



UNIVERSITÄTS**medizin.**
MAINZ

Therapeutisches Drug Monitoring = TDM

Prof. Dr. Christoph Hiemke

Gudrun Hefner

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

TDM von Escitalopram

Fallbericht

Patient F.V.

Alter: 61 Jahre

Diagnose: MDE, Bluthochdruck

In ambulanter Behandlung, arbeitsunfähig für Monate

Bluthochdruck eingestellt mit Bisoprolol, Amlodipin, Ibesartan

Behandlungsversuche mit Venlafaxin, Doxepin.

Wegen Unverträglichkeit (Müdigkeit, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Benommenheit, Schwindel, Schlafstörungen, Schlaflosigkeit) abgesetzt

Umstellung auf Escitalopram, keine Verträglichkeitsprobleme, keine Wirkung bei Dosis von bis 20 mg/d

Messung des Blutspiegels von Escitalopram

Ergebnis: 10 ng/ml Escitalopram (TB 15-80 ng/ml)

30 ng/ml Desmethylescitalopram

Fallbericht

Patient F.V.

Alter: 61 Jahre

Diagnose: MDE, Bluthochdruck

In ambulanter Behandlung, arbeitsunfähig für Monate

Bluthochdruck eingestellt mit Bisoprolol, Amlodipin, Ibesartan

Behandlungsversuche mit Venlafaxin, Doxepin.

Wegen Unverträglichkeit (Müdigkeit, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Benommenheit, Schwindel, Schlafstörungen, Schlaflosigkeit) abgesetzt

Umstellung auf Escitalopram, keine Verträglichkeitsprobleme, keine Wirkung bei Dosis von bis 20 mg/d

Messung des Blutspiegels von Escitalopram

Ergebnis: 10 ng/ml Escitalopram (TB 15-80 ng/ml)

30 ng/ml Desmethylescitalopram

Kein Ansprechen

Nach Aufdosierung auf 120 mg/d steigen die Escitalopram-Spiegel auf 39 bis 50 ng/ml an. Der Patient remittiert.

TDM von Escitalopram

Fallbericht

Patient F.V.

Alter: 61 Jahre

Diagnose: MDE

Diagnose: MDE, essentielle Hypertonie

In ambulanter Behandlung, arbeitsunfähig für Monate

Bluthochdruck eingestellt mit Bisoprolol, Amlodipin, Irbesartan

.....

Dosissteigerung von Escitalopram unter Kontrolle der Blutspiegel
bis 120 mg/d (max. Dosis 20 mg/Tag)

Blutspiegel von Escitalopram

Ergebnis: 39-50 ng/ml Escitalopram (TB 15-80 ng/ml)

..... ng/ml Desmethylescitalopram

Stabile Remission

TDM von Escitalopram

Fallbericht

Patient F.V.

Alter: 61 Jahre

Diagnose: MDE, essentielle Hypertonie

In ambulanter Behandlung, arbeitsunfähig für Monate

Bluthochdruck eingestellt mit Bisoprolol, Amlodipin, Irbesartan

.....

Dosissteigerung von Escitalopram unter Kontrolle der Blutspiegel
bis 120 mg/d = **off label use**

Blutspiegel von Escitalopram

Ergebnis: 39-50 ng/ml Escitalopram (TB 15-80 ng/ml)

..... ng/ml Desmethylescitalopram

Stabile Remission

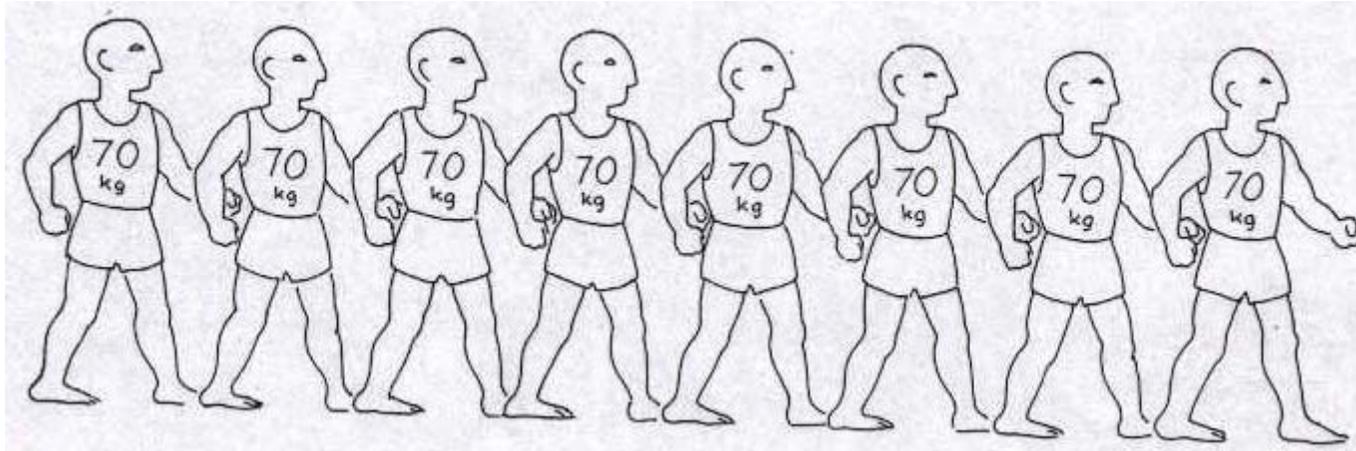
**Einspruch der Krankenkasse, keine Weiterzahlung der Med. –Kosten
Zustimmung nach Vorlage der TDM-Befunde**

TDM

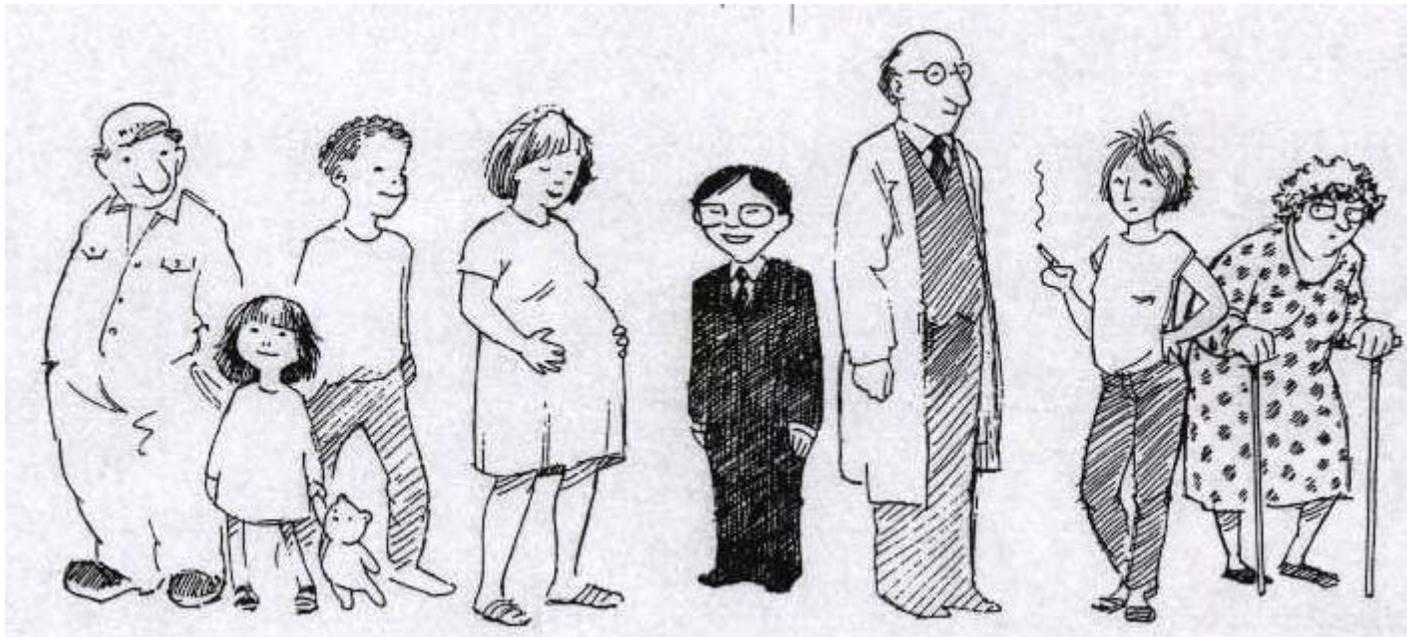
Therapeutisches Drug Monitoring

- Was ist TDM?
- Theoretische Grundlagen
- Pharmakokinetische Grundlagen
- Arzneimittel für die TDM sinnvoll ist

