

Therapeutisches Drug Monitoring in der Pädiatrie¹⁾

Therapeutic drug management in pediatric patients

Alexander A. Vinks* und Philip D. Walson

Pediatric Pharmacology Research Unit and Division of Clinical Pharmacology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA

Zusammenfassung

Theoretische Überlegungen und praktische Erfahrungen belegen, dass korrekt bestimmte und richtig interpretierte Bestimmungen von Medikamenten-Konzentrationen im Blut von Patienten (Therapeutisches Drug Monitoring – TDM) die Patientenversorgung bei gleichzeitiger Kostenreduktion verbessern können.

Viele Publikationen belegen die Notwendigkeit einer individuellen Medikamenten-Dosierung bei Kindern und Erwachsenen; wenige, jedoch überzeugende Studien sprechen für die Kosteneffizienz. Verschiedene Patientengruppen profitieren von einer individualisierten Dosierung unter Einsatz des TDM: Frühgeborene, Kritisch kranke Patienten, Epileptiker, Transplantat-Empfänger, HIV-Patienten, Patienten mit Nierenerkrankungen und Mukoviszidose-Patienten. Dennoch wird TDM aus verschiedenen Gründen nicht immer adäquat durchgeführt: Mangel an ausgebildeten Fachkräften, mangelndes Verständnis bei an der Patientenversorgung Beteiligten, Pharma-Firmen oder Laboratorien sowie fehlende Daten zur Kosteneffizienz. Darüber hinaus ist ein effizienter TDM-Service nur interdisziplinär zu bewerkstelligen, was oft auf Schwierigkeiten stößt.

In dieser Übersicht werden derzeitige Strategien zu Zielkonzentrationen von Medikamenten und aktuelle Vorgehensweisen bei TDM, unter Verwendung aller erhältlichen Daten für verschiedene Medikamentenklassen wie Antibiotika, Antikonvulsiva, Immunsuppressiva und

antiretrovirale Wirkstoffe, diskutiert. Ein korrekt angewendetes TDM besitzt insbesondere bei pädiatrischen Patienten einen hohen Nutzen. Damit das volle Potenzial ausgeschöpft wird, müssen jedoch viele Defizite im Wissensstand und in der Anwendung des TDM beseitigt werden. Ein einfaches „reaktionäres“ TDM kann nutzlos, ja sogar gefährlich sein. Moderne Verfahren unter Verwendung adaptiver Techniken, die auf einer Bayesschen adaptiven Technologie beruhen, sind dagegen in der Lage, richtige Vorhersagen und damit die Kontrolle über das Verhalten von Medikamenten im individuellen Patienten zu liefern. Dadurch wird eine bessere und kosteneffizientere Patientenversorgung erreicht. Darüber hinaus verspricht die Kombination von analytischen Techniken, pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Modellen sowie genetischen Methoden eine wirkliche Optimierung der individuellen Therapie, beginnend mit der initialen Gabe des Medikamentes und darüber hinaus.

Schlüsselwörter: Bayessche adaptive Kontrollstrategie; Pädiatrie; Pharmakodynamik; Pharmakokinetik; Populationsmodell; therapeutisches Drug Management; therapeutisches Drug Monitoring (TDM); Zielkonzentration.

Abstract

Both theory and practical evidence suggest that properly measured and interpreted patient drug concentrations – Therapeutic Drug Monitoring (TDM) – can improve patient care while decreasing costs. A large volume of literature documents the need for individualized dosing in adults and children; less but still convincing evidence supports TDM cost-effectiveness. Many diverse patient populations are likely to benefit from individualized dosing using TDM, including premature infants, critically ill, epilepsy, transplant, HIV patients, patients with renal disease, and patients with cystic fibrosis. Nonetheless, TDM is not always performed properly or effectively, for several reasons. Few adequately trained TDM providers are available; the useful role of TDM can be misunderstood by care providers, pharmaceutical companies and clinical pathology services; and convincing cost-effectiveness data are lacking. Finally, effective TDM services are multidisciplinary, and it is always challenging to cross disciplinary boundaries. In this review, target concentration strategies and contemporary approaches to TDM that take advantage of all available clinical data for drug clas-

¹⁾Dieser Artikel basiert als stark gekürzte und teilweise veränderte Version auf dem englischsprachigen Artikel von Vinks AA, Walson PD. Therapeutic Drug Monitoring. In: Neonatal and Pediatric Pharmacology – Therapeutic Principles in Practice, 3rd Edition, Eds. Yaffe SJ, Aranda JV. Lippincott Williams & Wilkins, 2005:99–110.

*Korrespondenz: Prof. Dr. Alexander A. Vinks, Pediatric Pharmacology Research Unit and Division of Clinical Pharmacology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, 3333 Burnet Avenue (MLC 6018 Oak South, room #2529), Cincinnati, OH 45229-3039, USA
Tel.: +1-513-6360159
Fax: +1-513-636-0168
E-mail: sander.vinks@cchmc.org

erklären oder zu prognostizieren setzt eine Kenntnis der grundlegenden pharmakokinetischen Prinzipien voraus.

