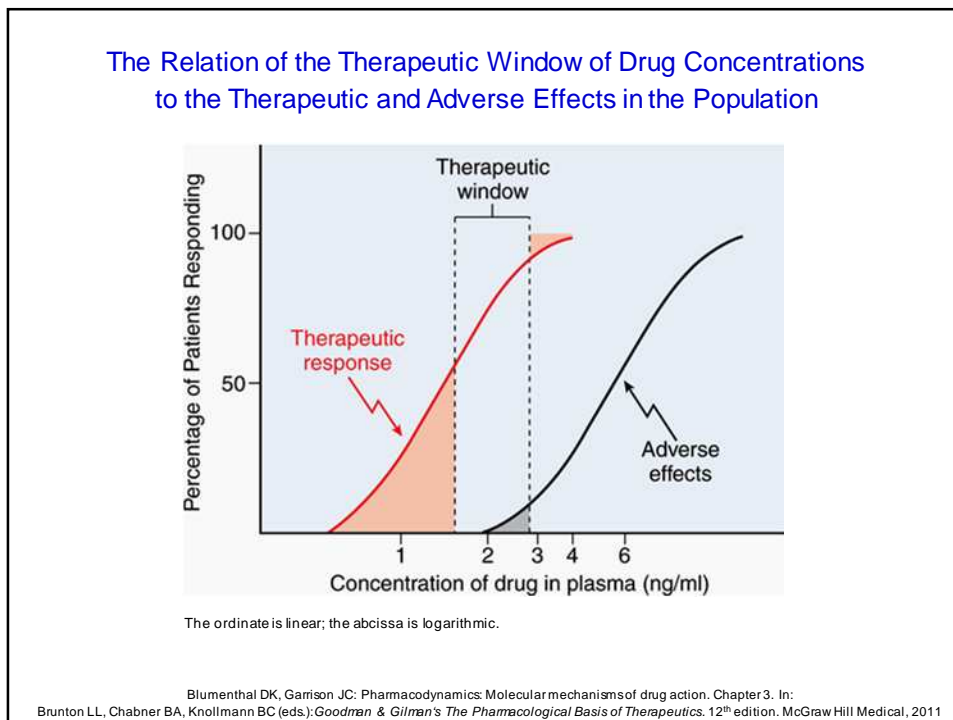
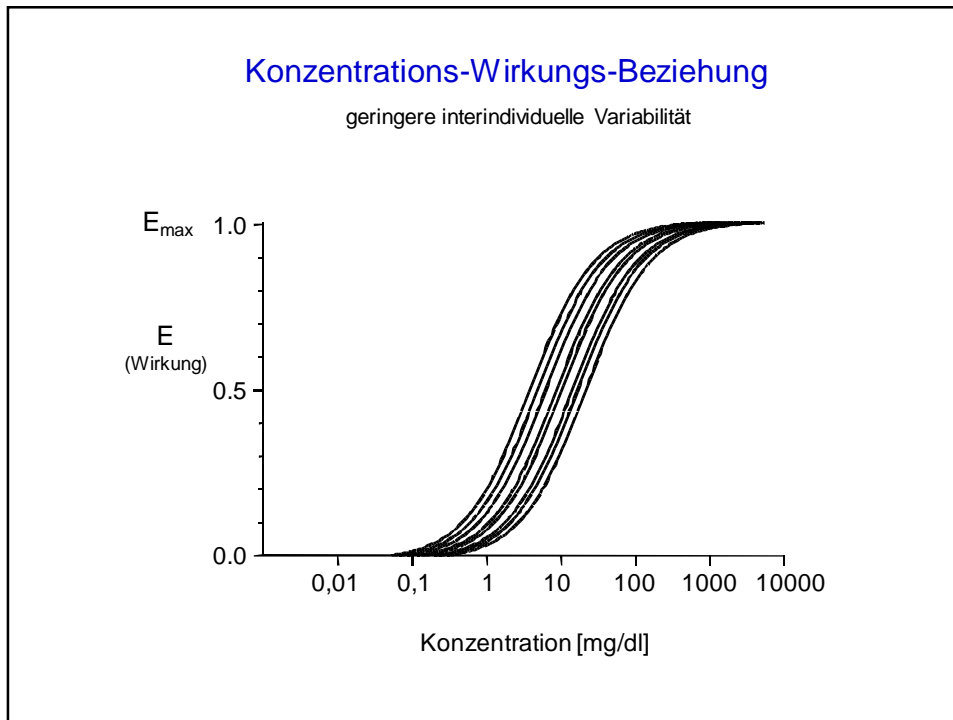
'Therapeutic Window' for Nortriptyline

