

# Laboranalysen – Beitrag zur Konsistenzprüfung im Rahmen von Begutachtungen

Stephan Krähenbühl

Klinische Pharmakologie & Toxikologie

Universitätsspital Basel

[kraehenbuehl@uhbs.ch](mailto:kraehenbuehl@uhbs.ch)

# Von der Applikation zur Wirkung

**Pharmazeutische Phase**

Applikation

Freisetzung

**Pharmakokinetische Phase**

Resorption

Metabolismus

Speicherung

Verteilung

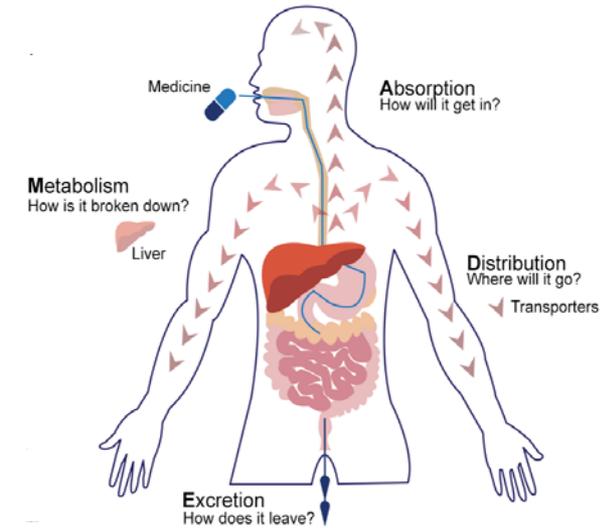
Ausscheidung

**Pharmakodynamische Phase**

Pharmakologischer Effekt

(Erwünschte) Therapeutische Wirkung

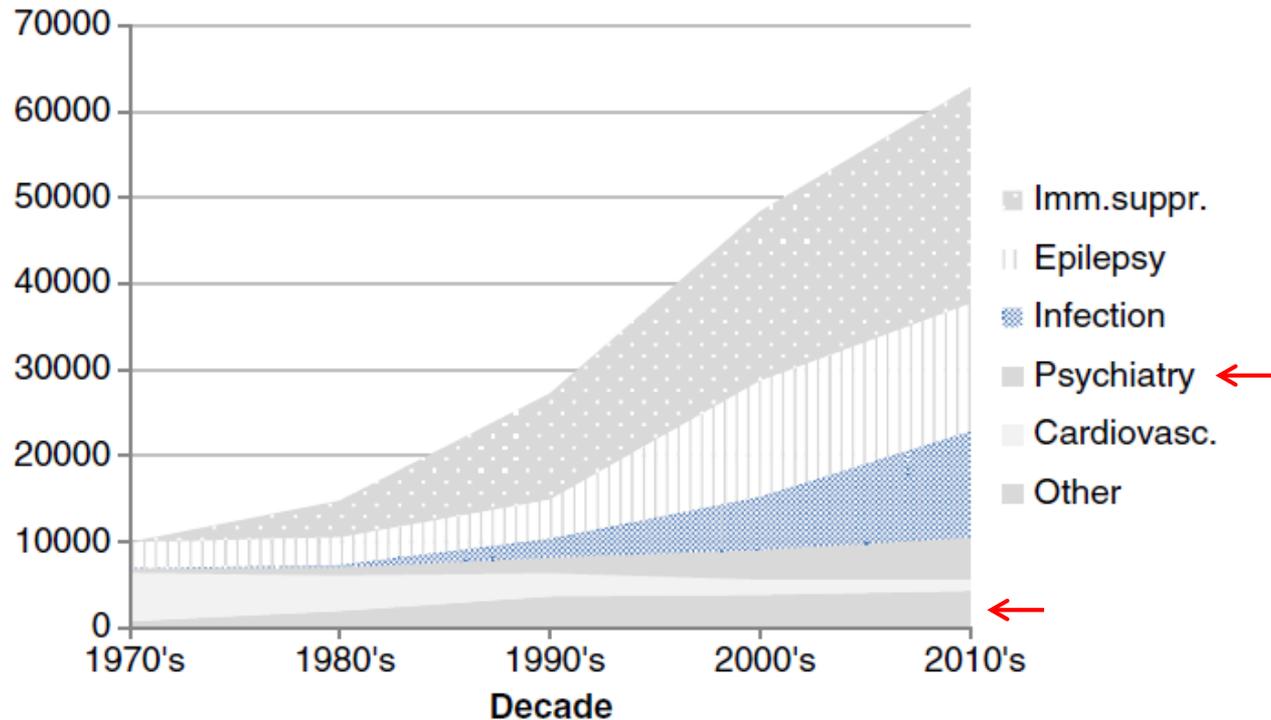
Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)



# Zunahme des TDM während der letzten Jahre

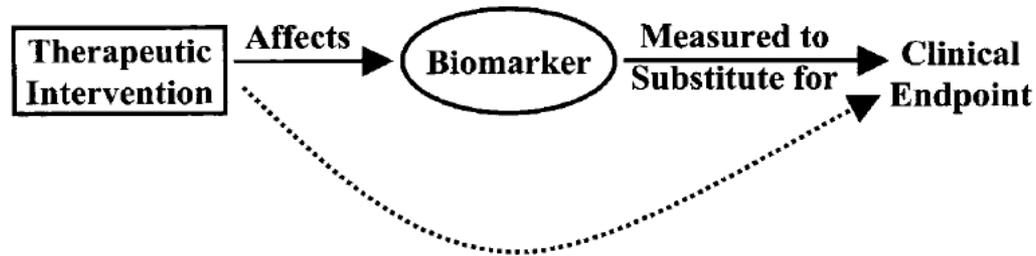
- Entwicklung des TDM am Karolinska Institut in Huddinge (Schweden)
- Wichtigste Substanzklassen: Immunsuppressiva, Antiepileptika und Antiinfektiva

Annual number of TDM analyses

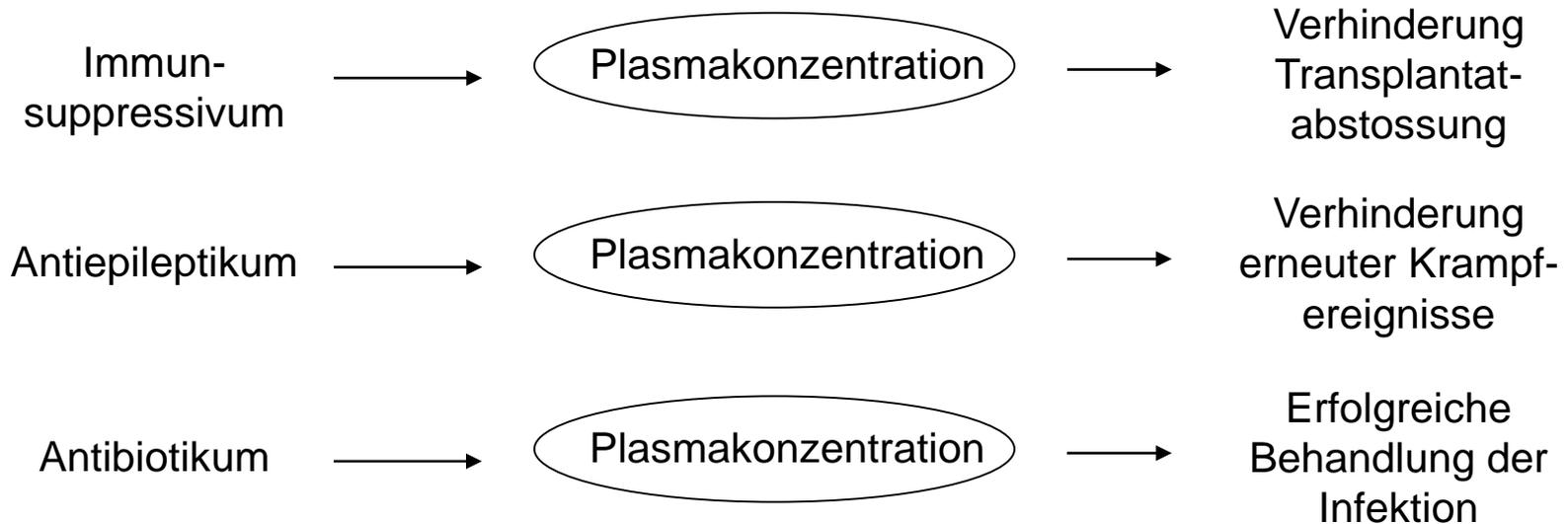


Eur J Clin Pharmacol 2013; 69 (Suppl 1):S25–S32

# Therapiemonitoring mittels TDM



Für Arzneistoffe, bei denen der pharmakologische Effekt nicht einfach gemessen werden kann



Clin Pharmacol Ther 2001;69:89-95

# TDM - Definition

Messung von Arzneistoffkonzentrationen in Körperflüssigkeiten z.B.