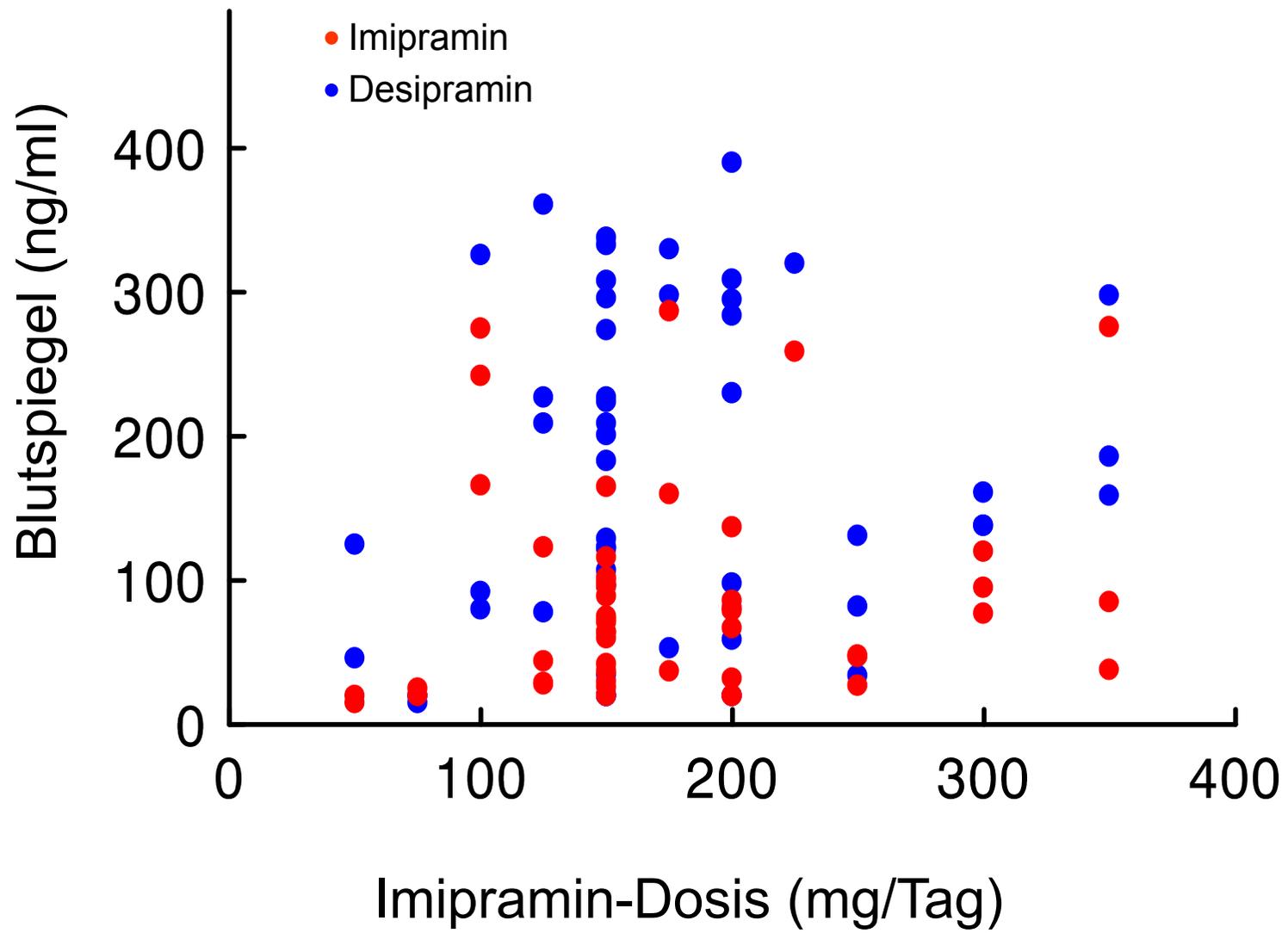
Klinische Studien

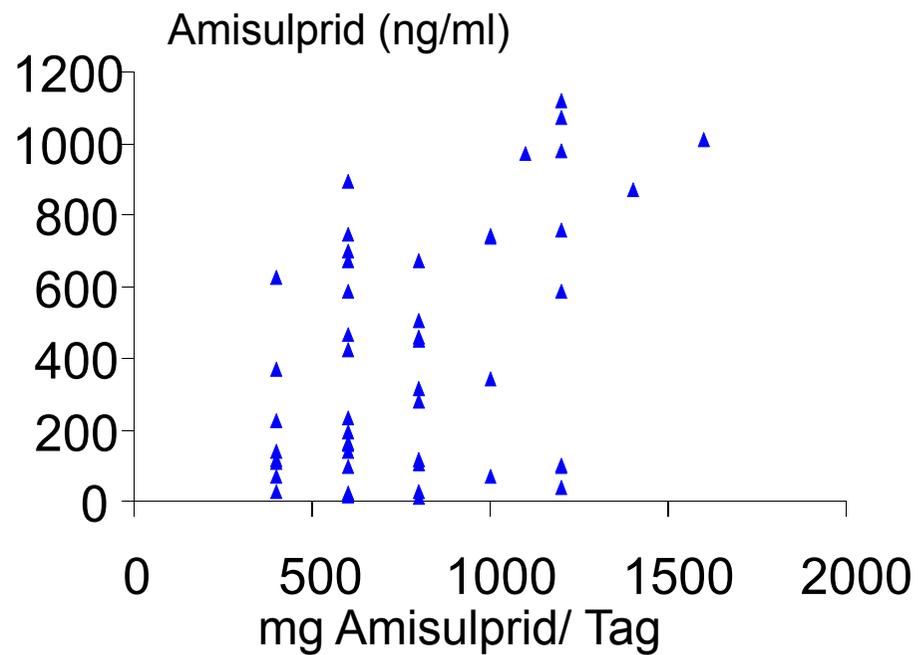
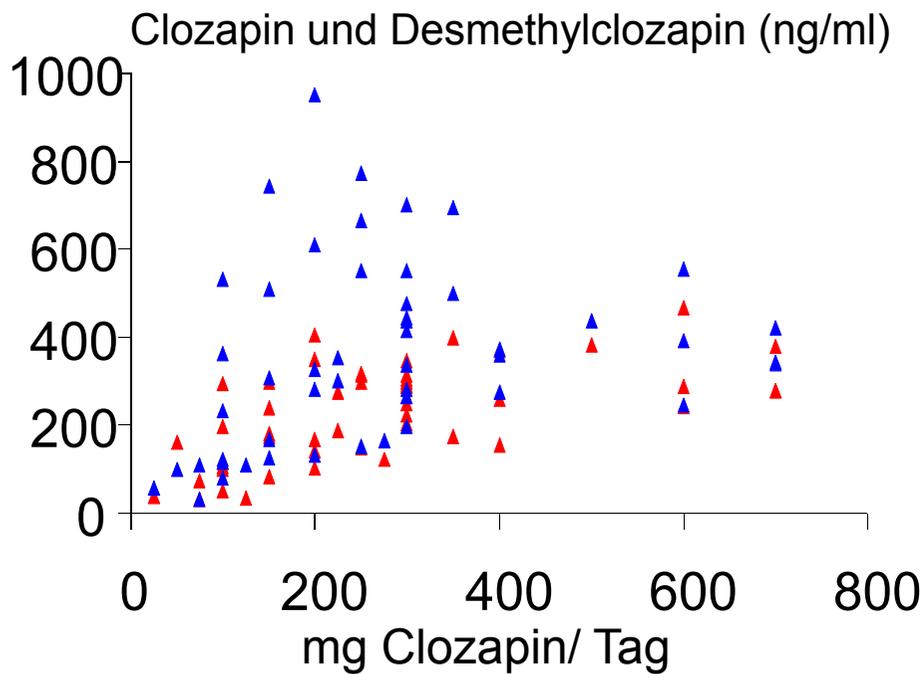
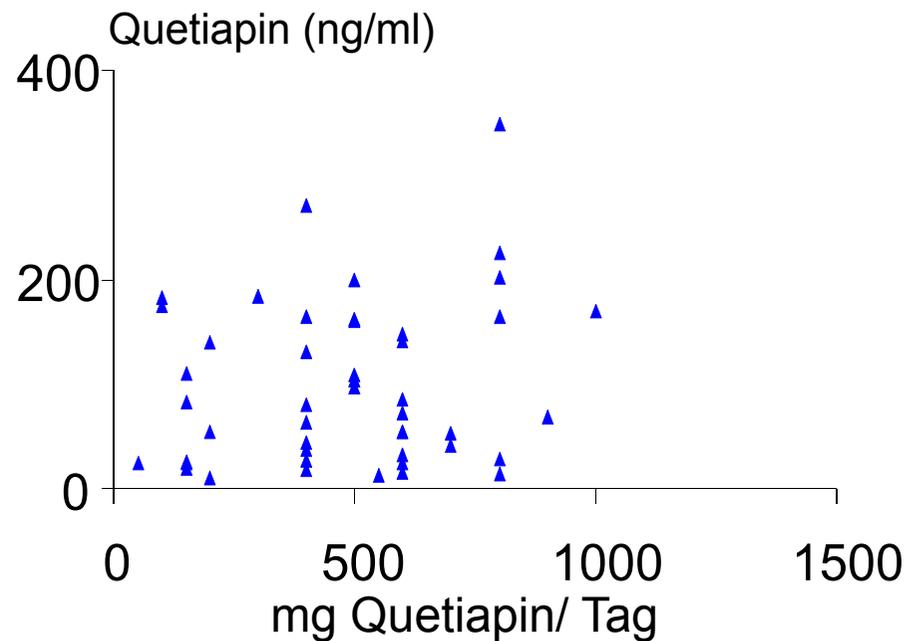
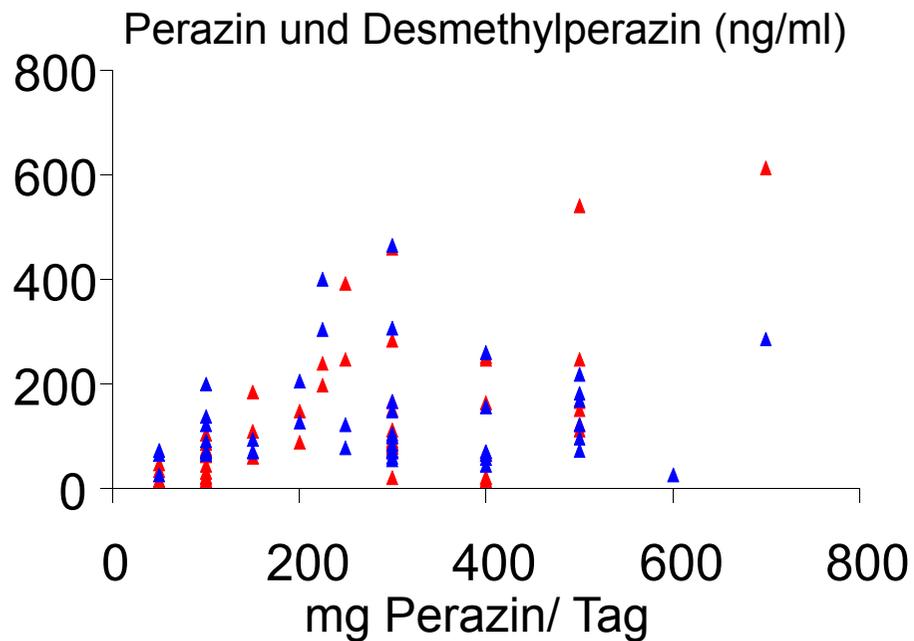


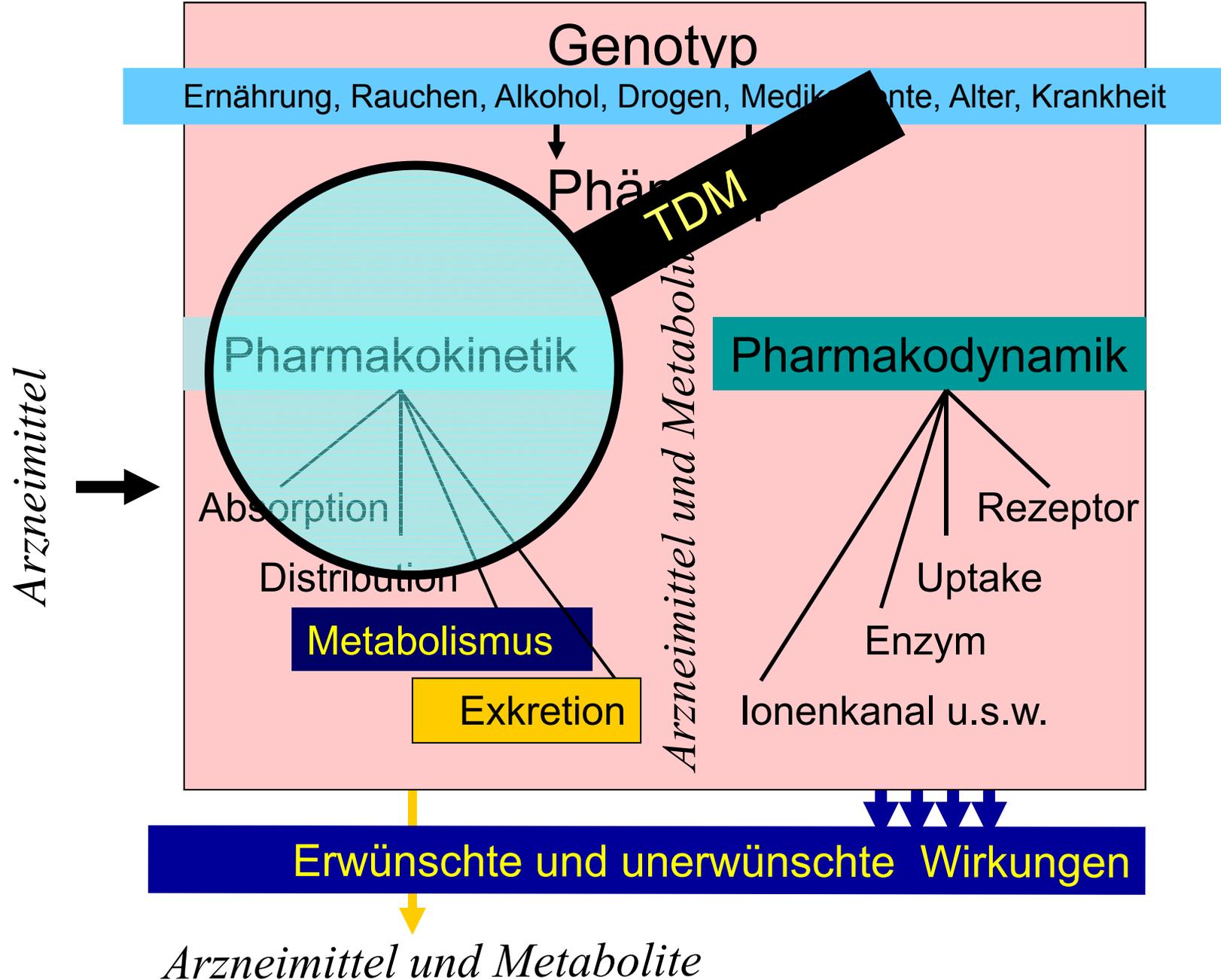
... “ideal” 5-10 x PK-Varianz von C_{ss} bei gleicher Dosis