Ein großer Teil unseres derzeitigen Wissens über pädiatrische Pharmakokinetik basiert auf der Fähigkeit, die Serumkonzentrationen der Wirkstoffe zu messen. Das trifft besonders auf diejenigen Wirkstoffe zu, die einen engen therapeutischen Bereich oder niedrige Sicherheitsgrenzen besitzen [2–5].

Konzept des Therapeutischen Drug Monitoring (TDM)

TDM ist definiert als im Labor durchgeführte Konzentrationsbestimmung eines Medikaments, die bei entsprechender Auswertung die Dosierung direkt beeinflussen kann. Für gewöhnlich wird die Konzentration eines verabreichten Arzneimittels in einer biologischen Matrix bestimmt, es kann sich jedoch auch um eine endogene Substanz handeln, die als Substitutionstherapie einem Patienten verschrieben wurde, bei dem diese Komponente aus physiologischen oder pathologischen Gründen unzureichend vorhanden ist [6]. Es ist daher möglicherweise zutreffender, TDM als Therapeutisches Drug Management anzusehen (C. Pippenger, persönliche Mitteilung). Die Begründung für das TDM eines vorgegebenen Arzneimittels basiert auf drei wichtigen Erkenntnissen: 1) Es gibt eine bessere Korrelation zwischen der Konzentration und der therapeutischen Wirkung als zwischen Dosis und Wirkung; 2) TDM und Dosisindividualisierung können die Variabilität reduzieren und das Konzentrations-Zeit-Profil des Patienten wird dadurch besser prognostizierbar; und 3) die Erhaltung der Wirkstoffkonzentrationen innerhalb angestrebter Zielbereiche verbessert die klinischen Endpunkte und reduziert die Toxizität [7].

Sachgerechtes TDM erfordert eine weitere Individualisierung der Dosisregimes, die auf individuell gemessenen Konzentrationen und Reaktionen basiert. Die Kriterien für das Monitoring (Management) von Wirkstoffen bei Kindern sind ähnlich wie die für Erwachsene. Allgemein anerkannte Indikationen für Konzentrationsmessungen sind in Tabelle 1 angegeben.

In der Pädiatrie ist TDM gebräuchlich bei der 1) Epilepsie-Behandlung, 2) Asthmatherapie, und 3) Medika-

tion Neugeborener [8]. Im Gegensatz dazu kommt TDM in der Erwachsenenmedizin beim Management von weit- aus mehr Erkrankungen einschließlich psychiatrischer und kardialer Erkrankungen zum Einsatz. Pädiatrisches TDM besitzt ein bedeutendes Potential für Entwicklungsgebiete wie Immunsuppressiva, antineoplastische Medikamente und HIV-Substanzen (z.B. Proteaseinhibitoren).

Konzept des therapeutischen Bereichs

Trotz jahrzehntelang durchgeführten TDM sind empfohlene Konzentrationen („therapeutische Bereiche“) immer noch zum größten Teil empirisch und eher populationsbasiert als auf die Einzelperson ausgerichtet. Zudem werden dafür eigenständige Bestimmungsmethoden verwendet, die Zeit nach der Dosierung wird selten berücksichtigt, und ebenso selten beruhen die Ergebnisse auf evidenzbasierten Studien. Konzeptionelle Missverständnisse sind selbst für Wirkstoffe, für die ein Monitoring allgemein üblich ist (Digoxin, Phenobarbital, Phenytoin, Theophyllin) anzutreffen. Die Interpretation der TDM-Ergebnisse ist immer noch fast ausschließlich darauf ausgerichtet, die Dosis zu verändern, um gemessene Konzentrationen innerhalb eines veröffentlichten „therapeutischen Bereichs“ zu erzielen [9]. Der „therapeutische Bereich“ ist definiert als der Bereich einer Wirkstoffkonzentration, in dem für einen Großteil der Patienten ein hoher Wirksamkeitsgrad und ein niedriges Risiko für eine dosisbezogene Toxizität bestehen, im Gegensatz zum Ideal der optimalen Konzentrationsbestimmung für jeden einzelnen Patienten. Darüber hinaus liegt der Schwerpunkt bei der Messung von Arzneimittelkonzentrationen meistens auf der Toxizität, sowie auf Arzneimitteln mit engem therapeutischem Index.

Das Konzept des „therapeutischen Bereichs“ wird durch einige maßgebliche Probleme limitiert [10]. Erstens bleibt für den Arzt bei der Definition eines einzelnen zeitunabhängigen Konzentrationsbereichs die Unsicherheit, wie die optimale Dosis zu wählen ist, wenn eigentlich mit einer Reihe von Dosierungen irgendwann in einem Dosisregime eine „therapeutische Konzentration“ erzielt werden kann. Zweitens differenziert die Definition eines therapeutischen Bereichs nicht zwischen Konzentrationen, sondern nimmt an, dass alle Konzentrationen innerhalb des Bereiches gleichermaßen erwünscht sind. Diese Annahme kann zu einer simplifizierenden und potentiell gefährlichen dreistufigen Alles-oder-Nichts-Interpretation der Konzentrations-Wirkungs-Beziehung führen. Der Ansatz geht davon aus, dass unterhalb des als untere Grenze für den Bereich angegebenen Wertes kein Nutzen für den Patienten besteht, dass es für den Patienten überall innerhalb des Bereiches zu akzeptieren ist, und dass oberhalb des als obere Grenze für den Bereich angegebenen Wertes inakzeptable Nebenwirkungen zu erwarten sind. Hinzu kommen Probleme durch Bestimmungsmethoden mit unterschiedlicher Spezifität für aktive und inaktive Metaboliten oder störende Substanzen.

