

Laborhandbuch

Toxikologische Abklärungen

Therapeutic Drug Monitoring (TDM)

Arzneimittel werden häufiger unter- oder überdosiert als allgemein angenommen. Auch ist bekannt, dass die pharmakologische Wirkung zahlreicher Medikamente besser mit der Konzentration im Blut als mit der verabreichten Dosis korreliert. Bei den meisten Medikamenten erlauben jedoch klinische Endpunkte, den Erfolg der eingesetzten pharmakologischen Therapie bzw. der verabreichten Dosis zu beurteilen, wodurch sich die Messung der Blutkonzentration erübrigt. Dies ist jedoch nicht der Fall bei solchen Arzneimitteln, die eine oder mehrere der folgenden pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Eigenschaften aufweisen:

- enge therapeutische Breite bzw. steile Dosis-Wirkungskurve
- gefährliche Toxizität bei schlecht definiertem klinischem Endpunkt
- Anwendung in der Langzeittherapie bzw. häufige Anwendung des Pharmakons
- beträchtliche interindividuelle Unterschiede in der Pharmakokinetik
- nicht-lineare Pharmakokinetik
- bedeutsame Arzneimittelinteraktionen

Typische Arzneimittelgruppen, bei welchen die Kontrolle der Arzneimittelkonzentration im Blut empfohlen wird, sind die Aminoglykosid-Antibiotika, Antiarrhythmika, Antiepileptika, Herzglykoside, Immunsuppressiva, trizyklische Antidepressiva und Xanthin-Derivate. Einzelsubstanzen sind Lithium, Vancomycin und Flucytosin. Die Indikationen ihrer Messung können eine oder mehrere der folgenden sein:

- Verdacht auf eine Überdosierung
- Ausbleiben des therapeutischen Effekts
- Compliance-Kontrolle
- Festlegung der Dosis bei Fehlen einfach erfassbarer und zuverlässiger klinischer Wirkung
- Arzneimittelinteraktionen
- beträchtliche intra- und interindividuelle Variabilität der Pharmakokinetik

- Erkrankungen mit Einfluss auf Absorption, Verteilung des Arzneimittels (Hypoproteinämie, Adipositas) und Elimination (Nieren- und Leberinsuffizienz)
- Anhäufung pharmakologisch aktiver Metabolite
- anhaltende Nebenwirkungen/UAW

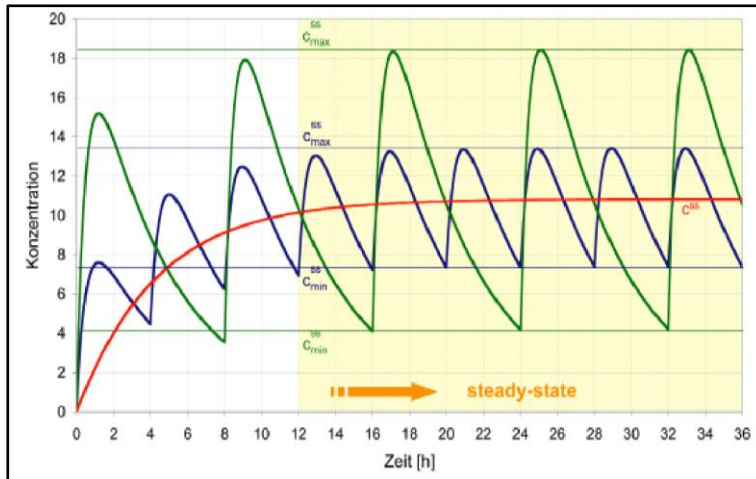
Für die Interpretation der Konzentrationen von Arzneimitteln im Blut ist die Kenntnis pharmakokinetischer Zusammenhänge von grundlegender Bedeutung. Damit der Blutspiegel eines Arzneistoffs sinnvoll bewertet werden kann, müssen somit u. a. der Zeitpunkt der Blutentnahme, die Form der Arzneistoffverabreichung und bei manchen Arzneimitteln das Auftreten pharmakologisch aktiver Metaboliten berücksichtigt werden. Darüber hinaus können auch pharmakodynamische Faktoren (Ansprechbarkeit des Gewebes, andere Arzneimittel, Erkrankungen, Alter) die Wirkung einer bestimmten verordneten Arzneimitteldosis beeinflussen. Die Interpretation der Konzentration eines Arzneistoffs kann deshalb nicht ausschliesslich unter Verwendung des therapeutischen Bereichs erfolgen.

