



Individualisierte Medizin und  
Medikamentenspiegelbestimmungen:

**Grundlegende Aspekte  
und Beispiele zum TDM**

bei Psychopharmaka

Dr. Harald Ertl



**Gliederung:**

**1. Aspekte einer individualisierten Medizin**

**2. Beispiele zum TDM**

mit Bezug auf Psychopharmaka



Individualisierte Medizin ist für manche...

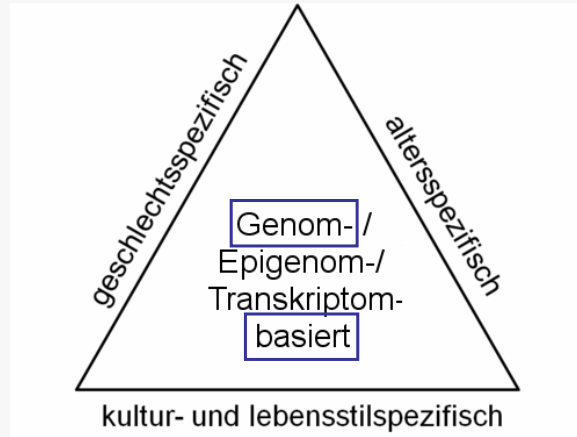


Abbildung: verändert nach Stiftung Personalisierte Medizin, <http://www.pmstiftung.eu>



Individualisierte Medizin kann sein:

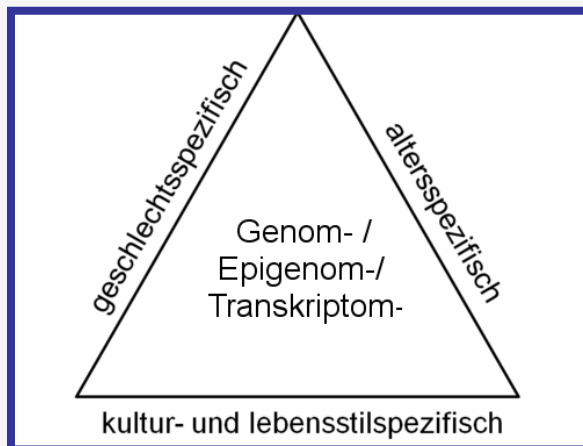


Abbildung: verändert nach Stiftung Personalisierte Medizin, <http://www.pmstiftung.eu>



## Postulat: Individualisierte Medizin ist ...

... ein aktueller Begriff, z.T. auch ein "Hype", aber

... Patienten wurden schon immer individuell behandelt (Anamnese!).

Auch die Evidenz-basierte Medizin baut auf der individuellen Kenntnis des Patienten.

... historisch neu: Einbeziehung individueller genetischer Eigenschaften von Patienten in Form von (pharmako)genetischer Diagnostik

... Aber: Die Individualität eines Patienten ist mehr als das Genom!

Faktoren wie z.B. Leber- und Nierenfunktion, Gewicht, Geschlecht, Alter, Nahrung sowie Genussgifte und Medikation. Spezielle Patientengruppen z.B. Schwangere, Kinder und ältere Menschen.



## ... und eine gute individualisierte Medizin ist ...

... eine individuell auf den Patienten zugeschnittene Therapie, d.h. eine endpunkt-orientierte, patientenorientiert wirksame Therapie

... auch in bisher leider oft „unpersönlich“ praktizierte Bereichen wie z.B. der Arzneimitteltherapie

(bei der häufig noch Krankheiten therapiert/dosiert werden, nicht Patienten)

... durch Nutzung des Wissens über individuelle biologische Faktoren des Patienten, einschließlich des Genoms

... mit dem Ziel

- Versorgungsqualität ↑
- Nebenwirkungen/Fehlbehandlungen ↓



**Exkurs: Fehlbehandlungen in der Arzneimitteltherapie:**

**➔ Medikationsfehler:**

- ca. 3% aller Krankenhausaufenthalte
- mehrere Zehntausende Tote pro Jahr
- jede 14. Medikation ist potentiell gefährlich, meist Überdosierung
- 80% der folgenreichen Medikationsfehler sind ärztlich bedingt

➔ Verringerung von Nebenwirkungen/Fehlbehandlungen hat großes Potential für eine höhere Versorgungsqualität