- Serum
- Plasma
- Vollblut
- Speichel
- Urin

und

Korrelation und Interpretation im Zusammenhang mit den klinischen Gegebenheiten des Patienten

# TDM – Ziele und Voraussetzungen

## Ziele

- Optimierung des therapeutischen Effektes
- Minimierung der unerwünschten (toxischen) Effekte (Gewährleistung der Therapiesicherheit)
- Detektion von Problemen mit Adherence

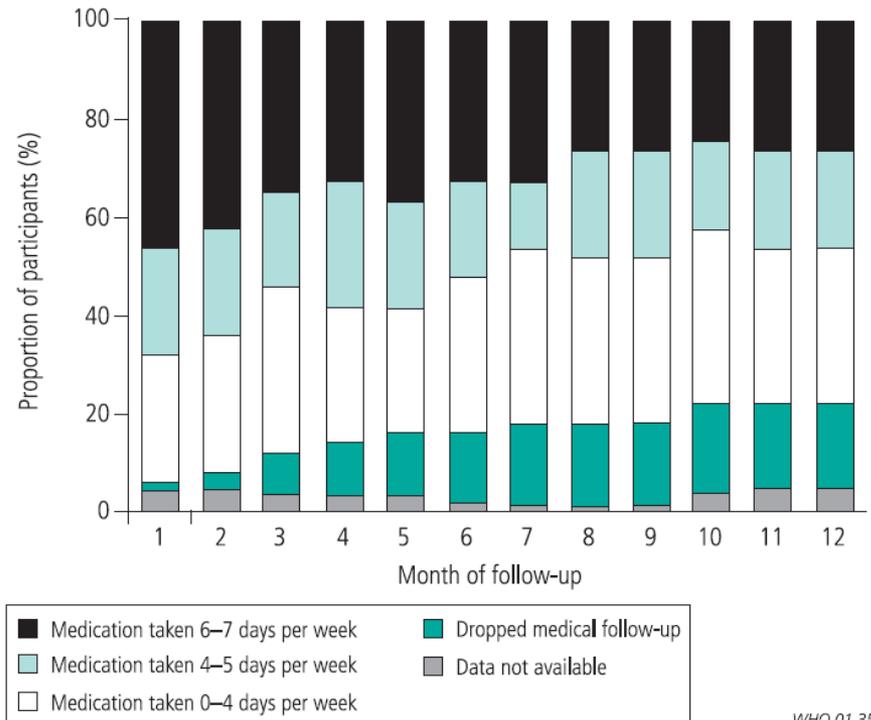
## Voraussetzungen

- Enger therapeutischer Bereich des Wirkstoffes
- Klare Beziehung zwischen Plasmakonzentration mit Wirkung und/oder Toxizität
- Effekt klinisch nicht gut beurteilbar
- Hohe pharmakokinetische Variabilität in der Population
- Keine Toleranzentwicklung (Verschiebung der Dosis-Wirkungskurve)

# TDM - Indikationen

- Ungenügender Therapieerfolg
- Vermutete Toxizität
- Bestimmung der therapeutischen Konzentration
- Berechnung der individuellen Kinetik
- Effekt von Interaktionen
- Adherence-Kontrolle

## Adherence mit antihypertensiver Therapie



WHO 01.353

Bulletin of the World Health Organization  
2002;80:33-39

# Referenzbereich – Therapeutischer Bereich

## Referenzbereich

- Bezieht sich auf Population
- Statistische Beschreibung der Effekte eines Arzneistoffes in einem Kollektiv von Patienten
- Verwendung durch analytisches Labor
- Wert unterhalb Referenzbereich = therapeutischer Effekt unwahrscheinlich
- Wert oberhalb Referenzbereich = Toxizität wahrscheinlich

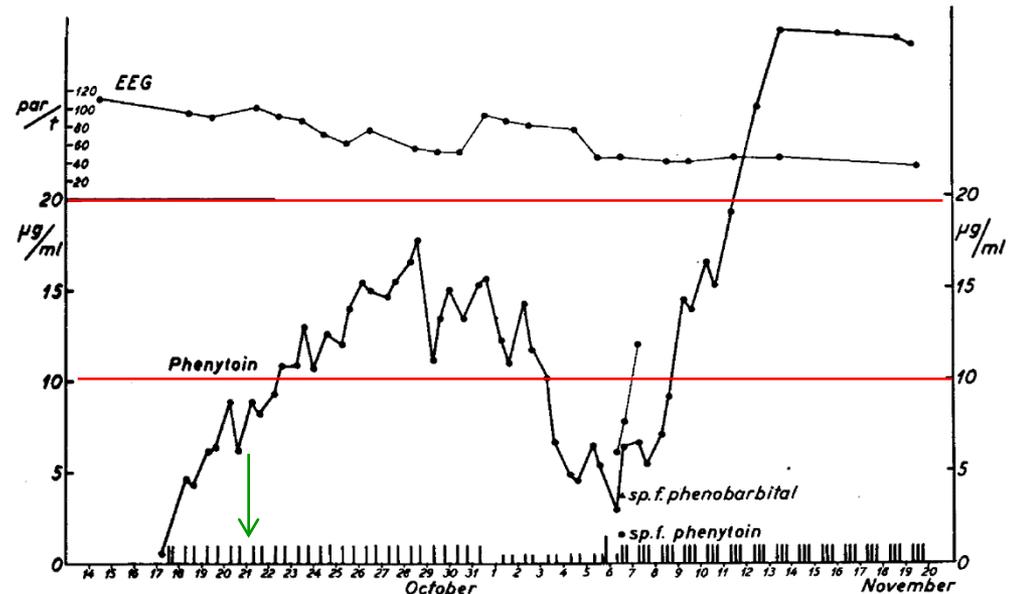
## Therapeutischer Bereich

- Bezieht sich auf Patient → individuell bestimmen
- Konzentrationsbereich mit dem bestmöglichen klinischen Effekt und geringsten UAW bei einem bestimmten Patienten
- Therapeutischer Bereich muss nicht deckungsgleich mit Referenzbereich sein

Epilepsia 2008;49:1239-1276

# Phenytoin – Untergrenze des Referenzbereichs

- 51 Patienten mit  $\geq 1$  Grand-Mal  
Anfall pro Woche mit  
Phenobarbital und/oder Phenytoin  
behandelt
- 6 von 24 Patienten mit Serum-  
Phenytoin  $< 10 \text{ mg/L}$  (25%)  
anfallsfrei
- 21 von 27 Patienten mit Serum-  
Phenytoin  $> 10 \text{ mg/L}$  (75%)  
anfallsfrei
- 10 mg/L als Untergrenze etabliert



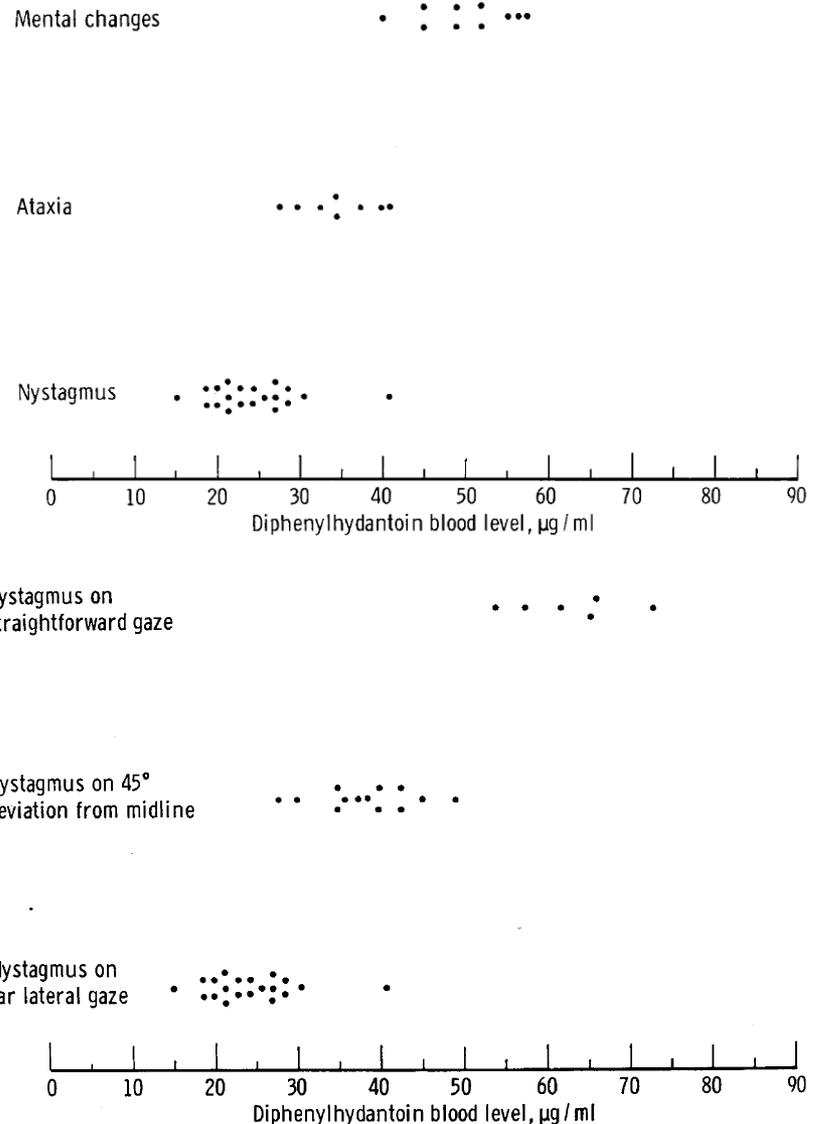
- Letzter Anfall am 21. Oktober
- Dosis Phenytoin: 17.10. – 31.10 400 mg/d,  
1.11. – 6.11. 200 mg/d 7.11. – 20.11. 600  
mg/d
- EEG: Anzahl Spikes pro 20 min