Zeitpunkt der Blutentnahme:

Die Blutentnahme sollte während einer Dauertherapie (parenterale oder orale Verabreichung) im steady-state erfolgen (s. Abb. 1), d. h. nach Behandlung mit einer konstanten Dosis über mindestens 4 Halbwertszeiten (HWZ).

Bei Mehrfachdosierung eines Arzneimittels wird die Entnahme der Probe je nach Fragestellung zum Zeitpunkt der maximalen Konzentration (t_{max}) und/oder zum Zeitpunkt vor Verabreichung der nächsten Dosis (t_{min}) durchgeführt. Die bei t_{max} gemessene Arzneimittelkonzentration wird als Spitzenspiegel (c_{max}), die vor der nächsten Dosis herrschende minimale Konzentration als Tal Spiegel (c_{min}) bezeichnet (s. Abb. 1).

Messungen sowohl von c_{max} als auch von c_{min} sind wichtig bei Arzneimitteln mit einem engen therapeutischen Bereich und einer kurzen HWZ (Theophyllin, Aminoglykosid-Antibiotika und gewisse Antiarrhythmika). Im steady-state ist bei Medikamenten mit langen HWZ (Phenytoin, Phenobarbital) der Zeitpunkt der Blutentnahme nicht relevant, da die Unterschiede zwischen maximaler und minimaler Konzentration relativ gering sind.

