

Messung der Medikamentenspiegel

Therapeutic Drug Monitoring

Klinische Bedeutung

Zielsetzung des Therapeutic Drug Monitoring ist das Erreichen eines optimalen Wirkspiegels und die Bestimmung der dafür notwendigen individuellen Arzneimitteldosis. Der Medikamentenspiegel wird von vielen Faktoren beeinflusst und hängt stark von den Gewohnheiten und Rahmenbedingungen des Patienten ab. Erhöhte oder erniedrigte Spiegel haben unter Umständen einen hohen Einfluss auf das Patientenwohl, sodass eine Kontrolle des Spiegels, gerade bei Medikamenten mit engem therapeutischen Bereich, relevant ist.

Indikation

Eine Überprüfung des Medikamentenspiegels ist dann angebracht, wenn mindestens einer der nachfolgenden Punkte gegeben ist:

- Der Erfolg der Therapie ist durch andere Parameter nur schwierig zu erfassen.
- Es besteht ein enger therapeutisch wirksamer Konzentrationsbereich mit geringem Abstand zum Bereich mit starken Nebenwirkungen.
- Eine geringe Änderung der Dosis führt bereits zu relevanten Spiegeländerungen, bzw. der Serumspiegel korreliert nicht linear mit der Dosis.
- Es besteht ein ausgeprägter First-Pass-Effekt, oder die Abbaurate des Medikaments kann sich innerhalb der Behandlungsdauer ändern.
- Es besteht eine bekannte genetische Variabilität der relevanten metabolisierenden Enzyme.
- Es handelt sich um eine Langzeittherapie.
- Die Medikation wird im Rahmen der Behandlung lebensbedrohlicher Erkrankungen eingesetzt.
- Es besteht eine Behandlung mit mehr als drei verschiedenen Medikamenten.

Weiterhin ist eine Spiegelbestimmung in folgenden Fällen angebracht:

- Bei mangelndem Therapieerfolg (Ausbleiben der erwarteten Therapieziele oder starke Nebenwirkungen)
- Vorliegen von spiegelbeeinflussenden Erkrankungen (Infekte, gastrointestinale Erkrankungen, Leber- und Nierenerkrankungen)
- Bei Kindern und Jugendlichen sowie Patienten ab 60 Jahren
- Bei Veränderungen von Serumprotein-konzentrationen (insbesondere Albumin)

Therapeutische Bereiche

Prinzipiell stehen zwei gut definierte Punkte für die Medikamentenspiegelbestimmung zur Verfügung. Der Talspiegel wird zum Zeitpunkt der niedrigsten Konzentration des Medikaments im Blut gemessen, dies ist vor der nächsten Gabe der Fall. Der Bergspiegel entspricht der höchsten Konzentration des Medikaments im Blut. Die Bestimmung der Medikamente erfolgt überwiegend als Talspiegel. Ausnahmen sind jedoch Medikamente mit kurzen Halbwertszeiten.

Plasmaspiegel und Wirkstofffreisetzung

Die Blutentnahme zur Bestimmung der Medikamentenspiegel sollte in der Regel im Gleichgewichtszustand („Steady State“: Wirkstoffzufuhr gleich der Abbaugeschwindigkeit) und im Talspiegel, d.h. unmittelbar vor der nächsten Medikamenteneinnahme, erfolgen.

Eine Ausnahme bilden Depot-Präparate sowie retardierte Arzneiformen wie etwa Quetiapin retard. Hier liegt der Talspiegel teilweise erst 24 Stunden nach der letzten Einnahme vor. Wie lange es dauert, bis sich das Fließgleichgewicht im Blut eingestellt hat, hängt von der Länge der Halbwertszeiten (HZW) des Wirkstoffes im Organismus ab. In der Regel werden fünf Halbwertszeiten dazu benötigt. Um eine unbeabsichtigte Überdosierung zu vermeiden, empfiehlt es sich, den Blutspiegel während der Anfangsphase der Medikation (1-2 HWZ) zu kontrollieren. Zur optimalen individuellen Einstellung sollte der Medikamentenspiegel erneut nach dem Erreichen des Steady-States gemessen werden.