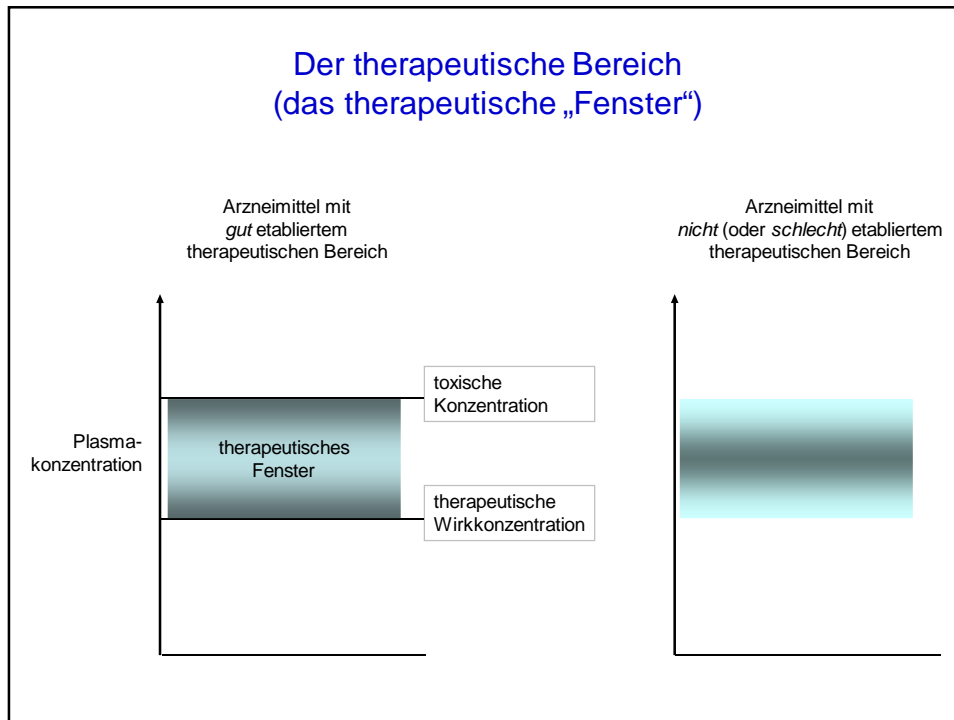


nach Åsberg et al. 1971

Rang et al: Rang & Dale's Pharmacology, 7th edition. Copyright © 2011 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier Ltd. All rights reserved







Leitlinien der
Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie
(AGNP)

AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011

Hiemke C et al.: AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44: 195-235