Arch Neurol 1960;50:624-630

# Phenytoin – Obergrenze des Referenzbereichs

- 32 Patienten mit Serumspiegel von Phenytoin 23-89 mg/L und Zeichen von Toxizität
- Nystagmus bei allen Patienten mit einem Serum-Phenytoin >20 mg/L
- Ataxie beginnt ab einem Serum-Phenytoin >30mg/L
- Ataxie bei allen Patienten ab einem Serum-Phenytoin >40 mg/L
- Referenzbereich auf 10 – 20 mg/L festgelegt (40-80 µmol/L)

Arch Neurol 1964;11:642-648

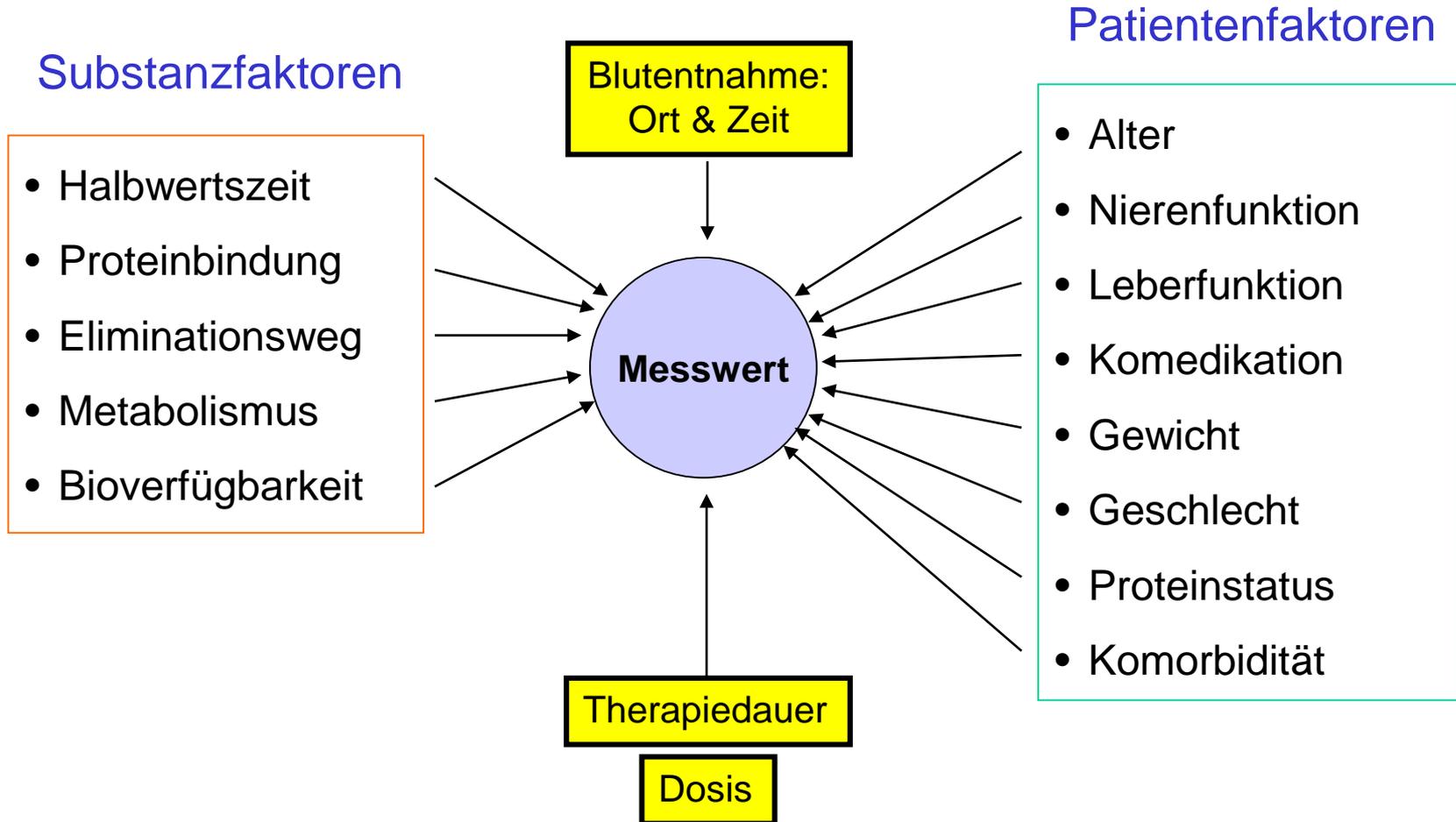


# Folgerungen aus der Definition des Referenzbereichs

## Keine Dosisanpassung ...

1. Nur aufgrund der Serumkonzentration ohne Kenntnis des klinischen Kontext
2. Bei Patienten mit langdauerndem gutem klinischem Effekt bei Konzentration unterhalb Referenzbereich (dies spricht dafür, dass der therapeutische Bereich tiefer liegt als der Referenzbereich)
3. Bei Patienten mit stabiler Therapie ohne klinische Hinweise auf Toxizität bei Konzentrationen oberhalb des Referenzbereiches

# TDM - Interpretation



# TDM - typische Substanzen

- **Antiepileptika**

- Phenytoin
- Valproinsäure
- Carbamazepin
- Phenobarbital / Primidon

- **Kardiaka/Antiarrhythmika**

- Digoxin
- Amiodaron

- **Immunsuppressiva**

- Cyclosporin
- Tacrolimus
- Sirolimus
- Mycophenolat

- **Theophyllin**

- **Antibiotika**

- Vancomycin
- Aminoglycoside
- Daptomycin

- **Antidepressiva**

- SSRI
- SNRI
- TCA

- **Antimykotika**

- Voriconazol
- Posaconazol
- Fluconazol

- **Lithium**

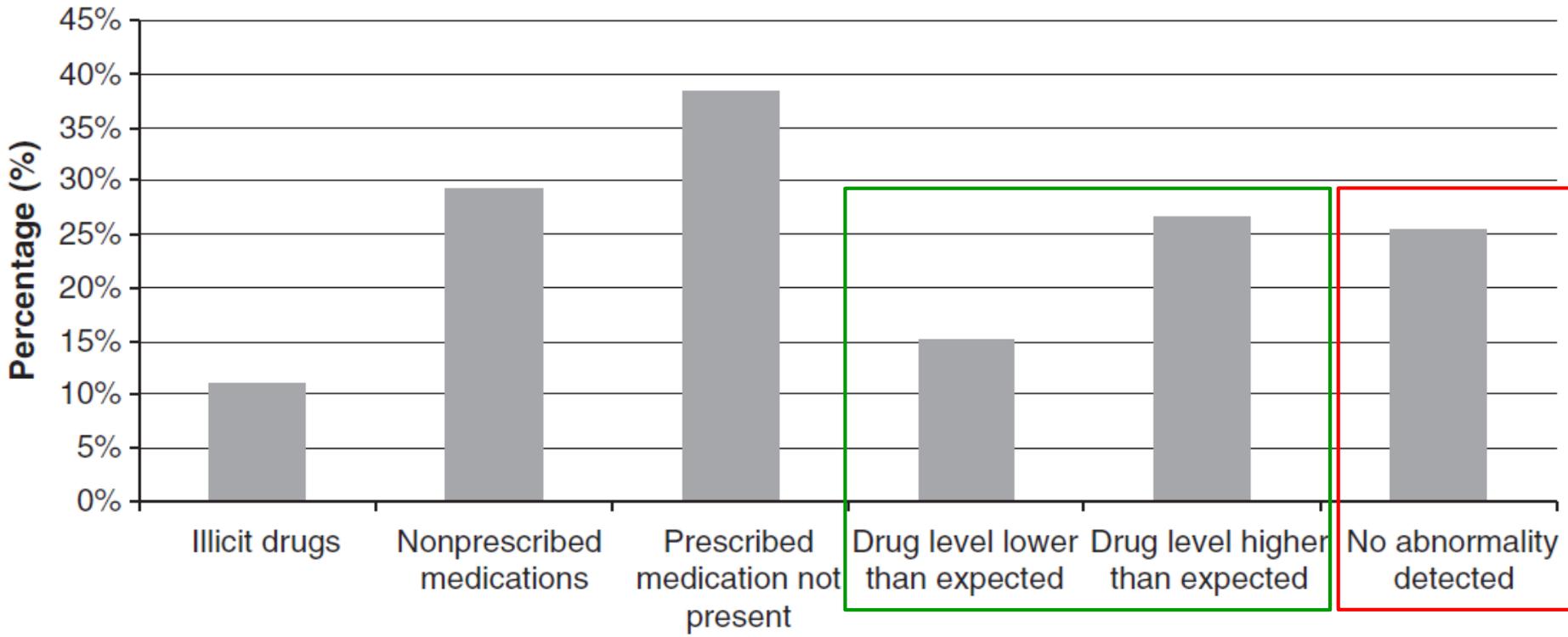
# Resultate von Urinanalysen bei Patienten unter Opiaten

