

Therapeutische und Toxische Bereiche – Zur Transversalbeurteilung in der Labordiagnostik – Teil 2

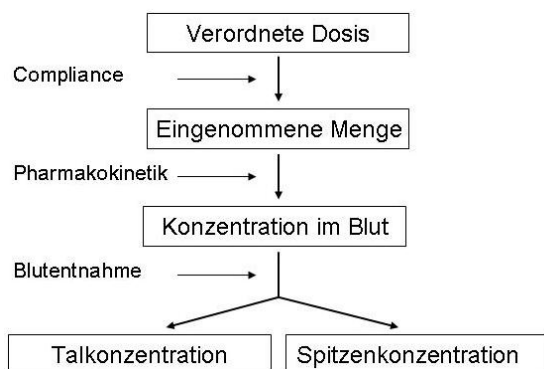
Torsten Arndt* und Karsten Stemmerich

Bioscientia Institut für Medizinische Diagnostik GmbH, Konrad-Adenauer-Straße 17,
D-55218 Ingelheim; torsten.arndt@bioscientia.de

1. Einleitung

Die im vorhergehenden Beitrag [1] vorgestellten Referenzintervalle werden fächerübergreifend bei labormedizinischen Untersuchungen eingesetzt. Sie werden indikationsbezogen ergänzt durch spezielle Transversalbezugssysteme, z. B. solche zur medizinisch-toxikologischen Beurteilung einer Xenobiotikum-Konzentration in Blut.

Es handelt sich hierbei vor allem um die therapeutischen, toxischen und komatös-letalen Konzentrationen aus dem Therapeutischen Drug Monitoring bzw. der Klinischen und Forensischen Toxikologie¹. Ihnen fehlt nach unserer Kenntnis jeweils ein klar definiertes mathematisch-statistisches Modell, ebenso wie ein die 3 Kategorien integrierendes theoretisches Fundament.



Dies kann zu Fehlinterpretationen führen, z. B. wenn eine Steady-State-Konzentration (Blutentnahme unmittelbar vor der nächsten Gabe) mit einem therapeutischen Bereich für eine Peak-Konzentration (Blutentnahme 1 oder 2 Stunden nach Gabe) in Bezug gesetzt wird. In diesem Fall kann ein Messwert unterhalb des therapeutischen Bereichs zu einer Dosissteigerung mit der Folge einer Intoxikation führen.

Abb. 1. Einflussfaktoren auf die Konzentration eines Pharmakons im Blut. Schema aus [2] modifiziert.

Tatsächlich hängt die gemessene Konzentration eines Xenobiotikums von vielen Faktoren ab, wie z. B. der individuellen Konstitution des Patienten, d. h. der genetischen Enzymausstattung und dem aktuellen Gesundheitszustand, aber auch von präanalytischen Faktoren wie Blutentnahmezeitpunkt und Probenlagerung (Abb. 1).

2. Therapeutischer Bereich

Das Therapeutische Drug Monitoring (TDM), das heißt die Kontrolle der Blut-, Plasma- oder Serumkonzentration eines Pharmakons und/oder ausgewählter pharmakologisch wirksamer Metabolite, dient der Steuerung einer medikamentösen Behandlung. Der Therapeutische Bereich ist das wichtigste Transversalbezugssystem im TDM. Voraussetzungen für ein effizientes TDM sind ein enger Zusammenhang zwischen Wirkstoffkonzentration und Wirkung sowie die Verfügbarkeit eines validen analytischen Verfahrens zur Wirkstoffbestimmung [2,3].

¹Fachspezifische Bezugssysteme z. B. aus der Arbeits- und Umweltmedizin bleiben hier unberücksichtigt.

Indikationen für das Therapeutische Drug Monitoring sind einerseits vom Pharmakon und seiner Anwendung und andererseits vom Patienten abhängig (Tab. 1).

Tab. 1. Indikationen für das Therapeutische Drug Monitoring nach Angaben in [3].