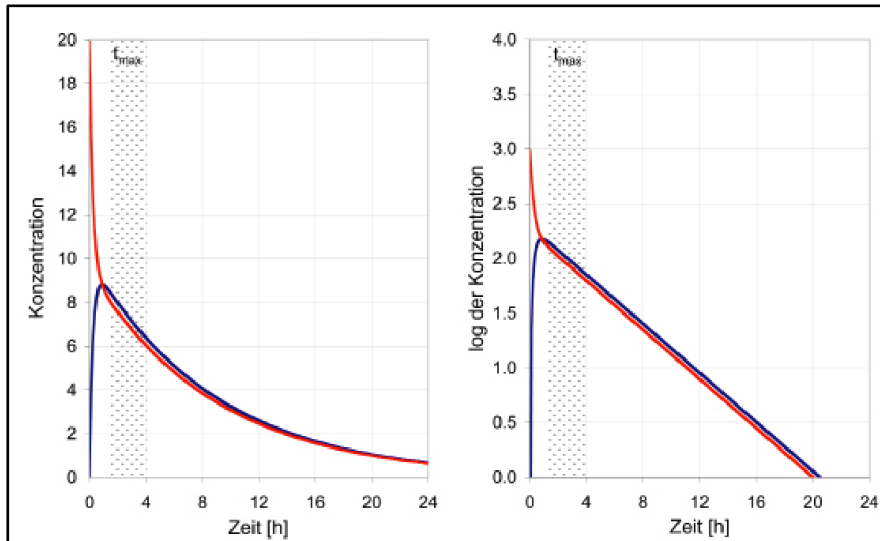


© R. Herklotz

Abbildung 1: Konzentrationsverlauf bei oraler Mehrfachdosierung und bei kontinuierlicher intravenöser Verabreichung derselben täglichen Erhaltungsdosis (60 mg). Das Modell nimmt ein Verteilungsvolumen von $V_D = 1$ L, eine Bioverfügbarkeit nach oraler Verabreichung von $F = 1$ (100 %) und eine HWZ von $t_{1/2} = 3$ h an. Die blaue und die grüne Linie zeigen die Konzentrationsverläufe bei oraler Zufuhr von 60 mg in 6 Einzeldosen zu je 10 mg, alle 4 Stunden bzw. in 3 Einzeldosen zu je 20 mg, alle 8 Stunden. c_{\max}^{ss} und c_{\min}^{ss} sind die Spitzen- bzw. Tal-Konzentrationen, welche im steady-state bei t_{\max} bzw. t_{\min} vorliegen. Erwartungsgemäss führt die Verabreichung mit dem längeren Dosierungsintervall (grüne Linie) zu grösseren Schwankungen der Konzentration (höheres c_{\max}^{ss} und tieferes c_{\min}^{ss}). Im steady-state (ss) ist die mittlere Konzentration in beiden Fällen (blaue und grüne Linie) gleich und entspricht der Konzentration, die sich bei einer Dauerinfusion von 60 mg/d ergibt (rote Linie). Es folgt daraus, dass die AUC (area under the curve) – ein Mass für die insgesamt verabreichte und bioverfügbare Dosis – bei allen 3 Dosierungsschemata ebenfalls dieselbe ist.

Bei oraler Verabreichung ist der Zeitpunkt t_{\max} von der für jeden Arzneistoff spezifischen Absorptionsgeschwindigkeit abhängig (s. Abb. 2). t_{\max} kann darüber hinaus massgeblich von der Formulierung des Medikamentes abhängig sein. Dies muss in der Praxis insbesondere bei Retard-Präparaten berücksichtigt werden. Nach intravenöser Bolus-Verabreichung muss bis zur Blutentnahme für die Bestimmung der maximalen Konzentration (c_{\max}) bei t_{\max} die initiale Verteilungsphase abgewartet werden (s. Abb. 2). Sie beträgt bei den meisten Arzneistoffen 1–2 h, bei Digitalis-Glykosiden 6–8 h.

Bei Beginn einer Therapie, wenn noch kein steady-state herrscht, sind je nach Arzneistoff – auch bei Medikamenten mit langen HWZ – allfällige spezifische Aufsättigungs- bzw. Dosiseinstellungsprotokolle zu berücksichtigen (z. B. Phendose für die Dosiseinstellung einer Phenytoin-Therapie).



© R. Herklotz

Abbildung 2: Konzentrationsverlauf nach intravenöser Injektion und nach oraler Verabreichung des selben Arzneistoffes. Bei der halblogarithmischen Darstellung lassen sich bei der intravenösen Gabe (rote Linie) deutlich zwei Prozesse unterscheiden. Der anfänglich raschere Abfall der Konzentration (alpha-Phase) ist durch die Verteilung in die Gewebe bedingt, die sich anschließende langsamere Konzentrationsabnahme (beta-Phase) durch die Elimination. Für die Blutentnahme zur Bestimmung von c_{max} bei t_{max} muss die rasche alpha-Phase beendet sein. Nach oraler Verabreichung (blaue Linie) kommt die Verteilungsphase nicht zum Ausdruck, da diese mit der Absorptionsphase des Arzneistoffes verschmilzt. Der Zeitpunkt t_{max} hängt somit hauptsächlich von der Absorptionsgeschwindigkeit ab.

Dosierung bei Leberinsuffizienz

Dosisanpassung:

- Präparate mit hoher Extraktion (= geringer Bioverfügbarkeit) meiden (s. unten).
- Anders als bei Niereninsuffizienz muss bereits die erste Dosis angepasst werden.
- Mit tiefer Dosierung beginnen und langsam nach oben titrieren.
- Bei parenteraler Applikation hat eine Leberinsuffizienz praktisch keine Konsequenzen.

