

MEDIZINISCHES LABOR
Prof. Schenk / Dr. Ansorge & Kollegen GbR



Medizinisches Versorgungszentrum für Labormedizin,
Mikrobiologie, Hygiene und Humangenetik



Stand: 12/2017

Pharmaka und deren Labordiagnostik

www.schenk-ansorge.de



Die Entwicklung und klinische Einführung neuer Medikamente ist auf einem immer fortschrittlicher werdenden Stand. Zum Teil sind die Medikamente hochpotent und besitzen nur ein kleines therapeutisches Wirkfenster. Fehlende klinische Messgrößen machen die Kontrolle der Wirksamkeit oder die Prüfung auf Patientencompliance sehr schwierig. Dazu kommen nicht selten Unverträglichkeiten und Allergien auf die Wirkstoff oder deren Begleitstoffe. Aus diesem Grund wird das Therapeutische Drug Monitoring (TDM), die Überwachung der Wirkstoffkonzentration im Blut, immer notwendiger. Durch dieses Monitoring können auch Notwendigkeiten, wie die Kontrolle der genetisch determinierten Abbaumechanismen des Körpers wie auch die effiziente Diagnostik von Arzneimittel-Interaktionen, ermittelt werden.



Therapeutisches Drug Monitoring – Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Welche Indikationen für das TDM gibt es?

- Arzneimittel mit obligatorischem TDM aus Sicherheitsgründen (z. B. Lithiumsalze)
- Verdacht auf Non-Compliance
- Ersteinstellung, Umstellung oder Verlaufskontrolle
- Dosisoptimierung, kein oder ungenügendes Ansprechen trotz adäquater Dosierung
- Nebenwirkungen unter empfohlener Dosis
- Kombinationstherapie mit Arzneimitteln, die ein bekanntes Interaktionspotential haben oder vermutete Interaktionen
- Rückfallprävention in der Langzeittherapie/Rezidiv trotz adäquater Dosierung
- Genetische Besonderheiten im Metabolismus
- Schwangere, stillende Patientinnen, Kinder und Heranwachsende, ältere Patienten (> 65 Jahre; z. B. beeinträchtigte Nieren- und Leberfunktion), Patienten mit intellektuellen Einschränkungen
- Pharmakokinetisch relevante Komorbidität (Leber-/Niereninsuffizienz, HK-Erkrankungen)

Bei welchen Pharmaka ist ein TDM sinnvoll?

Zur therapeutischen Beurteilung **wichtig** sind die Konzentrationsbestimmungen von:

- **Psychopharmaka** (hierzu mehr Informationen in diesem Heft)
- Antikonvulsiva
- Herzglykosiden
- Antiarrhythmika
- Antiasthmatika
- Immunsuppressiva
- einige Antibiotika
- antivirale Arzneimittel
- Zytostatika
- Lithium

Eine Konzentrationsbestimmung von Medikamenten, welche nur gelegentlich verordnet werden, eine sehr kurze Halbwertszeit besitzen und deren Blutkonzentration nicht in Korrelation zur Wirkung steht, ist nicht notwendig.

Wann sollen Blutentnahmen zur Konzentrationsbestimmung durchgeführt werden?

Die Blutabnahme sollte bis auf einige Ausnahmen **unmittelbar vor erneuter Medikamenteneinnahme** erfolgen (Talspiegel).

Für dauerhaft verabreichte Pharmaka gilt, dass man sie im Steady-State (Fließgleichgewicht) bestimmt. Bei Therapiebeginn und nach Änderung in der Medikation muss das Steady State abgewartet werden, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu bekommen.

Ein Steady State ist immer dann erreicht, wenn die Blutkonzentration des Pharmakons im Gleichgewicht mit der Konzentration am Rezeptor steht. Dieses wird in der Regel **nach Ablauf von fünf Halbwertszeiten** des verabreichten Medikamentes erreicht. (Einen Überblick über die Halbwertszeiten steht Ihnen hier im Heft zur Verfügung.)

Welches Untersuchungsmaterial wird benötigt und wie muss es gelagert werden?

Üblicherweise erfolgen die Konzentrationsbestimmungen von Pharmaka aus Serum. Im Einzelfall (z. B. Immunsuppressiva) wird aber EDTA-Blut benötigt. Weitere Infos hierzu erhalten Sie hier im Heft oder in unserem Leistungsverzeichnis (www.schenk-ansorge.de).

Die Untersuchungen der Pharmakogenetik erfolgen aus EDTA-Blut (separates Röhrchen und Einverständniserklärung erforderlich).

Falls ein Eintreffen der Probe im Labor am selben Tag nicht zu erwarten ist, sollten die Serumröhrchen abzentrifugiert, tiefgekühlt und lichtgeschützt gelagert werden. EDTA-Röhrchen bitte nicht abzentrifugieren.

Detaillierte Hinweise zur Präanalytik werden in diesem Heft aufgelistet.

Welche Angaben benötigt das Labor für die Messung und Bewertung?

Welche Aussage kann daraus gezogen werden?

Laut der neuesten Auflage der AGNP-Konsensusleitlinie 2017 erfolgt zu jeder gemessenen Medikamentenkonzentration ein ausführlicher pharmakologischer Befund. Dieser Fachbefund beinhaltet den Messwert, den therapeutischen Referenzbereich für den quantifizierten Wirkstoff, den dosisbezogenen Referenzbereich für den quantifizierten Wirkstoff, die Stoffwechselwege der verabreichten Medikamente/Genussmittel sowie den Fließtext, der die Ergebnisse des TDM-Befundes und eine Therapieempfehlung aus labormedizinischer Sicht in Worten wiedergibt.