Tabelle 1 Indikationen für Therapeutisches Drug Monitoring (TDM).

- Ungenügende Response
- Höhere als Standarddosis erforderlich
- Schwere oder persistierende unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Verdacht auf Toxizität
- Verdacht auf fehlende Compliance
- Verdacht auf Arzneimittelinteraktionen
- Neue Formulierung, Markenwechsel
- Begleiterkrankungen, z.B. hepatische/renale Komplikationen, Entzündungen

Beide Probleme sind in der Pädiatrie häufiger als bei erwachsenen Patienten.

Reaktionäres TDM

Die meisten diagnostischen Laboratorien bieten irgendeine Form eines TDM-Service an. Die Testresultate werden üblicherweise nur als Konzentrationswerte angegeben. Dabei werden die Informationen über Arzneimittelkonzentrationen jedoch nicht optimal genutzt. Im Gegensatz zu endogenen Komponenten sind Arzneimittelkonzentrationen zeitlich nicht stabil und von bekannten oder prognostizierbaren pharmakokinetischen Prinzipien bestimmt.

Weitergehende Interpretationen (z.B. pharmakokinetische Beratung) werden selten angeboten – mögliche Ausnahmen sind Aminoglykoside und Vancomycin. Demzufolge werden Dosisanpassungen sehr oft auf einer „ad hoc“-Basis vorgenommen, die sich auf eine oder mehrere Konzentrationsmessungen innerhalb oder außerhalb eines „therapeutischen Bereichs“ stützt. Das kann am besten als „reaktionäres TDM“ beschrieben werden, wobei eine Standarddosis verabreicht und eine Konzentration geprüft wird, um so zu verifizieren, ob diese „therapeutisch“ ist. Das Verfahren ist oft auf die Toxizität ausgerichtet: wenn der Wert „toxisch“ ist (d.h. über dem „therapeutischen Bereich“), wird die Dosis verringert. Wenn der Wert „subtherapeutisch“ ist, wird die Dosis angehoben und die Messungen werden wiederholt bis ein „therapeutischer“ Wert erreicht ist. Wenn sich der erste Messwert innerhalb des therapeutischen Bereichs befindet, wird nichts weiter unternommen. Es ist offensichtlich, dass dieses reaktionäre TDM weder das komplette Konzentrations-Zeit-Profil, noch individuelle Unterschiede oder patientenspezifische pharmakodynamische Ziele berücksichtigt.

In zahlreichen Studien ist jedoch die Effektivität von geeigneten pharmakokinetischen/pharmakodynamischen (PK/PD) Leitlinien, die keine „reaktionäre TDM“ sind, dokumentiert. Diese können zu besseren, kosteneffizienteren Endpunkten, weniger unsachgemäß entnommenen Proben, mehr Werten innerhalb des angestrebten Bereichs und weniger Dosisanpassungen und Nebenwirkungen führen [11, 12].

Pharmakokinetische Entwicklungsaspekte

Eine geeignete PK/PD-Leitlinie ist besonders wichtig für Patienten, bei denen der Arzneimittelgebrauch (PK) und die Reaktionen (PD) sich schnell verändern. Obwohl das üblicherweise auf die meisten schwer kranken Patienten im Krankenhaus zutrifft, sind speziell Neugeborene und Kinder aufgrund von großen, oft auch schnellen entwicklungsbedingten Veränderungen der PK und PD zu dieser Gruppe zu zählen [13]. Die entwicklungsbedingten Veränderungen in der Pharmakokinetik, die zwischen der Geburt und dem Jugend-/Erwachsenenalter auftreten,

bilden eine Herausforderung für die Ärzte, die Medikationen auf einer rationalen, altersgerechten und individuellen Basis verabreichen möchten. Ein routinemäßiges TDM der verschriebenen Arzneimittel und ihrer aktiven Metaboliten kann eine große Hilfe bei der Individualisierung der benötigten Dosis während einer Langzeittherapie sein [7]. Zusätzlich kann auch das Verhältnis zwischen Metabolit und Ausgangssubstanz wichtige Informationen über die bestehende bzw. fehlende Compliance liefern und unübliche metabolische Muster aufzeigen.

Geeignete Interpretationen von gemessenen Arzneimittelkonzentrationen werden vermehrt dazu verwendet, wichtige Einblicke in das unterschiedliche pharmakokinetische Verhalten von Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen zu gewinnen [14].