Arzneistoffe mit hoher Extraktion:

- Betablocker: Labetalol, Metoprolol, Propranolol
- Kalziumantagonisten: Diltiazem, Felodipin, Isradipin, Nicardipin, Nifedipin, Nimodipin, Nitrendipin, Verapamil
- Psychopharmaka: Desipramin, Doxepin, Imipramin, Sulpirid
- Sedativa/Hypnotika: Clomethiazol, Midazolam, Triazolam, Zaleplon, usw.
- Opiate/Antagonisten: Morphin, Naltrexon, Pentazocin
- Andere: Bromocriptin, Propafenon, Domperidon
- Diverse Diuretika

Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

Durch Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion kann die Kumulation eines Arzneistoffes und damit das Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen reduziert werden. Besonders wichtig ist eine Dosisanpassung, sofern die zwei folgenden Bedingungen vorliegen:

- Kreatinin-Clearance des Patienten $< 50\text{ml/min}$
- Q_0 -Wert des Arzneimittels (Fraktion, welche unabhängig von der Nierenfunktion ausgeschieden wird) < 0.5

Die Berechnung der individuellen Dosierung erfolgt am besten nach Dettli. Arzneimittelgruppen, die häufig aus Arzneistoffen mit Q_0 -Werten < 0.5 bestehen:

- Aminoglykosid-Antibiotika, Glycopeptid-Antibiotika, Cephalosporin-Antibiotika, Carbapenem-Antibiotika, Chinolon-Antibiotika (u. a. Levofloxacin, Ofloxacin, Lomefloxacin), Penicillin-Antibiotika (u. a. Benzylpenicillin, Flucloxacillin, Piperacillin-Tazobactam, Amoxicillin) und vereinzelt Antiinfektiva anderer Stoffklassen wie Spectinomycin, Trimethoprim, Sulfadiazin, Aztreonam, Thiamphenicol, Fosfomycin, Colistin, Ethambutol



- Antimykotika (u. a. Flucytosin, Fluconazol)
- Nukleosid-Analog-Virostatika (u. a. Aciclovir, Cidofovir, Fanciclovir, Ganciclovir, Valaciclovir)
- H2-Rezeptorenblocker-Antazida (u. a. Ranitidin, Cimetidin)
- Clofibrat-Derivat-Antilipämika (u. a. Bezafibrat, Fenofibrat)
- ACE-Hemmer
- Schleifendiuretika (u. a. Furosemid, Bumetanid)
- zentral wirksame Antihypertensiva (u. a. Clonidin, Moxonidin)
- Cholinesterasehemmer (u.a. Neostigmin, Pyridostigmin)
- iodhaltige Röntgenkontrastmittel

Einzelstoffe, von denen der Q_0 -Wert verfügbar und < 0.5 ist:

- Methotrexat, Raltitrexed (Antimetabolit-Zytostatika)
- Sulpirid, Tiaprid (Benzamid-Derivate)
- Gabapentin, Vigabatrin (Antiepileptika)
- Atenolol, Sotalol (beta-Rezeptorenblocker)

Intoxikationen

Bei Patienten mit Intoxikationen (Medikamente, Pflanzen, Chemikalien) ist es meist wichtig, neben der symptomatischen Behandlung des Patienten die Identität der Noxe zu kennen; sei es, um eine spezifische Therapie einzuleiten oder den Verlauf der Ausscheidung des Giftes abschätzen zu können. Für therapeutische Empfehlungen ist das Toxikologische Informationszentrum Schweiz zuständig (**Tel. 145 oder 044 251 51 51**).

In unserem Labor führen wir Screeninguntersuchungen auf Medikamentengruppen in Serum, Plasma und Urin durch. Einzelne Wirkstoffe können wir spezifisch quantitativ nachweisen. Alle notfallmässigen toxikologischen Untersuchungen müssen beim Laborleiter der Klinischen Chemie oder über die diensthabende BMA angemeldet werden. Soll in einer toxikologischen Untersuchung eine unbekannte Substanz aufgefunden werden, müssen unbedingt eine Verdachtsdiagnose oder die entsprechenden Symptome angegeben werden, da nur damit eine erfolgreiche Suche möglich wird.

Parameterspektrum für toxikologische Abklärungen

Einige Parameter können nicht notfallmässig durchgeführt werden! Weitere Parameter können angefragt werden.