TDM von Antiepileptika

Antiepileptika	Mittlerer Wirkbereich*	Einheit	Relevanz des TDM ^b	Anmerkungen
Bromid	0,5–1,5	mg/ml	2	
Carbamazepin	4–10	µg/ml	1	Evt. auch CBZ-Epoxid berücksichtigen
Ethosuximid	40–100	µg/ml	2	
Felbammat	20–100	µg/ml	2	
Gabapentin	2–10	µg/ml	4	Morgentliche Nüchtermwerte; nach Einnahme deutlicher Spiegelanstieg
Lamotrigin	2–10	µg/ml	2	
Levetiracetam	10–40	µg/ml	4	Morgentliche Nüchtermwerte; nach Einnahme deutlicher Spiegelanstieg
Methsuximid	10–40 ^c	µg/ml	2	^c Für N-Desmethyl-Methsuximid
Oxcarbazepin	10–35 ^c	µg/ml	2	^c Für 10-Hydroxy-Carbazepin
Phenobarbital	10–40	µg/ml	1	
Phenytoin	10–20	µg/ml	1	
Pregabalin	2–5	µg/ml	3	Morgentliche Nüchtermwerte; nach Einnahme deutlicher Spiegelanstieg
Primidon	5–15	µg/ml	2	Phenobarbital ist der aktive Metabolit von Primidon und muss mitbestimmt werden, der Primidonspiegel ist eher zur Überprüfung der Compliance und ggf. bei Hinweisen auf Nebenwirkungen interessant
Sultiam	2–8	µg/ml	3	
Tiagabin	20–200	ng/ml	4	
Topiramast	2–10	µg/ml	3	Morgentliche Nüchtermwerte; nach Einnahme deutlicher Spiegelanstieg
Valproinsäure	40–100	µg/ml	2	Morgentliche Nüchtermwerte; nach Einnahme deutlicher Spiegelanstieg bei nichtretardierten Patienten
Vigabatrin	2–10	µg/ml	5	Morgentliche Nüchtermwerte; nach Einnahme deutlicher Spiegelanstieg
Zonisamid	5–35	µg/ml	3	

TDM „therapeutic drug monitoring“.

*Die genannten Bereiche entsprechen derzeit üblicher klinischer Praxis und beruhen in der Regel nicht auf systematischen Untersuchungen zur Korrelation zwischen Serumspiegel und Wirkung. Weitere Erklärungen s. Text. ^bRelevanz des TDM (diese 5-stufige Graduierung soll eine Hilfestellung zur Bewertung des Nutzens von TDM bei den einzelnen Substanzen geben; abgesehen von Stufe 1, bei der auf positive Nachweise in Studien verwiesen wird, beruhen die übrigen Stufen im Wesentlichen auf klinischer Erfahrung).

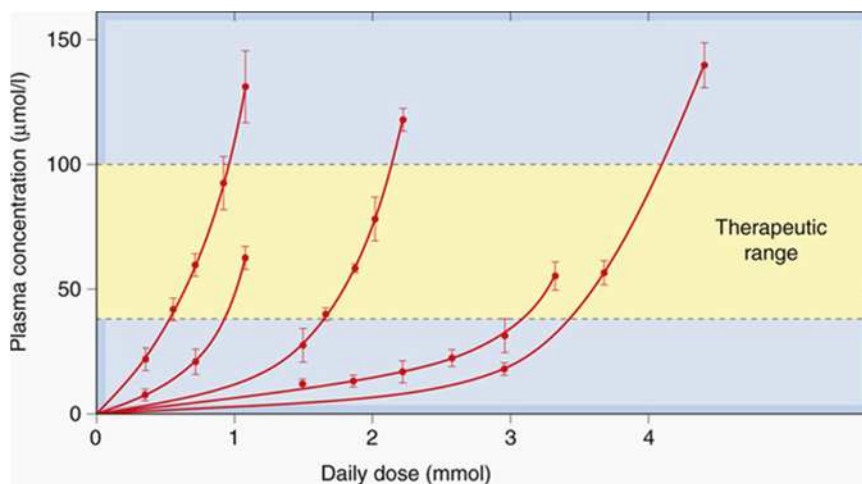
^c Sehr empfohlen, Nutzen durch Studien nachgewiesen. ² Empfohlen, eigene und allgemeine Erfahrungen sowie Fallberichte, dass oberhalb zunehmend Nebenwirkungen auftreten. ³ Nützlich, zumindest Hinweis, ob weitere Dosiserhöhung therapeutisch sinnvoll ist. Möglicherweise treten oberhalb Nebenwirkungen auf. ⁴ Wahrscheinlich nützlich, aber noch keine definitive Aussage möglich. ⁵ Nicht empfohlen, aus pharmakologischer Sicht außer zur Compliance-Kontrolle nicht sinnvoll.