Abhängig vom Pharmakon	Abhängig vom Individuum
kleine therapeutische Breite	mangelnder Therapieerfolg
signifikante Toxizität	- Compliance? Resorption? Pharmakokinetik: Poor Metabolizer? Ultra Fast Metabolizer?
steile Dosis-Wirkungs-Kurve	Magen-/Darm-, Leber- und Nierenerkrankungen
nicht-lineare Dosis-Wirkungs-Kurve	- Resorption? Metabolismus? Proteinbindung? Ausscheidung?
First-Pass-Effekt	fieberhafte Infekte
genetisch determinierte Pharmakokinetik	Komedikation
Einsatz bei lebensbedrohlichen Erkrankungen	- Verstärkung? Abschwächung?
Langzeitbehandlung	Nebenwirkungen ohne Therapiealternative
häufige Anwendung	
unklarer klinischer Endpunkt der Therapie	

2.1. Proteinbindung des Pharmakons

Therapeutische Bereiche beziehen sich, wenn nicht anders angegeben, auf die Gesamtkonzentration des Analyten im Blut, d. h. auf die Summe aus proteingebundener und freier (nicht proteingebundener) Fraktion. Pharmakologisch wirksam ist jedoch gewöhnlich nur das ungebundene (freie) Pharmakon bzw. der ungebundene pharmakologisch wirksame Metabolit [3]. Ein wichtiges Bindungsprotein ist das in der Leber synthetisierte Albumin. Es ist aus quantitativer Sicht das wichtigste Plasmaprotein, das etwa 60% der Gesamtproteinkonzentration ausmacht [4].

Verminderte Albuminkonzentrationen können deshalb zu einer verminderten Proteinbindung und damit zu einer erhöhten freien, d. h. pharmakologisch wirksamen, Fraktion des Pharmakons führen. Die Ursachen hierfür sind vielfältig. Sie umfassen u. a. Erkrankungen der Leber mit eingeschränkter Proteinsynthese und Nierenerkrankungen mit massivem Proteinverlust, aber auch Infusionstherapien, akute und chronische Entzündungen, Verbrennungen und große Blutverluste. Eine ausführliche Zusammenstellung findet sich in [4].

Bei der Bestimmung der Summenkonzentration aus gebundener und freier Pharmakonkonzentration werden sog. Dysproteinämien und die dadurch mglw. bedingten toxischen freien Pharmakonkonzentrationen übersehen. Man ist deshalb zunehmend bestrebt, die freien Wirkstoffkonzentrationen zu erfassen. Diese müssen dann mit einem therapeutischen Bereich für freie Wirkstoffkonzentrationen in Bezug gesetzt werden.

2.2. Blutentnahmezeitpunkt

Therapeutische Bereiche beziehen sich gewöhnlich auf das Fließgleichgewicht (sog. Steady State Konzentration). Dies heißt, die Blutentnahme erfolgt nach konstanter Therapie über mindestens 4 bis 5 Halbwertszeiten unmittelbar *vor* der nächsten Dosis und damit zum Zeitpunkt der niedrigsten Wirkstoffkonzentration, der sog. Talkonzentration oder Trough-Konzentration [3]. Diese Vorgehensweise hat sich etabliert, weil die Zeit-Konzentrations-Kurve zu diesem Zeitpunkt flach ist und Zeitverschiebungen in der Blutentnahme um wenige Stunden nicht zu klinisch signifikant differierenden Messergebnissen führen [3] (Abb. 2).

Bei Pharmaka mit kurzer Halbwertszeit oder bei Verdacht auf eine abnorme Pharmakokinetik können Blutentnahmen *nach* der Gabe hilfreich sein. Die so bestimmten Maximalkonzentrationen (Peak Konzentration) können im therapeutischen, im toxischen oder zwischen beiden Bereichen liegen (Beispiele in [5]). Die Zeit-Konzentrations-Kurve zeigt an diesem Punkt einen steilen Verlauf (Abb. 2). Der Blutentnahmezeitpunkt ist deshalb genau einzuhalten.

