

TDM

Therapeutisches Drug Monitoring zur
Optimierung der Pharmakotherapie

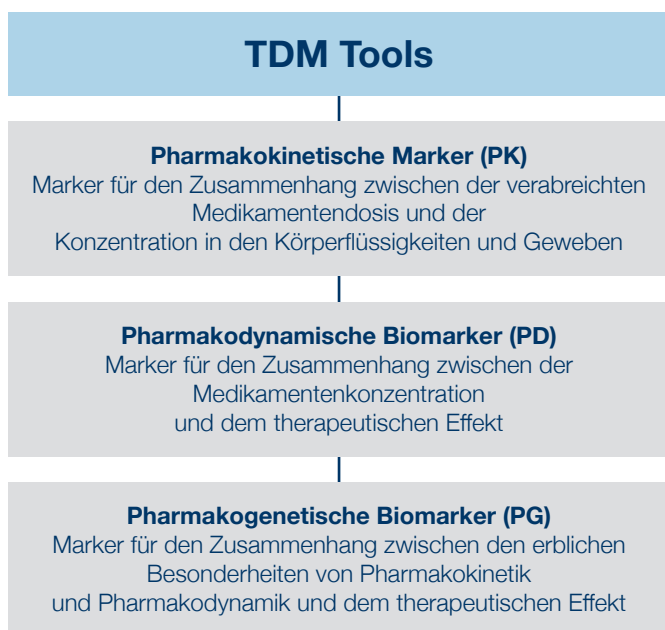


TDM – Wir haben unseren Service erweitert

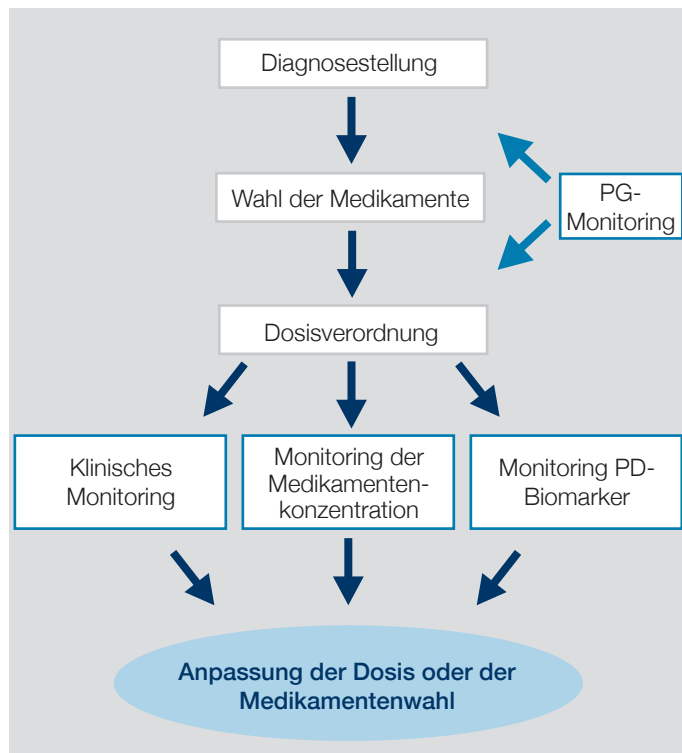
1. Was versteht man unter Therapeutischem Drug Monitoring?

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) wurde in den 1970er Jahren eingeführt und gilt als Vorreiter der personalisierten Medizin. Unter TDM wird ein Verfahren zur Individualisierung der medikamentösen Therapie verstanden, das durch die Untersuchung bestimmter Laborparameter und deren Interpretation eine bessere Berücksichtigung der Besonderheiten der einzelnen Patienten/Patientinnen erlaubt und zu einer optimierten Steuerung der Pharmakotherapie führt. Das erklärte Ziel dieses Verfahrens ist eine Steigerung der Effektivität bei gleichzeitiger Vermeidung toxischer Nebenwirkungen von Medikamenten.