Brandt C, Baumann P, Eckermann G, Hiemke C, May TW, Rambeck B, Pohlmann-Eden B: „Therapeutic drug monitoring“ in Epileptologie und Psychiatrie. *Nervenarzt* 2008; 79: 167-174

Phenytoin

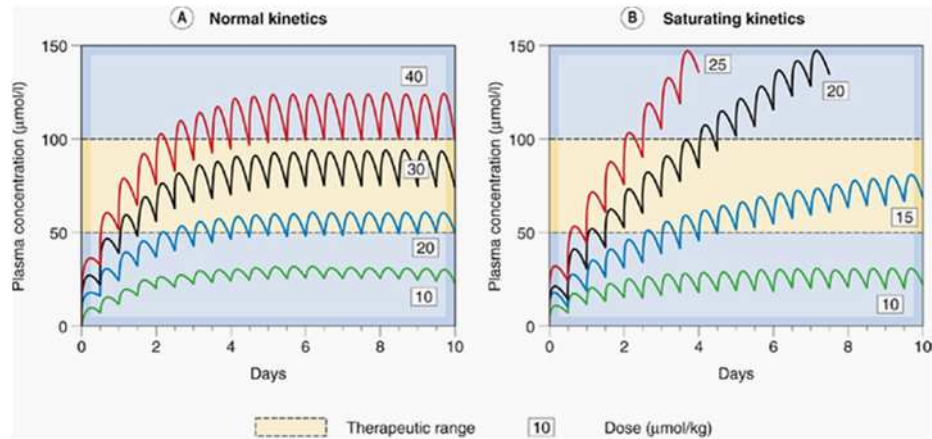
Nicht-lineare Kinetik: Ein Argument pro TDM

Non-Linear Relationship Between Daily Dose of Phenytoin and Steady-State Plasma Concentration in Five Individual Human Subjects



Rang et al: *Rang & Dale's Pharmacology*, 7th edition. Copyright © 2011 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier Ltd. All rights reserved

Comparison of Non-Saturating and Saturating Kinetics For Drugs Given Orally Every 12 h



Rang et al: *Rang & Dale's Pharmacology*, 7th edition. Copyright © 2011 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier Ltd. All rights reserved

TDM in der Psychopharmakotherapie

5 Stufen der Empfehlung bzgl. Routine-TDM
TDM-Gruppe der AGNP

Stufe:	Beispiele:
(1) stark empfohlen	Lithium, Nortriptylin
(2) empfohlen	Risperidon, Methadon
(3) nützlich	Citalopram, Alprazolam
(4) wahrscheinlich nützlich	Reboxetin, Melperon
(5) nicht empfohlen	Tranlycypromin, Clomethiazol

Hiemke C: Clinical utility of drug measurement and pharmacokinetics - therapeutic drug monitoring in psychiatry.
Eur J Clin Pharmacol 2008; 64: 159-166

Für den Metabolismus von Neuropsychopharmaka wichtige Cytochrom-P450-Enzyme (CYPs)

Ein Ort für pharmakokinetische Interaktionen

Isoenzym	Induzierbarkeit	Genotypisierung	Phänotypisierungsproben	Typische Substrate (Neuropsychopharmaka)	Typische Induktoren	Typische Hemmer
CYP1A2	Ja	Ja (Induzierbarkeit)	Kaffein	Clozapin, Clomipramin, Olanzapin	Rauchen	Fluvoxamin, Ciprofloxazin, Tacrolimus
CYP2B6	Ja	Ja	(Noch) keine zuverlässigen verfügbar	Bupropion, Methadon, Sertralin	Phenobarbital, Rifampicin	Clopidrogel, Ticlopidin, Ritonavir
CYP2C9	Ja	Ja	Phenytoin, Flurbiprofen	Phenytoin, Sertralin	Phenytoin, Rifampicin	Fluvoxamin, Efavirenz,
CYP2C19	Ja	Ja	Mephenytoin, Omeprazol	Amitriptylin, Citalopram, Clozapin, Phenytoin, Diazepam	Rifampicin	Fluvoxamin, Oxcarbazepin, Topiramate
CYP2D6	Nein	Ja	Dextromethorphan, Debrisoquin, Spartein	Nortriptylin, Paroxetin, Venlafaxin, Risperidon, Aripiprazol	Keine	Terbinafin, Paroxetin, Fluoxetin
CYP3A4/5	Ja	ja (CYP3A5)	Midazolam	Amitriptylin, Risperidon, Quetiapin, Aripiprazol, Carbamazepin	Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut, Topiramate	Ketoconazol, Erythromycin, Norfluoxetin