Aminoglykoside sind von allen routinemäßig kontrollierten Wirkstoffen am intensivsten erforscht worden. Pharmakokinetische Daten für Gentamicin, Tobramycin, Netilmicin und Amikacin stehen für jede pädiatrische Alterskategorie zur Verfügung: Frühgeborene, Neugeborene (0–27 Tage), Säuglinge und Kleinkinder (28 Tage bis 23 Monate), Kinder (2–11 Jahre) und Jugendliche (12 bis 16–18 Jahre) [15]. Diese Studien haben gezeigt, dass bei unreifen Neugeborenen im Vergleich zu älteren Kindern und Erwachsenen die Arzneimittelclearance vermindert und das Verteilungsvolumen erhöht ist, und die Elimination hauptsächlich über glomeruläre Filtration stattfindet; die renale Exkretion über die unreifen Nieren ist reduziert [5, 16]. Das Verteilungsvolumen ist aufgrund des höheren Gehalts an Körperwasser und Fett und einer höheren Körperoberfläche-Gewicht-Ratio größer als bei älteren Kindern. Tabelle 2 zeigt einen Überblick über altersabhängige PK-Änderungen und errechnete pharmakokinetische Parameter für Aminoglykoside und Vancomycin. Die Arzneimittelclearance erhöht sich rapide mit steigendem Alter, wenn sich die Nieren entwickeln und das Gesamtkörperwasser abnimmt. Bei über die Niere ausgeschiedenen Substanzen kann ab dem ersten Tag nach der Geburt die Serumkreatininkonzentration oder die berechnete Kreatinin-Clearance ein guter a-priori-Indikator für die individuelle Wirkstoffelimination sein.

Individuelle Unterschiede bei der renalen Ausscheidung des Wirkstoffes können daher vor oder während

Tabelle 2 Altersabhängige Unterschiede pharmakokinetischer Parameter für Aminoglykoside und Vancomycin.

	CL	Vd	t _{1/2}	Ziele
Aminoglykoside				
Neugeborene	↓	↑↑	↑	↓
Kinder	↑	↑	↓/~	↓/~
CF-Patienten	↑↑	↑	↓/~	↑↑
Vancomycin				
Neugeborene	↓	↑	↑	↓/~
Kinder	↑	↑/~	↓	~

CL, Gesamtkörper-Clearance; Vd, Verteilungsvolumen; t_{1/2}; Halbwertszeit; CF, Cystische Fibrose.

der Dosierung prognostiziert und für die Individualisierung der Dosierung verwendet werden. Das gilt sowohl für die Dosis als auch für die Häufigkeit der Verabreichung. Zusätzlich lässt sich mittels der Clearance von über die Niere ausgeschiedenen Wirkstoffen wie Gentamicin die Nierenfunktion genauer abschätzen als mit den bei Erwachsenen verwendeten Berechnungen der Kreatinin-Clearance [17]. Das ist speziell bei Neugeborenen nützlich, bei welchen das mütterliche Kreatinin die Messungen des neonatalen Kreatinins beeinflussen kann. Im Gegensatz zu den über die Niere direkt ausgeschiedenen Wirkstoffen gibt es für Arzneimittel, die in erster Linie metabolisiert werden, keine guten Indikatoren. Letztere Medikamente zeigen in ihrem pharmakokinetischen Verhalten oftmals große unvorhersehbare interindividuelle Unterschiede, die manchmal auch beim intestinalen Metabolismus auftreten können. Mit TDM können solche inter- und intraindividuellen Variationen aufgedeckt werden. Mit einer einzigen Messung werden allerdings nur die Nettoergebnisse von den verschiedenen zugrunde liegenden Prozessen (z.B. Bioverfügbarkeit und Absorption, Distribution, Metabolismus und Exkretion) dargestellt. Beispielhaft kann eine Konzentration, die niedriger ist als aufgrund der Daten für diese Patientenpopulation erwartet, wahlweise auf schlechte Compliance, Absorptionsprobleme, erhöhten Metabolismus bzw. erhöhte Exkretion oder eine beliebige Kombination dieser Faktoren zurückzuführen sein.

Auf TDM-Werten basierende Dosisanpassungen

Der Entschluss, ein allgemein anerkanntes Dosisregime vor oder während einer Therapie zu verändern, begründet sich oft auf einen „intuitiven“ Entscheidungsprozess, wobei verschiedene Teile klinischer Informationen berücksichtigt werden. Patienten, bei denen ein schneller Wirkungseintritt erforderlich ist oder bei denen die Wirkung nach Beginn oder Änderung der Therapie schwächer bzw. stärker ausfällt als erwartet, können von einem richtigen TDM eindeutig profitieren. Bei Patienten, die nicht auf die Therapie ansprechen, können Konzentrationsmessungen dem Kliniker bei der Entscheidung helfen, ob die Compliance fehlt, ein Medikationsfehler vorliegt, eine Wechselwirkung zwischen zwei Medikamenten oder zwischen Medikament und Nahrungsmitteln aufgetreten ist oder ob individuelle Differenzen in PK und PD eine andere Dosierung bzw. Dosierungshäufigkeit erforderlich machen bzw. welche Alternativtherapie angezeigt ist. Das gilt auch für Arzneimittel, für die kein gut beschriebener „therapeutischer Bereich“ bekannt ist.