...“real” 50-100 x PK-Varianz von C_{ss} bei gleicher Dosis

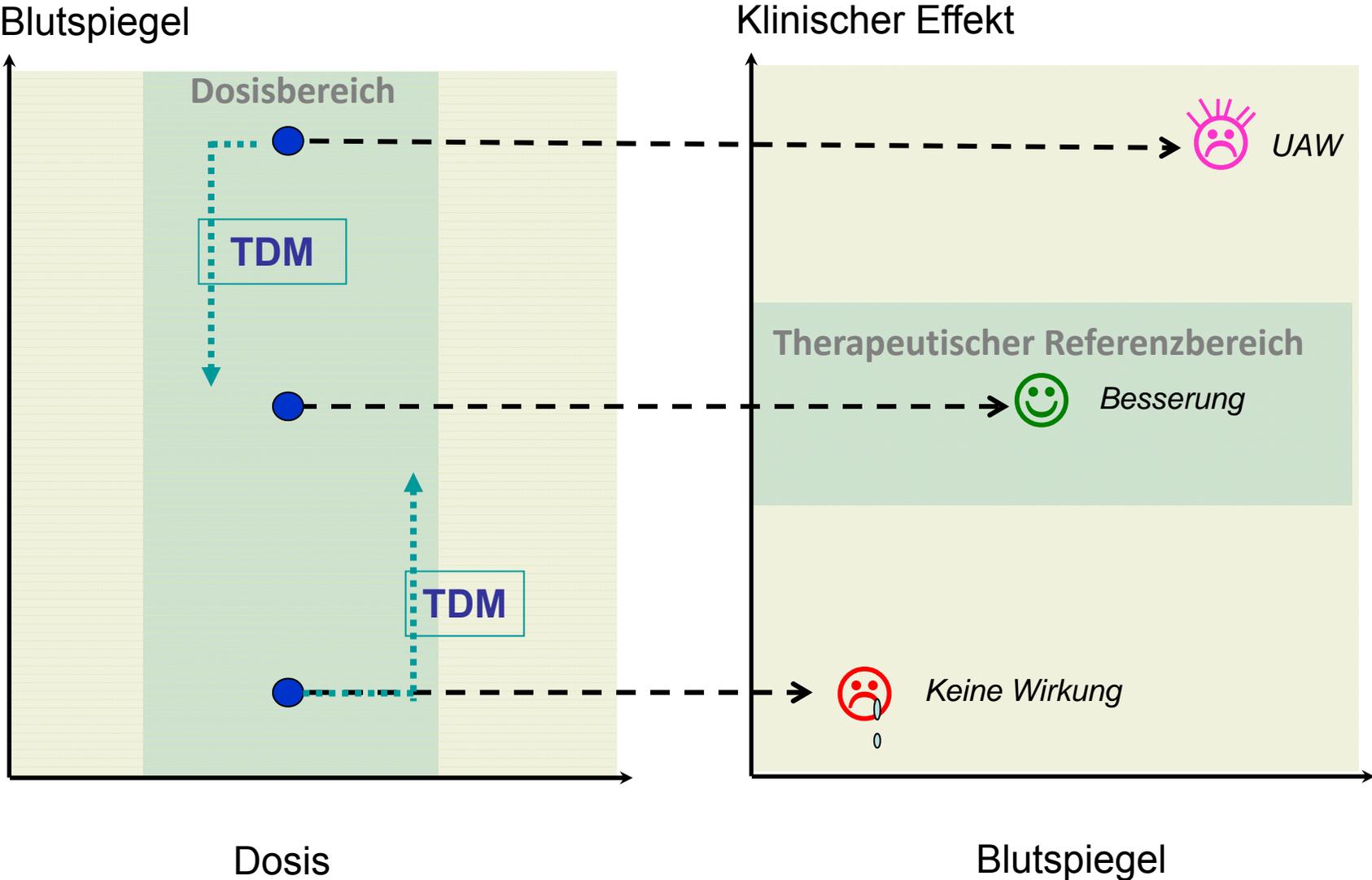




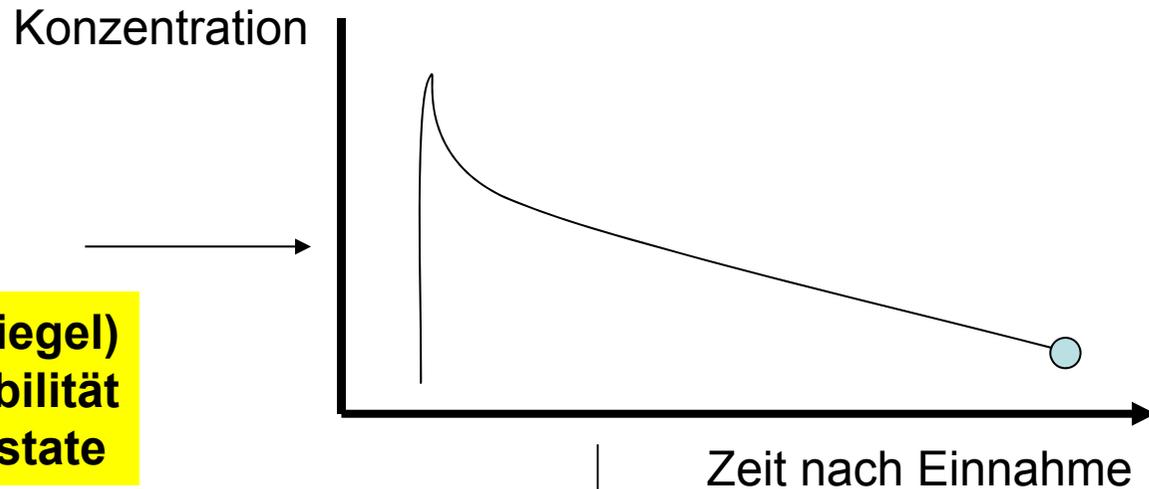


Pharmakokinetische Variabilität

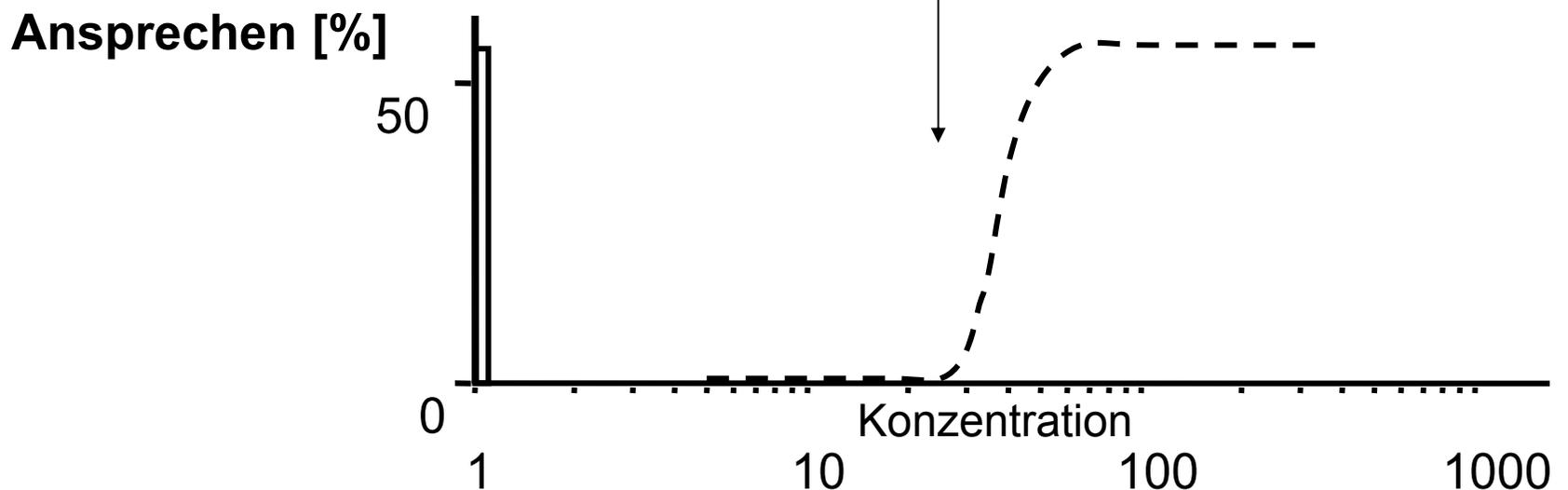
Pharmakodynamische Variabilität



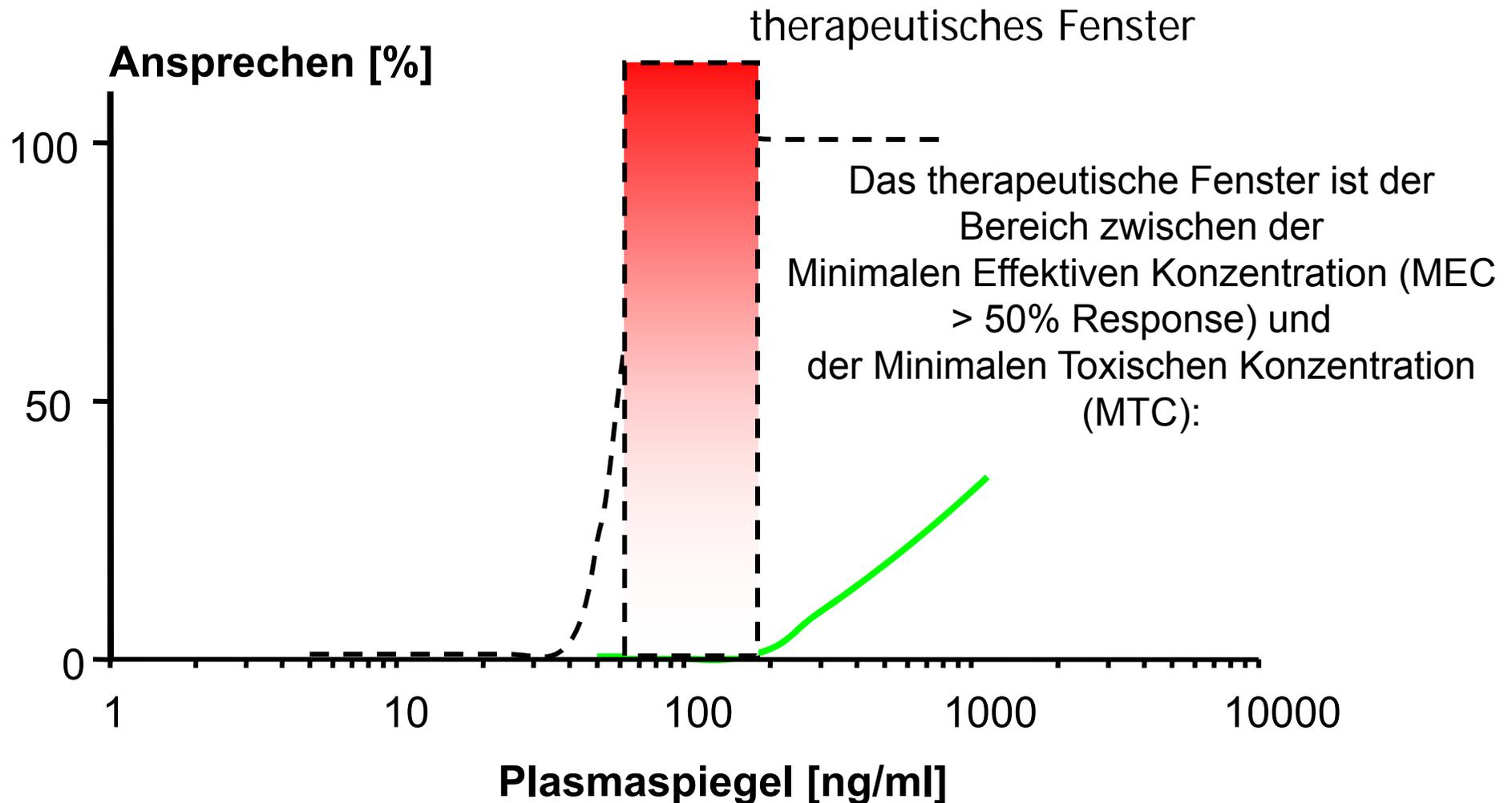
grundsätzliche Annahmen für das TDM



Konzentration (Talspiegel)
Talspiegel = geringste Variabilität
Messung im steady-state

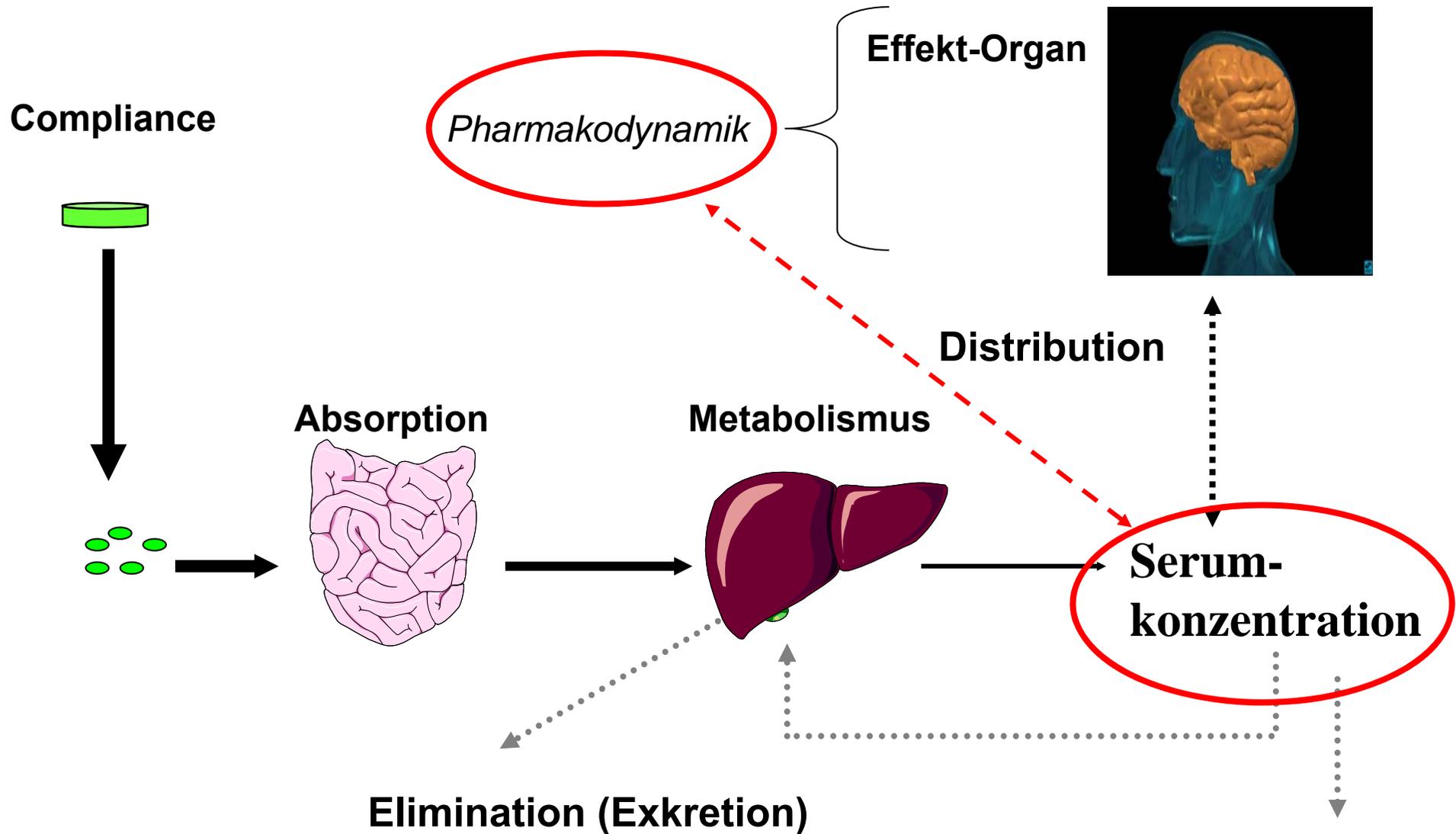


Das therapeutische Fenster



Warum ist die Dosis alleine nicht prädiktiv
genug, um Patienten in das
therapeutische Fenster zu dosieren ?

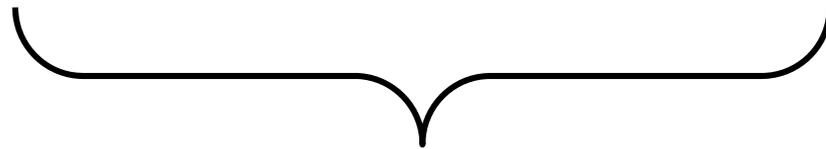
Prozesse in der Passage eines Pharmakon



TDM kann Aussagen machen

zu:

- Compliance
- Absorption
- Metabolismus/Exkretion – Clearance



- versucht Variablen in der Pharmakokinetik zu beschreiben

Pharmakokinetische Faktoren

- **Bioverfügbarkeit** (First-pass Metabolismus)

$(F) = \frac{\text{Dosis, die das Zentralkompartiment erreicht}}{\text{Verabreichte Dosis}}$

Verabreichte Dosis

- **Verteilung** (Fettgewebe, Körpergröße)

$VD = \frac{\text{Menge an AM im Körper}}{\text{Plasmakonzentration}}$

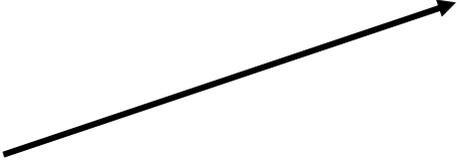
Plasmakonzentration

- **Clearance** = Metabolismus (Leber) + Exkretion (Niere)

- Kinetik 1. Ordnung (lineare PK; t1/2 unabhängig v. Konzentration)

A priori Informationen ? –
Populationskinetikwerte
und Faktoren, die die Pharmako-kinetik (CL)
beeinflussen

ALTER

- Körpergewicht
- Körperoberfläche
- Plasma Proteinbindung
- Herzzeitvolumen 
- **(Leberfunktion)** 
- **Nierenfunktion** 



Abbilden der Leberfunktion

- Phänotypisierung der Funktion von Leberenzymen:
- CYP1A2 – Koffein
- CYP2D6 – Dextromethorphan, Spartein
- CYP2C19 – Mephenytoin, Omeprazol
- CYP3A4 – Midazolam, Erythromycin

Bei vorwiegend hepatisch eliminierten AM:

Theophyllin, Amitriptylin (Nortriptylin),
Ciclosporin

Relevante Pharmakogenetische Faktoren

- *CYP2D6* Polymorphismus (PM, EM, UM)
- *CYP2C19* Polymorphismus (PM, EM)
- *CYP2C9* Polymorphismus („PM“, EM)
- Andere nicht CYP-Polymorphismen, z.B. *NAT2*,
UGT1A1, *OATP1B1* (*OATP-C*), *OCT2*.....