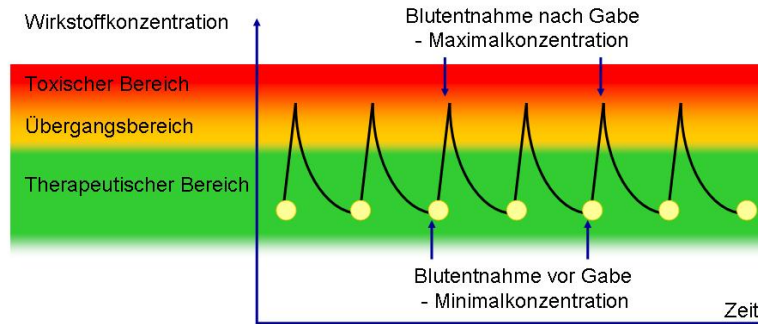


Abb. 2. Einfluss des Blutentnahmezeitpunktes auf die gemessene Wirkstoffkonzentration im Fließgleichgewicht (Steady State) nach wiederholter oraler Medikamenteneinnahme. Konzentrationen im oberen therapeutischen Bereich können schon toxische Wirkungen auslösen und als toxisch eingestufte Konzentrationen können bei substanzgewöhnten Patienten ohne toxische Wirkungen bleiben. Grafik aus [2] modifiziert.

Maximalkonzentrationen werden oft 1 bis 2 Stunden nach oraler Gabe erreicht. Das Therapeutische Drug Monitoring zu diesen Zeitpunkten wird auch als C1- oder C2-Monitoring bezeichnet [6]. Das TDM anhand von Maximalkonzentrationen soll bei Medikamenten mit reproduzierbarer Absorptionskinetik besser mit der Gesamtdosisexposition (Area Under the Time Curve) korrelieren und könnte deshalb die summarische Toxizität einer Pharmakotherapie besser reflektieren als ein TDM anhand von Talkonzentrationen [3].

2.3. „Unplausible“ Analysenergebnisse

Mitunter entsprechen die gemessenen Pharmakonkonzentrationen nicht dem „erwarteten“ Wert. Eine wichtige Ursache kann die Adsorption der Analyte am Gel bei der Verwendung von Blutröhrchen mit Gelseparatoren sein [7,8]. Blutentnahmen zum Drug Monitoring sollten deshalb bevorzugt mit gelfreien Blutröhrchen erfolgen. Darüber hinaus gehende Ursachen fasst Tabelle 2 zusammen.

Tab. 2. Ursachen für „unplausible“ Pharmakonkonzentrationen. Aus [3] modifiziert und erweitert.

In Vitro	In Vivo
Mangelnde Compliance des Patienten	Malabsorption
Fehlerhafte Dosierung	Reduzierte Bioverfügbarkeit
Falscher therapeutischer Bereich bzgl.	Abnormale Proteinbindung
- Geschlecht, Alter, Diagnose	Erkrankungen (s. Text)
- Dosierung, Dosierungsschema, Darreichungsart	Arzneimittelinteraktionen
- Blutentnahmezeitpunkt in Bezug zur Gabe	Genetische CYP-Enzymausstattung

2.4. Definitionen zum Therapeutischen Bereich

Die Definition des therapeutischen Bereichs variiert zwischen den einzelnen Quellen. Die nachfolgende Auswahl konzentriert sich auf die in der Toxikologie zumeist verwendeten Sammlungen therapeutischer und toxischer Bereiche.

Nach Külpmann [6] ist der therapeutische Bereich der „*Bereich der Plasmakonzentration eines Pharmakons, bei dem ein therapeutischer Effekt bei der Mehrzahl der Patienten beobachtet wird*“ .

The International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT) definiert [5]: „*Therapeutic levels are the steady state concentrations that need to be reached for the drug to exert a significant clinical benefit without causing unacceptable side effects*“ .

Schulz et al. verwenden folgende Definition [9]: „*Therapeutic: blood-plasma concentrations (in general, trough at steady state) observed following therapeutically effective doses [with] no or only minimal side effects*“ .