Um den bestmöglichen Befundbericht für Sie erstellen zu können, ist ein vollständig **ausgefüllter Begleitschein** für die Bestimmung von Pharmaka notwendig. Diesen Begleitschein erhalten Sie über unser Labor und ist zur Anschauung in diesem Heft enthalten.

Mit welcher Methode wird das TDM durchgeführt?

Die Wirkstoffkonzentrationen werden hauptsächlich mit HPLC (Hochdruckflüssigkeitschromatographie) und LCMS (chromatographische Trennung mit nachgeschalteter Massenspektrometrie) analysiert. Dabei handelt es sich um sehr spezifische und sensitive Methoden, bei der sowohl die Muttersubstanz als auch die aktiven Metabolite gemessen werden können.

Ist TDM Kassenleistung?

Die Medikamentenkonzentrationsbestimmung und auch die pharmakogenetisch wirksame Polymorphismen der Verstoffwechslung sind im Leistungsspektrum des EBM und der GOÄ enthalten.

Die Beurteilung und Auflistung der Arzneimittelinteraktionen sind für Sie eine kostenlose Serviceleistung und für das Budget nicht relevant (**pharmakologischer Befund**).



Pharmakogenetik

Die Pharmakogenetik untersucht, inwieweit genetische Faktoren (Polymorphismen), welche die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Prozesse eines Medikamentes kontrollieren, für die individuellen Unterschiede in der Wirkung und dem Auftreten von Nebenwirkungen verantwortlich sind. Nähere Informationen sind hier im Heft enthalten.



Ansprechpartner im Labor:

Therapeutisches Drug Monitoring

M. Sc. Nora Gänge
Fachwissenschaftlerin für Toxikologie
Tel. 0391 24468-209

Pharmakogenetik

Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wex
Diplom-Biologe
Tel. 0391 24468-228

Dr. rer. nat. Dorothee Grumann
Diplom-Biologin
Tel. 0391 24468-227



Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) von Psychopharmaka

TDM heißt Dosis-Optimierung durch Quantifizierung von Medikamentenkonzentrationen im Blutserum. Fragliche Compliance, schlechte Medikamentenverträglichkeit, unzureichendes Ansprechen auf therapeutisch empfohlene Dosen oder pharmakokinetische Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind typische Problemsituationen, bei denen das Monitoring Blut hilfreich und sinnvoll ist. Patientengruppen, die besonders von TDM profitieren, sind:

- Kinder
- Schwangere
- ältere Patienten (aufgrund der Abnahme von Enzymaktivität)
- Patienten mit Intelligenzminderungen
- forensische Patienten
- Patienten mit bekannten oder vermuteten genetisch determinierten pharmakokinetischen Anomalien
- Patienten mit pharmakokinetisch relevanten Begleiterkrankungen

Im Jahr 2004 hat die TDM-Gruppe der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) Leitlinien für TDM in der Psychiatrie veröffentlicht. Im Jahr 2011 wurden die Konsensusleitlinien zum ersten Mal aktualisiert und von ursprünglich 65 Psychopharmaka auf 128 Neuropsychopharmaka erweitert. In dieser Leitlinie werden nicht nur therapeutische Referenzbereiche aufgelistet. Sie dient als Leitfaden für eine gute Anwendung des TDM's.

In unserem Labor wird nach der aktuellen AGNP-Konsensusleitlinie 2017 gearbeitet. (www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/s-0043-116492)

Pharmakokinetik von Psychopharmaka

Die meisten Psychopharmaka zeichnen sich in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften aus durch:

- gute Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt; der Blutspiegel erreicht nach oraler Einnahme das Maximum innerhalb von 1 bis 6 Stunden
- sehr variabler First-Pass-Metabolismus (systemische Bioverfügbarkeit von 5 bis 90 %)
- schnelle Verteilung aus dem Blut in das zentrale Nervensystem mit 2- bis 40-fach höheren Konzentrationen im Gehirn als im Blut
- hohes Verteilungsvolumen im lipophilen Kompartiment (ca. 10 bis 50 l/kg)
- niedrige Talspiegel im Steady-State (ca. 0,1 bis 500 ng/ml für psychiatrische und bis zu 20 µg/ml für neurologische Arzneistoffe)
- langsame, vorwiegend hepatische Elimination aus dem Blut (Halbwertszeit 12 bis 36 Stunden)
- lineare Pharmakokinetik bei therapeutischen Dosen; eine Verdoppelung der täglichen Dosis führt zu einer Verdoppelung des Blutspiegels
- geringe renale Ausscheidung mit entsprechend geringem Einfluss einer Niereninsuffizienz auf die Blutspiegel der Muttersubstanz und ihrer aktiven Metaboliten
- Enzyme der Cytochrom-P450-Familie und UDP-Glucuronosyltransferasen sind die wesentlichen Enzyme für die Metabolisierung

Es gibt jedoch zahlreiche Ausnahmen.

Definition des therapeutischen Referenzbereichs

Die „therapeutischen Referenzbereiche“, die in der AGNP-Leitlinie angegeben werden, definieren Bereiche von Wirkstoffkonzentrationen im Blut mit einer unteren Grenze, unterhalb derer eine durch das Medikament induzierte therapeutische Reaktion relativ unwahrscheinlich ist, und einer oberen Grenze, ab der es relativ unwahrscheinlich ist, dass eine therapeutische Verbesserung erreicht werden kann.