Abbilden der Nierenfunktion

- Kreatinin-Clearance (CL_{Cr})
 - $$CL_{Cr} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{IBW [kg]}}{72_m(85_w) \times C_{p_{Cr}} \text{ [mg/dl]}}$$

(nach Cockcroft-Gault)

Relevant für überwiegend renal eliminierte Arzneistoffe
(wenn ≥ 70 % des absorbierten AM unverändert renal
ausgeschieden werden)

z.B. Aminoglykoside, Digoxin, Lithium; Pramipexol

Berechnung der Erhaltungsdosis

- Bioverfügbarkeit (F) aus der Population
- Individuelle Faktoren (Organfunktion), die PK beeinflussen
- Norm. Dosierungsintervall (τ)/**empirisch**
- CL = Einbeziehen des gemessenen (individuellen) Plasmaspiegels mit Hilfe von PopPK

$$\text{CL} = \frac{\text{Dosis} \times F}{\tau \times C_{p_{ss}}}$$

Wie muss man „Dosis“ oder „ τ “ verändern, um das gewünschte $C_{p_{ss}}$ zu erhalten?

Was ist TDM ?

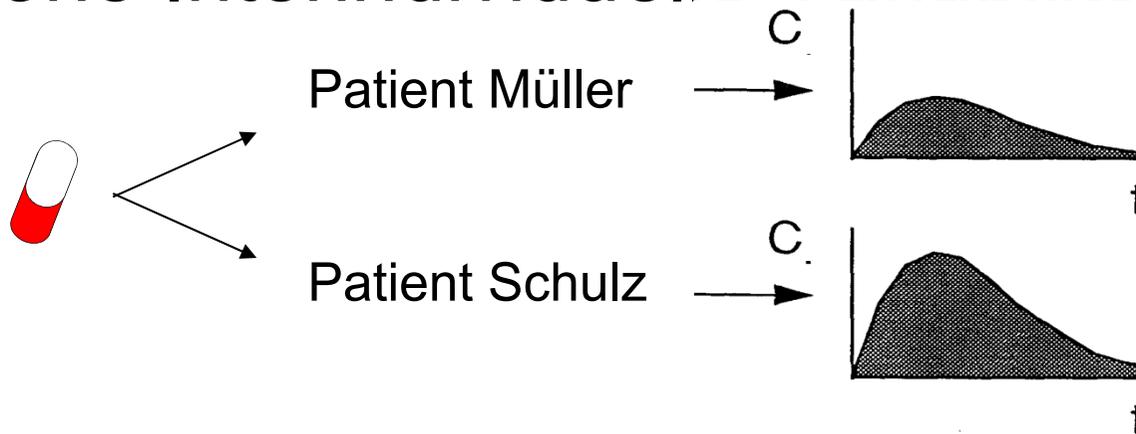
- Die analytische Bestimmung eines (zumeist) Plasma- oder Serumspiegels in einem Patienten und die sich aus dem Ergebnis ableitende Dosisfortsetzung, um einen gewünschten, therapeutisch günstigen Plasmaspiegel zu erzielen !
- **TDM dient der Dosisindividualisierung**

Vorraussetzung für ein TDM

1. Geringe therapeutischer Breite (min.toxic conc - min.effective conc. = <<)
2. Hohe interindividuelle Variabilität der PK
3. Bestimmung der pharmakodynamischen Wirkung
routinemäßig nicht möglich
4. Korrelation zwischen Konzentration als Surrogat und Wirkung bekannt
5. analytische Methode verfügbar

Vorraussetzung für ein TDM

Hohe Interindividuelle Variabilität der PK



Ursachen:

- Körpergröße und Gewicht
- Alter
- Geschlecht
- Krankheiten (z.B. Nieren- bzw. Leberinsuffizienz)
- Genetische Einflüsse (*Polymorphismen abbauender Enzyme*)
- Komedikation (*Enzyminduktion, -inhibition, Konkurrenzrkt.*)
- ...

Vorraussetzung für ein TDM

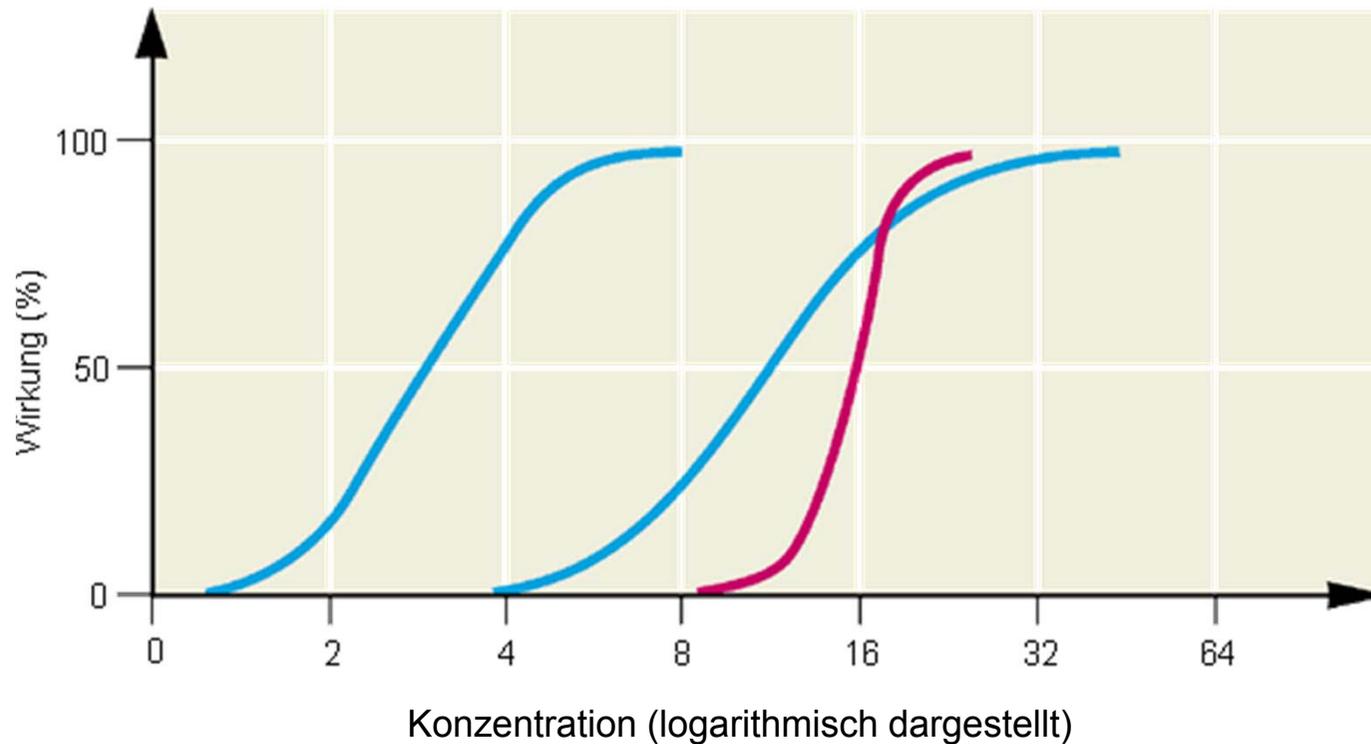
Bestimmung der pharmakodynamischen Wirkung
routinemäßig nicht möglich

⇔ PD leicht und schnell bestimmbar:

- Insulin → Blutzucker
- β -Blocker → Blutdruck
- Antikoagulationen (z.B. Warfarin) → Quick- bzw. INR-Wert

Vorraussetzung für ein TDM

Korrelation zwischen Konzentration als Surrogat und Wirkung muss bekannt/validiert sein



Blutkonzentrationen von Pharmaka sind BIOMARKER

besondere „Zielgruppen“ f. TDM

- multimorbide Patienten
- pädiatrische Patienten
- ältere Patienten
- Patienten mit bekannt hoher non-compliance Rate (psychiatrische Patienten)

AM für die häufig ein TDM praktiziert wird

- **Antibiotika** (Aminoglykoside [Gentamycin, Tobramycin], Vancomycin)
- **Herzwirksame Glykoside** (Digoxin, Digitoxin)
- **Antiasthmatica** (Theophyllin)
- **Antikonvulsiva** (Carbamazepin, Phenytoin)
- **Immunsuppressiva** (Ciclosporin, Tacrolimus)
- **Zytostatika** (*Methotrexat*)
- **Antiarrhythmika** (*Chinidin, Amiodaron*)
- **Psychopharmaka** (*Lithium, trizykl. Antidepressiva, Clozapin*)

TDM und Antibiotika

- „Time dependent“: Ziel ist es die Konz. in einem Dosierungsintervall so lange wie möglich oberhalb eines Schwellenwertes (MIC) zu halten (Glykopeptid Antibiotika, z.B. Vancomycin).
- „Concentration dependent“: Ziel ist es, möglichst hohe Maximalkonz. zu erzielen. Zwischen den Dosierungen ist die Konz. f. den Effekt unerheblich (Aminoglykoside) – je höher die Konz., um so rascher der klin. Effekt.

Spezielle Pharmaka

1. Aminoglykoside

- Amikacin, Gentamycin, Kanamycin, Neomycin, Streptomycin, Tobramycin
- Produziert von Mikroorganismen (Streptomyces oder Microminasporea) – gegen gram- Bakterien
- **Nephro- und Ototoxisch**
- Für Toxizität relevant sind die **Minimalkonzentrationen**
- Für Effektivität relevant sind die **Maximalkonzentrationen (8x MHK)**
- Nicht oral resorbiert, üblich = Kurzzeitinfusion

Es muß TDM für 2 Konz. durchgeführt werden

Einflussfaktoren auf die PK von Aminoglykosiden

- Nierenfunktion
- Lebensalter (Neugeborene $> VD/kg$)
- Fieber ($>CL$)
- Körpergewicht (bei Adipösen $> VD$)
- Geschlecht (Frauen $< VD$)
- Verbrennungen ($> VD; > CL$)

2. Digoxin

- Herzglykosid
- Enger therapeutischer Bereich
- < 0.5 ng/ml: kein klin. Effekt
- $0.8-2$ ng/ml: optimaler therapeut. Effekt (positiv inotrop, negativ chronotrop)
- > 2.5 ng/ml: GI, kardiovaskulär und ZNS toxisch (**bei Hypokalämie Toxizität bei therapeut. Konzentrationen**)

PK und TDM von Digoxin

- $\geq 60\%$ renal eliminiert
- $T_{1/2} \geq 40\text{h}$ (bei eingeschränkter Nierenfunktion = 100h → steady-state erst nach 3 Wochen)
- TDM nicht vor 6h nach Einnahme wg. langsamer Verteilung – sonst falsch hohe Konzentrationen !
 - Immunologischer Tests im TDM v. Digoxin
- *Digoxin-like immunoreactive substances* (DLIS) in Hypertensiven, Individ. mit eingeschränkter Nierenfunktion, Schwangerschaft ohne Einnahme von Digoxin (falsch hohe Konzentrationen)
- In 10% Patienten = aktive Metabolite, die nicht kreuzreagieren (Toxizität bei therapeut. Konzentrationen)

Einflussfaktoren auf die PK von Digoxin

- **Nierenfunktion** – $CL = 0.8 \times IKG + CL_{Cr}$
- **Herzinsuffizienz** – $CL = 0.33 \times IKG + 0.9 \times CL_{Cr}$
- Auch VD abh. von der Nierenfunktion

$$VD = 3.8 \times IKG + 3.1 \times CL_{Cr}$$

- **Hyperthyreose** = CL (VD) 30% ↑
- **Hypothyreose** = CL (VD) 30% ↓

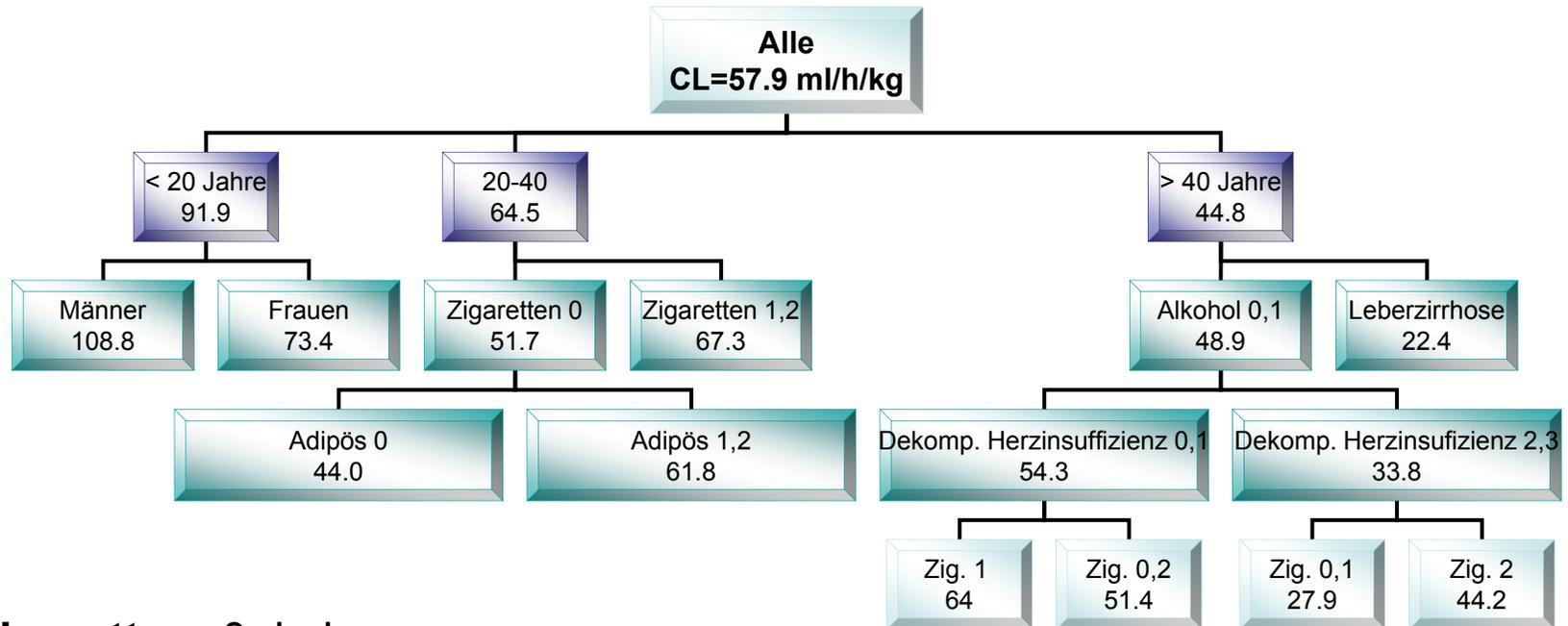
3. Theophyllin

- Bronchodilatorisch, antiinflammatorisch (Asthma bronchiale)
- Therapeut. Konz.: 10-12 µg/ml (korreliert gut mit Atemvolumen/Bronchodilatation); Talspiegel
- Toxizität: Tachykardien, Arrhythmien, Tremor, Krämpfe
- Bioverfügbarkeit ~100%
- Verteilungsvolumen: konstant 0.5 L/kg
- Fast ausschließlich hepatisch eliminiert (metabolisiert, CYP1A2) – hohe Varianz in der PK

