

LEXIKON DER
PHARMAKOLOGIE

© RTimages/fotolia.com

SERIE

Interaktionslexikon

Kompetitiver Antagonist, intrinsische Aktivität, effektive Dosis, apparentes Verteilungsvolumen ... Alles Begriffe aus der Pharmakologie, die zwar geläufig sind, deren exakte Definition aber manchmal schwer fällt. Mit der Serie **Interaktionslexikon** können Sie Ihr pharmakologisches Basiswissen wieder auffrischen. Unsere Autorin Dr. Christine Greiner, Neuss, erläutert für Sie übersichtlich und prägnant die wichtigsten Grundlagen der Pharmakainteraktionen.

Teil 1: Pharmakodynamik und Pharmakokinetik

NT 10/2009

Teil 2: Interaktionen

NT 11/2009

Teil 3: CYP-Isoenzyme – Teil 1

NT 12/2009

Teil 4: CYP-Isoenzyme – Teil 2

NT 1/2010

Teil 5: Therapeutisches Drug-Monitoring – die Grundlagen

NT 2/2010

Teil 6: Therapeutisches Drug-Monitoring – die Kenngrößen

NT 5/2010



Diese Reihe entsteht in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Arzneimittel-

therapie bei psychiatrischen Erkrankungen (AGATE) unter Leitung von Prof. Dr. Dr. Ekkehard Haen, Regensburg
www.amuep-agate.de



TDM – die Kenngrößen

TDM (Therapeutisches Drug-Monitoring) ist ein rationaler Weg, die Therapie mit (Psycho-)Pharmaka nicht nur dosis- sondern auch konzentrationsgeleitet zu steuern. Das ist von zentraler Bedeutung, da Blutkonzentrationen besser mit den tatsächlichen Konzentrationen im Gehirn korrelieren, als die gegebene Dosis. Bereits zu Beginn dieser Interaktionsserie (Teil 1, Ausgabe 10/2009) wurden wesentliche pharmakokinetische Parameter, wie Bioverfügbarkeit, Verteilungsvolumen, Clearance und Halbwertszeit einer Substanz im menschlichen Organismus beschrieben. Diese Größen werden beim TDM benutzt, um die individuell gemessene Blutkonzentration eines Arzneistoffes zu bewerten.

Wie in Teil 5 (Ausgabe 2/2010) beschrieben, gibt es neben der Einordnung einer Arzneistoffkonzentration in einen therapeutischen Referenzbereich auch einen dosisbezogenen Referenzbereich, der zusätzlich Aussagen zu individuellen Besonderheiten beim Patienten zulässt. Die Kenngrößen, die zur Etablierung und Beurteilung dosisbezogener Referenzbereiche nötig sind, sollen hier näher beschrieben werden.

Berechnungsgrundlagen für den dosisbezogenen Referenzbereich

Grundlage der Berechnung dosisbezogener Referenzbereiche ist die proportionale Beziehung zwischen Dosis und Wirkstoffkonzentration im pharmakokinetischen Gleichgewicht:

$D_e = c \times Cl_t$ (D_e = Erhaltungsdosis [mg/ml], Cl_t = totale Clearance [l/h, bzw. ml/min], c = Wirkstoffkonzentration [ng/ml]).

Verwendet werden pharmakokinetische Kenngrößen, die für jeden Arzneistoff individuell vorhanden sind. Mit Hilfe einer pharmakokinetischen Gleichung kann eine einfache mathematische Transformation durchgeführt werden. Ergebnis ist ein Proportionalitätsfaktor, der mit der Tagesdosis des Patienten multipliziert werden muss. Damit kann ein Bereich angegeben werden, in dem sich 68,27% der Wirkstoffkonzentrationen solcher Patienten finden, die der Grund-

gesamtheit entsprechen, anhand derer die Wirkstoffkonstante für die proportionale Beziehung zwischen Dosis und Wirkstoffkonzentration ermittelt wurde.

Für die Aufstellung dieser Gleichung werden folgende Daten benötigt, die optimalerweise in pharmakokinetischen Studien erhoben wurden:

- die totale Clearance bei Gabe des Arzneistoffes als Erhaltungsdosis (mit Angabe eines Streumaßes wie Standardabweichung oder Standardfehler, $Cl_t \pm SD$ oder $Cl_t \pm SEM$). Das ist der am häufigsten vorkommende Fall für die Dauertherapie. Hier ist die Erhaltungsdosis proportional der Konzentration, wenn also die verabreichte Dosis (Erhaltungsdosis) lediglich die Wirkstoffmenge ersetzen muss, die im Applikationsintervall aus dem Körper eliminiert wurde,
- das Verteilungsvolumen bei Gabe des Arzneistoffes als Sättigungsdosis (mit Angabe eines Streumaßes wie Standardabweichung oder Standardfehler, $V \pm SD$ oder $V \pm SEM$). Hier ist die Sättigungsdosis proportional der Konzentration. Dies ist der Fall bei Therapiebeginn oder bei der Applikation einer Einzeldosis (z. B. Methylphenidat beim hyperkinetischen Syndrom ADHS, der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung des Kindesalters), wenn die Verteilungsräume des Patientenkörpers aufgefüllt werden müssen,
- die Bioverfügbarkeit F
- das Dosisintervall τ .