Der therapeutische Referenzbereich ist ein orientierender, populationsbezogener Wert, der nicht für alle Patienten gültig ist. Letztlich sollte für jeden Patienten die „individuelle therapeutische Konzentration“ identifiziert werden, bei der das Ansprechen auf die Psychopharmakotherapie am besten ist.

Definition des dosisbezogenen Referenzbereichs

Der „dosisbezogene Referenzbereich“ wird in der AGNP-Leitlinien als Konzentrationsbereich angegeben, der für ein Arzneimittel bei einer bestimmten Dosis im Blut zu erwarten ist. In diesem „dosisbezogenen Referenzbereich“ sollten 68 % aller Wirkstoffkonzentrationen enthalten sein, mit denen unter Standardbedingungen im Blut eines „normalen“ Patienten zu rechnen ist. Dabei ist „normal“ durch die Population der jeweiligen klinischen Studie definiert. Das Studienkollektiv besteht üblicherweise aus 18 bis 65 Jahre alten Personen ohne relevante Komorbidität, Komedikation oder genetische Anomalien im Arzneimittelmetabolismus.

Definition von Warnschwellen für das Labor

Die in der AGNP-Leitlinie aufgeführten „Warnschwellen für das Labor“ entsprechen Arzneistoffkonzentrationen oberhalb des empfohlenen Referenzbereichs, ab denen das Labor den behandelnden Arzt unverzüglich zu verständigen hat.

Die Warnschwellen beruhen auf Berichten über Intoleranz oder Vergiftungen, bei denen Wirkstoffkonzentrationen im Blut gemessen worden waren. Ohne Datenbasis wurde eine Plasmakonzentration festgelegt, die 2-fach höher als die obere Grenze des therapeutischen Referenzbereichs liegt.

Die Meldung des Labors sollte zu einer Dosisreduktion führen, wenn der Patient Anzeichen von Intoleranz oder Toxizität zeigt. Wenn die hohe Wirkstoffkonzentration durch den Patienten toleriert wird und gleichzeitig bei Dosisreduktion die Gefahr der Symptomverschlechterung besteht, sollte die Dosis unverändert bleiben. Die klinische Entscheidung, insbesondere wenn die Dosis nicht geändert wird, muss in der Krankenakte dokumentiert werden.

Definition Metabolit Compound Ratio (MPR)

Die MPR ermöglicht die Identifizierung von abnormem Stoffwechsel, verursacht durch pharmakokinetische Wechselwirkungen oder genetische Anomalien. Eine hohe MPR weist auf verbesserte enzymatische Aktivität und somit auf einen ultraschnellen Metabolisierer (UM). Eine niedrige MPR dagegen ist ein Indiz für einen langsamen Metabolisierer (PM).

Leitfaden zur TDM-Anwendung



Schematische Darstellung zur TDM-Anwendung (Quelle: AGNP Konsensus Leitlinie 2017)

Medikamentenübersicht / Begleitschein

In den folgenden Tabellen sind die wichtigsten Aspekte für die TDM-Anwendung in den Praxen aufgelistet [Quelle: AGNP Konsensus Leitlinie 2017]*. Am Ende dieser Tabellen finden Sie unseren Begleitschein für die Bestimmung von Pharmaka. Diesen erhalten Sie in unserem Labor.

*keine Gewähr auf Vollständigkeit, verbindlich ist die jeweilige aktuelle Version der AGNP-Leitlinie

- Tabelle wurde in dieser Version rausgenommen-

Begleitschein für die Bestimmung von Pharmaka

<p><u>Klinische Angaben zum Patienten:</u> Die Symptome des Patienten haben sich unter der Medikation:</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> verbessert<input type="radio"/> noch nicht verbessert<input type="radio"/> verschlechtert <p>Es besteht der Verdacht einer UAW?</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> ja, welche? _____<input type="radio"/> nein <p><u>Genussmittel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Rauchen, wieviel _____<input type="radio"/> Koffein, wieviel _____<input type="radio"/> Alkohol, wieviel _____<input type="radio"/> Grapefruit, wieviel _____<input type="radio"/> Johanniskraut, wieviel _____<input type="radio"/> Sonstiges Besonderes _____	<p><u>Grund der Anforderung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Ersteinstellung<input type="radio"/> Umstellung der Medikation<input type="radio"/> Verlaufskontrolle<input type="radio"/> Compliance – Kontrolle<input type="radio"/> Arzneimittelinteraktion<input type="radio"/> Konzentration im therapeutischen Bereich?<input type="radio"/> Neue Beschwerden<input type="radio"/> Metabolisierungsstatus des Patienten<input type="radio"/> Verhältnis von Konzentration zu eingesetzter Dosis<input type="radio"/> Sonstiges _____
--	---

Beispielbefund 1:

Therapeutisches Drug Monitoring - Pharmakologischer Befundbericht

Patient:	Mina Musterfrau
Geburtsdatum:	10.11.1965
Auftragsnr.:	88888888
Einsender:	Frau Dr. Muster

Gesamtmedikation am Vortag der Abnahme		
Handelsname oder Wirkstoff	Tagesdosis [mg] morgens/mittags/abends/nachts	Seit wann oder wann letzte Dosisänderung? Wann 1. Depotinjektion?
Venlafaxin	150/-/-/-	Juli 2017
Fluphenazin (Depot)	50mg 3mal wöchentlich	-
Melperon	25/25/50/-	-
Allopurinol	300/-/-/-	-
ASS	100/-/-/-	-
Corvaton	8/-/-/-	-
Furosemid	20/-/-/-	-
Metohexal	47,5/-/47,5/-	-
Duspatal	200/-/-/-	-
Tilidin	50/-/50/-	-
Atorvastatin	40/-/-/-	-
Valsartan	160/-/160/-	-