Einflussfaktoren auf die PK von Theophyllin

Patientenspezifischer Faktor	Clearancekorrekturfaktor (x 40 ml/h/kg)
Rauchen	1.6
Leberzirrhose	0.5
Mukoviszidose	1.5
Cimetidin Komedikation	0.6
Cyprofloxazin Komedikation	0.7
Phenytoin Komedikation	1.6
Akute virale Infektion/Sepsis	0.5
Dekompensierten Herzinsuffizienz	0.4

Einflussfaktoren auf die PK von Theophyllin (*Jusko Normogramm*)



Zigaretten: 0=keine

1 < 20

2 > 20

Alkohol: 0 = kein

1 = sozialer Trinker

Adipositas: 0 = IKG

1 = +15-55%

2 = > +55%

Dekompensierte Herzinsuffizienz: 0 = keine

1 = mild

2 = moderat

3 = schwer

4. Phenytoin

- Antikonvulsivum
- < 5 µg/ml kein Effekt
- 10-20 µg/ml optimaler antikonvulsiver Effekt
- > 20 µg/ml Nebenwirkung (> 30 µg/ml = toxisch)
- Hohe Plasmaproteinbindung, hängt von der Albuminkonzentration (Alb) ab

$$C_{\text{norm}} = \frac{C_{\text{gem}}}{0.2 \times \text{Alb} + 0.1}$$

- **Nicht-lineare Kinetik – CL und $t_{1/2}$ sind konzentrationsabhängig**

5. Immunsuppressiva

- Ciclosporin: AUC korreliert besser mit Response als Talspiegel. „2h“
Plasmakonz. als Surrogat f. AUC bevorzugt (\neq Talspiegel !)
- Tacrolimus – Talspiegel sind möglich, aber bioanalytische Probleme, wie auch f. andere Immunsuppressiva (Sirolimus, Mycophenolat)

AM für die häufig ein TDM praktiziert wird

- **Antibiotika** (Aminoglykoside [Gentamycin, Tobramycin], Vancomycin)
- **Immunsuppressiva** (Ciclosporin, Tacrolimus)
- **Antikonvulsiva** (Carbamazepin, Phenytoin)
- **Antiasthmatica** (Theophyllin)
- **Herzwirksame Glykoside** (Digoxin, Digitoxin)
- **Zytostatika** (Methotrexat)
- **Antiarrhythmika** (Chinidin, Amiodaron)
- **Psychopharmaka** (z.B. Lithium, trizykl. Antidepressiva, Clozapin)

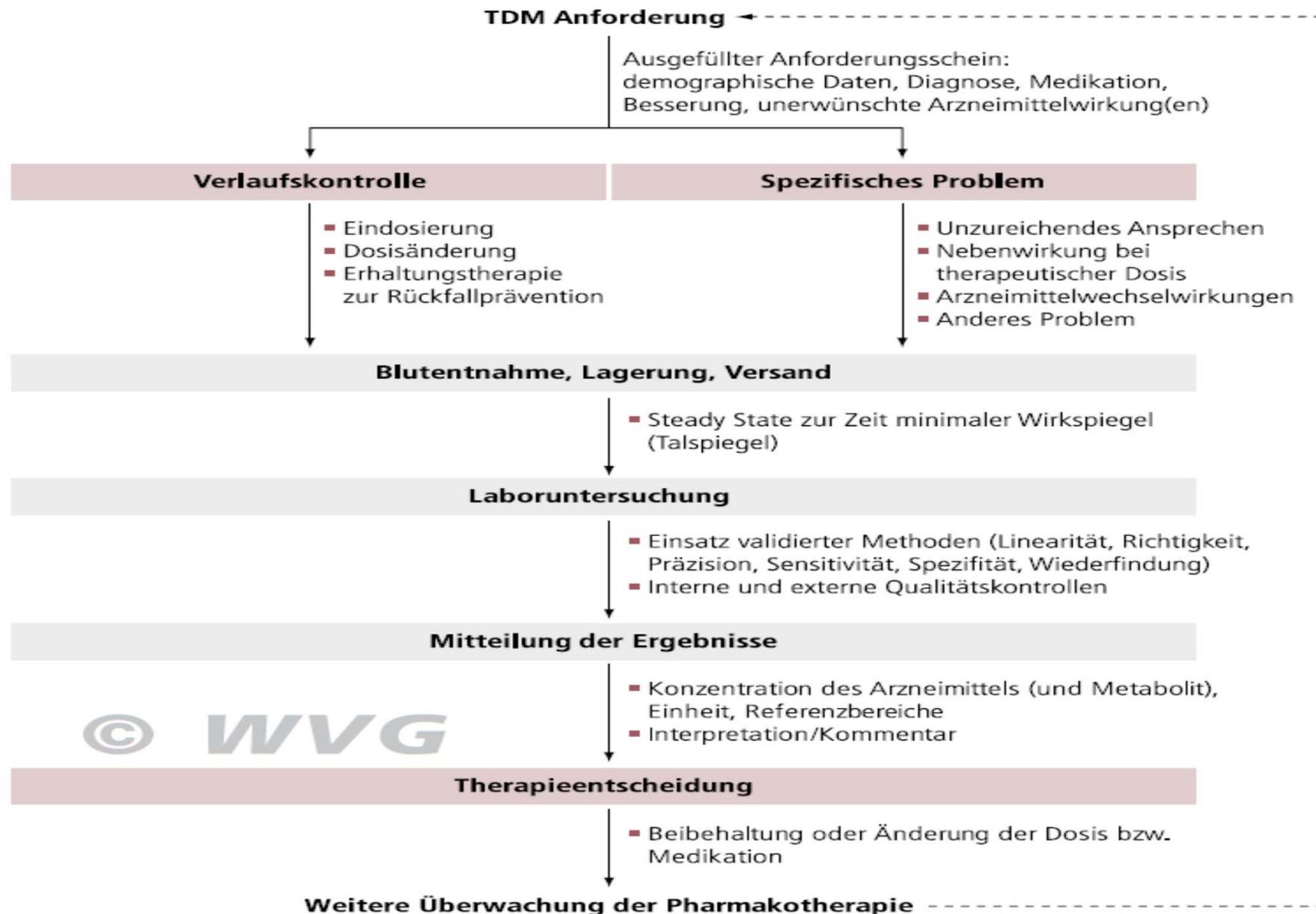


Abb. 1. Schematische Darstellung der Vorgehensweise bei Anwendung von TDM für die Psychopharmakotherapie. TDM ohne spezifische Fragestellung (Verlaufskontrolle) wird in erster Linie bei Arzneistoffen mit engem therapeutischem Index und gut definiertem therapeutischem Referenzbereich angewendet. TDM ist im Einzelfall für jeden Arzneistoffsinnvoll, wenn es um spezielle Probleme geht, wie fehlendes Ansprechen oder Auftreten von Nebenwirkungen unter empfohlener Dosierung.

Prä-TDM: Indikation für TDM? - Verfügbarkeit eines Labors & pharmakologische Beratung?

Tab. 6. Typische Indikationen zur Anforderung einer Blutspiegelmessung in der Psychiatrie

Dosisfindung nach Eindosierung oder Dosisänderung
Obligatorisches TDM aus Gründen der Arzneimittelsicherheit (z. B. Lithium)
Verdacht auf unzuverlässige Einnahme der Medikamente, unzureichende Adhärenz
Kein/ungenügendes Therapieansprechen bei empfohlener Dosis
Unerwünschte Arzneimittelwirkung bei empfohlener Dosis
Kombination von Medikamenten mit Wechselwirkungspotenzial
TDM in Pharmakovigilanzprogrammen
Rückfallprävention unter Erhaltungstherapie
Rezidiv unter Erhaltungstherapie bei empfohlener Dosis
Genetische Besonderheit im Arzneimittelmetabolismus (Defektmutante, Genmultiplikation)
Schwangere oder stillende Patientin
Patient im Kindes- oder Jugendalter (bis 18 Jahre)
Alterspatient (> 65 Jahre)
Patient mit verminderter Intelligenz
Patient mit pharmakokinetisch relevanter Komorbidität (z. B. Leberfunktionsstörung oder Niereninsuffizienz)
Forensischer Patient
Arzneimittelumstellung auf Generikum

LABOR
Anschrift
Telefon
Fax

EINSENDER
Anschrift
Telefon
Fax

PATIENT	Name oder Code	<input type="checkbox"/> stationär <input type="checkbox"/> ambulant	Datum u. Uhrzeit der Blutentnahme
Geburtsdatum	Geschlecht	Diagnose / Symptom(e)	
<input type="checkbox"/> HIV-Patient	Körpergewicht (kg)	Raucher <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Moderat (<10 Zig/Tag) <input type="checkbox"/> Stark (≥10Zig/Tag) Besonderer Genotyp (z.B. CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19): _____	

ANFORDERUNGSGRUND (mehrere Angaben möglich)	<input type="checkbox"/> Dosisanpassung <input type="checkbox"/> Unzureichendes Ansprechen <input type="checkbox"/> Nebenwirkung (siehe unten)	<input type="checkbox"/> Arzneimittelwechselwirkung <input type="checkbox"/> Verlaufskontrolle unter Erhaltungstherapie <input type="checkbox"/> Anderer Grund (bitte angeben): _____
---	--	---

SCHWEREGRAD (CGI-S) <i>Wie krank ist der Patient jetzt?</i>	BESSERUNG (CGI-I) <i>Zustandsänderung verglichen mit dem Behandlungsbeginn</i>	NEBENWIRKUNG (UKU) <input type="checkbox"/> keine (0) <input type="checkbox"/> leicht (1) <input type="checkbox"/> moderat (2) <input type="checkbox"/> schwer (3)
<input type="checkbox"/> Nicht krank (1) <input type="checkbox"/> Grenzfall (2) <input type="checkbox"/> Leicht krank (3) <input type="checkbox"/> Mäßig krank (4) <input type="checkbox"/> Deutlich krank (5) <input type="checkbox"/> Schwer krank (6) <input type="checkbox"/> Extrem schwer krank (7)	<input type="checkbox"/> Sehr viel besser (1) <input type="checkbox"/> Viel besser (2) <input type="checkbox"/> Wenig besser (3) <input type="checkbox"/> Unverändert (4) <input type="checkbox"/> Etwas schlechter (5) <input type="checkbox"/> Viel schlechter (6) <input type="checkbox"/> Sehr viel schlechter (7)	<input type="checkbox"/> Konzentrationsstörung <input type="checkbox"/> Schläfrigkeit/Sedierung <input type="checkbox"/> Nachlassendes Gedächtnis <input type="checkbox"/> Spannung/innere Unruhe <input type="checkbox"/> Erhöhte Schlafzeit <input type="checkbox"/> Verringerte Schlafzeit <input type="checkbox"/> Emotionale Indifferenz <input type="checkbox"/> Konfusion <input type="checkbox"/> Tremor <input type="checkbox"/> Hypokinesie/Akinesie <input type="checkbox"/> Akkomodationsstörung <input type="checkbox"/> Vermehrter Speichelfluss <input type="checkbox"/> Mundtrockenheit <input type="checkbox"/> Übelkeit/Erbrechen <input type="checkbox"/> Diarrhoe <input type="checkbox"/> Verstopfung <input type="checkbox"/> Miktionsstörung <input type="checkbox"/> Polyurie/Polydypsie <input type="checkbox"/> Orthostat. Schwindel <input type="checkbox"/> Herzklopfen/ Tachykardie <input type="checkbox"/> Erhöhte Schwitzneigung <input type="checkbox"/> Gewichtszunahme <input type="checkbox"/> Gewichtsabnahme <input type="checkbox"/> Sexual Dysfunktion <input type="checkbox"/> Andere (bitte angeben) Kausaler Zusammenhang: <input type="checkbox"/> unwahrscheinlich <input type="checkbox"/> möglich <input type="checkbox"/> wahrscheinlich

Zu best. Arzneimittel	Formulierung	Tagesdosis	Behandlungsbeginn	Letzte Einnahme

Begleitmedikamente (inklusive Selbstmedikation)

TDM Anforderung: Blutentnahme unter Steady-state, bevorzugt am Morgen VOR Einnahme der ersten Dosis.
 Anforderungsschein mit 2 ml Serum oder Plasma einsenden.