- Retrospektive Auswertung von Urinanalysen bei Patienten mit chronischer Opiatmedikation
- 938'586 Analysen mit zweistufigem Verfahren: Immunologischer Test und GC/MS
- Medical College Thomas Jefferson University, Philadelphia, USA

<i>Demographics</i>	<i>Number (n)</i>	<i>Percent (%)</i>
Total patient samples	938,586	
Gender		
Female	518,212	55.2%
Male	420,208	44.8%
Age		
12–21	8,555	~ 1.0%
21–35	143,942	15.3%
35–50	399,183	42.5%
50–65	306,914	32.7%
65+	78,523	8.4%
No specified age	1,469	~ 0.2%
Primary insurance		
Private insurance	426,284	46.7%
Medicare	224,394	24.6%
Medicaid	78,510	8.6%
Workers' compensation	89,907	9.9%
Other	93,650	10.3%
Unknown payor	25,841	2.8%

Population Health Management 2009;12:185-190

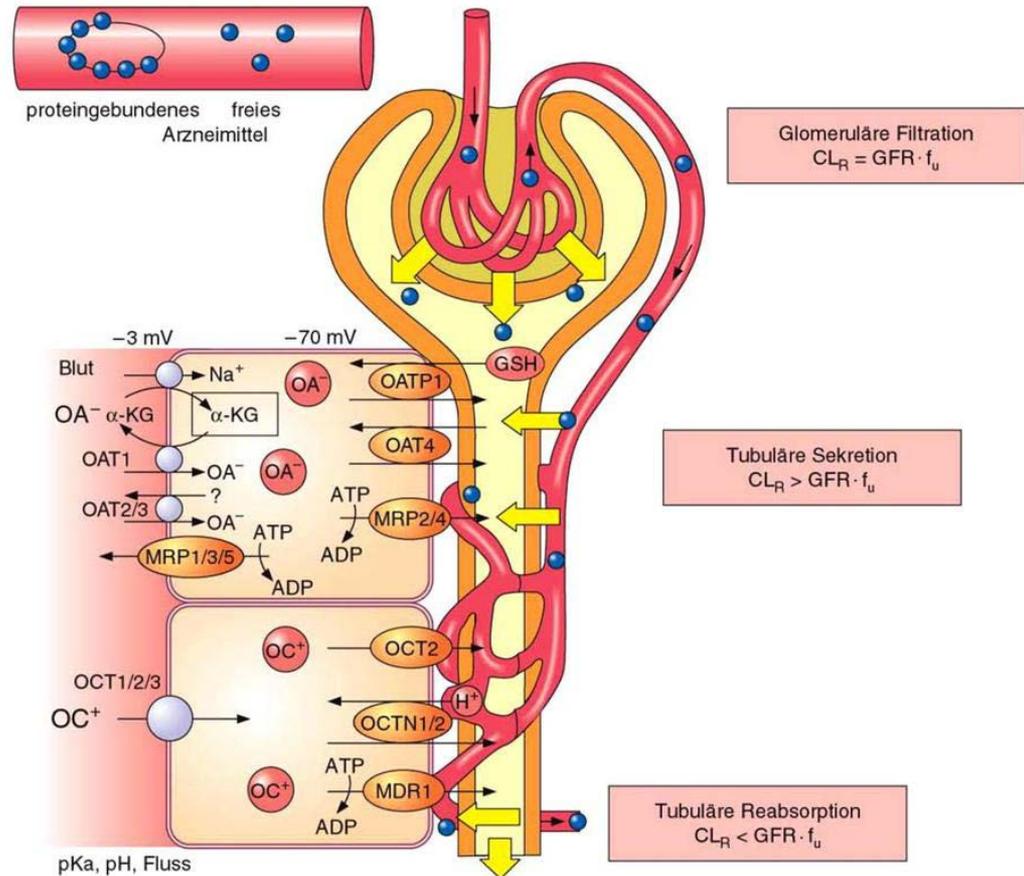
# Resultate von Urinanalysen bei Patienten unter Opiaten



Population Health Management 2009;12:185-190

# Einflussfaktoren für Ausfall der Urintests

- **Cutoff des Tests:** je tiefer desto höher die Sensivität, aber desto tiefer die Spezifität → positive Resultate mittels spezifischer Methode überprüfen
- **Messmethode**
- **Pharmakokinetik:** im Vergleich zum Plasma erhöhte Variabilität wegen zusätzlich Filtration, Sekretion, Rückresorption
- In der Regel viele Metaboliten mit zum Teil sehr unterschiedlicher renaler Elimination



# Charakteristika von immunologischen Urintests

Drug	Screening cut-off concentrations ng/mL urine	Confirmation cut-off concentrations ng/mL (non-regulated)	Confirmation cut-off concentrations ng/mL (federally regulated)	Urine detection time
Opioids				
Morphine	300	50	2,000	3-4 days
Codeine	300	50	2,000; 300	1-3 days
Hydrocodone	300	50	2,000	1-2 days
Oxycodone	100	50	2,000	1-3 days
Methadone	300	100	2,000	2-4 days
Benzodiazepines	200	20-50	NA	Up to 30 days
Cocaine	300	50	150	1-3 days
Marijuana	50	15	15	1-3 days for casual use; up to 30 days for chronic use
Amphetamine	1,000	100	500	2-4 days
Methamphetamine	1,000	100	500	2-4 days
Heroin*	10	10	NA	1-3 days
Phencyclidine	25	10	25	2-7 days for casual use; up to 30 days for chronic use

\*6-MAM, the specific metabolite is detected only for 6 hours.

Pain Physician 2011;14:123-143

# Klinische Pharmakologie von Opiaten

Arzneistoff	Anwendung	BV (%)	Halbwertszeit (h)	Metabolismus	Metaboliten	Bemerkungen
Codein	p.o.	≈10 (als Morphin)	3	CYP2D6, UGT	Morphin Hydrocodon	Wenn Codein:Morphin <6 Morphin aus anderer Quelle
Tramadol	p.o.	65	6-7	CYP2D6, CYP3A4	O-desmethyl- Tramadol Nortramadol	
Buprenorphin	sublingual transdermal	50	5 ≈30	CYP3A4	14-N-Dealkyl- buprenorphin	
Fentanyl	i.m. transdermal		3-4 ≈30	CYP3A4	Norfentanyl	
Hydromorphon	p.o.	30	2-4	CYP3A4, UGT	Dihydromorphine Hydromorphone-3- glucuronid	
Methadon	p.o.	90	15-30	CYP2B6, CYP3A4	N-Desmethyl, EMDP, EDDP	
Morphin	i.m. p.o.	20-30 20-30	2 2	UGT	Morphine-3-glucuronid Morphine-6-glucuronid	
Oxycodon	p.o. p.o. retard	60-90 60-90	2-3 ≈12	CYP3A4, CYP2D6	Oxymorphon Noroxycodon	
Tapentadol	p.o.	30	4	UGT	Glukuronid	
Pethidin	i.m.		3-4	CYP3A4	Norpethidin	

# Interaktionen mit immunologischen Urintests

Drug Cross-Reactants	
Drug	Cross-Reactant
Cannabinoids	NSAIDs, Marinol, Protonix
Opioids	Poppy seeds, chlorpromazine, rifampin, dextromethorphan quinine
Amphetamines	Ephedrine, methylphenidate, trazodone, bupropion, desipramine, amantadine, ranitidine, phenylpropanolamine, Vicks Vapor Spray
PCP	Chlorpromazine, thioridazine, meperidine, dextromethorphan, diphenhydramine, doxylamine
Benzodiazepine	Oxaprozin (Daypro), some herbal agents
ETOH	Asthma inhalers (sometimes)
Methadone	propoxyphene, Seroquel

Gas chromatography should confirm all positives; screening detects a presence or absence, not the concentration. Drug tests are not quantitative.