Interaktionen

Die Einnahme weiterer Medikamente, Phytopharmaka und Fruchtsäfte sowie Tabakrauch beeinflussen die Wirksamkeit der Medikation oder führen zu vermehrten Nebenwirkungen.

Das Wichtigste auf einen Blick

Ca. 7% der unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind auf pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen zurückzuführen, und ihre Häufigkeit nimmt exponentiell mit der Zahl der gleichzeitig verabreichten Medikamente zu.

Komedikationen und pharmakokinetische Interaktionen

Bei gleichzeitiger Gabe von mehreren Medikamenten kann es zu wechselseitiger Beeinflussung der Absorption, Verteilung, Metabolisierung und Elimination kommen. Gründe hierfür sind z.B. Einnahme- und Dosierungsfehler, falsche Wahl der Arzneimittel oder Nichtbeachtung der Nierenfunktion.

- **Komplexbildung:** Die Bioverfügbarkeit von z. B. Bisphosphonaten, Tetrazyklinen, Chinolonen, L-Thyroxin kann durch Ca^{2+} -Ionen aus z. B. Mineralwasser oder Milch oder weitere multivalente Kationen herabgesetzt werden.
- **pH-Wert:** H₂-Rezeptorantagonisten (Cimetidin, Ranitidin, Famotidin) und insbesondere Protonenpumpen-Inhibitoren (z. B. Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol) führen zu einer intragastralen pH-Wert-Erhöhung (z. B. Cimetidin oder Omeprazol verursachen eine verminderte Absorption von Ketoconazol).
- **Magenentleerungszeit:** Anticholinergika und Opiate (z. B. Morphin, Codein, Pethidin) verzögern die Magenentleerungszeit (z. B. Paracetamolabsorption wird verzögert). Bei Stimulation der Magenentleerung, z. B. durch Metoclopramid, kann es umgekehrt zu einer Beschleunigung der Absorption von Alkohol und Paracetamol kommen.
- **Transporter:** Die Modulation des P-Glykoproteins (P-gp) als Effluxtransporter an Epithel-/Endothelzellmembranen (Intestinum, Plazenta, Leber, Niere, Tumorzellen etc.) führt vielfach zu Schwankungen in der Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln.
- **Metabolismus:** Die Induktion oder Hemmung des Arzneimittelabbaus spielt eine wesentliche Rolle für Medikamenteninteraktionen. Von besonderem Interesse sind Interaktionen für Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite (Immunsuppressiva, Vitamin-K-Antagonisten, Digitalis, Phenytoin, Theophyllin, Antikonvulsiva, Aminoglykoside, Zytostatika etc.).
- **Elimination:** Bei der renalen Elimination (glomeruläre Filtration, passive Rückresorption, aktive Sekretion) sind ebenfalls zahlreiche Interaktionen bekannt. Bei saurem Urin (pH-Wert ca. 5) wird beispielsweise vom Amphetamin mehr unverändert ausgeschieden (60 bis 70 %) als bei alkalisiertem Urin (10 %).
Dagegen führen Furosemid und Thiaziddiuretika über eine Erhöhung der Reabsorption zu einer Abnahme der Li^+ -Clearance (etwa 25 %), sodass mit einem Anstieg des Li^+ -Plasmaspiegels zu rechnen ist. Mit Ausnahme der Acetylsalicylsäure führen verschiedene nichtsteroidale Antiphlogistika wie z. B. Phenylbutazon, Indometacin und Diclofenac über eine Abnahme der renalen CL des Lithiums zu einem signifikanten Anstieg der Plasmakonzentrationen mit erhöhtem Intoxikationsrisiko.

Hypericum-Extrakt/Johanniskraut

(Pflanzliches Antidepressivum, sowohl verschreibungspflichtig als auch als Tee oder Kapseln frei verfügbar). Die Inhaltsstoffe Hyperforin und Hypericin senken den Spiegel von hepatisch metabolisierten Arzneimitteln um bis zu 50 % bzw. reduzieren die Wirkkonzentration von Digoxin erheblich. Nach Absetzen des Hypericums dauert es ca. 5–7 Tage, bis wieder normale Wirkspiegel erreicht werden.