Die Wahl des richtigen Zeitpunktes für die Probenentnahme ist äußerst wichtig für die korrekte Interpretation der Arzneimittelkonzentrationen. Innerhalb eines Dosierungsintervalls ist für gewöhnlich der Entnahmezeitpunkt unmittelbar vor der nächsten Dosis (Talkonzentration) nach Erreichen eines Steady State am aussagekräftig-

sten, jedoch wird die Effektivität bezweifelt. Im Falle von Nebenwirkungen oder (vermuteter) Toxizität wird die Probenentnahme bevorzugt zu dem Zeitpunkt durchgeführt, an dem erfahrungsgemäß die maximalen Nebenwirkungen auftreten. Für Arzneimittel wie zum Beispiel antineoplastische Medikamente, bei welchen eine genauere Messung der Einwirkung notwendig ist, wie etwa die Fläche unter der Konzentrationszeitkurve während eines Dosierungsintervalls (AUC), können andere Strategien der Probenentnahme erforderlich sein.

Das Fehlen vollständiger Informationen wie die tatsächliche Einnahmezeit, die zeitliche Koordinierung der Begleitmedikationen und der Zeitpunkt der Probenentnahme, macht die Interpretation der Ergebnisse schwierig oder im Einzelfall unmöglich. Laboratorien und konsiliarische Berater für TDM können eine wichtige Rolle bei der effizienten Anwendung von TDM spielen, indem sie aktuelle Richtlinien zur Verfügung stellen und Ärzten und anderen Leistungserbringern alle für die Ergebnisinterpretation wichtigen Informationen vermitteln. Diese Informationen müssen entweder exakt mit den Laboraufträgen mitgeliefert oder vom TDM-Servicepersonal beschafft werden. Wenn der Anforderer nicht gründlich mit pharmakokinetischen und analytischen Prinzipien vertraut ist, sollten alle Arzneimittelkonzentrationen eine individualisierte PK-Interpretation durch den Leistungserbringer enthalten [18–22]. Für einige Wirkstoffklassen hat sich der Gebrauch von Populationsmodellen und die Anwendung von Bayesschen Optimierungsalgorithmen als klinisch nutzbringender und kosteneffektiver Weg erwiesen, um solche Interpretationen zu erhalten [12, 23].

Die Bayessche Prognose

Die Bayessche Analyse ist ein besonders nützliches Werkzeug für informationsarme Umgebungen wie z.B. Intensivstationen für Neugeborene. Sie wird vom Bayesschen Theorem abgeleitet und basiert auf der Annahme, dass eine im voraus bekannte PK des Wirkstoffes in Form eines Populationsmodells mit individuellen Patientendaten wie z.B. Arzneimittelkonzentrationen kombiniert werden kann (Tabelle 3; [24, 25]). Das Konzept ist, ein individualisiertes Modell des Arzneimittelverhaltens bei einem bestimmten Patienten anzufertigen, zu beobachten wie das Arzneimittel verwendet wurde oder wird, und die notwendigen Information zu beschaffen, um rationale Dosisanpassungen vornehmen und so die gewünschten therapeutischen Ziele am besten erreichen zu können.

Abbildung 2 stellt in einem Flussdiagramm zielgerichtete, modellbasierte Optimierungsprozesse dar. Eine Optimierung der Arzneimitteldosierung erfordert 1) pharmakokinetische Populationsparameter (PK-Modell), definiert durch Mittelwerte, Standardabweichungen, Kovariable und Informationen über die statistische Verteilung; diese Parameter sind notwendig für die Bestimmung des initialen Dosierungsschemas für einen

Tabelle 3 Bayessche zielgerichtete modellbasierte Dosierung [74].

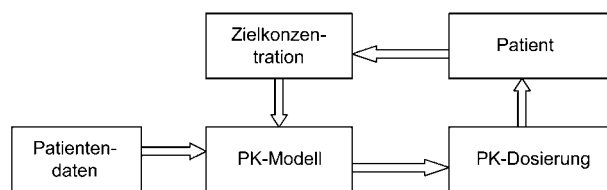
A priori Wahrscheinlichkeit	Neue Informationen	Berücksichtigung a priori und neue Information	A posteriori Wahrscheinlichkeit	Therapieziele	Therapiekontrolle
Populationsmodell	Arzneimittelkonzentrationen	Objektive Funktion	Individualmodell	Patientenstatus	Neue Dosis berechnen