Während früher das TDM als Äquivalent zur Überwachung der Konzentrationen therapeutisch eingesetzter Medikamente in verschiedenen biologischen Materialien verstanden wurde, hat sich die Bedeutung des Begriffs in den letzten Jahren gewandelt und erweitert. Heute versteht man unter TDM vielmehr ein Monitoring, bei dem nicht nur Medikamentenkonzentrationen, sondern auch pharmakogenetische Informationen vor dem Beginn der Therapie sowie auch vermehrt Biomarker für die pharmakodynamische Wirkung eine Rolle spielen (Definition der "Internationale Assoziation für Therapeutisches Drug Monitoring und klinischen Toxikologie", IATDMCT, www.iatdmct.org).



TDM-basierte Therapiesteuerung



Auf die verordneten Pharmaka reagiert ein relevanter Teil der Patienten nicht ausreichend oder zeigt Nebenwirkungen, die zum Teil schwer bis lebensbedrohlich sein können. Zwischen 5 % und 10 % der Krankeneinweisungen gehen auf Medikationsfehler zurück, von denen ca. 25 bis 30 % vermieden werden könnten (1, 2). Mit zunehmender Zahl der Medikamente steigt das Risiko für Arzneimittelinteraktionen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen besonders bei älteren Patienten an (3). Ein korrekt durchgeführtes TDM kann hier helfen, Fehler zu vermeiden und Arzneimittelinteraktionen aufzudecken.

2. Warum variiert das Therapieansprechen bei den einzelnen Patienten?

Der Erfolg einer Pharmakotherapie hängt von verschiedenen Faktoren ab, darunter auch die interindividuellen Unterschiede in der Aufnahme, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung der Pharmaka. Es ist leicht nachvollziehbar, dass sich das Therapieansprechen auf ein und dieselbe Dosis in

besonderen Patientengruppen (z.B. Kinder, Schwangere, ältere Patienten, Schwerkranke) vom Bevölkerungsdurchschnitt unterscheidet (Tabelle 1). Die genetische Ausstattung des Patienten stellt eine wichtige Basis sowohl für die Pharmakokinetik als auch für die Pharmakodynamik dar, aber auch Faktoren wie z.B. Körpermasse, Herzkreislauf-, Leber- oder Nierenfunktion, Ernährung und Lebensstil tragen zur Variabilität des Therapieerfolges bei. Ein weiterer Faktor mit zunehmender Bedeutung ist die fehlende Adhärenz zur Therapie, die signifikant mit dem Alter der Patienten und der Anzahl der verordneten Pharmaka korreliert (2). Nach aktuellen Zahlen sind 50 % der Patienten nicht adhärenz zur Therapie oder nehmen ihre Medikamente falsch ein, was nicht nur zu individuellem Versagen der Therapie und Gefährdung der Patienten führt, sondern auch volkswirtschaftlich ein Problem darstellt (4). Fehlende Konzentrationen im Blut, sehr niedrige Konzentrationen, die nicht zur verschriebenen Dosis passen und stark schwankende Konzentrationen bei verschiedenen Blutentnahmen ohne Dosisänderungen sind starke Indizien.

3. Wann ist ein TDM sinnvoll?

Ein TDM ist immer sinnvoll (5):

- wenn das Therapieansprechen bzw. das Therapieversagen nicht frühzeitig an klinischen Zeichen abzulesen ist;
- wenn kein guter Zusammenhang zwischen verabreichter Dosis und der Konzentration im Blut besteht, aber eine enge Beziehung zwischen der Konzentration im Blut und der Wirkung;
- bei allen Medikamenten mit einem engen therapeutischen Bereich, d.h. das Fenster zwischen toxischen und ineffektiven Konzentrationen ist eng;
- wenn Arzneimitteltoxizität zu Hospitalisation und irreversiblen Organschaden oder sogar zum Tod führen, aber durch TDM verhindert werden können;
- wenn es klinische Zeichen für z.B. schlechtes Therapieansprechen oder ganz ausbleibenden Therapieeffekt, einen Verdacht auf mangelnde Adhärenz zur Therapie oder Zeichen potenzieller Nebenwirkungen trotz unveränderter Dosis gibt.