Messwerte:	Venlafaxin: 334 ng/ml Metabolit: 59 ng/ml Summe: 392 ng/ml
Dosisbezogener Referenzbereich für eine Tagesdosis von 150 mg:	Venlafaxin: 68–140 ng/ml Metabolit: 168–331 ng/ml Gesamt: 236–471 ng/ml
Therapeutischer Referenzbereich:	100–400 ng/ml

9-Felder-Tafel:				
		Therapeutischer Referenzbereich		
		zu niedrig	passend	zu hoch
Dosisbezogener Referenzbereich	zu niedrig			
	passend			
	zu hoch		X	
<input checked="" type="checkbox"/> Verdacht auf Arzneimittelinteraktion <input checked="" type="checkbox"/> Verdacht auf langsamen Metabolisierer				

Stoffwechselwege der Medikation des Patienten

Wirkstoff	Niere	CYP 1A2	CYP 2A6	CYP 2B6	CYP 2C8	CYP 2C9	CYP 2C19	CYP 2D6	CYP 2E1	CYP 3A4/5	UGT	Pgp	NAT
Venlafaxin						X	X	X		X			
Fluphenazin (Depot)		X H						X H				H	
Melperon								X H					
Allopurinol	X	H											
ASS	X				X	X	I				X		X
Corvaton	Nicht bekannt!												
Furosemid	X												
Metoprolol							X	X H		X			
Mebeverin	Nicht bekannt!												
Tilidin							X			X			
Atorvastatin					H	H	H	H		X H		X H	
Valsartan					X H	X H							
Nikotin		X I								I			
Koffein		X H	X		X	X		X	X	X			X

X: Substrat, H: Hemmung, I: Induktion (Quelle: psiac.de, 06.11.2017)

Klinisch-Pharmakologischer Befund

Bei einer Tagesdosis von 150 mg Venlafaxin würde eine Konzentration der Muttersubstanz Venlafaxin zwischen 68 und 140 ng/ml und des aktiven Metaboliten O-Desmethylvenlafaxin zwischen 168 und 331 ng/ml, in Summe also zwischen 236 und 471 ng/ml erwartet werden. Auch wenn die Summe der gemessenen Werte in diesen dosisbezogenen Referenzbereich passt, ist das Verhältnis zwischen Metabolit und Muttersubstanz pathologisch auffällig. Laut der neusten Auflage der AGNP Richtlinie 2017 sollte das Verhältnis (Ratio) Metabolit zu Muttersubstanz zwischen 2,7 und 7,7 liegen. Mit 0,18 liegt die Ratio deutlich darunter und ist ein Indiz für einen Poor Metaboliser (PM) von CYP2D6. Ggf. wird eine genetische Untersuchung des CYP2D6-Gens empfohlen.

Des Weiteren hat Venlafaxin mit Fluphenazin, Acetylsalicylsäure, Atorvastatin, Koffein, Melperon, Metoprolol, Tilidin und Valsartan gemeinsame Stoffwechselwege (Pgp, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, **CYP2D6**, CYP3A4/5), die durch Fluphenazin, Atorvastatin, Melperon, Metoprolol und Valsartan gehemmt werden, andererseits jedoch durch Acetylsalicylsäure und Tabak induziert werden. Durch diese Hemmung, besonders im CYP2D6-Gen, kann es zu erhöhten Werten für Venlafaxin kommen.

Aus labordiagnostischer Sicht wird eine zusätzliche Plasmaspiegelkontrolle von Melperon, Fluphenazin und Metoprolol dringend empfohlen. Im Zusammenhang mit diesen Werten, einer eventuellen Bestätigung des PM von CYP2D6 und der Klinik muss eine Dosisanpassung (eventuelle Senkung) erfolgen.

Befundung durch M.Sc. Nora Gänge (Fachwissenschaftlerin für Toxikologie), Nähere Infos: Tel.: 0391/24468209 oder Fax.: 0391/24468206. Die Informationen und Empfehlungen dieses Befundes setzen Vollständigkeit und Richtigkeit der vom Einsender gemachten Angaben voraus. Die dem Befund zu Grunde liegenden pharmakologischen Datenbanken wurden nach bestem Wissen aus der Fachliteratur zusammengestellt, sie werden regelmäßig überprüft, aktualisiert und elektronisch verarbeitet. Dennoch können Irrtümer nicht völlig ausgeschlossen werden. Besonders vor therapierelevanten Entscheidungen sollte der Benutzer stets selbst noch einmal überdenken, ob die Informationen dem aktuellen Erkenntnisstand entsprechen und die Empfehlungen zum klinischen Bild des Patienten passen.