bestimmten Patienten auf der Basis von gewählten Zielen; 2) die Messung eines auf das therapeutische Ziel bezogenen Leistungsindex als Feedback-Information für die Systemaktualisierung – für gewöhnlich eine oder mehrere Plasmakonzentrationen oder Effekte; und 3) eine verlässliche Software für eine adaptive Kontrollstrategie (Maximum a posteriori probability Bayesian fitting) und Berechnung der folgenden optimalen Dosierungsschemata. Ein Beispiel für die Anwendung eines Populationsmodells mit Bayesschem Feedback ist im folgenden Fallbericht beschrieben: Bei einem zum Termin geborenen Mädchen (2,9 kg) mit Pulmonalatresie, einer Serumkreatininkonzentration von 1,0 mg/dL einen Tag nach der Geburt und Verdacht auf eine Gram-negative Infektion wurde eine Gentamicin-Therapie eingeleitet (Aufsättigung 4 mg/kg und Erhaltungsdosis 2,5 mg/kg 2 × tgl.). Die initiale Gentamicin-Konzentration wurde mit 2,7 mg/L angegeben. Ausgehend von dieser Initialmessung, den biographischen Daten der Patientin und klinischen Informationen wurde mit einem PK-Modell prognostiziert, dass die Initialdosis und die folgenden Dosisänderungen ungeeignet waren. Ein Regime von 9 mg alle 36 Stunden wäre angemessen gewesen.

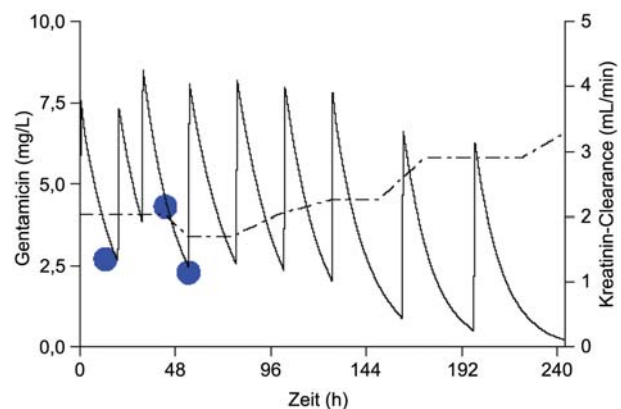
Diese Patientin wurde in eine andere Klinik verlegt, wo die Konzentrationen erneut gemessen wurden (4,3 mg/L 24 h nach der letzten Dosis und 2,3 mg/L 11,5 h später). Die „Standard“-Interpretation ohne Anwendung eines PK-Werkzeugs resultierte in einer Dosierungsempfehlung von 9 mg alle 24 Stunden. Dieses Regime bewirkte

anhaltend hohe Konzentrationen, die über einige Tage fortbestanden (Abbildung 3), obwohl oder weil Follow-up-Messungen der Konzentration ohne angemessene PK-Interpretation durchgeführt wurden. Bei diesem Kind entwickelte sich schließlich ein bilateraler Hörverlust, was juristische Konsequenzen nach sich zog.

In dieser Situation hätte eine auf veröffentlichten pharmakokinetischen Populationsdaten basierende Simulation der initialen Serumkonzentration von Gentamicin aufgezeigt, dass die Clearance bei dieser Patientin viel geringer war als normal, was bereits durch die für dieses Alter erhöhte Kreatininkonzentration (1,0 mg/dL) nahe lag. Allerdings sind die neonatalen Kreatininkonzentrationen am ersten Lebenstag – im Gegensatz zur Gentamicin-Clearance – in hohem Maße vom mütterlichen Kreatinin beeinflusst. Der initiale Gentamicinspiegel hätte bei richtiger Modellierung trotz der Beständigkeit des Kreatinins eindeutig das Vorhandensein einer verminderten Nierenfunktion aufgezeigt. Außerdem wurde die Medikamentenkonzentration beim ersten Mal zu einer „zufälligen“ Zeit nach der Dosisverabreichung gemessen und war somit kein Talspiegel. Konzentrationen, die keine Talkonzentrationen sind, können ohne geeignete Berechnung fehlinterpretiert werden, wie es bei diesem Kind geschehen ist. Ein modellbasiertes Profil und ein anschließendes Bayessches Individualisierungsverfahren

**Abbildung 2** Flussdiagramm der zielgerichteten modellbasierten Strategie.

Es wird ein Computerprogramm mit einem patientenspezifischen Populationsmodell verwendet, das Absorption, Distribution und Elimination des Antibiotikums in Beziehung zu patientenspezifischen Parametern beschreibt. Patientendaten und angestrebte Zielkonzentrationen werden in das System eingegeben. Danach werden modellbasiert die Aufsättigungsdosis und das Erhaltungsschema bestimmt, das zur optimalen Erreichung der Zielkonzentrationen erforderlich ist. Dieses Regime wird dem Patienten verabreicht, und anschließende Konzentrationsmessung(en) als Feedback verwendet, um das Initialmodell zu aktualisieren und gegebenenfalls ein neues Dosisregime zu erstellen.

**Abbildung 3** Populationsmodellbasiertes mittleres Konzentrations-Zeit-Profil von Gentamicin für ein zum Termin geborenes Neugeborenes mit renalen Komplikationen (Serumkreatinin 1,0 mg/dL und initiale Kreatinin-Clearance ca. 2,0 mL/min) nach einer Dosierung von 2,5 mg/kg 2 × tgl. Die durchgehende Linie repräsentiert das gemäß pharmakokinetischem Populationsmodell prognostizierte Konzentrations-Zeit-Profil, die unterbrochene Linie die prognostizierte Kreatinin-Clearance (für weitere Details siehe Text).

hätten dieses Neugeborene vor der Einwirkung verlängerter, abnormal hoher und potentiell toxischer Konzentrationen bewahrt [26].