Brandt C, Baumann P, Eckermann G, Hiemke C, May TW, Rambeck B, Pohlmann-Eden B: „Therapeutic drug monitoring“ in Epileptologie und Psychiatrie. *Nervenarzt* 2008; 79: 167-174

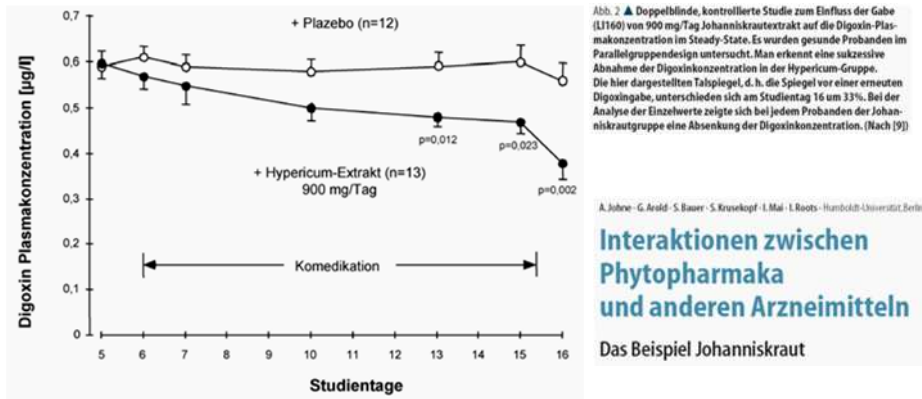
Pflanzliche Arzneimittel: Evtl. unvermutete Auslöser von Arzneimittelinteraktionen



Johanniskrautextrakt
(*Hypericum perforatum*),
St John's Wort,

verursacht Arzneimittelinteraktionen,
(z.B. Erhöhung der Clearance von Ciclosporin)

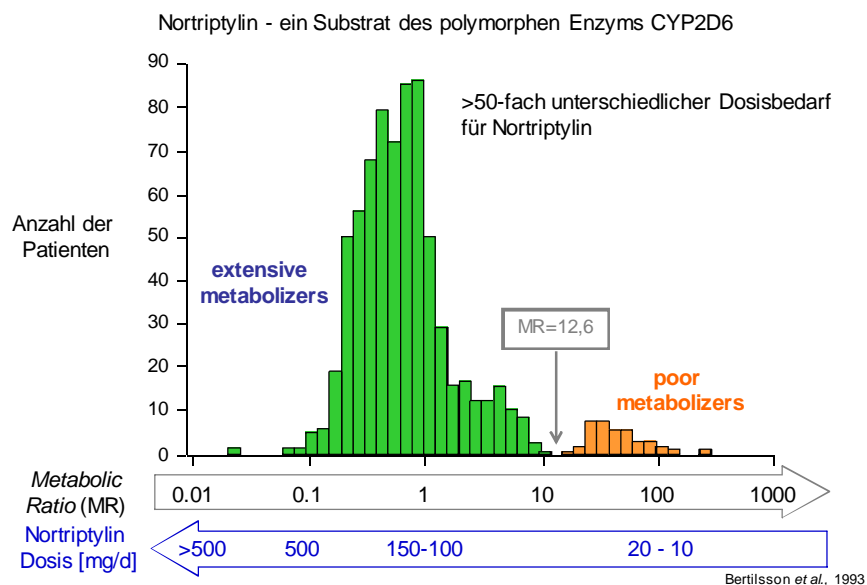
Johanniskraut-Extrakt senkt die Digoxin-Plasmakonzentrationen



Johanniskrautextrakt induziert auch P-Glycoprotein, einen Arzneistoff-Transporter