Vereinfacht ausgedrückt, ergibt sich als Faktor für die Berechnung der reziproke Wert der Clearance (mit Streumaß), mit dem die Dosis multipliziert werden muss. Den oberen Wert des dosisbezogenen Referenzbereiches erhält man durch Subtraktion des Streumaßes vom Wert der Clearance, den unteren Wert des dosisbezogenen Referenzbereiches durch Addition des Streumaßes zum Wert der Clearance (Abb. 1). Analog verfährt man, wenn es um die Berechnung eines dosisbezogenen Referenzbereiches geht, der eine Arzneistoffgabe als Sättigungs-

Abbildung 1
Formeln zur Berechnung der unteren und oberen Grenze des dosisbezogenen Referenzbereiches auf Grundlage der Erhaltungsdosis

$$c = \frac{D_e}{\tau} \times F \times \frac{1}{(Cl_t + SD)}$$

Untere Grenze des dosisbezogenen
Grenzbereichs

$$c = \frac{D_e}{\tau} \times F \times \frac{1}{(Cl_t - SD)}$$

Obere Grenze des dosisbezogenen
Grenzbereichs

Abbildung 2
Formeln zur Berechnung der unteren und oberen Grenze des dosisbezogenen Referenzbereiches auf Grundlage der Sättigungsdosis.

$$c = \frac{D_e}{\tau} \times F \times \frac{1}{(V + SD)}$$

Untere Grenze des dosisbezogenen
Referenzbereichs

$$c = \frac{D_e}{\tau} \times F \times \frac{1}{(V - SD)}$$

Obere Grenze des dosisbezogenen
Referenzbereichs

dosis beschreibt, bei der sich als Faktor der reziproke Wert des Verteilungsvolumens ergibt, mit dem die Sättigungsdosis multipliziert werden muss (Abb. 2). Diese pharmakokinetischen Stoffeigenschaften werden jedoch von zahlreichen individuellen, patientenbezogenen Faktoren beeinflusst. Das bedeutet, dass Abweichungen dieser Proportionalitätskonstanten (die mathematisch gleich dem Quotienten aus Tagesdosis und gemessener Wirkstoffkonzentration sind: $D/c \equiv$ Kehrwert der Dosis-bezogenen Wirkstoffkonzentration c/D) von dem Wert, der für sie als Wirkstoffcharakteristikum ermittelt wurde, auf intra-individuelle Besonderheiten des Patienten hinweisen. Der Patient gehört dann nicht zu der Grundgesamtheit, anhand derer die Wirkstoffkonstante für die proportionale Beziehung zwischen Dosis und Wirkstoffkonzentration ermittelt wurde (siehe Teil 5, Ausgabe 2/2010).

Der Informationsgehalt einer Wirkstoffkonzentrationsbestimmung ist also sehr viel größer als die reine Ergebnisübermittlung. Ihr gesamtes therapeutisches Potenzial wird durch einen klinisch-pharmakologischen Befund unterstützt, in dem alle Informationen festgehalten werden.

Die Neun-Felder-Tafel

Eine Wirkstoffkonzentration kann nach Definition dosisbezogener Referenzbereiche (siehe Teil 5, Ausgabe 2/2010) als

„zu niedrig“, „passend“ oder zu „hoch“ in Relation zur gegebenen Dosis bewertet werden, es gibt also drei Möglichkeiten. Für die Einteilung in einen therapeutischen Referenzbereich gibt es ebenfalls drei Zustände für die Wirkstoffkonzentration: „zu niedrig“, „passend“ oder zu „hoch“ in Relation zum therapeutischen Referenzbereich. In einer Neun-Felder-Tafel können diese 3 x 3 verschiedenen Bewertungen gegeneinander aufgetragen werden. Die Spalten zeigen die drei Möglichkeiten für den therapeutischen Referenzbereich (Spalten A–C), die Zeilen umfassen die drei Möglichkeiten für den dosisbezogenen Referenzbereich (Zeilen 1–3). Somit kann ein Messwert unter Berücksichtigung beider Referenzbereiche neun mögliche Interpretationskonstellationen einnehmen (Abb. 3).