Beispielbefund 2:

Therapeutisches Drug Monitoring - Pharmakologischer Befundbericht

Patient:	Max Mustermann
Geburtsdatum:	10.06.1947
Auftragsnr.:	9999999
Einsender:	Dr. Muster

Gesamtmedikation am Vortag der Abnahme		
Handelsname oder Wirkstoff	Tagesdosis [mg] morgens/mittags/abends/nachts	Seit wann oder wann letzte Dosisänderung? Wann 1. Depotinjektion?
Venlafaxin (retard)	225/-/-/-	-
Xarelto	20/-/-/-	-
Nebivolol	1,25/-/1,25/-	-
Vitamin-B-Komplex	1x tgl.	-
Magnesium	300/-/-/-	-

Messwerte:	Venlafaxin: 239 ng/ml Metabolit: 302 ng/ml Summe: 541 ng/ml
Dosisbezogener Referenzbereich für eine Tagesdosis von 225 mg:	35–705 ng/ml
Therapeutischer Referenzbereich:	100–400 ng/ml

9-Felder-Tafel:

Therapeutischer Referenzbereich			
	zu niedrig	passend	zu hoch
zu niedrig			
passend			X
zu hoch			

Dosisbezogener Referenzbereich

Stoffwechselwege der Medikation des Patienten

Wirkstoff	Niere	CYP 1A2	CYP 2A6	CYP 2B6	CYP 2C8	CYP 2C9	CYP 2C19	CYP 2D6	CYP 2E1	CYP 3A4/5	UGT	Pgp	NAT
Venlafaxin (retard)				X H	X	X	X	X H		X H		X	
Xarelto										X		X	
Nebivolol								X					
Vitamin-B-Komplex	X												
Magnesium													
Koffein		X H			X	X		X	X	X			X

X: Substrat, H: Hemmung, I: Induktion (Quelle: psiac.de, 17.03.2017)

Klinisch-Pharmakologischer Befund

Bei einer Tagesdosis von 225 mg Venlafaxin würden wir eine Konzentration der Muttersubstanz Venlafaxin zwischen 101 und 209 ng/ml und des aktiven Metaboliten O-Desmethylvenlafaxin zwischen 253 und 496 ng/ml, in Summe also zwischen 354 und 705 ng/ml erwarten. Venlafaxin hat mit Koffein, Nebivolol und Xarelto gemeinsame Stoffwechselwege (Pgp, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4/5). Koffein, Nebivolol und Xarelto sind lediglich als Substrat der Stoffwechselwege verzeichnet.

Die Symptome der Patientin waren stark ausgeprägt. Ihr Zustand unter der angegebenen Medikation wurde etwas besser und sie zeigte keine UAW. Obwohl die Konzentration oberhalb des therapeutischen Bereiches liegt, muss labormedizinisch die Dosis noch nicht zwingend gesenkt werden. Möglicherweise benötigt die Patientin diese Wirkstoffkonzentration. Die Patientin baut dosisentsprechende Wirkstoffkonzentrationen auf. Bei einer Dosisänderung ist eine Kontrolle der Medikamente Nebivolol und Xarelto dringend zu empfehlen. Achten Sie bitte auf das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Befundung durch M.Sc. Nora Gänge (Fachwissenschaftlerin für Toxikologie), Nähere Infos: Tel.: 0391/24468209 oder Fax.: 0391/24468206. Die Informationen und Empfehlungen dieses Befundes setzen Vollständigkeit und Richtigkeit der vom Einsender gemachten Angaben voraus. Die dem Befund zu Grunde liegenden pharmakologischen Datenbanken wurden nach bestem Wissen aus der Fachliteratur zusammengestellt, sie werden regelmäßig überprüft, aktualisiert und elektronisch verarbeitet. Dennoch können Irrtümer nicht völlig ausgeschlossen werden. Besonders vor therapierelevanten Entscheidungen sollte der Benutzer stets selbst noch einmal überdenken, ob die Informationen dem aktuellen Erkenntnisstand entsprechen und die Empfehlungen zum klinischen Bild des Patienten passen.

Beispielbefund 3:

Therapeutisches Drug Monitoring - Pharmakologischer Befundbericht

Patient:	Mina Musterfrau
Geburtsdatum:	14.10.1999
Auftragsnr.:	6666666
Einsender:	Dr. Musterfrau

Gesamtmedikation am Vortag der Abnahme		
Handelsname oder Wirkstoff	Tagesdosis [mg] morgens/mittags/abends/nachts	Seit wann oder wann letzte Dosisänderung? Wann 1. Depotinjektion?
Clozapin	100/100/100/100	07.12.2016
Pipamperon	40/40/60/60	-
Biperiden (retard)	4/-/4/-	-
Paliperidon	4x wöchentlich 150	-
Pregabalin	300/-/300/-	-
Ramipril	5/-/-/-	-
Amlodipin	5/-/-/-	-

Messwerte:	Clozapin: 1116 ng/ml Metabolit: 570 ng/ml Summe: 1686 ng/ml
Dosisbezogener Referenzbereich für eine Tagesdosis von 400 mg:	191–538 ng/ml
Therapeutischer Referenzbereich:	350–600 ng/ml

9-Felder-Tafel:				
		Therapeutischer Referenzbereich		
		zu niedrig	passend	zu hoch
Dosisbezogener Referenzbereich	zu niedrig			
	passend			
	zu hoch			X

<input checked="" type="checkbox"/> Verdacht auf Arzneimittelinteraktion <input checked="" type="checkbox"/> Verdacht auf erhöhte Konzentration durch Coffein
--

Stoffwechselwege der Medikation des Patienten

Wirkstoff	Niere	CYP 1A2	CYP 2A6	CYP 2B6	CYP 2C8	CYP 2C9	CYP 2C19	CYP 2D6	CYP 2E1	CYP 3A4/5	UGT	Pgp	NAT
Clozapin		X	X		X H	X H	X	X H		X H			
Amlodipin				X H	X H	X H		X H		X H			
Biperiden								X H					
Koffein		X H			X	X		X	X	X			X
Paliperidon	X							X				X	
Pipamperon													
Pregabalin	X												
Ramipril	X										X		

X: Substrat, H: Hemmung, I: Induktion (Quelle: psiac.de, 20.01.2017)

Klinisch-Pharmakologischer Befund

Bei einer Tagesdosis von 400 mg Clozapin würden wir eine Wirkstoffkonzentration zwischen 191 und 538 ng/ml erwarten. Clozapin hat mit Amlodipin, Biperiden, Koffein und Paliperidonpalmitat gemeinsame Stoffwechselwege (CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4/5), die durch Amlodipin, Biperiden und Koffein gehemmt werden. Paliperidonpalmitat ist lediglich als Substrat der Stoffwechselwege verzeichnet.