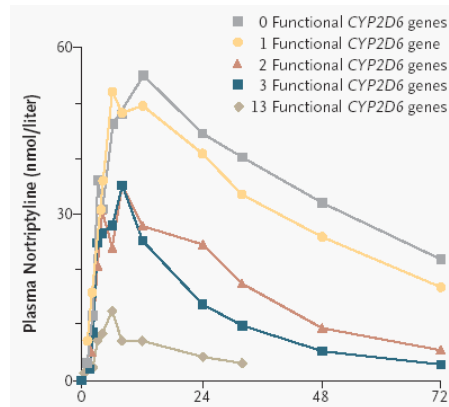
Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2003 - 46:1061-1067

Ursachen interindividuell unterschiedlicher Arzneimittelwirkung: Der Dosisbedarf variiert erheblich



Pharmakogenetik

Plasmakonzentrationen von Nortriptylin nach einer Dosis von 25 mg



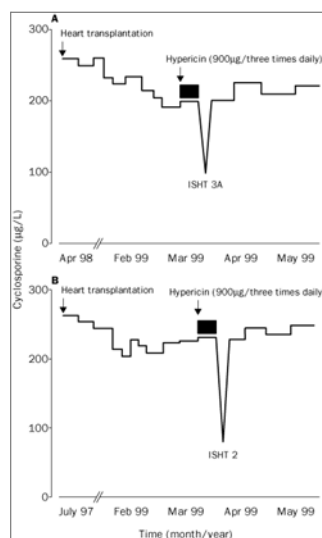
Dosierung von Nortriptylin

Regel: 50 - 150 mg/d

Extrem: 10 - 500 mg/d

Dalen et al., Clin. Pharmacol. Ther. 1998

Zwei Fallbeobachtungen: Abstoßungsreaktionen nach Herztransplantation

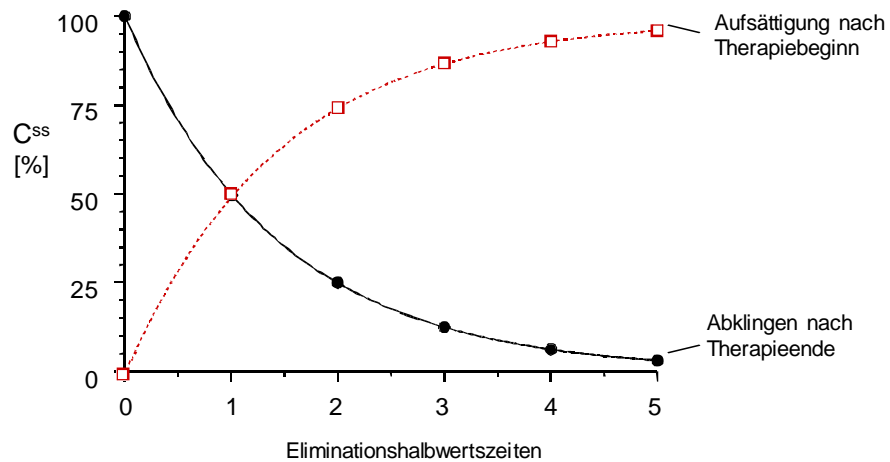


Abfall der Ciclosporin-Konzentrationen

Einnahme eines Johanniskraut-Extrakts

Ruschitzka F et al.: Lancet 355, 548-9 (2000)

Etwa 5 Eliminationshalbwertszeiten nach Dosisänderung ist das Gleichgewicht (*steady state*) der Plasmakonzentration (C^{ss}) erreicht