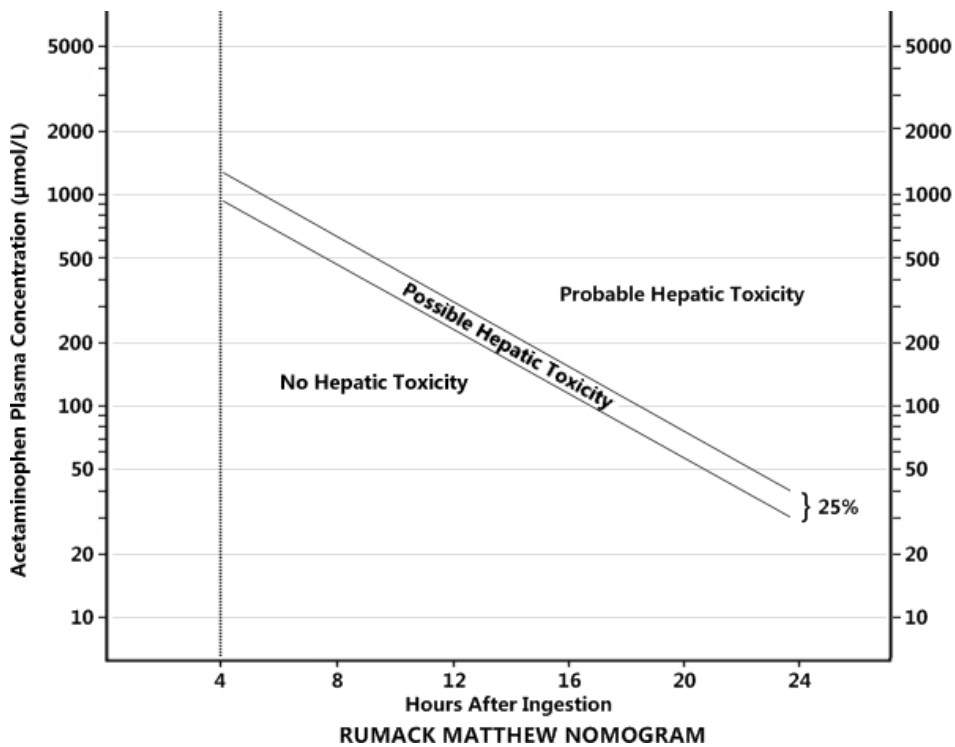
Gruppe	Name	Material	Art
Hypnotika	Benzodiazepine	Plasma Urin	Screening
Sedativa	Barbiturate	Plasma Urin	Screening
Antidepressiva	Trizykl. Antidepressiva Lithium	Urin Serum	Screening quantitativ
Analgetika Antipyretika	Paracetamol Salicylat	Serum	quantitativ
Antikonvulsiva	Carbamazepin Oxcarbazepin (Metabolit) Lacosamid Lamotrigin Levetiracetam Pregabalin Sultiam Topiramate Phenytoin Primidon Ethosuximid Phenobarbital Valproinsäure Zonisamid	Serum	quantitativ
Antiasthmatica	Theophyllin	Serum	quantitativ
Drugs of Abuse	Amphetamin Cannabis Cocain LSD Methadon Opiate	Urin	Screening/quant. Screening/quant. Screening/quant. Screening/quant. Screening Screening
Alkohol	Ethanol Ethylglucuronid CDT	Plasma Urin Serum	quantitativ
Knollenblätterpilz	Amanitin	Urin	quantitativ

(Amanita phalloides)

Toxische Metalle	Aluminium	Serum	quantitativ
	Arsen	Urin/Vollblut*	quantitativ
	Blei	Vollblut*	quantitativ
	Cadmium	Vollblut*	quantitativ
	Quecksilber	Urin	quantitativ

*dunkelbraunes Vacutainer-Röhrchen

Nomogramm für die Beurteilung Paracetamol-Intoxikationen



Grafik adaptiert aus folgenden Quellen:

Rumack BH. Acetaminophen Hepatotoxicity: The First 35 Years. *Clinical Toxicology* 2002; 40(1):3–20

Rumack BH, Matthew M. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 1975; 55(6):871–876