Pain Physician 2011;14:123-143

# Vergleich immunologischen Urintests mit LC/MS

		Patients Prescribed Morphine, Hydrocodone, Codeine, Hydromorphone group (748)			Patients Prescribed Oxycodone (134)			Patients Prescribed Methadone (46)			Patients with non-prescribed opioids or no prescribed opioids (1000)		
		Reference Test (LC/MS/MS)			Reference Test (LC/MS/MS)			Reference Test (LC/MS/MS)			Reference Test (LC/MS/MS)		
		Positive	Negative	Totals	Positive	Negative	Totals	Positive	Negative	Totals	Positive	Negative	Totals
Index Test (POC)	Positive	594	11	605	92	3	95	44	0	44	37	83	120
	Negative	48	95	143	23	16	39	1	1	2	16	864	880
	Totals	642	106	748	115	19	134	45	1	46	53	947	1000
Test Efficiency (Agreement)		92.1%			80.6%			97.8%			90.1%		
Sensitivity		92.5% (90% - 94%)			80.0% (71% - 87%)			97.8% (88% - 99%)			69.8% (55% - 82%)		
Specificity		89.6% (82% - 95%)			84.2% (60% - 96%)			100 (2% - 100%)			93% (89% - 93%)		

LC/MS/MS=liquid chromatography-tandem mass spectrometry; POC=point of care

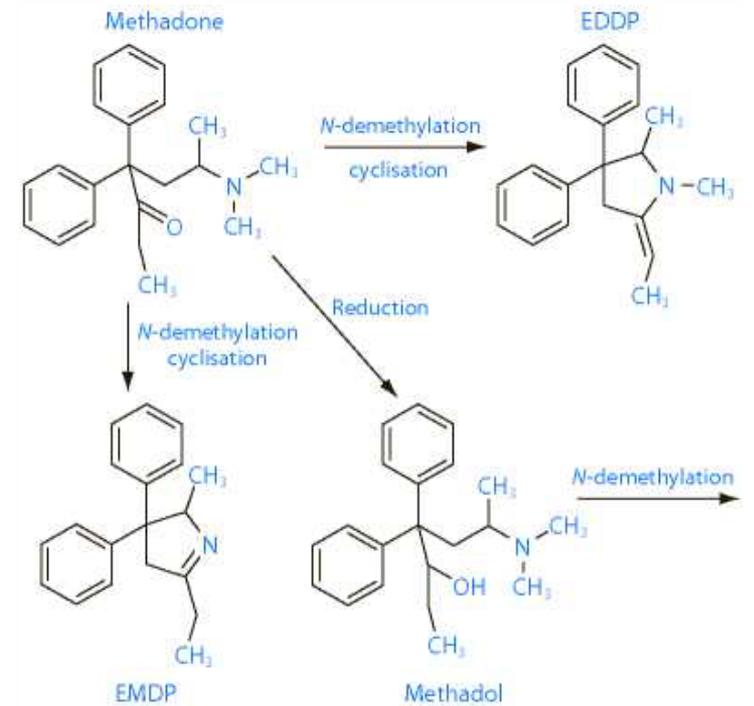
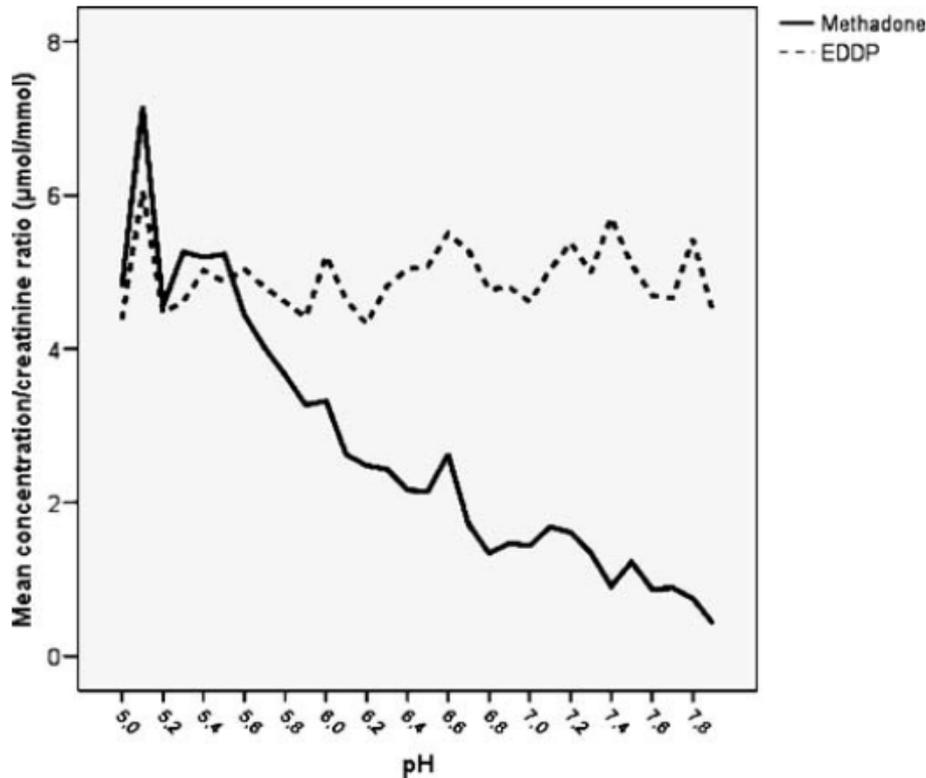
Pain Physician 2011;14:175-187

# Klinische Pharmakologie von Opiaten

Arzneistoff	Anwendung	BV (%)	Halbwertszeit (h)	Metabolismus	Metaboliten	Bemerkungen
Codein	p.o.	≈10 (als Morphin)	3	CYP2D6, UGT	Morphin Hydrocodon	Wenn Codein:Morphin <6 Morphin aus anderer Quelle
Tramadol	p.o.	65	6-7	CYP2D6, CYP3A4	O-desmethyl- Tramadol Nortramadol	
Buprenorphin	sublingual transdermal	50	5 ≈30	CYP3A4	14-N-Dealkyl- buprenorphin	
Fentanyl	i.m. transdermal		3-4 ≈30	CYP3A4	Norfentanyl	
Hydromorphon	p.o.	30	2-4	CYP3A4, UGT	Dihydromorphine Hydromorphone-3- glucuronid	
Methadon	p.o.	90	15-30	CYP2B6, CYP3A4	N-Desmethyl, EMDP, EDDP	
Morphin	i.m. p.o.	20-30 20-30	2 2	UGT	Morphine-3-glucuronid Morphine-6-glucuronid	
Oxycodon	p.o. p.o. retard	60-90 60-90	2-3 ≈12	CYP3A4, CYP2D6	Oxymorphon Noroxycodon	
Tapentadol	p.o.	30	4	UGT	Glukuronid	
Pethidin	i.m.		3-4	CYP3A4	Norpethidin	

# Urin-pH und Exkretion von Methadon und EDDP

- Analyse von 1539 Urinsamples von Gefangenen in Norwegen
- Exkretion im Urin analysiert nach Urin pH

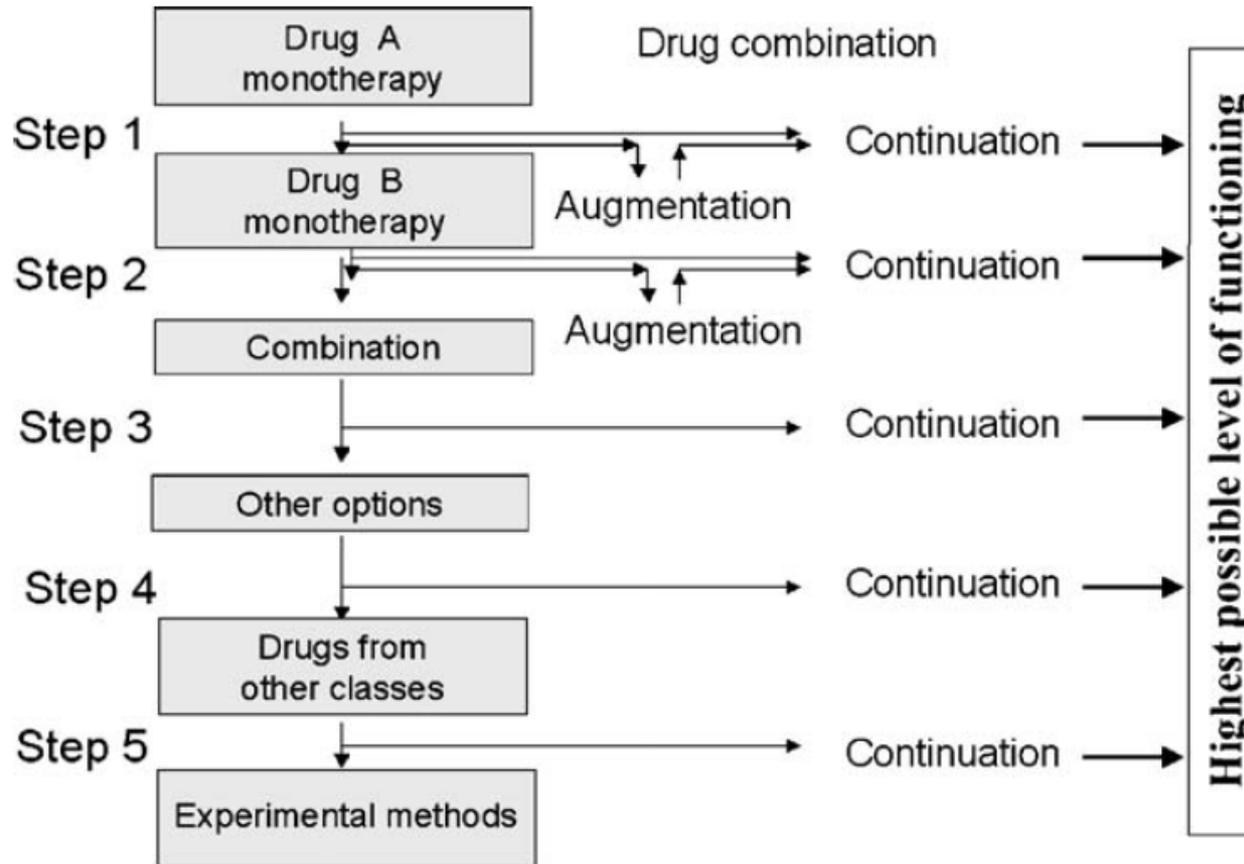


Eur J Clin Pharmacol 2007;63:777-782

# Arzneistoffspiegel im Serum und im Urin

	Serum	Urin
Spezifität	Hoch (LC/MS)	Mittel (Immunologische Tests) Hoch (LC/MS)
Sensitivität	Mittel	Hoch (höhere Konzentration im Urin)
Rückschluss auf Dosierung	Ja	Nein (bei 1-Punkt Messung)