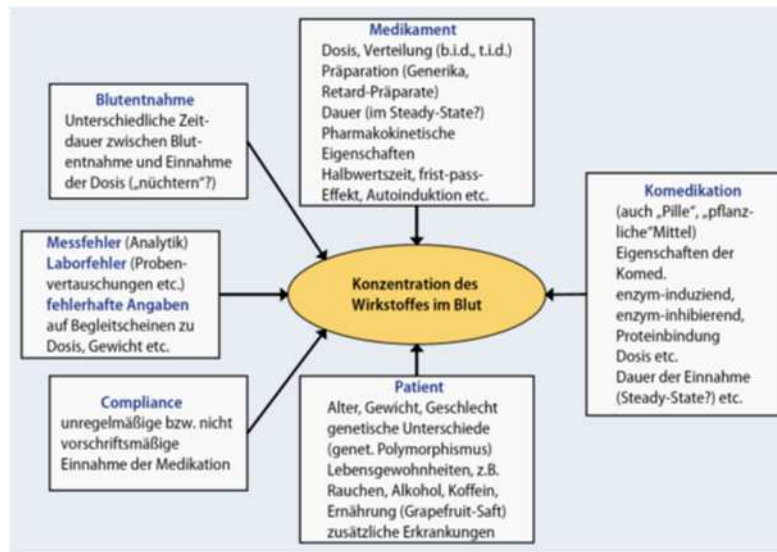


Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

Durchführung

- im *Steady State* (Gleichgewicht zwischen Ein- und Ausfuhr).
Faustregel: Nach 5-7 Tagen gleicher Dosierung ist bei fast allen Antidepressiva *Steady State* erreicht (Ausnahme: Fluoxetin).
- Blutentnahme zu Zeiten minimaler Wirkspiegel (*Ta*/konzentration, *trough level*), d.h. in der Regel morgens vor Tabletteneinnahme.

Einflussfaktoren und Fehlerquellen beim TDM



Brandt C, Baumann P, Eckermann G, Hiemke C, May TW, Rambeck B, Pohlmann-Eden B: „Therapeutic drug monitoring“ in Epileptologie und Psychiatrie. *Nervenarzt* 2008; 79: 167-174

Arzneimittel, bei denen TDM sinnvoll ist

Beispiele

- Antiepileptika: Phenytoin
Carbamazepin + Metabolit
Phenobarbital und Primidon
(Valproinsäure)
(Lamotrigin)
- Phasenprophylaktika: Lithium
- Herzglykoside: Digoxin, Digitoxin
- Immunsuppressiva: Ciclosporin, Tacrolimus
- Antinfektiva: Aminoglykoside: Tobramycin, Gentamicin, Amikacin
Glycopeptide: Vancomycin, Teicoplanin
Antiretrovirale Mittel
Antimykotika

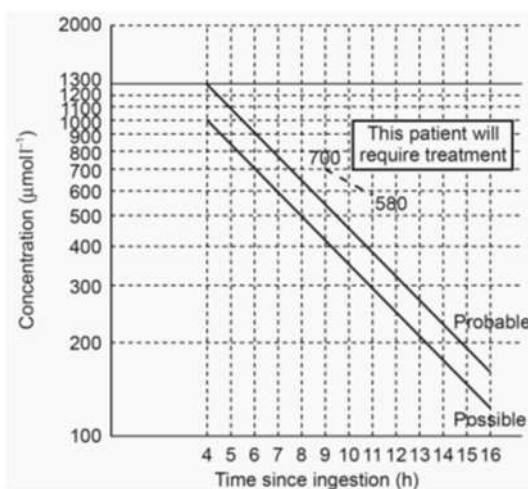
Modifiziert nach Buclin T et al.: An agenda for UK clinical pharmacology. Monitoring drug therapy. *Br J Clin Pharmacol* 2012, in press

Fragestellungen für gezieltes TDM

- (1) Patient mit unerwarteter Wirkungslosigkeit trotz hoher Dosis
Frage: Dosiserhöhung sinnvoll?
- (2) Patient mit unerwarteten Nebenwirkungen (Typ A) trotz niedriger Dosis
Frage: Dosisreduktion sinnvoll?

Plasmakonzentrationsbestimmung bei Intoxikation

Paracetamol: Nomogramm (modifiziert nach Rumack et al. [1])



The line commencing from 1300 $\mu\text{mol l}^{-1}$ at 4 h defines those patients who require treatment with N-acetylcysteine. The slope of the line reflects a half-life of 4 h.

If the time of ingestion is not known then plotting a pair of samples allows an estimate of whether that patient is at risk of hepatotoxicity.

In this example the slope of the line reflects a half-life which is greater than 4 h.

[1] Rumack BH, Peterson RC, Koch GG, Amara IA: Acetaminophen overdose: 662 cases with evaluation of oral acetylcysteine treatment. *Arch Intern Med* 1981; 141: 380–385.