➔ Ärzte und Apotheker sind gefordert  
und Informatiker: **Verordnungs-Software, Apotheken-Software**

AMTS = Arzneimitteltherapiesicherheit

Stichenroth 2011, In: von Eilf, Patientenorientierte Arzneimittelversorgung

H. Ertl / 19.6.2012



**Realität: bekannte Anwendungen der indiv. Medizin:**

Wirkstoff	Indikation / Anwendung	Test auf	
Vemurafenib	Melanom	Punktmutation V600E im BRAF-Gen	(Pflichttest)
Imatinib, Nilotinib / Dasatinib	Leukämie	Philadelphia-Chromosom	(Pflichttest)
Arsentrioxid	Leukämie	PML/RARA-Translokation	(Pflichttest)
Anastorol, Exemestan, Fulvestant, Letozol, Toremifen	Brustkrebs	Hormonrezeptor-positive Brustkrebszellen	(Pflichttest)
Lapatinib	<b>Onkologie</b> Brustkrebs	HER2-Überexpression	(Pflichttest)
Trastuzumab	Brustkrebs, Magenkrebs	HER2-Überexpression	(Pflichttest)
Tamoxifen	Brustkrebs	CYP2D6 poor metabolizer	(starke Empfehlung)
Cetuximab, Panitumumab	Darmkrebs	KRAS-Gen	(Pflichttest)
Erlotinib, Gefitinib	Lungenkrebs	Aktivierende Mutation der EGFR-Tyrosinkinase	(Pflichttest)
Azathioprin / Mercaptopurin	<b>Immunsuppression / Leukämie</b>	Thiopurin-Methyltransferase (TPMT)-Mangel	(starke Empfehlung)
Carbamazepin	<b>Epilepsie-Therapie</b>	nur bei Chin./Thailand. Abstammung: HLA-B*1502-Allel erhöht Risiko für allerg. Reaktion wenn vorhanden	(Empfehlung)
Abacavir	HIV	HLA-B*5701-Allel erhöht Risiko allerg. Reaktion	(starke Empfehlung)
Maraviroc	HIV <b>HIV-Therapie</b>	Kombin.therap.resistente CCR5-trophe HI-Viren	(Pflichttest)
Natalizumab	<b>Multiple Sklerose</b>	Anti-JCV-Antikörper, erhöhtes Risiko multifokale Leukoencephalopathie wenn vorhanden	(Empfehlung)

Oberg und Perleth 2012, verändert, ergänzt (Vemurafenib)

H. Ertl / 19.6.2012



## Individualisierte Medizin: Anwendung bei Psychopharmaka...

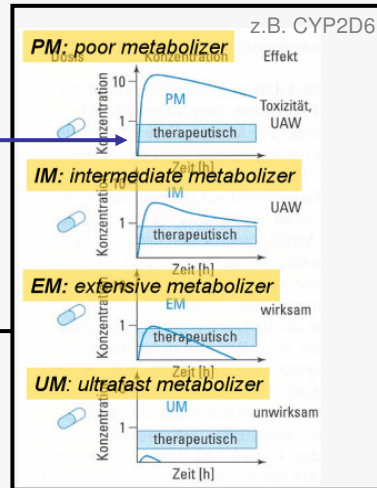
... im Konzept des TDM:

=> Wirkspiegel + therap. Bereich

=> Aufnahme, Absorption,  
Metabolismus, Clearance,  
Exkretion

**Beitrag der Genetik:**  
kann wesentlicher Faktor sein

→ TDM + Pharmakogenetik  
ergänzen sich



## Individualisierte Medizin: Anwendung bei Psychopharmaka...

... im Konzept des TDM:

**nettes Konzept, aber was  
bringt es im Einzelfall?**



# Fallbeispiel 1: Risperidon

**Problem:**

kein Therapieansprechen trotz guter Compliance

**Maßnahme: TDM (Talspiegel):**

Risperidon:	5 µg/l	Referenz: 2 - 10
9-OH-Risperidon:	↓ 2 µg/l	20 - 55
<b>Summe:</b>	<b>↓ 7 µg/l</b>	20 - 60

Nebenbefund:

GPT und  
γ-GT erhöht

**Vorgeschichte/Dosis:**

zunächst Risperidon oral in unterschiedlichen Dosen: kein Ansprechen,  
dann Consta® 50 mg 14-tägig: kein Ansprechen

**Interpretation vom Labor:** unklar, → Kontrolle empfohlen, + CDT  
+ "kleine Kinetik"



# Fallbeispiel 1: Risperidon

HWZ: 3 h  
Met: 24 h

**Maßnahme 2: TDM-Kontrolle, CDT und "kleine Kinetik":**

	t = 0	t = 2 h	t = 5,5 h
Risperidon:	28	41	39 µg/l
<b>9-OH-Risperidon:</b>	<b>7</b>	<b>!! 8</b>	<b>!! 8 µg/l</b>
<b>Summe:</b>	<b>35</b>	<b>49</b>	<b>47 µg/l</b>

GPT und γ-GT  
noch höher

CDT normal

**Interpretation vom Labor:**

1. Quotient Risp / 9-OH-Risp: >> 1
2. HWZ Risperidon >> 5,5 h
3. Leberwerte chron. erhöht, CDT normal

→ **langsamer Metabolisierer-Status** anzunehmen (kein Gentest durchgeführt)  
→ Therapieoption: Paliperidon® = 9-OH-Risperidon

**→ Maßnahme 3: Umstellung des Patienten:**

→ Spiegel normal + Therapieansprechen!



## Fallbeispiel 2: Fluoxetin

**Problem:**  
kein Therapieansprechen trotz guter Compliance

Bisher nie TDM durchgeführt  
obwohl - Leberwerte stets chron. erhöht und  
- Leberschäden familiär gehäuft

**Interpretation vom Labor:** TDM empfohlen !!



## Fallbeispiel 2: Fluoxetin

HWZ: 4-6 Tage  
Met.: 4-16 Tage

**Maßnahme: TDM** (Talspiegel):

Fluoxetin:	↑ 668 µg/l	Referenz:	
Norfluoxetin:	↑ 355 µg/l		
<b>Summe:</b>	<b>↑ 1023 µg/l</b>	120 - 500 (T: >1000)	

Leber-  
werte  
erhöht

**Interpretation vom Labor:**

1. Summe > Alert-Level
2. Quotient Gabeform / Metabolit: sehr hoch
3. Leberwerte chron. erhöht, *auch familiär*

→ **langsamer Metabolisierer-Status** möglich, Fluoxetin ist Substrat von 2D6, 2C9, 2C19, (2B6) und hemmt 2D6, 2C19!  
**CYP2D6-Genotypisierung** empfohlen

→ **Maßnahme 2: Gentest CYP2D6:** Ergebnis: **Poor Metabolizer**

→ **Maßnahme 3: Absetzen** und (Ko)Medikation überdenken

=> nach ~ 1 Monat Spiegel (Summe): ca. 100 µg/l



# Fazit

Individualisierte  
Arzneimitteltherapie  
mit Psychopharmaka

## Individualisierte Medizin:

- "Hype" um (neue) (pharmako)genetische Tests
  - Förderung einer patientenorientiert wirksamer Medizin
- Zitat\*: „Lasst uns zum Äußersten gehen: Lasst uns Anamnese machen!“

## TDM: → AGNP-Leitlinie

- als Basiswerkzeug z.T. noch unterschätzt oder ignoriert
- alle Faktoren der Individualität des Pat. beeinflussen den Messwert  
inkl. seiner Co-Medikation (Interaktionen!) und der Compliance
- **Auffällige Konstellationen: ggf. genetische Abklärung**

→ **TDM und pharmakogenetische Tests ergänzen sich in der Psychopharmaka-Therapie bereits heute sinnvoll.**

\*: Prof. Mühlbauer, Bremen, auf dem Kongress der Dt. Gesellschaft für Innere Medizin, April 2012



# Fazit

Individualisierte  
Arzneimitteltherapie  
mit Psychopharmaka

1. TDM
- ↓
2. ggf. TDM-Kontrolle
- ↓
3. ggf. Dosisänderung,  
Wechsel, Genetik, ...





# ENDE...

## Anhang: Ablaufschema TDM im Rahmen der individualisiert patientenorientierten Pharmaka-Therapie