# Antidepressive Therapie und Plasmaspiegel



Eur J Clin Pharmacol 2008;64:159-166

# Adherence mit Antidepressiva

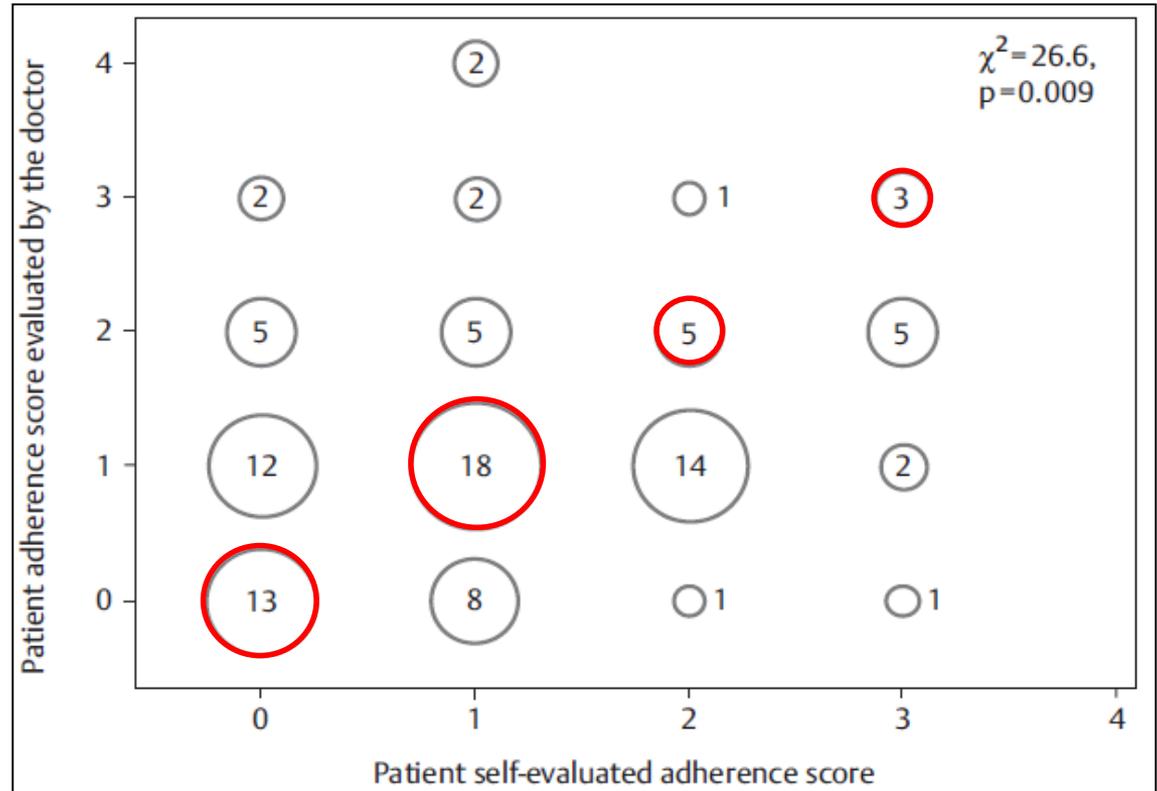
- 3684 Patienten, welche wegen einer Depression mit Antidepressiva behandelt werden
- Adherence berechnet durch Vergleich verschriebene und dispensierte (Apotheke) Antidepressiva
- Gute Adherence: score >80%

Variable	N	Compliance	
		n	(%)
Global	3684	816	(22.1)
Gender			
Male	988	211	(21.4)
Female	2696	605	(22.4)
Age group			
Under 35	582	85	(14.6)
35-64	1901	411	(21.6)
Over 65	1201	320	(26.6)
Polypharmacy			
≤2	826	59	(7.1)
2-2.6	822	123	(15.0)
2.7-4.3	1057	276	(26.1)
>4.3	979	358	(36.6)
Diagnosis recorded			
None	1785	351	(19.7)
Only anxiety	923	194	(21.0)
Only depression	704	197	(28.0)
Both	272	74	(27.2)

BMC Public Health 2015;15:1184

# Adherence mit Antidepressiva – Voraussage

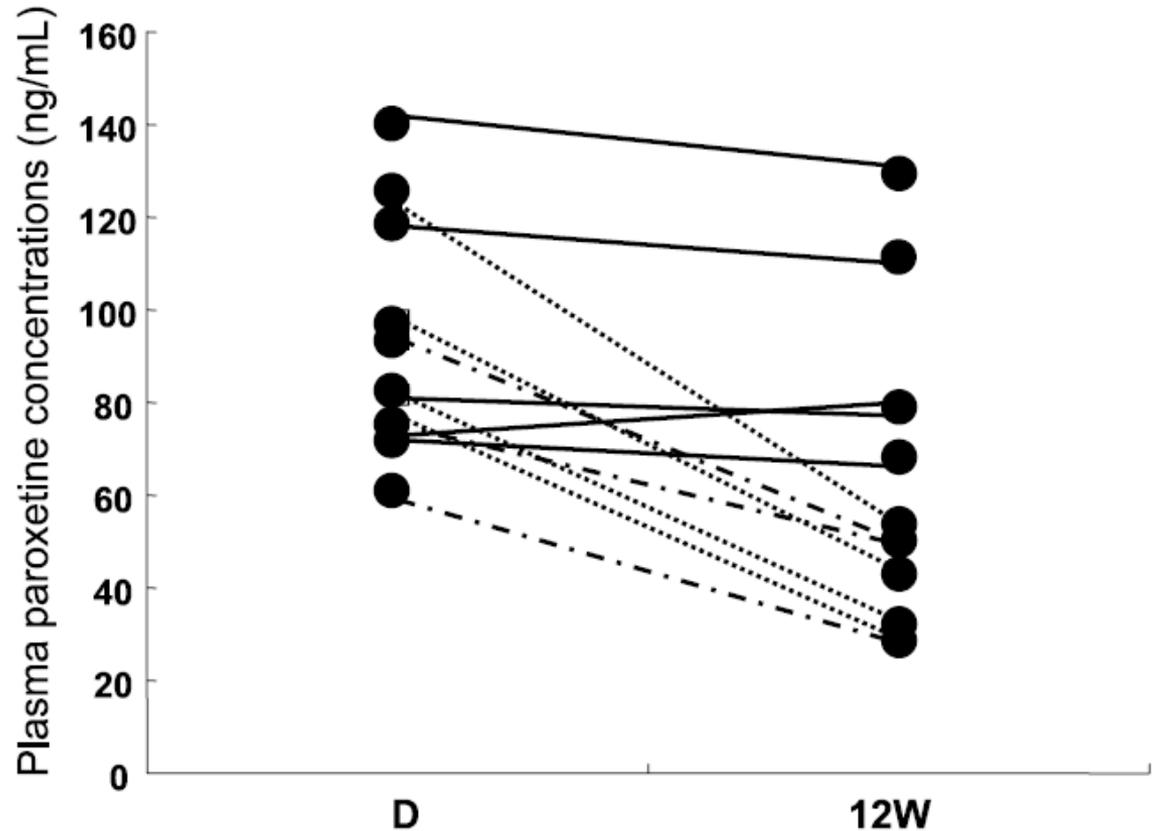
- 104 mit Antidepressiva behandelte Patienten
- Adherence geschätzt durch Arzt (nach Interview und Konsultation Krankengeschichte)
- Adherence von Patient angegeben
- Bei 39/104 Patienten Übereinstimmung
- Übereinstimmung mit Plasmaspiegel noch schlechter!