Fruchtsäfte

Insbesondere das in Grapefruits und Bitterorangen befindliche Bergamottin erhöht die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln und damit auch ihren Wirkspiegel. Nebenwirkungen werden gehäuft auftreten. Der Effekt eines Glases Saft (200–300 ml) kann über 24 Std. anhalten.

Rauchen

Die im Tabakrauch enthaltenen polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe (PAH) induzieren das fremdstoffmetabolisierende Cytochrom P450 1A2. Einige Arzneimittel werden zu einem wesentlichen Anteil über dieses Enzym abgebaut. Erforderlich ist eine höhere Dosierung, um die gewünschte Wirkung des Medikaments zu erreichen. Zu unerwünschten Nebenwirkung kann es kommen, wenn das Rauchen nach der Doseinstellung reduziert oder gar eingestellt wird. Es bilden sich in der Folge um bis zu 40 % erhöhte Wirkstoffspiegel aus, die gerade bei Medikamenten mit engen therapeutischen Bereichen auch zu toxischen Wirkungen führen können.

Labordiagnostik

In der Limbach Gruppe wurden chromatographische Methoden zur Bestimmung von Spiegeln aus über 300 Medikamenten etabliert. Insbesondere die Gabe von Psychopharmaka, Immunsuppressiva und Antiarrhythmika sollte eng überwacht werden.

Präanalytik

Zur Analytik wird EDTA-Plasma oder Serum genutzt, welches idealerweise im Talspiegel abgenommen wird. Die Abnahme sollte bei Infusionen **nicht** aus dem gleichen Arm erfolgen, in den das Medikament appliziert wurde.

Trenngel-Interferenzen bei der Messung von Medikamentenspiegeln

Präanalytische Fehlerquellen müssen auch im Therapeutic Drug Monitoring vermieden werden, um falsch niedrige Ergebnisse und somit eine mögliche Überdosierung ausschließen zu können. Aktuelle Studien, welche sich mit dem Einfluss von Gelröhrchen auf die Medikamentenkonzentration beschäftigt haben, kommen fast alle zu der gleichen Schlussfolgerung, dass von einer Blutabnahme in Gelröhrchen abzuraten sei. Trenngel können Medikamente absorbieren.