In der praktischen Beurteilung dosisbezogener Referenzbereiche ist folgender Sachverhalt klinisch bedeutend: Ein Patient, dessen Wirkstoffkonzentration in der Spalte B der Neun-Felder-Tafel liegt, ist bei der Blutentnahme therapeutisch scheinbar gut eingestellt, im Kontext seiner genetischen Voraussetzungen und seiner gesamten Pharmakotherapie (z. B. seiner Begleitmedikation nach Art oder Dosis). Ebenso der Patient, dessen Wirkstoffkonzentration im Feld B1 zum Liegen kommt. Dieser ist aber nur deshalb gut eingestellt, weil eine gegebene Begleitmedikation den Metabolismus der zu beurteilenden Wirkstoffkonzentration

Abbildung 3

Darstellung aller möglichen Beziehungen von therapeutischem (Spalten) zu dosisbezogenem Referenzbereich (Zeilen) in einer Neun-Felder-Tafel

		Konzentration in Relation zum therapeutischen Referenzbereich		
		zu niedrig A	passend B	zu hoch C
Konzentration in Relation zum dosisbezogenen Referenzbereich	zu niedrig 1	— Induktion metabolisierender Enzyme (CYP, UGT) durch: andere Arzneistoffe, – Nahrung – Tabak — Resorption ↑ — Bioverfügbarkeit ↓ — Verteilungsvolumen ↑ — ultra rapid matabolizer (Expression ↑: UM) — pharmakokinetisches GGW erreicht nach Dosissteigerung? — Non-compliance	— Induktion metabolisierender Enzyme (CYP, UGT) durch: andere Arzneistoffe – Nahrung – Tabak — ultra rapid matabolizer (Expression ↑: UM) — Compliance	— Induktion metabolisierender Enzyme (CYP, UGT) durch: andere Arzneistoffe – Nahrung – Tabak
	passend 2	— Dosissteigerung möglich je nach klinischem Bild des Patienten, da therapeutischer Referenzbereich noch nicht erreicht ist — [Wirksamkeit?]	— Arzneimittelinteraktion nicht beobachtet — keine Induktion/Inhibition metabolisierender Enzyme — extensive matabolizer (EM) — Compliance gesichert	— Dosissteigerung möglich je nach klinischem Bild des Patienten, da therapeutischer Referenzbereich bereits überschritten ist — [unerwünschte Wirkungen möglich]
	zu hoch 3	— Inhibition metabolisierender Enzyme (CYP, UGT) durch: andere Arzneistoffe – Nahrung – Coffein	— Inhibition metabolisierender Enzyme (CYP, UGT) durch: andere Arzneistoffe – Nahrung – Coffein — GGW nach Dosisreduktion noch nicht erreicht — Elimination ↓ (Niere, Leber) — Fehler bei Blutentnahme (Spitzenkonzentration) — Risiko unerwünschter Wirkungen infolge steilem Konzentrationsanstieg bei Dosiserhöhung	— Inhibition metabolisierender Enzyme (CYP, UGT) durch: andere Arzneistoffe – Nahrung – Coffein — Bioverfügbarkeit ↑ — Verteilungsvolumen ↓ — poor matabolizer (keine Expression: PM) — Elimination ↓ (Niere, Leber) — Fehler bei Blutentnahme (Spitzenkonzentration) — pharmakokinetisches GGW erreicht nach Dosisreduktion? — Risiko unerwünschter Wirkungen (UAW)

Die Inhalte der Felder geben mögliche Interpretationen für das Abweichen der zu erwartenden Konzentrationen wieder; GGW = Gleichgewicht

beschleunigt, er eventuell genetisch ein „schneller Metabolisierer“ ist oder seine Medikation unregelmäßig einnimmt.

Der Patient, dessen Wirkstoffkonzentration in Feld B3 eingeht, scheint ebenfalls therapeutisch gut eingestellt. Nur um diesen Status zu „gewinnen“, muss er entweder ein langsamer Metabolisierer sein oder eine Begleitmedikation einnehmen, die die Verstoffwechslung des betrachteten Medikamentes inhibiert. Diese Konzentrationen in B3 reagieren auf eine Veränderung des momentanen Gesamtkonzeptes des Patienten mit einem unverhältnismäßig steilen Konzentrationsanstieg. Eine Verschiebung dieser Konzen-

trationen in das Feld C3 ist hier zu erwarten. Folglich steigt bei Überschreiten des therapeutischen Referenzbereiches im Feld C3 die Gefahr unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Das ist bereits in Feld A3 rechtzeitig erkennbar, obwohl hier der therapeutische Referenzbereich noch gar nicht erreicht ist und somit eine therapeutische Wirkung auch nicht vorhanden sein muss. Es gilt daher, die Bedeutung der beiden Bereiche zu trennen. Dieser Ansatz ist für den Kliniker von großem Wert, da ein rechtzeitiger Hinweis auf die Reaktion des Patienten hinsichtlich einer Änderung an irgendeiner Stelle seines Therapiekonzeptes gegeben werden kann. □

LITERATUR

bei der Verfasserin

Dr. Christine Greiner

Apothekerin und Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen
Pinienweg 9, 41470 Neuss

VORSCHAU

Teil 7 des Interaktionslexikons behandelt das Thema „P-Glykoproteine“.