Dawson AH, Whyte IM: Therapeutic drug monitoring in drug overdose. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52, 97S–102S

Ein Fall aus der Begutachtung

Bei einem Patienten ist unklar, ob er das Schmerzmittel Metamizol (Novalgine®) eingenommen hat.

Serumspiegel	(1):	4-Aminoantipyrin	<0,5 mg/l (Probe vom 05.11.2008)
	(2):	4-Aminoantipyrin	1,75 mg/l (Probe vom 21.11.2008)

Ist der Nachweis von 4-Aminoantipyrin spezifisch für eine Metamizol-Exposition? – Ja.

Bei (1) ist unklar, ob Metamizol eingenommen wurde. Nachweisgrenze/qualitativer Nachweis?

Bei (2) ist klar, dass Metamizol eingenommen wurde, aber Zeitpunkt und Dosis sind unklar

Therapeutischer Bereich von Lithium

Therapeutische Bereiche sind indikationsabhängig.

- 1) **Antimanische** Wirkung: 0,9 – 1,1 mmol/l
- 2) **Phasenprophylaktische** Wirkung: 0,6 – 0,8 mmol/l

Therapeutische Bereiche sind indikationsabhängig

Valproinsäure

Epilepsy, 50 to 100 mcg/mL.

A free concentration therapeutic range has not been established.

High concentration valproic acid (80 to 150 mcg/mL) may be needed to reduce seizure frequency of some complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures.

Plasma concentrations fluctuate between doses, varying between 100% and 140% of the steady state concentration.

Acute mania, 50 to 125 mcg/mL.

TDM erfolgt im Idealfall in enger Kooperation zwischen ...

- verschreibender/m Ärztin/Arzt,
- Laborspezialist/in,
- Klinischer/m Pharmakologin/en,
- Patient/in.

TDM wird insbesondere empfohlen für Arzneimittel ...

- mit engem therapeutischen Fenster,
- mit hoher interindividueller Variabilität der Pharmakokinetik,
- ohne einen geeigneten Wirkungsparameter bzw. ohne einen wirkungsnäheren Surrogatparameter,

modifiziert und ergänzt nach:
 Hiemke C: Clinical utility of drug measurement and pharmacokinetics - therapeutic drug monitoring in psychiatry.
Eur J Clin Pharmacol 2008; 64: 159-166

Fazit

Einige Voraussetzungen für TDM:

- Kenntnis der individuellen klinischen Situation und Indikation,
- gewisse Kenntnis der Pharmakokinetik (z.B. Hauptausscheidungsweg, Eliminationshalbwertszeit, aktive Metabolite) des Arzneimittels.

Einige potenzielle Fallstricke bei TDM:

- Spitzen- (statt Tal-) Spiegel abgenommen → falsch „zu hohe“ Konzentrationen gefunden,
- Blut nicht im Gleichgewicht (*steady state*) abgenommen → ungeeignet für Findung der Dauertherapie-Dosis,
- ggf. aktive Metabolite nicht berücksichtigt,
- Nachweisgrenze nicht berücksichtigt,
- Compliance unbekannt → Dosis-Konzentrations-Beziehung falsch eingeschätzt,
- Einnahme interagierender Mittel unbekannt (z.B. Johanniskrautextrakt),
- die Wirkung ist entscheidend; Plasmakonzentrationen sind Surrogatparameter, nicht das primäre Therapieziel.

Fazit

Medikamentenmonitoring – die Idee

- eine die Beziehung zwischen Konzentration und Wirkung(en).

Medikamentenmonitoring – was kann es leisten?

- individuell ungewöhnliche Dosis-Wirkungs-Beziehungen teilweise aufdecken,
- unerwartete Nebenwirkungen aufklären helfen,
- unerwartetes Therapieversagen aufklären helfen,
- bei der individuellen Dosisfindung (Therapieoptimierung) helfen.

Medikamentenmonitoring – was kann es *nicht* leisten?

- die interindividuelle Variabilität der Dosis-Wirkungs-Beziehungen vollständig erklären,
- diese Variabilität bei allen Medikamenten erklären,
- hilfreich sein bei der Therapie mit Medikamenten ohne solide definiertes therapeutisches Fenster.