

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 definiert den Zeitpunkt der niedrigsten Konzentration des Medikaments im Körper, dies ist vor der nächsten Gabe der Fall. Der Bergspiegel ist der Zeitpunkt der höchsten Konzentration des Medikaments im Körper.

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 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.

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, Tetracyclinen, 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 DosisEinstellung 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.

Beeinflussbare Medikamente		
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

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.

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.

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
- Komedikation
- 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

Autor:

Dr. Rupert Schreiner, Dr. Dirk Grüninger, Dr. Arnd Manegold, Dr. Peter Pagel
Limbach Gruppe SE

Literatur:

1. A. Dasgupta, W. de Gruyter: Effect of herbal supplements on Clinical Laboratory Test Results, 2011.
2. N. Gugeler, U. Klotz: Einführung in die Pharmakokinetik, 2000.
3. EMA – Guideline on the Investigation of Drug Interaction, CPMP/EWP/560/95.
4. S. D. Schaffer, S. Yoon, I. Zadezensky: Journal of Clinical Nursing, 2009/18, S. 1533-1540.

Stand: März/2015

E-Mail: tdm@limbachgruppe.com

Für Sie vor Ort

Aachen

MVZ Labor Aachen Dres. Riebe & Cornely GbR
Pauwelsstraße 30 | 52074 Aachen
Tel.: +49 241 47788-0

Berlin

MDI Laboratorien GmbH
Sonnenburger Straße 70 | 10437 Berlin
Tel.: +49 30 443364-200
www.mdi-labor.de

Berlin

MVZ Labor Limbach Berlin GbR
Aroser Allee 84 | 13407 Berlin
Tel.: +49 30 890645-0
www.mvz-labor-berlin.de

Bonn

MVZ Labor Limbach Bonn GmbH
Schieffelingsweg 28 | 53123 Bonn
Tel.: +49 228 928975-0
www.labor-limbach-bonn.de

Cottbus

Gemeinschaftslabor Cottbus
MVZ für Labormedizin, Mikrobiologie und
Infektionsepidemiologie GbR
Uhlandstraße 53 | 03050 Cottbus
Tel.: +49 355 58402-0
www.labor-cottbus.de

Dessau

MVZ Labor Dessau GmbH
Bauhüttenstraße 6 | 06847 Dessau
Tel.: +49 340 54053-0
www.laborpraxis-dessau.de

Dortmund

MVZ Labor Dortmund Leopoldstraße GbR
Leopoldstraße 10 | 44147 Dortmund
Tel.: +49 231 86027-0
www.labor-dortmund.de

Dresden

MVZ Dresden Labor Möbius, Quasdorf GbR
Köhlerstraße 14 A | 01239 Dresden
Tel.: +49 351 47049-0
www.labordresden.de

Erfurt

MVZ Labor Limbach Erfurt GmbH
Nordhäuser Straße 74 | 99089 Erfurt
Tel.: +49 361 781-2701
www.labor-erfurt.de

Essen

MVZ Labor Eveld & Kollegen GbR
Nienkampstraße 1 | 45326 Essen
Tel.: +49 201 8379-0
www.labor-eveld.de

Freiburg

MVZ Clotten
Labor Dr. Haas, Dr. Raif & Kollegen GbR
Merzhäuser Straße 112a | 79100 Freiburg
Tel.: +49 761 31905-0
www.labor-clotten.de

Hamburg

MVZ Praxis im Chilehaus GmbH
Fischertwiete 2 | 20095 Hamburg
Tel.: +49 40 709755-0
www.praxis-chilehaus.de

Hannover

MVZ Labor Limbach Hannover GbR
Auf den Pohläckern 12 | 31275 Lehrte
Tel.: +49 5132 8695-0
www.labor-limbach-hannover.de

Heidelberg

MVZ Labor Dr. Limbach & Kollegen GbR
Im Breitspiel 16 | 69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221 3432-0
www.labor-limbach.de

Hofheim

MVZ Medizinisches Labor Main-Taunus GbR
Hofheimer Straße 71 | 65719 Hofheim
Tel.: +49 6192 9924-0
www.labor-hofheim.de