Da die Konzentration deutlich oberhalb des therapeutischen und des dosisabhängigen Referenzbereiches liegt, sollte aus labormedizinischer Sicht klinisch erwogen werden, die Dosis zu senken. Die Symptome waren extrem stark ausgeprägt und wurden unter der angegebenen Medikation sogar schlechter.

Bei eventuellen Dosisänderungen muss beachtet werden, dass die Patientin unter der angegebenen Komedikation eine steilere Dosis-/Konzentrationsbeziehung zeigt. Der Abfall der Wirkstoffkonzentration wird also stärker ausfallen. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen müssen dringend beobachtet werden.

Vermutlich ist die Patientin relativ stark sediert und leidet an extrapyramidalen Störungen (EPMS), weshalb sie Biperiden einnimmt. Das EPMS und die Sedierung sind als Summeneffekt aus Clozapin, Paliperidonpalmitat und Pipamperon zu erwarten und werden verstärkt durch die hohe Clozapinkonzentration. Um nicht alles gleichzeitig zu ändern, bleibt es aber bei der Therapieempfehlung, zunächst nur die Clozapinkonzentration abzusenken.

Es muss beachtet werden, dass die Clozapinkonzentration nicht im dosisbezogenen Referenzbereich liegen muss. Die Überschreitung wird wohl in erster Linie an der Enzymhemmung durch Amlodipin liegen. Es sollte aber zunächst an Amlodipin nichts geändert werden. Es würde sonst die Gefahr bestehen, die internistische Medikation durcheinander zu bringen. Die übrigen Medikamente müssen lediglich an diesen Hemmeffekt angepasst werden. Wichtig zu beachten ist es, dass sich die Wirkungen der anderen Medikamente verändern, sobald an der Amlodipindosierung etwas verändert wird und der Hemmeffekt schwächer wird bzw. sogar ganz wegfällt.

In diesem Zusammenhang schlage ich auch vor, die Paliperidonkonzentration zu bestimmen und ggf. die Xepliondosierung daran anzupassen.

Befundung durch M.Sc. Nora Gänge (Fachwissenschaftlerin für Toxikologie), Nähere Infos: Tel.: 0391/24468209 oder Fax.: 0391/24468206. Die Informationen und Empfehlungen dieses Befundes setzen Vollständigkeit und Richtigkeit der vom Einsender gemachten Angaben voraus. Die dem Befund zu Grunde liegenden pharmakologischen Datenbanken wurden nach bestem Wissen aus der Fachliteratur zusammengestellt, sie werden regelmäßig überprüft, aktualisiert und elektronisch verarbeitet. Dennoch können Irrtümer nicht völlig ausgeschlossen werden. Besonders vor therapierelevanten Entscheidungen sollte der Benutzer stets selbst noch einmal überdenken, ob die Informationen dem aktuellen Erkenntnisstand entsprechen und die Empfehlungen zum klinischen Bild des Patienten passen.



Pharmakogenetik

Hintergrund:

Die Pharmakokinetik von Medikamenten/ Wirkstoffen wird neben der Dosis, Galenik und Bioverfügbarkeit auch maßgeblich durch genetische Varianten in den funktionell beteiligten Proteinen (Enzyme, Rezeptoren, Transporter) beeinflusst. Die jeweilige funktionelle Bedeutung der Genvarianten hängt neben der Beeinflussung der Proteinfunktion auch vom Wirkstoff ab; ob dieser beispielsweise aktiviert bzw. inaktiviert wird. Eine verminderte Enzymaktivität („poor metaboliser“) kann bei Gabe eines Prodrugs zu nicht-ausreichenden Wirkstoffkonzentrationen führen, wohingegen die gleiche Genvariante bei der Inaktivierung eines Medikamentes zum Anstieg der Wirkstoffkonzentration und eventuellen Nebenwirkungen führt. Funktionell relevante Genvarianten sind für eine Vielzahl von Proteinen beschrieben, die alle Teilprozesse, welche die Pharmakokinetik beeinflussen, beinhalten. Der Abbau der meisten Medikamente verläuft in 2 bis 3 Stufen, sodass oft mehrere Proteine (Enzyme, Transporter) funktionell involviert sind.

Diagnostik:

Seit dem 01.07.2016 sind pharmakogenetische Untersuchungen zur Wirksamkeit von Medikamenten bzw. dem Nebenwirkungsprofil nicht mehr Bestandteil des EBM-Leistungskatalogs und müssen entweder stationär bzw. als IGeL-Leistung veranlasst werden.

Einzige Ausnahme ist die Analyse des *CYP2D6*-Gens bei der geplanten Therapie des Morbus Gaucher mit Inhibitoren der Glukozerebrosid-Synthase.