Tabelle 1: Besonderheiten spezifischer Patientenpopulationen, die ggf. eine Anpassung der Medikamentendosierung benötigen:

| | | | |
|-------------------------------------|---|------------------------|--|
| Neugeborene/ Kleinkinder | <ul style="list-style-type: none"> • Schlechtere Absorption • Größeres Verteilungsvolumen (mehr Wasser) • Eingeschränkte Nierenfunktion • Unreife Leberfunktion • Geringere Proteinbindung (weniger Albumin, Konkurrenz) | Kritisch Kranke | <ul style="list-style-type: none"> • Gestörte Nierenfunktion • Gestörte Leberfunktion • Verändertes Verteilungsvolumen • Fieber • Veränderte Proteinbindung • Veränderte Resorption • Polypharmazie • Organersatztherapie etc. |
| Ältere Erwachsene | <ul style="list-style-type: none"> • Kleineres od. größeres Verteilungsvolumen (mehr Fettgewebe oder mehr Wasser) • Eingeschränkte Nierenfunktion • Eingeschränkte Leberfunktion • Nachlassende Sehleistungen (Fehleinnahme) • Multimorbidität • Polypharmazie | Übergewichtige | <ul style="list-style-type: none"> • Verstärkte Absorption oraler Arzneimittel • Vergrößertes Verteilungsvolumen für lipophile Medikamente • Reduzierte Spitzenkonzentrationen • Gestörte Proteinbindung • Erhöhte Aktivität von P450 2E1 – und Phase 2 (Konjugation-) Enzymen • Verstärkte Clearance von Medikamenten mit renaler Ausscheidung • Eingeschränkter Lebermetabolismus • Multimorbidität • Polypharmazie |
| Schwangere | <ul style="list-style-type: none"> • Eingeschränkte Absorption (Erbrechen, verminderte gastrointestinale Motilität und Magensäuresekretion) • Vergrößertes Verteilungsvolumen (mehr Fettgewebe aber auch Wasser) • Beschleunigte Elimination (renal und hepatisch) • Veränderte Enzymaktivität <ul style="list-style-type: none"> ↑ : CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A4, UGT2B7 ↓ : CYP1A2, CYP2C19, NAT2 • Erhöhte Aktivität von P-Glykoprotein | | |

4. Wann sollte eine Untersuchung der Medikamenten-Konzentration durchgeführt werden?

Ein TDM ist immer indiziert, wenn ein Patient nicht auf die Pharmakotherapie reagiert oder starke Nebenwirkungen unter der Therapie auftreten. Das gilt insbesondere auch dann, wenn sich unter einer stabilen Therapie diese Phänomene plötzlich entwickeln. Das TDM kann dabei helfen, die Ursachen aufzuklären, die Patientensicherheit zu erhöhen, aber auch den behandelnden Arzt vor Haftungsansprüchen zu bewahren.

Typische Indikationen für eine Kontrolluntersuchung sind:

- der Beginn der Therapie
- der Wechsel der Komedikation
- Dosisänderungen
- Wechsel zu oder zwischen Generika
- Ausbleiben der Wirkung (Adhärenz?)
- Verdacht auf Medikamenten- oder Lebensmittelinteraktion
- Zeichen der Toxizität unter unveränderter Dosis
- Veränderungen in Leber- oder Nierenfunktion, Diarrhö, akute Infektionen, extravasale Ansammlung von Flüssigkeit (z.B. Aszites, Pleuraerguss).

Unterstützend können Untersuchungen von Arzneimittelkonzentrationen auch eingesetzt werden, um den Therapieverlauf zu überwachen. Selbst bei der Pharmakotherapie mit Medikamenten und bei Therapieindikationen, für die keine therapeutischen Bereiche etabliert sind, kann es sinnvoll sein, die Konzentrationen im Blut zu kennen, unter denen die Therapie für den betreffenden Patienten optimal und stabil eingestellt ist. Bei unerwarteten klinischen Ereignissen kann dann auf einen **individuellen Referenzwert** oder therapeutischen Bereich zurückgegriffen werden, der es erlaubt, Veränderungen im Stoffwechsel und der Metabolisierung durch interkurrente Erkrankungen oder Änderungen in der Komedikation bzw. im Lebensstil des Patienten, aufzudecken und die Therapie anzupassen.

5. Was ist bei der Blutentnahme wichtig?

Bei den meisten Medikamenten werden zur Bestimmung der Konzentrationen entweder Serum- oder Plasmaprobe verwendet. Bei Immunsuppressiva (Ausnahme Mycophenolate) wird EDTA-Vollblut benötigt. Gelhaltige Blutröhrchen sollten vermieden werden (gelfreie Röhrchen können über den Fahrdienst angefordert werden). Alternativ soll die Probe schnell zentrifugiert und das Serum/Plasma abgetrennt und ins Labor verschickt werden.