Pharmacopsychiatry 2012;45:204-207

# Adherence mit Antidepressiva – Blutspiegel

- 12 Patienten mit Depression mit Paroxetin (40 mg/d) behandelt
- Alle mit klinisch gutem Ansprechen
- Serumspiegel bestimmt
- Serumspiegel nach 12 Wochen bei gleicher Dosierung wiederholt



J Clin Psychopharmacology 2010;82-83

# Adherence mit Antidepressiva – Blutspiegel

- 181 Behandlungs-resistente Patienten mit Depression
- 4 Therapiegruppen
  - SSRI
  - SSRI plus Psychotherapie
  - Venlafaxin
  - Venlafaxin plus Psychotherapie
- Plasmaspiegel nach 6 und 12 Wochen Therapie
- Keine Adherence: kein Blutspiegel, mehr als 2-fache Differenz für  $C_{\text{plasma}}/\text{Dosis}$  ( $\approx$  Clearance)
- Vergleich der Adherence mittels Tabletten zählen

**TABLE 1** Adherence by Clinician Pill Count (CPC) and Level/Dose Ratio Index (LDRI) (N = 181)

		LDRI	
		-	+
CPC	-	31	58
	+	35	57

*Note: LDRI indicates ratio of drug + metabolites/dose between two levels. + = adherent; - = non-adherent.*

J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2011;50:490-498

# Level-dose ratio (LDR) und klinisches Ansprechen

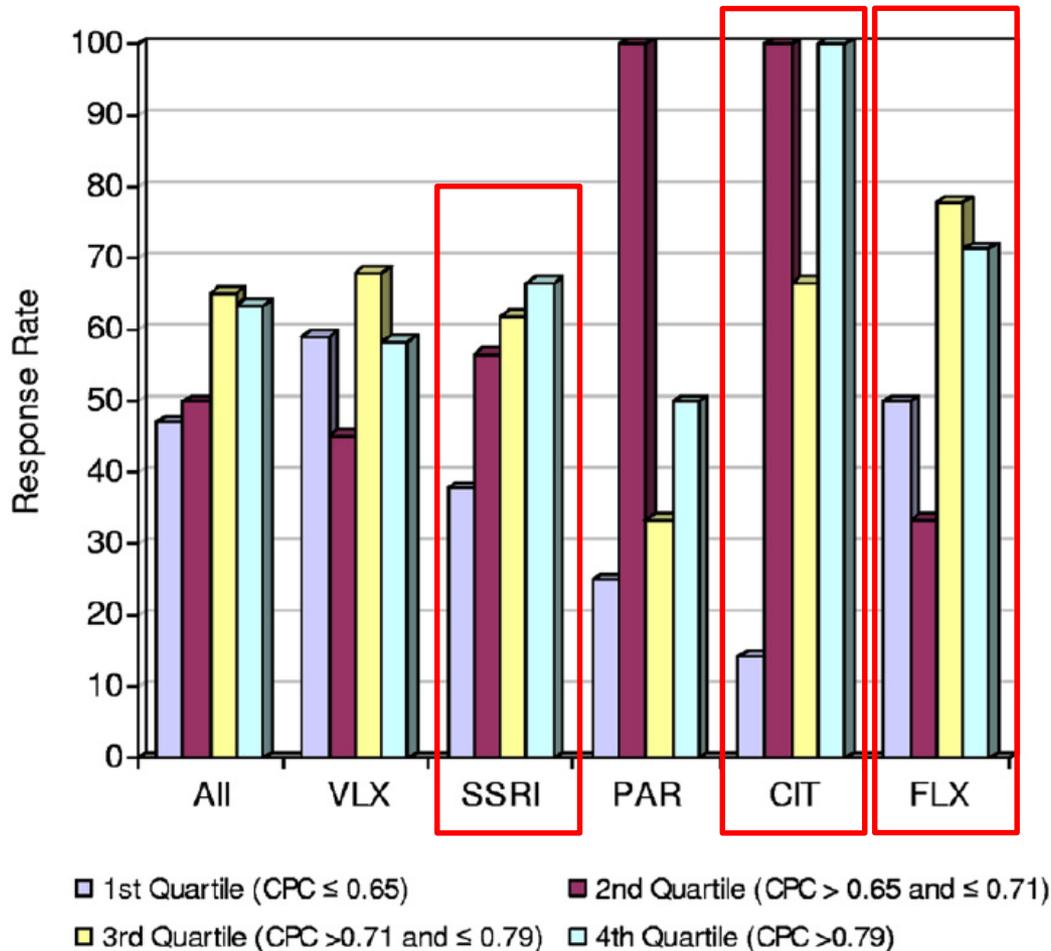
**TABLE 2** Level-Dose Ratio Index (LDRI) and Clinical Response (%) Overall and by Individual Medication

LDRI	≤ 0.5 OR ≥ 2.0 nicht adherent	>0.5 and < 2.0 adherent	Test	df	p
Overall	60.0	55.4	$\chi^2=0.29$	1	.59
Paroxetine	57.1	41.7	FET	—	.65
Citalopram	75.0	60.0	FET	—	>.99
Fluoxetine	22.2	59.5	FET	—	.07
Venlafaxine	72.0	53.9	$\chi^2 = 2.31$	1	.13

*Note: LDRI indicates ratio of drug + metabolites/dose between two levels. FET = Fisher's exact test.*

J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2011;50:490-498

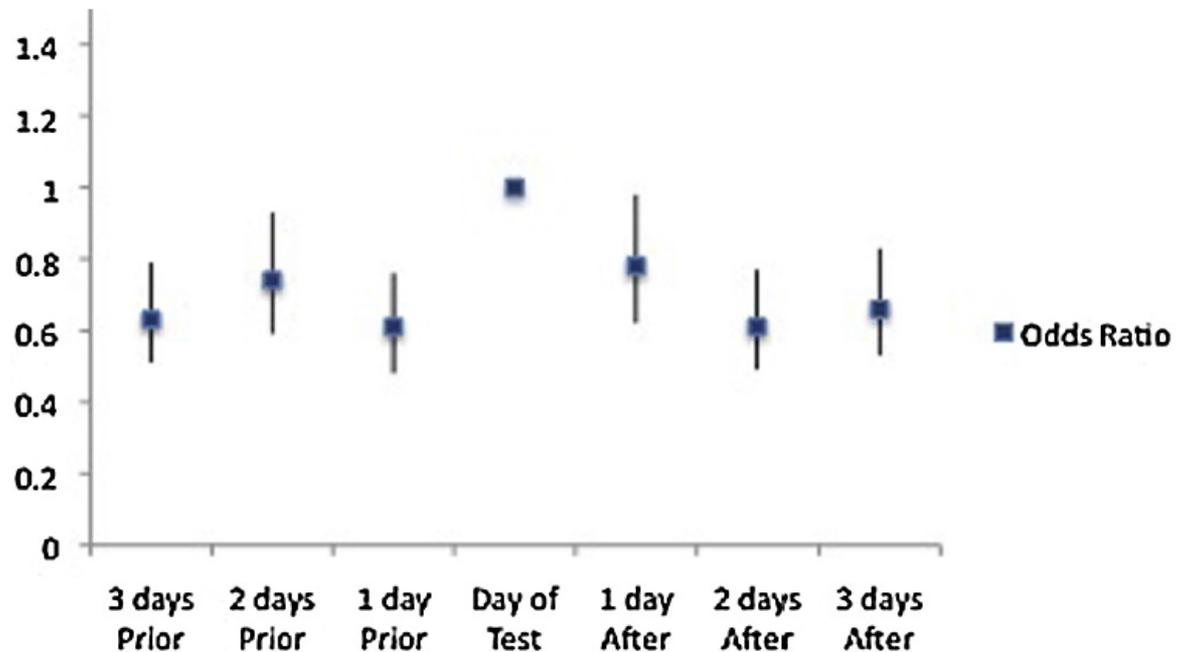
# Clinical pill count (CDC) und klinisches Ansprechen



J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2011;50:490-498

# Adherence bei depressiven Drogenkonsumenten

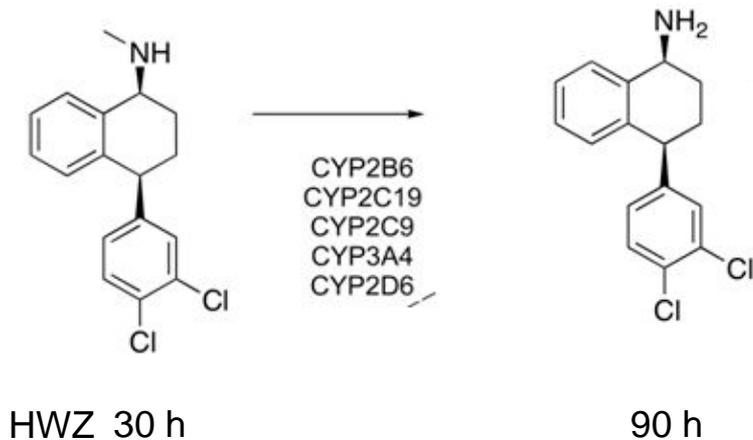
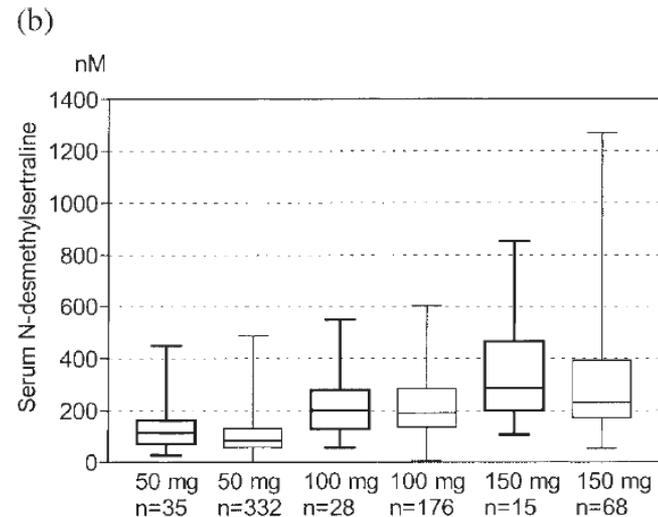
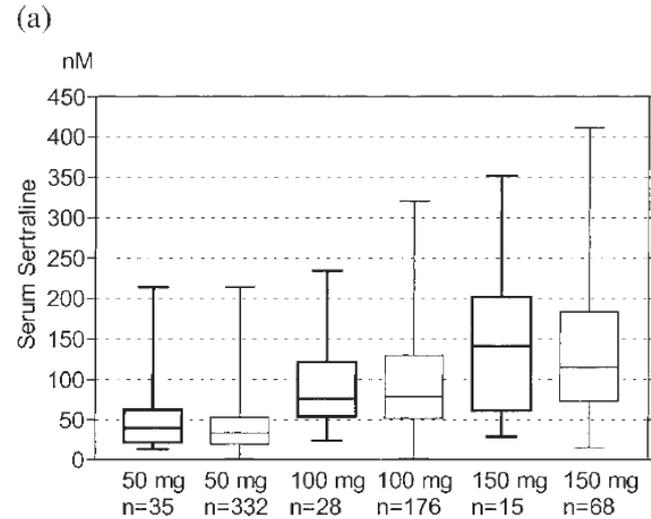
- Depressive Patienten  
therapiert mit Bupropion  
oder Mirtazapin
- Gleichzeitig Abusus mit  
Metamphetamin
- Testtermin der Urinprobe  
den Patienten bekannt
- Adherence gemessen  
mit Medical Event  
Monitoring System  
(MEMS)