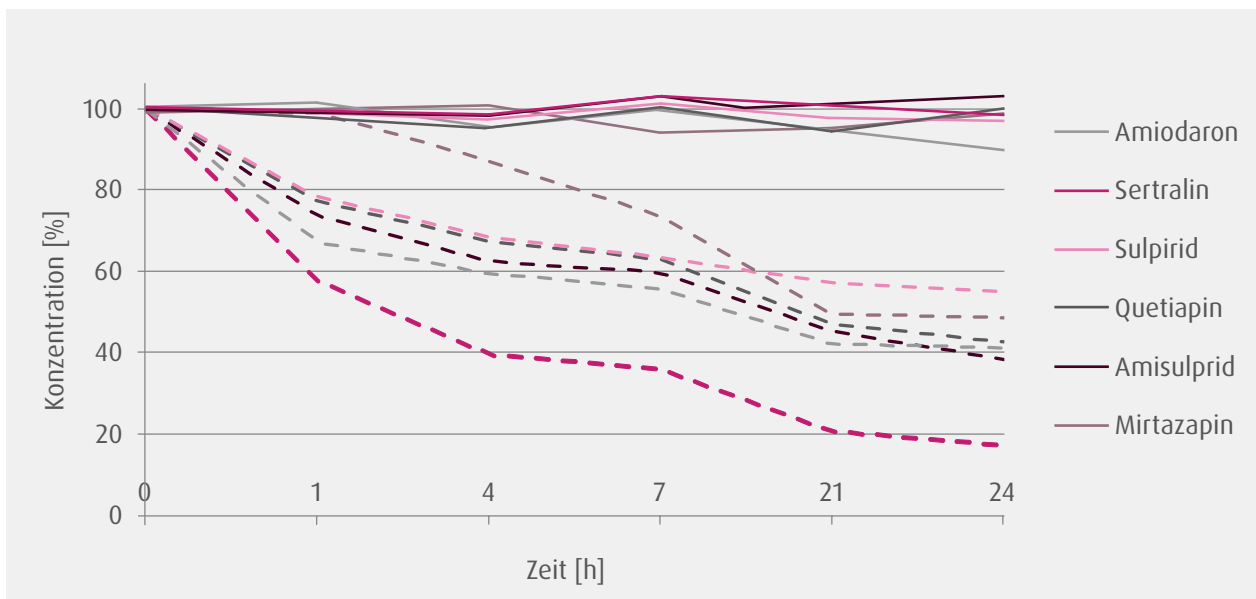


Abbildung 1: Einfluss von Trenngelen in Gelröhrchen auf verschiedene Medikamente. Blutproben wurden mit sechs verschiedenen Medikamenten versetzt und einmal in Serumröhrchen ohne Trenngel (durchgehende Linie) und Serumröhrchen mit Trenngel (gestrichelte Linie) untersucht. Schon nach einer Stunde wurde bei fünf von sechs Analyten eine Abnahme von 20% beobachtet, nach 24 Stunden lag die Konzentration bei allen Analyten nur noch zwischen 17 und 54%.

Das Absorptionsverhalten einzelner Analyten wurde durch die Art verschiedener Trenngele nicht signifikant beeinflusst, jedoch durch das Volumen der Serumprobe, da kleinere Volumina eine größere Konzentrationsabnahme aufwiesen.

Sowohl aktuelle Studien als auch eigene Untersuchungen zeigen eine signifikante Abnahme der Analyten über Trenngel (siehe Abb. 1). Die Ergebnisse der Limbach Gruppe stimmen mit den unten genannten Quellen insofern überein, dass Trenngele von Blutentnahmeröhrchen vor allem bei Antidepressiva, Benzodiazepinen und Neuroleptika eine mögliche und in den meisten Fällen gravierende präanalytische Fehlerquelle darstellen.

Für die Analytik von Medikamentenspiegeln empfiehlt sich aus diesem Grund die Verwendung von Röhrchen ohne Zusätze.

Sollte eine Analytik aus Trenngelröhrchen unumgänglich sein, muss auf eine sofortige Separation des Serums vom Trenngel geachtet werden. Nachforderungen aus Primärröhrchen mit Trenngel sollten nicht erfolgen.

Befundbewertung

Aufgrund der Komplexität der Thematik sind zur sachgerechten Beurteilung und Dokumentation von Arzneimittelspiegeln eine Reihe von Informationen notwendig,

die Sie auf dem die Probe begleitenden Untersuchungsantrag angeben können. Hierzu gehören insbesondere:

- Individuelle Indikation zur Spiegelbestimmung
- Genauer Zeitpunkt der Blutabnahme
- Zeitpunkt der letzten Dosierung
- Aktuelle Dosis
- Zeitpunkt der letzten Dosisänderung
- Körpergewicht und Kreatinin oder Kreatinin-Clearance, insbesondere bei stark abweichender Pharmakokinetik

Abrechnung

Erfolgt der Medikamentenspiegel im Rahmen eines der folgenden Behandlungsfälle, entfällt unter Angabe der Ausnahmekennziffer auf dem Anforderungsschein der Abzug von Ihrem Laborbudget:

- 32008 Anfallsleiden unter antiepileptischer Therapie oder Psychosen unter Clozapintherapie

Daneben gelten auch die allgemeinen Ausnahmekennziffern:

- 32005 Antivirale Therapie der chronischen Hepatitis B oder C
- 32014 Substitutionsgestützte Behandlung Opiatabhängiger
- 32015 Orale Antikoagulantientherapie
- 32019 Erkrankungen unter systemischer Zytostatika-Therapie und/oder Strahlentherapie
- 32020 HLA-Diagnostik zur Vor- und/oder Nachsorge unter immunsuppressiver Therapie nach allogener Transplantation
- 32022 Manifeste Diabetes mellitus