Eine weitere sehr wichtige Voraussetzung für das TDM ist die Blutentnahme zum richtigen Zeitpunkt:

- In der Regel sollte diese im sogenannten **Steady State** erfolgen, der meistens ca. 5 Eliminationshalbwertszeiten nach der Einleitung einer Therapie oder einem Therapie- bzw. Dosiswechsel erreicht ist.
- Bei den meisten Medikamenten werden **Talspiegel** für die Therapiesteuerung benutzt. Um diese zu bestimmen, soll die Blutentnahme 10 bis 30 Minuten vor der nächsten Dosis erfolgen. Unter Umständen kann Blut auch zu einem anderen Zeitpunkt gewonnen und das Messergebnis rechnerisch zum Talspiegel extrapoliert werden. Voraussetzung dafür ist, dass die Verteilungsphase nach der Gabe der Dosis abgeschlossen ist. Mit unserem neuen Service (erweitertes TDM) unterstützen wir Sie dabei.
- Für einige Antibiotika (Aminoglykoside) und Medikamente mit sehr kurzer Halbwertszeit (z.B. NSAID) werden auch **Spitzenkonzentrationen** empfohlen.

Nur, wenn diese Voraussetzungen eingehalten werden, lassen sich die Konzentrationen anhand eines in Studien gewonnenen therapeutischen Bereichs bewerten.

Auf dem Weg zum Labor soll die Stabilität der einzelnen Substanzen berücksichtigt werden, da z.B. Bupropion, Methylphenidat, Meropenem bei Raumtemperatur instabil sind und die Proben daher tiefgefroren verschickt werden sollten.

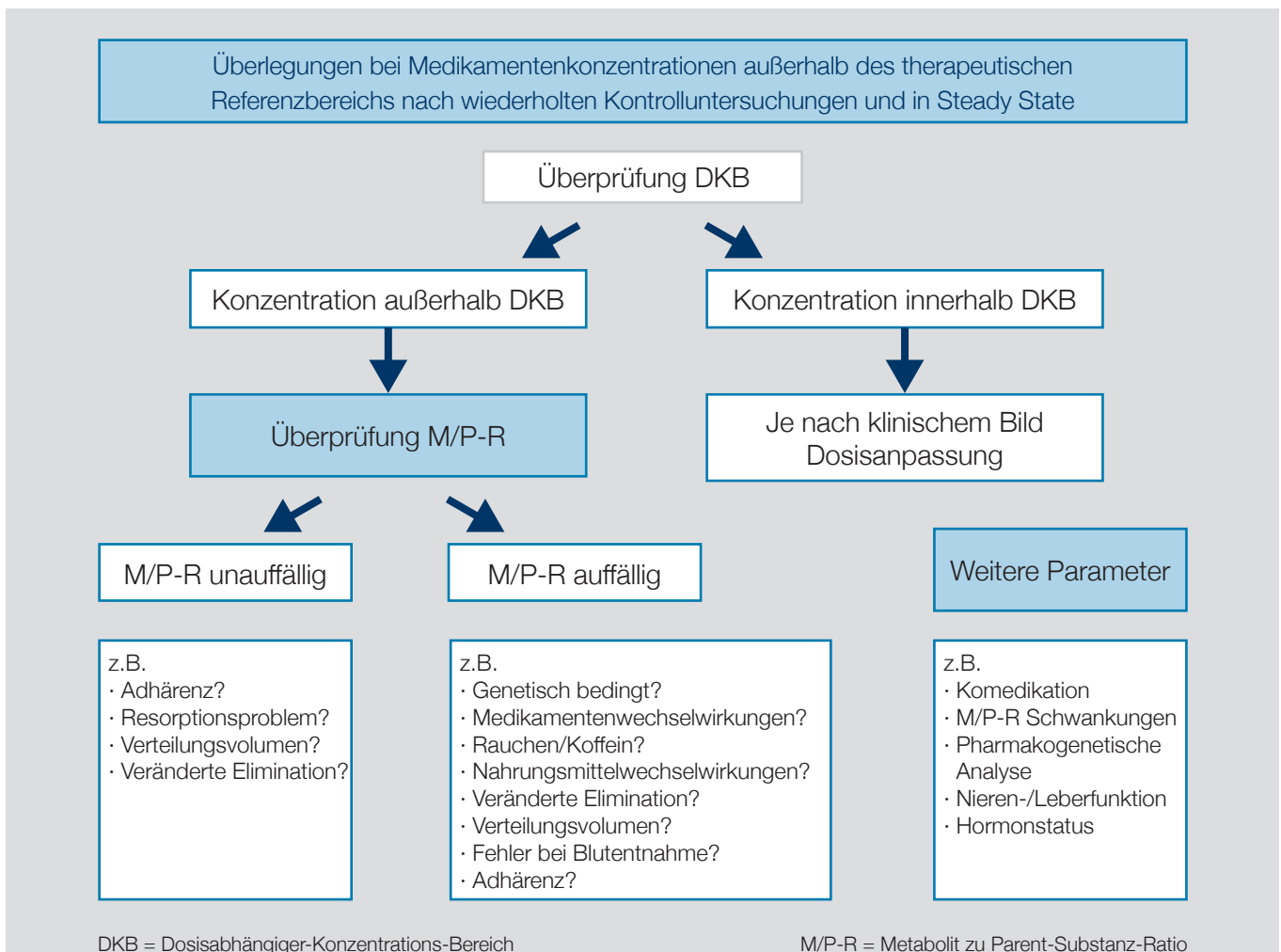
6. Wie können die gemessenen Arzneimittel-Konzentrationen interpretiert werden (erweitertes TDM)?