Datum des Probeneingangs: _____

Unterschrift Labor: _____

Prä-TDM: Indikation für TDM? - Verfügbarkeit eines Labors & pharmakologische Beratung?

TDM Anforderung



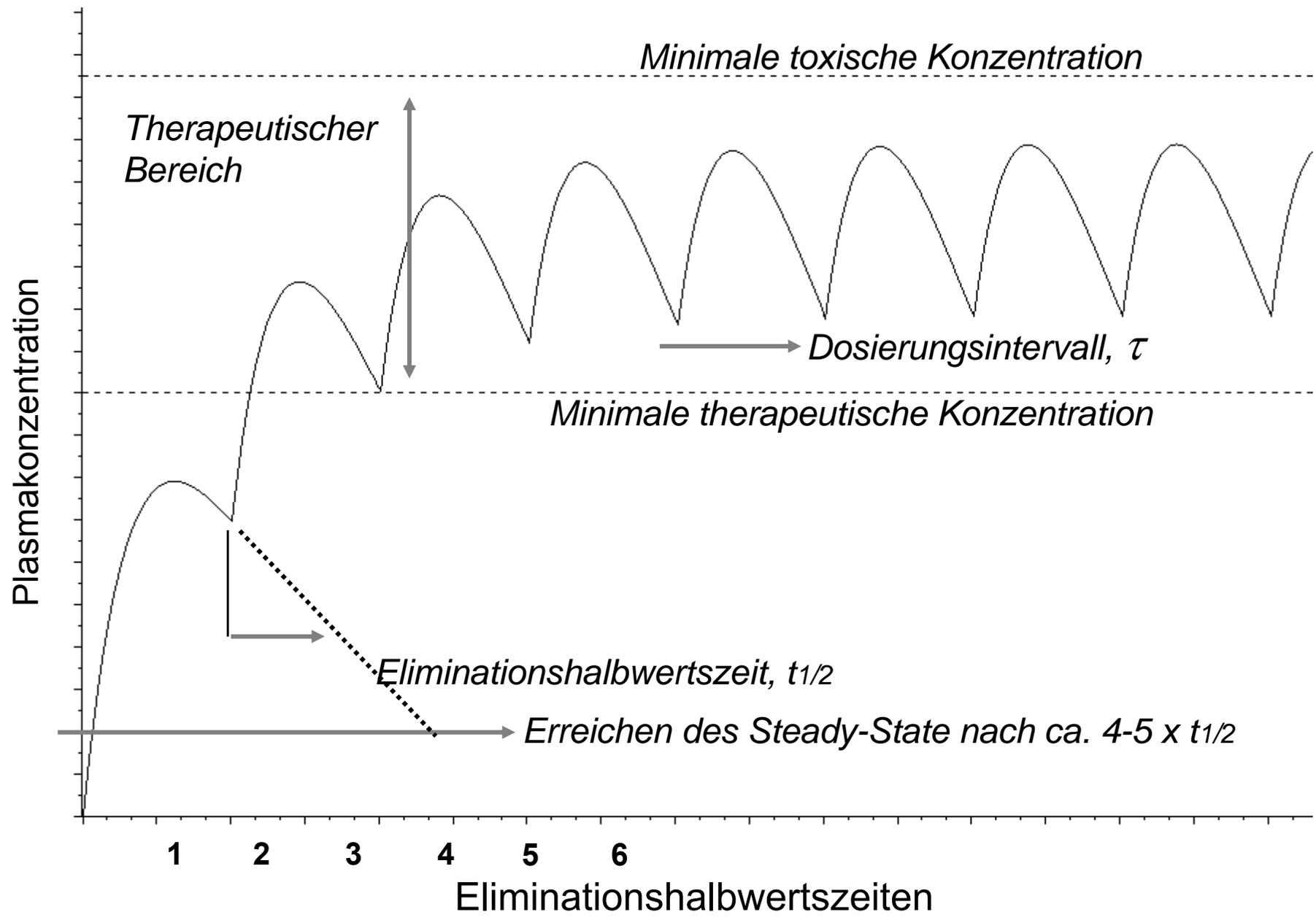
Ausgefüllter Anforderungsschein: demographisch Daten, Diagnose, Medikation, Besserung, unerwünschte Arzneimittelwirkungen



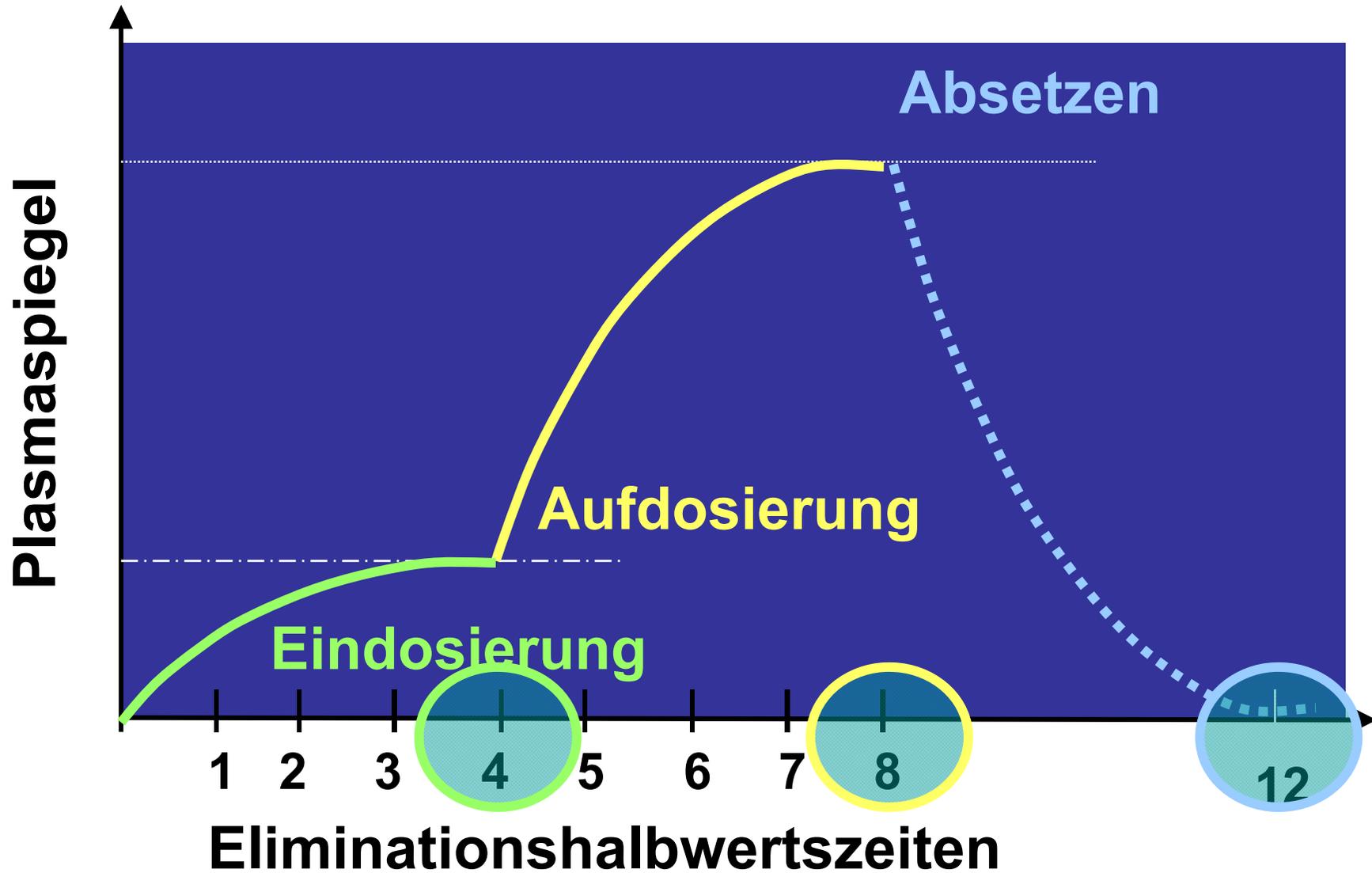
Eindosierung
Erhaltungstherapie zur Rückfallprävention

Unzureichendes Ansprechen, Besserung und Nebenwirkungen bei therapeutischen Dosen, Arzneimittelwechselwirkungen, andere Probleme





Blutentnahme



Probenversand



Olanzapin innerhalb 24, Bupropion eingefroren

Prä-TDM: Indikation für TDM? - Verfügbarkeit eines Labors & pharmakologische Beratung?

TDM Anforderung

↓
Ausgefüllter Anforderungsschein: demographisch Daten, Diagnose, Medikation, Besserung, unerwünschte Arzneimittelwirkungen



↓
Eindosierung
Erhaltungstherapie zur Rückfallprävention

↓
Unzureichendes Ansprechen, Besserung und Nebenwirkungen bei therapeutischen Dosen, Arzneimittelwechselwirkungen, andere Probleme



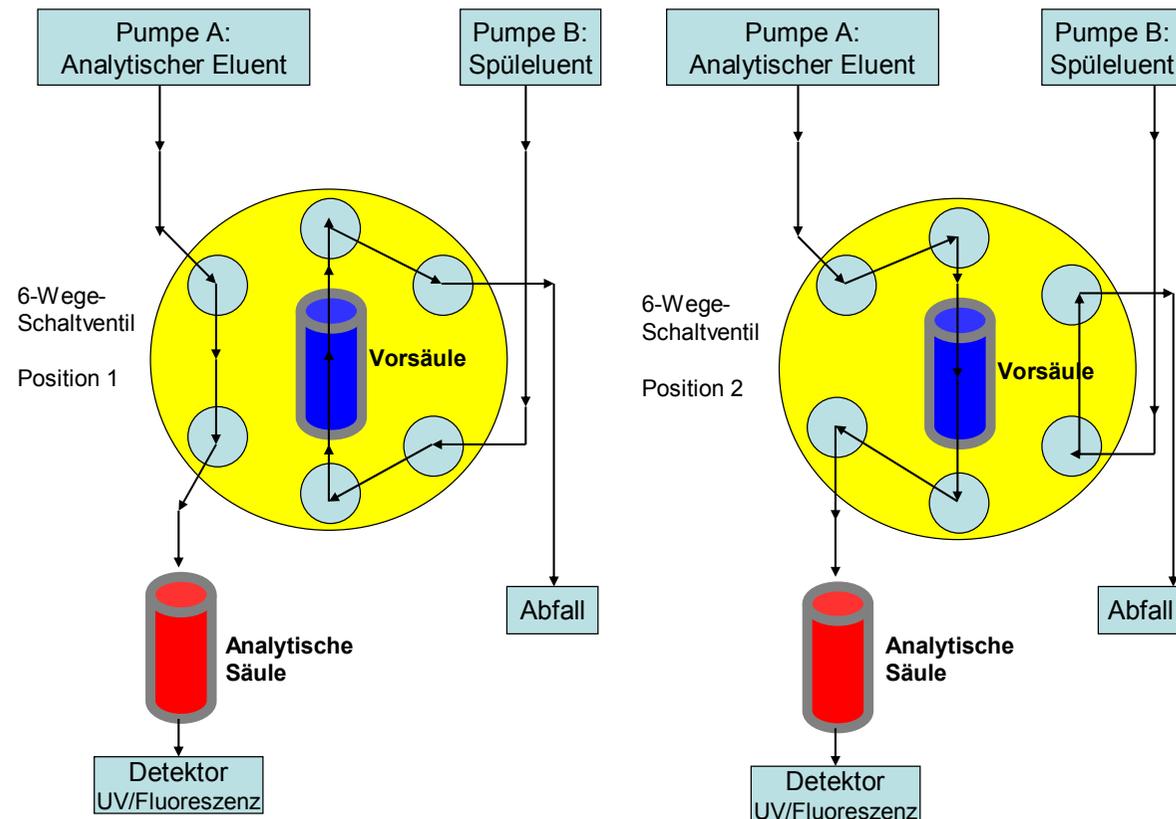
↓
Steady-state zur Zeit minimaler Wirkspiegel (Talspiegel)