Beeinflussbare Medikamente

Auslöser	Medikamentengruppe	Wirkstoff
Hypericum-Extrakt/ Johanniskraut	Tricycl. Antidepressiva	Amitriptylin, Nortriptylin
	Anxiolytika, Sedativa	Alprazolam, Midazolam
	Opioide	Methadon, Oxycodon
	Antiarrhythmika	Digoxin, Verapamil, Nifedipin
	Antikoagulanzen	Warfarin, Phenprocoumon (Marcumar)
	Antibiotika	Erythromycin, Voriconazol
	Virostatika	Indinavir, Atazanavir
	Antidiabetika	Gliclazid
	Immunsuppressiva	Cyclosporin, Tacrolimus
	Kontrazeptiva	Norethindron, Ethinyl-Estradiol
	Protonenpumpenhemmer	Omeprazol
Fruchtsäfte	Anxiolytika, Sedativa	Diazepam, Midazolam, Triazolam
	Antiepileptika	Carbamazepin
	Antiarrhythmika	Felodipin, Nitrendipin, Amiodaron, Verapamil
	Antikoagulanzen	Warfarin, Phenprocoumon (Marcumar)
	Immunsuppressiva	Cyclosporin, Tacrolimus
	Virostatika	Saquinavir (nicht Indinavir)
	Statine	Simvastatin
Rauchen	Antidepressiva	Agomelatin, Fluvoxamin, Amitriptylin und andere TCAs
	Antipsychotika	Clozapin, Olanzapin
	Anxiolytika	Diazepam
	Antihypertensiva	Propranolol, Verapamil
	Antikoagulanzen	Warfarin

Autoren:

Dr. Rupert Schreiner, Dr. Dirk Grüninger, Dr. Arnd Manegold, Limbach Gruppe

Literatur:

- Dasgupta A, de Gruyter W: Effect of herbal supplements on Clinica Laboratory Test Results, 2011.
- Gugeler N, Klotz U: Einführung in die Pharmakokinetik, 2000.
- EMA – Guideline on the Investigation of Drug Interaction, CPMP/P/560/95.
- Schaffer S D, Yoon S, Zadezensky I.: A review of smoking cessation: potentially risky effects on prescribed medications. J Clin Nurs. 2009, 18(11): 1533-40.
- Dasgupta A, Dean R, Saldana S et al.: Absorption of therapeutic drugs by barrier gels in serum separator blood collection tubes. Volume- and time-dependent reduction in total and free drug concentrations. Am J Clin Pathol. 1994, 101 (4): 456-61.
- Berg J A, Schjøtt J, Carstensen K et al.: Stability of Antidepressants and Antipsychotics in Gel Separator Tubes. Therapeutic drug monitoring. 2019, 41(2): 249-250.
- Steuer C, Huber A R, Bernasconi L: Where clinical chemistry meets medicinal chemistry. Systematic analysis of physico-chemical properties predicts stability of common used drugs in gel separator serum tubes. Clinica Chimica Acta. 2016, 462: 23-27.
- Karppi J, Åkerman K K, & Parviainen M: Suitability of collection tubes with separator gels for collecting and storing blood samples for therapeutic drug monitoring (TDM). Clinical chemistry and laboratory medicine. 2000, 38(4): 313-320.
- Wollmann B M, Lunde H A, Stöten I K et al.: Substantial Differences in Serum Concentrations of Psychoactive Drugs Measured in Samples Stored for 2 Days or More on Standard Serum Tubes Versus Serum Tubes Containing Gel Separators. Therapeutic drug monitoring. 2019, 41(3): 396-400.
- Schrapp A, Mory C, Duflo T et al.: The right blood collection tube for therapeutic drug monitoring and toxicology screening procedures: Standard tubes, gel or mechanical separator?. Clinica Chimica Acta. 2019, 488: 196-201.

Stand: März/2020

Ihr Ansprechpartner:
Fachärzte für Laboratoriumsmedizin
Abteilung für Spezielle Klinische Chemie
 E-Mail: info@labor-gaertner.de
 Telefon: +49 751 502-0