Die Anforderung von Laboranalytik ohne eine klare Fragestellung ist nicht zielführend. Anhand der erhaltenen Messergebnisse sollten therapeutische Entscheidungen getroffen werden. Das gilt ganz besonders für das TDM, bei dem Messwerte ohne den klinischen Kontext wertlos sein können. Wir wollen Sie dabei unterstützen, einen Mehrwert für Ihre Patienten durch das TDM zu generieren und bieten daher eine erweiterte Interpretation der Messergebnisse an. Neben einer Interpretation anhand des therapeutischen Bereiches (die Konzentrationsspanne innerhalb der die Wahrscheinlichkeit der gewünschten therapeutischen Effekte relativ hoch und die der inakzeptablen Toxizität relativ gering ist) ist es möglich über **pharmakokinetische Modelle** zu überprüfen, ob die im Blut gemessene Konzentration zur verabreichten Dosis passt.

Bei Blutentnahmen, die nicht unmittelbar vor der nächsten Dosis erfolgen können, besteht die Möglichkeit, den sogenannten Talspiegel zu extrapolieren (siehe oben). Das ist besonders hilfreich bei ambulanten Patienten, für die

es schwierig ist, vor der nächsten Tabletteneinnahme zur Blutentnahme zu kommen. Dafür ist es aber unabdingbar, dass dem Labor Informationen zur Dosis, dem Dosierungsintervall sowie zum Zeitpunkt der Blutentnahme zur Kenntnis gebracht werden. Weiterhin bieten wir bei Verdacht auf mangelnde Therapieadhärenz, pharmakokinetische Interaktion mit einer Komedikation oder einer genetischen Anomalie im Arzneimittelmetabolismus eine detailliertere Befundinterpretation an, die ebenso weiterer klinischer Informationen bedarf.

Wenn Sie von unserem **Interpretationsservice** Gebrauch machen wollen, können Sie diesen gezielt anfordern. Hierfür bitten wir Sie, die benötigten klinischen Angaben auf unserem Papierformular (Begleitschein Medikamente, anforderbar über unseren Kundenservice) zu machen oder Sie können die benötigten Informationen auch papierlos in den elektronischen Anforderungssystemen hinterlegen. Diese Möglichkeit wurde in Ixserv, Channel und SYNconnect neu geschaffen.