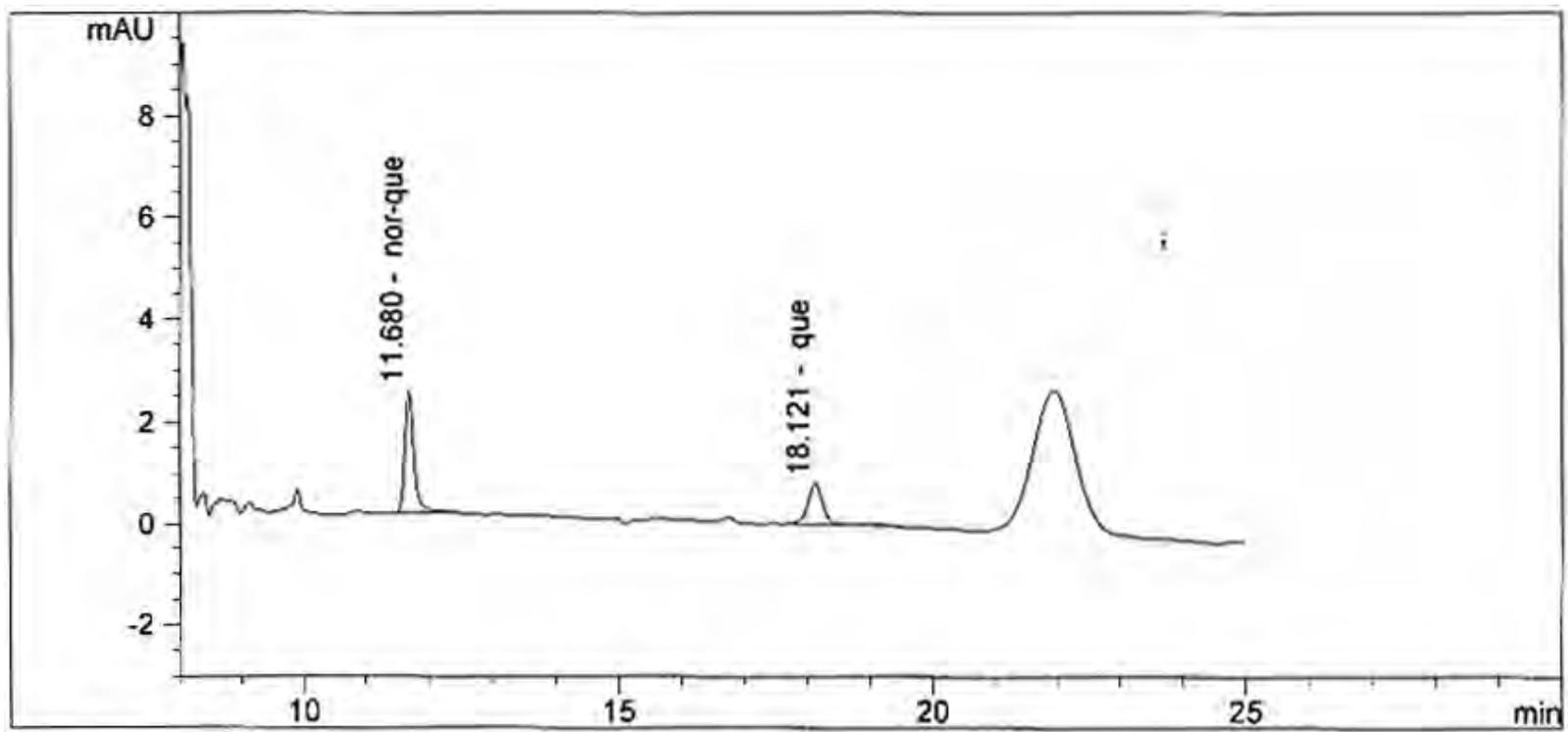
↓
Validierte Methode (Linearität, Richtigkeit, Präzision, Sensitivität, Spezifität, Widerfindung)
Interne und externe Qualitätskontrollen

HPLC - Methodenentwicklung

- RP-HPLC
- Besonderheit: Stoff direkt im Plasma gemessen
- automatischen Probengeber
- elektrischem 6-Wege-Schaltventil
- Vorsäule und analytische Säule
- Spüleluent und Analytischer Eluent
- Spülpumpe und analytische Pumpe
- Detektion (UV- oder fluorometrisch)



Waldschmitt et al. 2008



HPLC: Validierung



Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie

Society of Toxicological and Forensic Chemistry

- Analysieren von Arzneistoffen erfordert validierte Prüfverfahren
- Prüfung auf Anwendbarkeit und Zuverlässigkeit der Messmethode vor der Anwendung in der Routine:
 - **Selektivität:**
NW einer Substanz im Plasma und in Gegenwart anderer Substanzen
 - **Arbeits- und Kalibrationsbereich (Linearität):**
häufigste Probenkonzentrationen, Ausreißer und Varianzhomogenität
 - **Genauigkeit (Präzision) [zufälliger Fehler <15%] und Richtigkeit [systematischer Fehler <15%]:**
Berechnet anhand der Stabw. von an 8 Tagen hintereinander folgenden Messungen (niedrige und hohe Konz.!)
 - **Analytische Grenzen:**
Nachweisgrenze und Bestimmungsgrenze
 - **Wiederfindung (> 50%):**
Effektivität einer Extraktion, 6 Messungen mit und ohne Vorsäule

Prä-TDM: Indikation für TDM? - Verfügbarkeit eines Labors & pharmakologische Beratung?

TDM Anforderung

↓
Ausgefüllter Anforderungsschein: demographisch Daten, Diagnose, Medikation, Besserung, unerwünschte Arzneimittelwirkungen



↓
Eindosierung
Erhaltungstherapie zur Rückfallprävention

↓
Unzureichendes Ansprechen, Besserung und Nebenwirkungen bei therapeutischen Dosen, Arzneimittelwechselwirkungen, andere Probleme



↓
Steady-state zur Zeit minimaler Wirkspiegel (Talspiegel)



↓
Validierte Methode (Linearität, Richtigkeit, Präzision, Sensitivität, Spezifität, Widerfindung)
Interne und externe Qualitätskontrollen



Prä-TDM: Indikation für TDM? - Verfügbarkeit eines Labors & pharmakologische Beratung?

TDM Anforderung

↓
Ausgefüllter Anforderungsschein: demographisch Daten, Diagnose, Medikation, Besserung, unerwünschte Arzneimittelwirkungen



↓
Eindosierung
Erhaltungstherapie zur Rückfallprävention

↓
Unzureichendes Ansprechen, Besserung und Nebenwirkungen bei therapeutischen Dosen, Arzneimittelwechselwirkungen, andere Probleme



↓
Steady-state zur Zeit minimaler Wirkspiegel (Talspiegel)



↓
Validierte Methode (Linearität, Richtigkeit, Präzision, Sensitivität, Spezifität, Widerfindung)
Interne und externe Qualitätskontrollen



↓

Befundmitteilung und Interpretation

Befundbericht

Endbefund : 062 919349 Seite 1
Einsender : 20193
Eing/Ausg : 14.09.2005/14.09.2005

Sehr geehrte Kollegen,
wir danken für Ihre Einsendung und teilen Ihnen folgenden Befund mit:

Untersuchung/Methode	Normber.	Dim.	Vorbefund	Wert
Probe 01: Serum				
Amisulprid	27 - 300	ug/L		96

Befundmitteilung und Interpretation

Patientin, H.S., 63 Jahre



- Therapie mit Amitryptilin mit 125mg/Tag
- Amitryptilinspiegel: 134 nmol/l (ther. Bereich 180-720),
Nortriptilin 215 nmol/l (190-570),
Desmethylnortriptilin 129nmol/l
- Therapie mit Escitalopram 20mg/Tag
- Escitalopramspiegel: 16 ng/ml (ther. Bereich 15 - 45 ng/ml)

Auftragsschlüssel
XBX588W

Eingangsdatum
19.11.10/2796

Berichtsdatum
24.11.10/09:25

Einsender-Nr.
K0570422

ENDBEFUND

Seite 1 von 1

Material/Abnahme/Untersuchung

Ergebnis

Einheit

Referenzbereich

Grafik

Materialien

Serum (S)

Pharmaka und Drogen

Clomipramin (ink).

Desmethylclomipramin) (HPLC) (S)

Clomipramin

62 ng/ml

50-150

therapeutischer Bereich

Für die Bestimmung der Plasmakonzentration von Antidepressiva bitte keine Blutröhrchen mit Trenngel verwenden (Adsorption der Pharmaka am Gel kann zu falsch-niedrigen Meßergebnissen führen).

Desmethylclomipramin

306+ ng/ml

150-300

therapeutischer Bereich

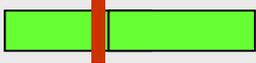
Für die Bestimmung der Plasmakonzentration von Antidepressiva bitte keine Blutröhrchen mit Trenngel verwenden (Adsorption der Pharmaka am Gel kann zu falsch-niedrigen Meßergebnissen führen).

validiert durch Dr.

Verwirrendes TDM

Blutspiegel-Befunde Sertralin

Auftrag	Eingangsdatum	Berichtsdatum	Einsender	Befund
ABC*	23.02.09	02.03.09	Dr. Muster	
				Therapeutischer Bereich 10-50 ng/ml
Sertralin (Serum)				60 ng/ml 

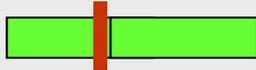
Auftrag	Eingangsdatum	Berichtsdatum	Einsender	Befund
XYZ*	24.02.09	01.03.09	Dr. Muster	
				Therapeutischer Bereich 10-50 ng/ml
Sertralin (Serum)				33 ng/ml 

* Patientencode

Blutspiegel-Befunde Sertralin

Auftrag	Eingangsdatum	Berichtsdatum	Einsender	Befund
ABC*	23.02.09	02.03.09	Dr. Muster	
				Therapeutischer Bereich 10-50 ng/ml
Sertralin (Serum)				60 ng/ml 
N-Desmethylsertralin (pharmakologisch nicht aktiv)				20 ng/ml

Die Befunde sind nicht plausibel !!!!!!!!

Auftrag	Eingangsdatum	Berichtsdatum	Einsender	Befund
XYZ*	24.02.09	01.03.09	Dr. Muster	
				Therapeutischer Bereich 10-50 ng/ml
Sertralin (Serum)				33 ng/ml 
N-Desmethylsertralin (pharmakologisch nicht aktiv)				10 ng/ml

* Patientencode

Prä-TDM: Indikation für TDM? - Verfügbarkeit eines Labors & pharmakologische Beratung?

TDM Anforderung

↓
Ausgefüllter Anforderungsschein: demographisch Daten, Diagnose, Medikation, Besserung, unerwünschte Arzneimittelwirkungen



↓
Eindosierung
Erhaltungstherapie zur Rückfallprävention

↓
Unzureichendes Ansprechen, Besserung und Nebenwirkungen bei therapeutischen Dosen, Arzneimittelwechselwirkungen, andere Probleme



↓
Steady-state zur Zeit minimaler Wirkspiegel (Talspiegel)



↓
Validierte Methode (Linearität, Richtigkeit, Präzision, Sensitivität, Spezifität, Widerfindung)
Interne und externe Qualitätskontrollen



↓
Konzentration des Arzneimittels (und Metabolit), Einheit, Referenzbereich
Interpretation / Kommentar

Befundmitteilung und Interpretation



KLINIKUM DER JOHANNES GUTENBERG-UNIVERSITÄT MAINZ
 Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
 Direktor: Univ.-Prof. Dr. Karl J. Lackner

EINZELBEFUND

Station: PS01
 Psy-920-St.-1

* 28.02.1958

Pat-ID: 0005990407
 Pat-Fall: 9696501
 Auftrag: 16079377

Endbefund
 Probeneingang:
 03.03.2011, 10:20

gedruckt: 10.03.2011 / 13:47

Analyt	Analysenergebnisse	Referenzwerte	Kommentare
Neurochemisches Labor Prof. Hiemke			
Clozapin	499	350 - 600 ng/ml	Dosis (mg/d) ? Komedikation ? Blutspiegel: im therapeutischen Bereich Bitte immer Angaben zur Dosis/ Komedikation machen, da sonst keine Bewertung der Blutspiegelbestimmungen möglich Klinische Angaben fehlen ebenfalls komplett
Desmethylclozapin	289	ng/ml	
Haloperidol	++ 19.0	1 - 10 ng/ml	Dosis (mg/d) ? Komedikation? Blutspiegel: zu hoch Auf Nebenwirkungen achten
Flupentixol	ca.30	1 - 10 ng/ml	Dosis (mg/d) ? Komedikation? Blutspiegel: zu hoch Spiegel wegen Interferenz im Chromatogramm jedoch nicht genau auswertbar Auf Nebenwirkungen achten

Elnaz Ostad Haji
 Apothekerin

Befundmitteilung und Interpretation



KLINIKUM DER JOHANNES GUTENBERG-UNIVERSITÄT MAINZ
 Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
 Direktor: Univ.-Prof. Dr. Karl J. Lackner

EINZELBEFUND

Station: PST2
 Psy-920-St.-2-TK

24.06.1964

Pat-ID: 0005785668
 Pat-Fall: 9763405
 Auftrag: 16086249

Endbefund
 Probeneingang:
 10.01.2011, 12:17

gedruckt: 10.03.2011 / 13:44

Analyt	Analysenergebnisse	Referenzwerte	Kommentare
Neurochemisches Labor Prof. Hiemke			
Aripiprazol	223	150 - 500 ng/ml	Dosis (mg/d) ? Blutspiegel: im therapeutischen Bereich Bitte Dosis mit angeben!
Dehydroaripiprazol	78	ng/ml	
Clomipramin	62	ng/ml	
Norclomipramin	169	ng/ml	
Clomipramin + Norclomipra	231	230 - 450	Dosis (mg/d) 150 Blutspiegel: im unteren therapeutischen Bereich Empfehlung: Dosis beibehalten
Clozapin	- 254	350 - 600 ng/ml	Dosis (mg/d) 325 Blutspiegel: zu niedrig Compliance offenbar sehr schwankend, momentan eher schlechter Empfehlung: bei ausreichendem Effekt kann die Dosis beibehalten und Compliance weiter gefördert werden Grund der Anforderung: Verlaufskontrolle Schweregrad der Erkrankung (CGI I): deutlich krank (6) Therapieeffekt (CGI II): mäßig (2) Nebenwirkungen: keine
Desmethylclozapin	198	ng/ml	
Lithium	0.55	0,50 - 1,20 mmol/l	

Befundmitteilung und Interpretation



KLINIKUM DER JOHANNES GUTENBERG-UNIVERSITÄT MAINZ
 Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
 Direktor: Univ.-Prof. Dr. Karl J. Lackner

NEUROCHEMIE

Prof. Dr. Hiemke

Station: PST2
 Psy-920-St.-2-TK

Pat-ID: 0005785668
 Pat-Fall: 9763405

Befundzeitraum: 21.12.2010 - 10.01.2011

10

24.06.1964

gedruckt: 12.01.2011 / 16:16

Analyt	Normwert	Einheit	10.01.2011	22.12.2010	21.12.2010
			12:17 PST2 16086249	08:38 PST2 16086379	11:58 PST2 16086377
Neurochemisches Labor Prof. Hiemke					
Aripiprazol	150 - 500	ng/ml	223	280	366
Dehydroaripiprazol		ng/ml	78	53	57
Clomipramin		ng/ml	62	45	91
Norclomipramin		ng/ml	169	189	219
Clomipramin + Norclomipra	230 - 450		231	234	310
Clozapin	350 - 600	ng/ml	254	312	488
Desmethylozapin		ng/ml	198	262	267
Lithium	0,50 - 1,20	mmol/l	0.55		

Kommentare

16086249 10.01.2011 / 12:17 Aripiprazol

Dosis (mg/d) ?
 Blutspiegel: im therapeutischen Bereich
 Bitte Dosis mit angeben!