In der Studie von van Lent et al. wurden auf Populationsmodellen basierende Dosierungsempfehlungen für eine Gruppe von weniger komplizierten Patienten errechnet [12]. In dieser Studie wurde das modellbasierte Regime verabreicht. Danach wurden die Arzneimittelkonzentrationen zweimal gemessen (1 h und 8–12 h nach der ersten Dosis). Die Konzentrationsmessungen wurden als Feedback genutzt und das Dosierungsregime wurde wenn erforderlich dem klinischen Krankheitsbild des Patienten und den gewählten Zielkonzentrationen angepasst. Dieser Zugang erwies sich im Vergleich zur traditionellen, oft nomogrammbasierten Dosisfindung als kostengünstiger und effektiver. Bei Patienten, die mit einer vermuteten oder diagnostizierten Gram-negativen Infektion eingewiesen wurden, konnten Mortalität und Länge des Krankenhausaufenthalts reduziert werden. Bayessche Methoden können kostengünstiger sein als andere Techniken, da weniger Messungen für die Berechnung individueller PK-Parameter erforderlich sind und auch eine geringe Probenanzahl sowie Stichproben bearbeitet werden können [27]. Richtig angewendetes TDM kann auch für die Erfassung und Quantifizierung klinisch relevanter Arzneimittelinteraktionen [28, 29] und Medikationsfehler verwendet werden.

Überwindung praktischer Probleme beim TDM in der Neonatologie und Pädiatrie

Unvollständige Informationen für die Interpretation der Dosis-Konzentrations-Wirkungs-Beziehung

Fehlerhafte Entnahme, Behandlung oder Analyse der diagnostischen Proben ebenso wie eine ungenaue Interpretation der Ergebnisse können den klinischen Wert von TDM-Analysen verringern und negative finanzielle Implikationen zur Folge haben. Es gibt ausreichend Studien, die aufzeigen, dass ein richtig angefordertes, durchgeführtes und interpretiertes TDM bei allen Patientenkohorten häufig und in ausgewählten klinischen Situationen sogar immer von Nutzen sein kann [30]. Zwar gibt es nur wenige Studien über die Kosteneffektivität von TDM, sie haben jedoch sehr positive Resultate erbracht [11, 12, 31–33].

Trotz der Tatsache, dass TDM-Konzepte relativ einfach sind, sind die meisten Laboratorien nicht dafür eingerichtet, die notwendige Datensammlung durchzuführen, die eine eindeutige klinische Interpretation von Konzentrationsmessungen bei Arzneimitteln erlaubt. Zum Beispiel müssen einfache Informationen wie die Zeit der Probenentnahme in Relation zur Zeit der letzten Dosisverabreichung mit dem Ergebnis angeführt werden. Zusätzlich müssen biometrische Daten (Geburtsdatum, Körpergewicht, Größe), Art der Anwendung, Dosisregime (Zeit und Daten der letzten Einnahme) verfügbar sein.

Weitere Faktoren, die eine korrekte Interpretation des TDM beeinflussen können, sind in Tabelle 4 angegeben. Die Sammlung und Weitergabe dieser Art von Informationen gestaltet sich im stationären Bereich oft schwierig. Im ambulanten Bereich können Fragebögen einen nützlichen Weg der Datensammlung darstellen, die vom Personal zur Verfügung gestellt und von Patienten, Eltern oder Vormund während des Wartens auf die Blutentnahme ausgefüllt werden können. Abbildung 4 zeigt als Beispiel einen Fragebogen, der mit Erfolg in einem TDM-Service für Antiepileptika im Institut der Autoren verwendet wurde [34]. Das TDM-System sollte so eingerichtet werden, dass die Informationen des Fragebogens zusammen mit der Testanforderung bearbeitet und schließlich in bedienerfreundlichem Format angezeigt werden können. Ein essentieller Punkt dieses bzw. ähnlicher Fragebögen ist Raum für Freitext, wo Patient, Eltern oder Vormund mit der Medikation in Zusammenhang stehende Informationen eintragen können. Das hat sich als wertvolles Hilfsmittel für das Monitoring von Nebenwirkungen und die Dokumentation therapeutischer Reaktionen erwiesen.

Compliance-Abweichungen sind schwer zu kontrollieren

Im ambulanten Bereich kann fehlende Compliance ein großes Problem für das Patientenmanagement darstellen. TDM kann zur Aufdeckung fehlender Compliance beitragen, das hängt jedoch wesentlich von der Arzneimittelclearance ab. So muss sich zum Beispiel das Auslassen von Dosierungen und die Einnahme der Medikation lediglich kurz vor dem Arztbesuch bei Arzneimitteln mit hoher Clearance nicht bemerkbar machen, bei Wirkstoffen mit langsamerer Elimination wird es aber wesentlich niedrigere Konzentrationen als erwartet zur Folge haben. Falls Profile von Metaboliten gemessen werden, werden diese sich fast immer verändern und auf schlechte oder fehlende Compliance hinweisen.