Unterdosierungen und dadurch bedingte mangelnde oder fehlende therapeutische Effekte berücksichtigt die Definition von der Arbeitsgruppe für Psychoneuropharmakologie (AGNP) [10]: „*Therapeutic reference ranges...[define]...ranges of medication concentrations which specify a lower limit below which a drug induced therapeutic response is relatively unlikely to occur and an upper limit above which tolerability decreases or above which it is relatively unlikely that therapeutic improvement may be still enhanced*“ .

Aus toxikologischer Sicht ist diese Definition besonders interessant. Sie berücksichtigt explizit, dass Unterdosierungen zu ausbleibenden therapeutischen Effekten führen können. Damit wird der Fokus nicht allein auf die Überdosierung, sondern auch auf die z. B. aus verkehrsmmedizinischer Sicht ebenso bedeutsame Unterdosierung eines Pharmakons gelenkt.

3. Toxischer Bereich

Die Aussagekraft des toxischen Bereichs ist im Vergleich zu jener des therapeutischen Bereichs zusätzlich eingeschränkt, weil er interindividuell aufgrund des Gesundheitszustandes des Patienten, seiner genetischen Prädisposition, einer möglichen Gewöhnung und zum Beispiel durch Komedikation erheblich variieren kann und experimentell kaum zugänglich ist. Zudem können therapeutische Maximalkonzentrationen im toxischen Bereich liegen, der toxische mit dem therapeutischen Bereich überlappen oder zwischen therapeutischem und toxischen Bereich ein Übergangsbereich vorliegen. Beispiele hierzu finden sich in [5,9].

Ausgeprägte interindividuelle Abweichungen in der toxischen Wirkung vergleichbarer Wirkstoffkonzentrationen erschweren die Interpretation von Messergebnissen oberhalb des therapeutischen und damit potenziell im toxischen Bereich. Im Extremfall können als toxisch oder komatös-letal geltende Konzentrationen für einen wirkstoffgewöhnten Patienten ohne toxische Wirkung bleiben.

Definitionen geben [5] mit „*Toxic levels are serum concentrations above which unacceptable, concentration dependent, side- or toxic effects might appear*“ und [9] mit „*Toxic: blood-plasma concentrations which produce toxicity/clinically relevant side effects/ symptoms*“ .

Da sich einige Xenobiotika in den Erythrozyten anreichern, z. B. die Immunsuppressiva Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus und Tacrolimus [11] oder das toxische Schwermetall Blei [12], wäre in diesen Fällen eine Erweiterung auf die Matrix EDTA-Blut wünschenswert.

4. Komatös-letale Konzentrationen

Aus naheliegenden Gründen ist es nicht möglich, komatös-letale Konzentrationen für Xenobiotika zu ermitteln. Nicht selten beruhen entsprechende Angaben auf wenigen oder sogar

einzelnen Kasuistiken (Beispiele in [5,9,13]). Die statistische Basis ist dadurch schwach und die oben für den therapeutischen und toxischen Bereich gemachten Einschränkungen haben hier eine zusätzliche Bedeutung. Nach Schulz et al. [9] sind komatös-letale Konzentrationen: „*Blood-plasma (comatose) concentrations and whole blood (fatal) concentrations reported to have caused coma and death, respectively. Whether published data for deaths refer to levels measured ante-mortem or post-mortem (femoral or heart blood) is, however, often unknown*“.

5. Alarmgrenze (Alert level)

Alarmgrenzen sind im Idealfall Konsensuswerte, bei deren Erreichen oder Überschreiten unmittelbar die behandelnden Ärzte zu informieren sind. Die Arbeitsgruppe für Psychoneuropharmakologie gibt folgende Definition: „...*drug concentrations above the recommended reference range that causes the laboratory to feed-back immediately to the prescribing physician. The alert levels are based on reports of intolerance or intoxications and plasma concentration measurements. In most cases, however, it was arbitrarily defined as a plasma concentration that is 2-fold higher than the upper limit of the therapeutic reference range*“ in [10].