7. Welche analytischen Methoden werden bei SYNLAB für das pharmakokinetische TDM eingesetzt?

Für die Messungen der Medikamentenkonzentrationen im Rahmen des pharmakokinetischen Monitorings werden bei SYNLAB immunchemische Methoden und vor allem die Technik der Massenspektrometrie eingesetzt. Immunchemische Methoden finden immer dann Anwendung, wenn die Analytik zeitkritisch ist wie z.B. bei Aminoglykosiden oder Digitalisglykosiden. Die Massenspektrometrie benötigt etwas länger, besitzt aber erhebliche Vorteile. In der Regel sind sehr niedrige Konzentrationen im Blut bestimmbar und die Methode ist interferenzfrei. Dadurch lassen sich sicher die Moleküle der Pharmaka von deren Metaboliten abtrennen und messen. Das Verhältnis von Metaboliten zu aktiver Substanz gibt auch Hinweise auf Arzneimittelinteraktionen oder genetische Polymorphismen in den "Zytochrom P450"-Enzymen, die dann mit molekularbiologischen Methoden bestätigt oder ausgeschlossen werden können.

8. Welches Spektrum bietet SYNLAB in der Pharmakogenetik?

Pharmakogenetische Untersuchungen dienen im Zusammenspiel mit dem pharmakokinetischen TDM der Abklärung von Risiken von Arzneimittelnebenwirkungen und -resistenzen. Ein verlangsamter Arzneimittelmetabolismus kann schwere Überdosierungserscheinungen sowie eine unzureichende Prodrug-Aktivierung (z.B. Clopidogrel-Therapie) hervorrufen, während ein beschleunigter Stoffwechsel häufig mit Therapieversagen assoziiert wird (z.B. Psychopharmaka). Das Spektrum der pharmakogenetischen Untersuchungen umfasst sämtliche relevanten Polymorphismen in den "Zytochrom P450"-Enzymen, die zu einer verlangsamten oder beschleunigten Metabolisierung von Medikamenten führen. Darüber hinaus ist auch die Untersuchung bestimmter Transportermoleküle möglich, die einen Einfluss auf den Therapieerfolg haben können (z.B. PGP, OATP1B1).

Für onkologische Fragestellungen wird bezüglich des Therapieansprechens auf bestimmte Wirkstoffe meist das entsprechende Zielmolekül (Drug-Target) untersucht (z.B. bcr-abl). Auch die Risikogene, die zu erhöhter Toxizität prädisponieren wie der Genmarker HLA-B*5701 vor der Ein-

leitung einer Abacavir-Therapie oder SLCO1B1-Polymorphismen bei einer lipidsenkenden Therapie mit Simvastatin, werden untersucht. Ein anderes Einsatzgebiet der Pharmakogenetik ist die Prüfung auf Mutationen in Virusgenomen, die zu Therapieversagen z.B. in der HIV-Therapie oder HCV-Therapie führen.

Für pharmakogenetische Untersuchungen bei den Patienten wird EDTA-Vollblut benötigt. Für diese Untersuchungen ist auch eine Einverständniserklärung der Patienten nach dem GenDG erforderlich, die von unserer Homepage heruntergeladen werden kann.

Für pharmakogenetische Untersuchungen sind die präanalytischen Bedingungen generell unkritisch mit Ausnahme der Viruslastbestimmungen bei HIV und HCV, für die die Proben nach 24 Stunden eingefroren werden sollten.

9. Welche pharmakodynamische Marker sind routinefähig?

Der Einsatz pharmakodynamischer Biomarker, die direkt das Drug-Target darstellen, sind noch begrenzt. Beispiele, bei denen diese Art des TDM verwendet wird, sind z.B. die Messung der INR bei der Marcumartherapie, Thrombinzeit oder Faktor-Xa-Aktivität bei den neuen oralen Antikoagulantien, die Viruslast bei der HBV oder HCV Therapie bzw. der Ratio zwischen CD4- und CD8-Zellen bei HIV-Therapie. Hierfür kommen u.a. koagulometrische Methoden, PCR-Methoden und die Durchflusszytometrie zum Einsatz. Das Ansprechen von Thrombozyten auf die Therapie mit Aggregationshemmern (ASS, Clopidogrel) wird durch Thrombozytenfunktionstests überwacht.

EDTA-Vollblut wird auch für die Untersuchung von Viruslast und die Durchflusszytometrie benötigt, während Citratplasma für die Bestimmung der INR oder Thrombozytenfunktion benötigt wird. Durchflusszytometrische Untersuchungen sollten so zeitnah wie möglich durchgeführt werden, ebenso Untersuchungen im Citratplasma.