(Für pharmakogenetische Analysen werden 2ml EDTA-Blut und eine unterschriebene Einverständniserklärung (nach Gendiagnostik-Gesetz) benötigt. Bei komplexen Anforderungen (mehrere Gene) empfehlen wir die Erstellung eines Kostenvoranschlags.)

Leistungsumfang

Nachfolgende Analysen werden im Labor durchgeführt. Bei anderen Fragestellungen können Sie uns kontaktieren; beim Probenmanagement (z. B. Versand an externe Labore) sind wir Ihnen gerne behilflich.

a) TPMT-Gen (u. a. Azathioprin-Unverträglichkeit)

Die Thiopurin S-Methyltransferase (TPMT) ist für die enzymatische Inaktivierung von Thiopurinen verantwortlich. Thiopurine, wie 6-Thioguanin, 6-Mercaptopurin und Azathioprin, sind in ihrem Aufbau den physiologisch vorkommenden Purinbasen sehr ähnlich und werden als Purinanaloga in die Nukleinsäuren, DNA und RNA, eingebaut. Diese Medikamente werden zumeist in antientzündlichen Therapiekonzepten (z. B. nach Transplantation, Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen) eingesetzt. Mutationen des *TPMT*-Gens führen zu einer verminderten Enzymaktivität, was bei Dauertherapie mit diesen Medikamenten zu schweren Nebenwirkungen (z. B. Lebertoxizität, Störung der Hämatopoese) führen kann. In der kaukasischen Bevölkerungsgruppe weisen ca. 10 % aller Personen eine um 75 % reduzierte TPMT-Enzymaktivität auf, <1 % haben keine messbare Enzymaktivität. Der Nachweis von 3 Hauptmutationen des *TPMT*-Gens (c.238G>C (rs 1800462), c.460G>A (rs 1142345) und c.719A>G (rs 1800460) ermöglicht die Identifizierung von ca. 95 % aller Personen, die eine genetisch bedingte Reduktion bzw. eine komplette Defizienz der TPMT-Enzymaktivität aufweisen.

b) CYP2D6-Gen (u. a. Aktivierung von Tamoxifen)

Die Cytochromoxydase 2D6 (CYP2D6) gehört zu den Medikamenten-abbauenden bzw. Prodrug-aktivierenden Enzymen, die in der Leber produziert werden. Aktuell sind mehr als 100 verschiedene Genvarianten bekannt, die eine Auswirkung auf die Enzymaktivität haben können. Entsprechend ihrer funktionellen Auswirkungen kann man 4 grundlegende phänotypische Typen unterscheiden, die Auswirkungen auf die Enzymaktivität der CYP2D6 haben („poor metaboliser“ [fehlende Enzymaktivität], „intermediate metaboliser“ [reduzierte Enzymaktivität], „rapid metaboliser“ [normale bis leicht erhöhte Enzymaktivität] und „ultrarapid metaboliser“ [stark erhöhte Enzymaktivität]). Das Substratspektrum der CYP2D6 umfasst eine Vielzahl von β -Blockern, Antiarrhythmika, Antidepressiva, Antipsychotika, Analgetika sowie andere

Medikamente (z. B. Retonavir, Metoclopramid, Tamoxifen). So kann bei verminderter bzw. fehlender Aktivität der CYP2D6 eine verminderte Aktivierung des Tamoxifens auftreten und dies zu geringeren Wirkstoffspiegeln der therapeutisch wirksamen Metaboliten (z. B. Endoxifen) führen. Analog können Codein oder Tramadol ihre schmerz-lindernde Wirkung nicht entfalten, wenn sie nicht oder nur unzureichend umgewandelt werden. Toxische Nebenwirkungen sind für Amitriptylin und seine Metaboliten bei reduzierter CYP2D6 Aktivität beschrieben, die sowohl genetisch aber auch durch eine Ko-Medikation mit selektiven Serotoninwiederaufnahme-Hemmern (SSRI), die potente CYP2D6 Inhibitoren darstellen, verursacht sein können.

c) DPYD-Gen (u. a. Aktivierung von Chemotherapeutika)

5-Fluorouracil (5-FU) und Capecitabine (als Prodrug) werden weltweit zur Therapie verschiedenster Tumorerkrankungen eingesetzt. Der Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) besitzt eine entscheidende Rolle im Metabolismus dieser Substanzen. Normalerweise werden > 80 % der Medikamente durch DPD zu Fluorodihydrouracil abgebaut, welches über die Nieren ausgeschieden wird; 1–3 % wird zu zytotoxisch aktiven Metaboliten umgewandelt. Eine Verminderung der DPD-Aktivität, welche bei 3–5 % der Kaukasischen Bevölkerungsgruppe auftritt, führt ursächlich zu Nebenwirkungen der 5-FU-basierten Therapie. Bis heute sind über 40 Mutationen im *DPYD*-Gen identifiziert worden. Die phänotypische Bedeutung ist divers und reicht vom völligen Fehlen des Enzyms bis zur leichtgradig verminderten Enzymaktivität (OMIM: 274270). Am besten charakterisiert ist die „Exon-14-Skipping“ Mutation (*DPYD**2A Allel), die für 20–30 % aller schweren Nebenwirkungen einer 5-FU-basierten Therapie ursächlich verantwortlich ist. Andere Mutationen wie p.Thr85Cys, p.Cys703Thr, c.295-298delTCAT oder p.Asp949Val sind deutlich seltener nachweisbar.

d) SLCO1B1-Gen (u. a. Statinunverträglichkeit)