6. Zusammenfassung und Ausblick

Der therapeutische Bereich ist zumeist ein Erfahrungswert, hat eher eine orientierende als eine die Kategorien „therapeutisch“ und „toxisch“ eindeutig trennende Funktion, kann interindividuell aber auch intraindividuell schwanken und ist im engeren Sinn für den einzelnen Patienten nur gültig, wenn

- dieser mit der untersuchten Referenzpopulation vergleichbar ist (z. B. Geschlecht, Alter, Diagnose und CYP-Enzymausstattung),
- dessen Medikation (Dosierung, Dosierungsschema und Darreichungsform) jener bei der Ermittlung des therapeutischen Bereiches entspricht,
- der Blutentnahmezeitpunkt jenem bei der Ermittlung des therapeutischen Bereiches entspricht.

Im Rahmen klinischer Studien zur Medikamentenzulassung wird stets die Korrelation zwischen Wirkstoffkonzentration und therapeutischer Effizienz bzw. Häufigkeit und Schwere unerwünschter Arzneimittelwirkungen untersucht [2]. Hieraus sollten sich auch therapeutische Bereiche für die jeweilige Indikation ableiten lassen. Diese „präparatspezifischen“ therapeutischen Bereiche hätten noch immer eine orientierende Funktion. Sie könnten aber mglw. die Aussagekraft des TDM im individuellen Fall erhöhen. Es wäre lohnens- und wünschenswert, dies in entsprechenden Studien zu überprüfen.

7. Literatur

- [1] Arndt T. Normalwerte und Referenzintervalle – Zur Transversalbeurteilung in der Labordiagnostik. Toxichem Krimtech 2016;40:29-34.
- [2] Steimer W. Therapeutic Drug Monitoring. In: Guder WG, Nolte J (Hrsg.). Das Laborbuch für Klinik und Praxis. Urban & Fischer, München, 2005,467-480.
- [3] Oellerich M, Külpmann WR. Klinisch-chemische Bestimmung von Pharmaka („Drug Monitoring“) In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg.). Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. 3. Aufl., Schattauer, Heidelberg, 1995, 1353-1388.
- [4] Gressner AM, Gressner O. Albumin. In: Gressner AM, Arndt T (Hrsg.). Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. 2. Aufl., Springer, 2013.
- [5] TIAFT reference blood list of therapeutic and toxic substances. September 2004.

- [6] Külpmann WR. Therapeutischer Bereich und Therapeutisches Drug Monitoring. In: Gressner AM, Arndt T (Hrsg.). Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. 2. Aufl., Springer, Heidelberg, 2013.
- [7] Dasgupta A, Dean R, Saldana S, Kinnaman G, McLawhon RW. Absorption of therapeutic drugs by barrier gels in serum separator blood collection tubes. Volume- and time-dependent reduction in total and free drug concentrations. *Am J Clin Pathol* 1994;101:456-461.
- [8] Karppi J, Akerman KK, Parviainen M. Suitability of collection tubes with separator gels for collecting and storing blood samples for therapeutic drug monitoring (TDM). *Clin Chem Lab Med* 2000;38:313-320.
- [9] Schulz M, Iwersen-Bergmann S, Andresen H, Schmoldt A. Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics. *Critical Care* 2012;16:R136,1-145.
- [10] Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011;44:195-235.
- [11] Külpmann WR. Ciclosporin / Everolimus / Sirolimus / Tacrolimus. In: Gressner AM, Arndt T (Hrsg.). Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. 2. Aufl., Springer, Heidelberg, 2013.
- [12] Meißner D, Klemm M, Zogbaum M. Problematik, Klinik und Beispiele der Spurenelementvergiftung – Blei. *Toxichem Krimtech* 2011;78:453-464.
- [13] Baselt RRC. Disposition of toxic drugs and chemical in man. 10th ed., Biomedical Publications, Seal Beach, California, 2014.