Drug and Alcohol Dependence 2014;143:277-280

# Plasmaspiegel von Sertralin

- 163 Patienten mit Depression behandelt mit Sertralin
- Therapiert mit 50 – 150 mg Sertralin/Tag
- Blutproben zu Beginn und nach Woche 2, 4, 6, 8, 12, 24



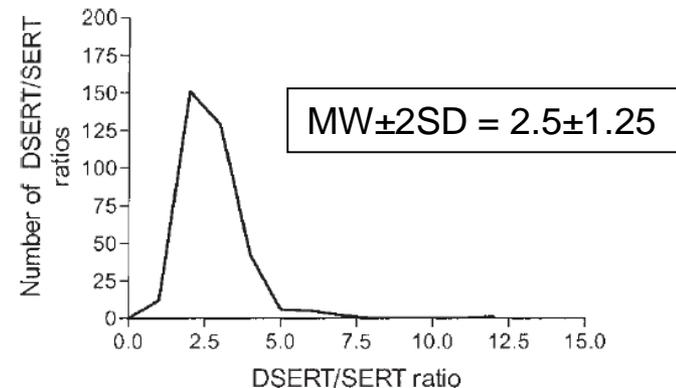
Hum Psychopharmacol Clin Exp 2004;19:283-291

# Plasmaspiegel von Sertralin

- 163 Patienten mit Depression behandelt mit Sertralin
- Therapiert mit 50 – 150 mg Sertralin/Tag
- Blutproben zu Beginn und nach Woche 2, 4, 6, 8, 12, 24

Hum Psychopharmacol Clin Exp  
2004;19:283-291

Sertraline				
		<i>Inter CV</i>	<i>Intra CV</i>	
Dose	Samples (n)		SERT*	
50 mg	206	59%	34%	
100 mg	100	57%	28%	
150 mg	42	56%	43%	
			DSERT*	
50 mg	206	51%	26%	
100 mg	100	49%	21%	
150 mg	42	46%	37%	
			DSERT/SERT*	
50 mg	206	27%	22%	
100 mg	100	24%	16%	
150 mg	42	23%	19%	



# Plasmaspiegel von Sertralin

- 5 Plasma Samples während 24 Wochen abgenommen bei 96 Patienten

## „Total non-compliance“

- Kein detektierbares Sert oder Dsert in  $\geq 1$  Sample

## „Hidden partial non-compliance“

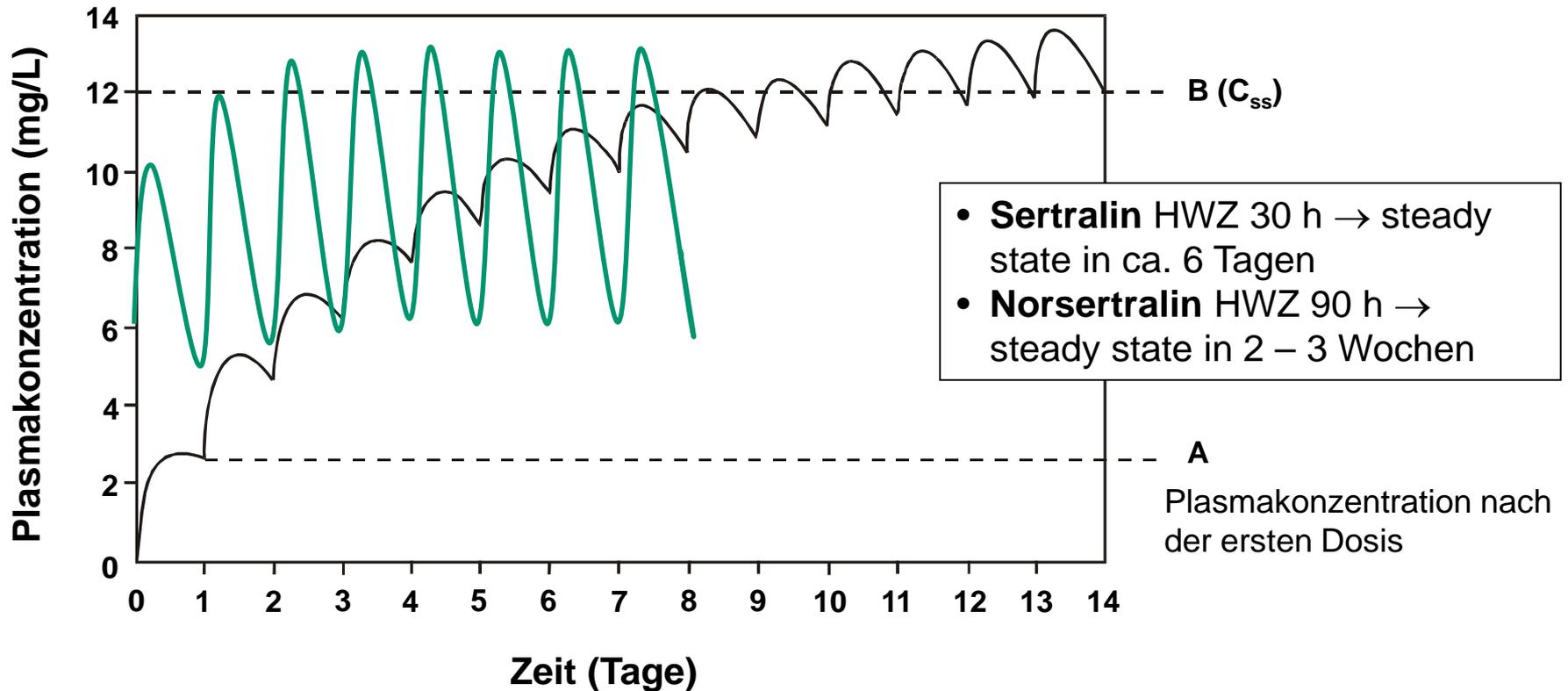
- $\geq 1$  Bestimmung ausserhalb 2SD der Dsert/Sert Ratio der Population ( $2.5 \pm 1.25$ )
- $\geq 1$  Bestimmung  $>50\%$  höher oder tiefer als individuelle Ratio Dsert/Sert

### Hidden partial noncompliance

ID	Deviating DSERT/SERT ratio	Individual mean ratio (excl. deviating ratio)	Deviating ratio
<i>&gt;50% of individual mean</i>			
88	9.56	2.50	yes
104	5.30	3.35	yes
195	5.00	3.20	yes
286	5.36	3.93	no
383	5.49	2.73	yes
386	5.14	5.83	no
<i>&lt; 50% of individual mean</i>			
28	1.05	1.86	no
111	0.93	2.06	yes
128	1.17	2.02	no
182	0.91	1.54	no
260	1.01	1.67	no

J Affective Disorders 2004;82:443-446

# Repetitive Dosierung



- Ratio Norsertralin/Sertralin nimmt zu, bis beide im steady state sind (ca. 1 Woche für Norsertralin)
- Bei kurzfristiger Einnahme tiefe Ratio, bei Stopp der Einnahme hohe Ratio

# Auswertung von Plasmaspiegeln von Arzneistoffen

- Verläufe anschauen → Vorwerte verlangen
- Clearance abschätzen → mit publizierten Werten vergleichen  $Cl = \frac{F \times D}{C_{SS} \times \tau}$
- Vergleich der Muttersubstanz mit Hauptmetaboliten: Verläufe, Vergleich mit publizierten Werten

# Schlussfolgerungen

- TDM kann mithelfen, Probleme mit der Adherence zu erfassen
- Urinkonzentrationen sagen etwas aus über das Vorhandensein einer Substanz, aber nicht über die Dosierung
- Serumkonzentrationen können für Aussagen über die Dosierung verwendet werden
- Falls Metaboliten mitgemessen werden, kann allenfalls etwas über Einzel- und repetitive Einnahme ausgesagt werden
- Bei Problemen Rücksprache mit Klinischen Pharmakologen