Die Statintherapie basiert auf der Inhibition des leberspezifischen Enzyms HMG-CoA-Reduktase. Durch den intrazellulär induzierten Cholesterolemangel kommt es zur verstärkten Oberflächenexpression des LDL-Rezeptors, der dann die Reduktion der systemischen LDL-Werte über die verstärkte Aufnahme vermittelt. Die Statine werden über den Transporter OATP1B1 (*SLCO1B1*-Gen) aufgenommen. Neben verschiedenen Varianten gibt es eine pathogenetisch dominierende Genvariante (rs4149056, p.Val174Ala), die für Veränderungen in

der Statinwirkung verantwortlich ist. Basierend auf der Allelfrequenz haben ca. 60–88 % eine normale Funktion, 10–35 % eine intermediäre und bis zu 6 % eine stark eingeschränkte bis fehlende Funktion. Insbesondere bei der letzten Gruppe ist die Therapie nicht wirksam und die Patienten haben ein erhöhtes Risiko für eine Statin-mediierte Myopathie, was laborchemisch durch erhöhte CK-Werte widerspiegelt wird (seltene Nebenwirkung: 1–3 %).

Eine gute Studienlage gibt es insbesondere für Simvastatin, wo die relativen Risiken für eine Myopathie dosisabhängig zwischen 2–5fach (bei heterozygoten Trägern) und bis zu 20fach für homozygote Träger nachgewiesen wurden.

e) ABCB1-Gens (u. a. Transport von Antidepressiva)

Depressionen gehören zu den schwerwiegendsten und verbreitetsten psychischen Störungen. Zur Behandlung von mittelgradigen und schweren depressiven Episoden sind Psychotherapie oder/ und medikamentöse Therapien mit Antidepressiva indiziert. Zu den häufigsten Medikamenten gehören u.a. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Trizyklische Antidepressiva, Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI). Für den therapeutischen Effekt ist die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke von wesentlicher Bedeutung. Das in den Endothelgefäßen kleiner Hirngefäße lokalisierte P-Glykoprotein (*ABCB1*-Gen) ist am „Rücktransport“ der Antidepressiva „P-gp Substrate“ maßgeblich beteiligt. Verschiedene Genvarianten des *ABCB1*-Gens führen zu Funktionsveränderungen des P-Glykoproteins und damit zu Veränderungen der Antidepressiva-Wirkspiegel im Hirn. Zwei nichtkodierende und daher vermutlich regulatorisch relevante Genvarianten des *ABCB1*-Gens (rs2032583, c.2685+49T>C und rs2235015, c.287-25G>T) sind mit Änderungen der Blut-Hirn Passage von Antidepressiva der Gruppe der „P-gp Substrate“ assoziiert. Die Analyse beider Genvarianten vor bzw. während der Medikation führte in klinischen Studien (Breitenstein et al., 2014 und Sarginson et al., 2010) zu individuell optimierten Therapieschemata, welche zu besseren und schnelleren Remissionsraten führten im Vergleich zu Patienten ohne Genotypisierung.

f) CYP2B6-Gen (u. a. Propofol-Unverträglichkeit)

Das CYP Isoenzym CYP2B6 metabolisiert u.a. Cyclophosphamid (ein Zytostatikum), Bupropion (Raucherentwöhnungstherapie), Propofol (Sedativ). Verschiedene Genvarianten (Haplotypen) resultieren in einer verminderten bzw. fehlenden Enzymaktivität, was zu einem erhöhten Nebenwirkungsprofil dieser Medikamente beiträgt.

g) CYP2C19-Gen (u. a. Aktivierung von Protonenpumpeninhibitoren)

Vom *CYP2C19*-Gen sind vielfältige Genvarianten bekannt, von denen 2 eine wesentliche funktionelle Bedeutung haben (*CYP2C19*2* und *CYP2C19*3*), da sie mit einer erniedrigten bzw. vollständig fehlenden Aktivität assoziiert sind. Je nach Kombination von Wildtyp *1- (c.681G>A), *2- (Splicing-Defekt), und *3- (c.636G>A, p.Trp212Ter) Allel existieren unterschiedliche Phänotypen: „extensive metaboliser“ (*1/*1), heterozygote „extensive metaboliser“ (*1/*2 und *1/*3) und „poor metaboliser“ (*2/*2, *2/*3, *3/*3).

Die Verteilung der drei häufigsten *CYP2C19*-Allele unterscheidet sich beträchtlich zwischen ethnischen Gruppierungen; „poor metaboliser“ Genotyp bei Asiaten (12–23 %), Kaukasiern (1–6 %) und Schwarzafrikanern (1–7 %). Eine starke klinische Relevanz hat der *CYP2C19*-Genotyp auf den Erfolg einer Therapie mit Protonenpumpenhemmer (PPI) im Kontext mit der *H. pylori*-Eradikationstherapie. Relevante Substrate sind u.a. Amitriptylin, Diazepam, Imipramin, Lansoprazol, Proguanil.



Notizen

Dasselbe Pharmakon mit derselben Dosis kann bei einzelnen Individuen unterschiedliche Effekte hervorrufen.

Bei einem Patienten wird durch das genommene Pharmakon eine gute Wirkung erzielt, während ein anderer Patient bei gleicher Dosierung an unerwünschten Nebenwirkung oder dem Ausbleiben der gewünschten Wirkung leidet.

Konzentrationsbestimmungen von Pharmaka helfen, Nebenwirkungen zu minimieren, Kosten für Medikamente zu senken und Therapien effektiver zu gestalten!