10. Warum SYNLAB für das TDM?

SYNLAB bietet sämtliche Methoden zum TDM aus einer Hand. Dabei kommen die modernsten Analysetechniken zum Einsatz. Durch die Bildung von Kompetenzzentren werden die nötigen Serienlängen für eine qualitativ hochwertige Analytik erreicht und dieses Vorgehen erlaubt es immer, die neusten Methoden und Geräte im Verbund vorzuhalten. Durch die Bündelung der Expertise an den spezialisierten Laborstandorten stehen auch genügend erfahrene Fachärzte und Naturwissenschaftler für die Beratung und Interpretation zur Verfügung. Zeitkritische Messungen, die eine schnelle therapeutische Entscheidung erfordern, werden dennoch dezentral und regional vorgehalten. Für das pharmakokinetische TDM sind die Ressourcen und Experten in Leinfelden-Echterdingen gebündelt, für die Pharmakogenetik in Jena und für forensische Fragestellungen und die Durchflusszytometrie in Weiden.

11. Wie wird die Qualität der Analytik gewährleistet?

Alle SYNLAB-Laboratorien unterliegen der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BAEK), die regelmäßig durch die Behörden überprüft wird. Darüber hinaus sind alle Laborstandorte freiwillig nach der europäischen Norm ISO 15189 bei der Deutschen Akkreditierungsstelle (DAkkS) akkreditiert, deren Qualitätsanforderungen über die der Rili-BAEK hinausgehen. Für forensische Untersuchungen gibt es das Schwerpunktlabor MVZ Weiden, das zusätzlich nach der Norm ISO 17025 forensisch akkreditiert ist.

12. Wie können Untersuchungen zum TDM angefordert werden?

Anforderungen können auf den Überweisungsschein geschrieben werden oder über spezielle Anforderungsscheine in Papierform oder Masken in den Order-Entry-Systemen erfolgen, vor allem, wenn eine Interpretation der Ergebnisse gewünscht wird, für die klinische Angaben unabdingbar sind.

13. Sind TDM-Untersuchungen GKV-Leistungen und belasten Sie das Praxisbudget?

Anforderungen zum TDM können auf Muster-10-Scheinen angefordert werden. Für Patientengruppen, für die Ausnahmekennziffern definiert sind, wird das Praxisbudget durch TDM-Untersuchungen nicht belastet. Dies sind die Ziffern 32008, 32011, 32014, 32015, 32020, 32021.



Literatur

1. Medikationsplan der Bundesregierung 2016:
<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/medikationsplan.html>
Aufgerufen am 05.12.2019
2. Medication Errors: Technical Series on Safer Primary Care. Geneva: World Health Organization; 2016. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. ISBN 978-92-4-151164-3
3. Kratz T, Diefenbacher A: Psychopharmacological treatment in older people – avoiding drug interactions and polypharmacy. Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 508-18. DOI: 10.3238/artzebl.2019.0508
4. Presse-Information der Apothekerkammer Niedersachsen: Viele Patienten nehmen ihre Medikamente nicht ein: „Drug-Holidays“ gefährden die Gesundheit.
<https://www.apothekerkammer-niedersachsen.de/presse.php?view=%7C1867,4>
Aufgerufen am 05.12.2019
5. Dasgupta A. Introduction to Therapeutic Drug Monitoring. In “Therapeutic Drug Monitoring: newer drugs and biomarkers”, Ed. Amitava Dasgupta, Academic Press 2012; S1-31. ISBN 978-0-12-385467-4

Ihre SYNLAB-Experten

Medizinische Leitung TDM

Dr. med. Maria Shipkova

Naturwissenschaftliche Leitung TDM

Dr. rer. nat. Christof Schöberl



SYNLAB MVZ Leinfelden-Echterdingen GmbH

Nikolaus-Otto-Straße 6

70771 Leinfelden-Echterdingen

Germany

Tel. +49 711 9033-0

Fax +49 711 9033-160

www.synlab.de

© SYNLAB Holding Deutschland GmbH
Keine Haftung für Irrtümer, Fehler und falsche
Preisangaben. Änderungen bleiben vorbehalten.
Alle Texte, Fotos und Inhalte unterliegen dem
Urheberrecht. Keine Verwendung ohne ausdrückliche
Erlaubnis des Rechteinhabers.

Stand 03/2020