16086249 10.01.2011 / 12:17 Clomipramin +
 Norclomipramin

Dosis (mg/d) 150

Blutspiegel: im unteren therapeutischen Bereich
 Empfehlung: Dosis beibehalten

16086249 10.01.2011 / 12:17 Clozapin

Dosis (mg/d) 325

Blutspiegel: zu niedrig

Compliance offenbar sehr schwankend, momentan eher schlechter

Empfehlung: bei ausreichendem Effekt kann die Dosis beibehalten und Compliance weiter gefördert werden

Grund der Anforderung: Verlaufskontrolle

Schweregrad der Erkrankung (CGI I): deutlich krank (6)

Therapieeffekt (CGI II): mäßig (2)

Nebenwirkungen: keine

16086379 22.12.2010 / 08:38 Aripiprazol

Dosis (mg/d) 15

Blutspiegel: im therapeutischen Bereich

16086379 22.12.2010 / 08:38 Clomipramin +
 Norclomipramin

Dosis (mg/d) 150

Blutspiegel: im unteren therapeutischen Bereich

16086379 22.12.2010 / 08:38 Clozapin

Dosis (mg/d) 325

Blutspiegel: etwas zu niedrig

wieder vergleichbar mit den Vorwerten

Prä-TDM: Indikation für TDM? - Verfügbarkeit eines Labors & pharmakologische Beratung?

TDM Anforderung

Ausgefüllter Anforderungsschein: demographisch Daten, Diagnose, Medikation, Besserung, unerwünschte Arzneimittelwirkungen



Eindosierung
Erhaltungstherapie zur Rückfallprävention

Unzureichendes Ansprechen, Besserung und Nebenwirkungen bei therapeutischen Dosen, Arzneimittelwechselwirkungen, andere Probleme



Steady-state zur Zeit minimaler Wirkspiegel (Talspiegel)



Validierte Methode (Linearität, Richtigkeit, Präzision, Sensitivität, Spezifität, Widerfindung)
Interne und externe Qualitätskontrollen

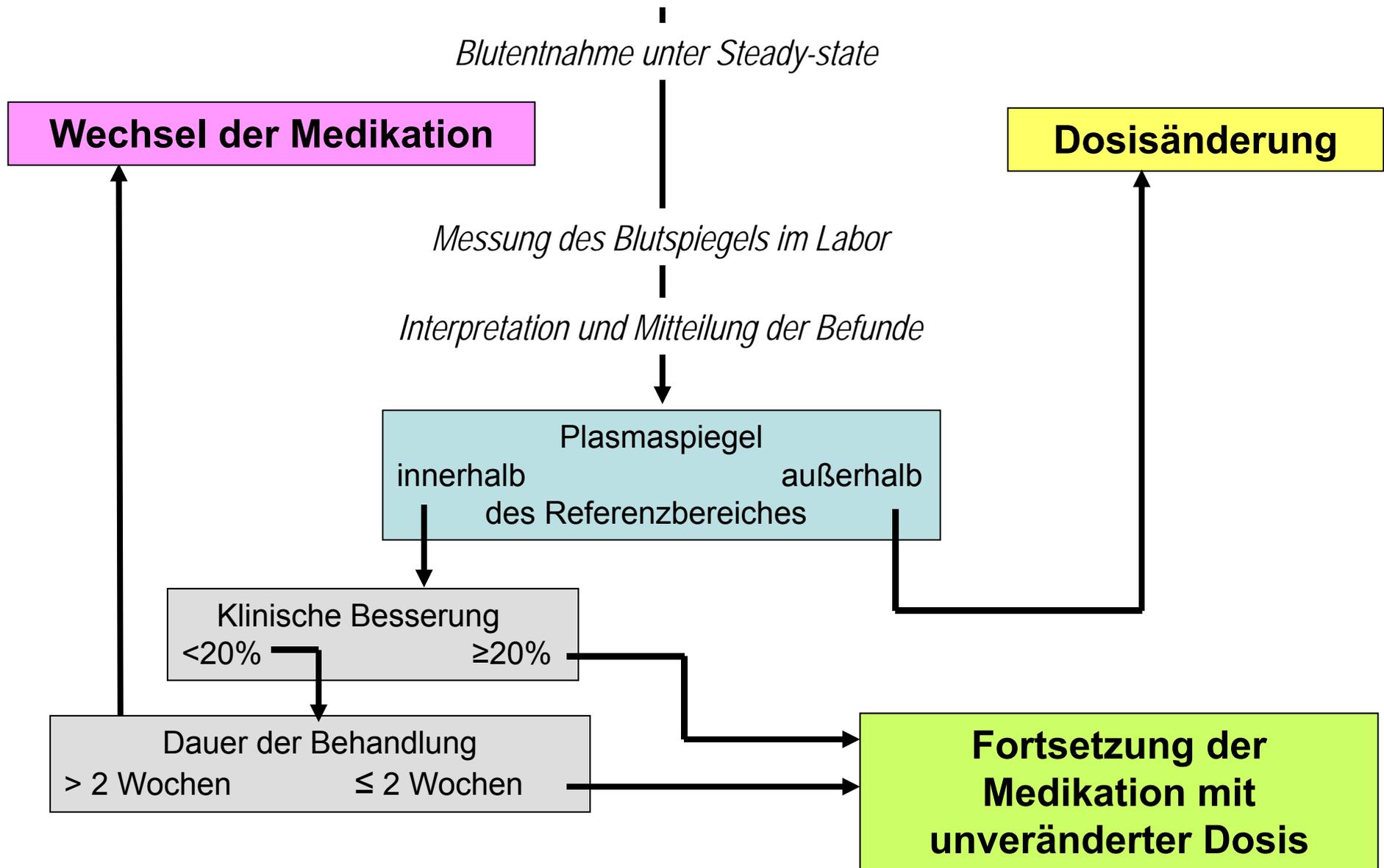


Konzentration des Arzneimittels (und Metabolit), Einheit, Referenzbereich
Interpretation / Kommentar

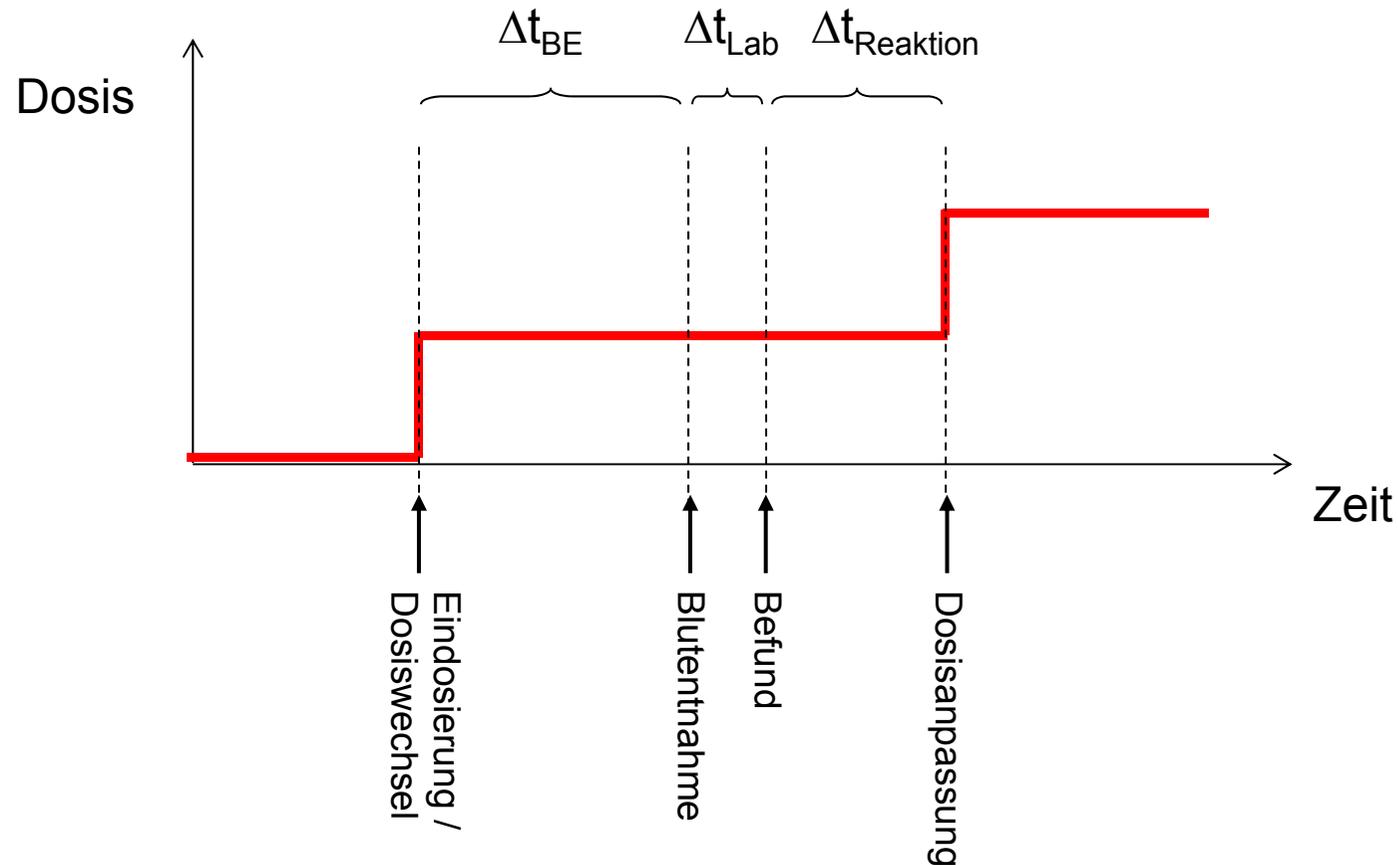


Beibehaltung oder Änderung der Dosis bzw. Medikation

Ersteinstellung oder Änderung der Dosis

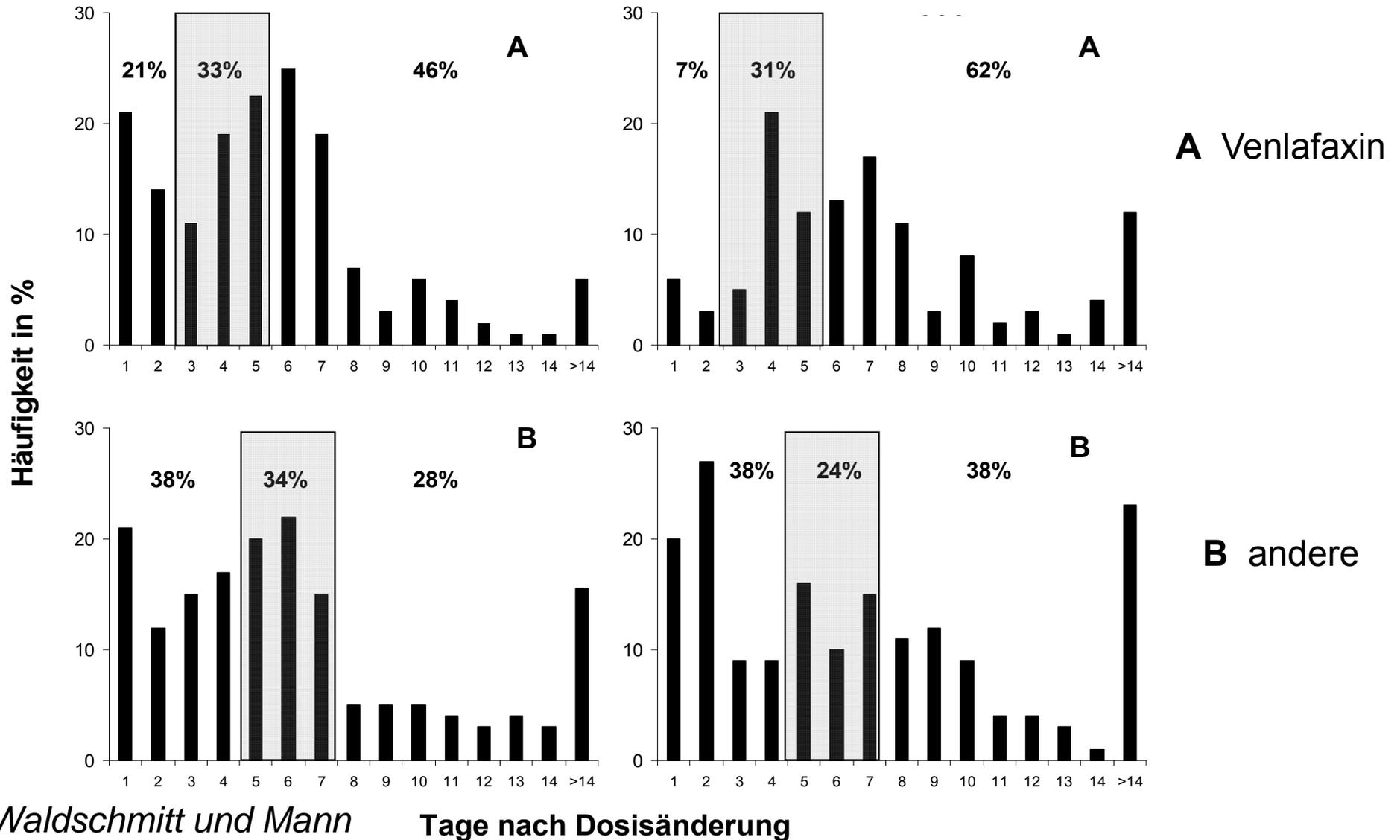


Verlauf von TDM



- Δt_{BE} Zeitintervall zwischen Blutentnahme und letzter Dosisänderung
- Δt_{Lab} benötigte Zeit zur Durchführung der Plasmaspiegelbestimmung und Befundung im Labor
- $\Delta t_{Reaktion}$ Umsetzung der Laborempfehlungen auf Station durch die behandelnden Ärzten

Plasmaspiegelanforderung nach vorausgegangener Dosisänderung



Waldschmitt und Mann

Tage nach Dosisänderung