Karlsruhe

MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen GbR
Kriegsstraße 99 | 76133 Karlsruhe
Tel.: +49 721 85000-0
www.laborvolkmann.de

Langenhagen

Kinderwunschzentrum Langenhagen-Wolfsburg MVZ
Ostpassage 9 | 30853 Langenhagen
Tel.: +49 511 97230-0
www.kinderwunsch-langenhagen.de

Leipzig

MVZ Labor Dr. Reising-Ackermann
und Kollegen GbR
Strümpellstraße 40 | 04289 Leipzig
Tel.: +49 341 6565-100
www.labor-leipzig.de

Ludwigsburg

MVZ Labor Ludwigsburg GbR
Wernerstraße 33 | 71636 Ludwigsburg
Tel.: +49 7141 966-0
www.mvz-labor-lb.de

Magdeburg

MVZ Limbach Magdeburg GmbH
Halberstädter Straße 49 | 39112 Magdeburg
Tel.: +49 391 62541-0
www.gerinnungszentrum-md.de

Mönchengladbach

MVZ Dr. Stein + Kollegen GbR
Tomphecke 45 | 41169 Mönchengladbach
Tel.: +49 2161 8194-0
www.labor-stein.de

München

MVZ Labor Limbach München GmbH
Richard-Strauss-Straße 80-82 | 81679 München
Tel.: +49 89 9992970-0
www.labor-limbach-muenchen.de

Münster

MVZ Labor Münster GbR
Dr. Löer, Prof. Cullen und Kollegen
Hafenweg 9-11 | 48155 Münster
Tel.: +49 251 60916-0
www.labor-muenster.de

Neuötting

Mikrobiologisches Labor
Dres. Mattes, Kochanowski
Bahnhofstraße 32 | 84524 Neuötting
Tel.: +49 8671 70666
www.firu.de

Nürnberg

MVZ Labor Limbach Nürnberg GmbH
Lina-Ammon-Straße 28 | 90471 Nürnberg
Tel.: +49 911 817364-0
www.labor-limbach-nuernberg.de

Passau

MVZ Labor Passau GbR
Wörth 15 | 94034 Passau
Tel.: +49 851 9593-0
www.labor-passau.de

Ravensburg

MVZ Labor Ravensburg GbR
Elisabethenstraße 11 | 88212 Ravensburg
Tel.: +49 751 502-0
www.labor-gaertner.de

Rosenheim

Medizinisches Labor Rosenheim MVZ GbR
Pettenkoferstraße 10 | 83022 Rosenheim
Tel.: +49 8031 8005-0
www.medlabor.de

Schweinfurt

MVZ Labor Schweinfurt GmbH
Gustav-Adolf-Straße 8 | 97422 Schweinfurt
Tel.: +49 9721 533320
www.laboraerzte-schweinfurt.de

Schwerin

Labor MVZ Westmecklenburg GbR
Ellerried 5-7 | 19061 Schwerin
Tel.: +49 385 64424-0
www.labor-schwerin.de

Stralsund

MVZ Stralsund GmbH
Große Parower Straße 47-53
18435 Stralsund
Tel.: +49 381 668770
www.mdz-vorpommern.de

Suhl

MVZ Gemeinschaftslabor Suhl
Dr. Siegmund & Kollegen GbR
Albert-Schweitzer-Straße 4 | 98527 Suhl
Tel.: +49 3681 39860
www.labor-suhl.de

Ulm

MVZ Humangenetik Ulm GbR
Karlstraße 31-33 | 89073 Ulm
Tel.: +49 731 850773-0
www.humangenetik-ulm.de

Wuppertal

MVZ Limbach Wuppertal
Hauptstraße 76 | 42349 Wuppertal
Tel.: +49 202 450106
www.endokrinologie-wuppertal.de

Limbach Gruppe SE

Im Breitspiel 17 | 69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221 1853-0 | Fax: +49 6221 1853-374
info@limbachgruppe.com | www.limbachgruppe.com