Bei stationären Patienten wird von fehlender Compliance üblicherweise nicht ausgegangen, kommt aber vor.

Tabelle 4 Praktische Probleme beim neonatalen und pädiatrischen TDM.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Probenentnahme, Volumen, Hautkontamination, Katheter o.ä. • Maternale Interferenz (Cr, DLIS o.ä.) • Veränderte metabolische Muster und Dynamik • Dietätische Unterschiede, Fasten, Magenentleerung, GI-Transit, Dosisänderung • Lageveränderungen • Unsicherheiten bei der Verabreichung (Kooperation, Verschütten, Messungen, improvisierte Formulierung, ungeeignete Konzentrationen/Messfehler) • Analytische Unterschiede zum TDM bei Erwachsenen • Intraindividuelle tägliche Abweichungen (Gewicht, PK) • Probleme bei iv-Gabe, keine Dosis oder Probenentnahme vor Dosisgabe |
|---|

PÄDIATRISCHES THERAPEUTISCHES DRUG MANAGEMENT (TDM)

Informationen über Ambulanzpatienten (von Eltern, Vormund oder Pfleger zu vervollständigen)

Name des Patienten: _____

Geburtsdatum des Patienten: _____

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen nach bestem Wissen. Sie können Kommentare hinzufügen, die Sie als hilfreich für die Interpretation des Arzneimittelspiegels bei ihrem Kind ansehen.

1. Bitte geben Sie alle Medikamente an, die Ihr Kind regelmäßig einnimmt:

2. Körpergewicht Ihres Kindes (bitte in Kilogramm angeben):

3. Betrifft zu messendes Arzneimittel:

Name: _____

Dosis: _____

(in mg und/oder cc/mL, oder TL, EL falls flüssig)

Häufigkeit:

Zu welchen Tageszeiten geben Sie die Medikation? _____

Darreichungsform (Tablette, Kapsel, Flüssigkeit) _____

Datum des Dosierungsbeginns: _____

Datum und Uhrzeit der letzten Dosis: _____

(Sehr wichtig für die meisten Arzneimittel)

4. Dürfen wir Sie kontaktieren, falls wir Fragen zu Ihrem Kind haben?

Name der Eltern: _____

Erreichbarkeit (Telefonnummer o.ä.): _____

5. Kommentare (Scheint das Arzneimittel zu wirken? Gibt es Nebenwirkungen?):

Abbildung 4 Fragebogen Pädiatrischer TDM-Service (Muster).

Weiterhin können ungenaue Aufzeichnungen der Verabreichungszeit in Beziehung zur Blutentnahme zu Verwirrung und Fehlern führen, wenn etwa Proben als angebliche Peak-Entnahmen, tatsächlich aber vor der Verabreichung der aktuellen Dosis entnommen werden, wodurch die Ergebnisse niedriger als erwartet ausfallen. Mittels Pharmakokinetik wäre die gemessene Konzentration eindeutig prognostizierbar, wenn eine „versäumte“ Dosis vermutet wird.

Die interindividuelle pharmakokinetische Variabilität wurde für viele Wirkstoffe dokumentiert und ist in den entwickelten pharmakokinetischen Populationsmodellen zusammengefasst. Die intraindividuelle Variabilität ist andererseits ebenso wichtig, wenn TDM-Daten für lebenslange Therapien, wie z.B. nach Transplantationen oder bei Epilepsie, interpretiert werden. Die Gründe für intraindividuelle pharmakokinetische Variabilität sind nicht systematisch erforscht, können aber auf temporäre physiologische Veränderungen oder Abweichungen bei der Arzneimittelresorption zurückgeführt werden. Methoden auf der Basis von Populationsmodellen unter zusätzlicher Verwendung einer graphischen Darstellung des Konzentrations-Zeit-Profiles können eine große Hilfe für das klinische Management von Patienten sein und identifizieren „Ausreißer“, d.h. Patienten mit ungewöhnlicher Pharmakokinetik genauso wie die potentiellen Kandidaten, die von intensiverer Überwachung profitieren würden.

Vorschläge für ein Modell des Therapeutischen Drug Managements: ein Teamansatz

Exaktes TDM erfordert die Zusammenarbeit und intensive Kommunikation zwischen informierten, geschulten Eltern/PflegerInnen, Krankenhaus-, Apotheken-, medizinischem und Laborpersonal. Idealerweise wird es von einem Team durchgeführt, wobei alle Beteiligten zusammenarbeiten, um genaue Informationen, geeignete Proben, Analysen, Interpretationen, Reaktionen und Follow-up zur Verfügung zu stellen. Damit wird ein kosteneffizientes und effektives TDM erzielt.

Dieser Abschnitt stellt die Komponenten für einen Therapeutischen Drug Management-Service in der Pädiatrie vor. In Tabelle 5 sind die Wirkstoffe aufgeführt, die routinemäßig kontrolliert werden sollten. Die meisten dieser Medikamente besitzen gut etablierte Konzentrations-Wirkungs- und -Nebenwirkungs-Beziehungen. Die vorgeschlagenen Zielbereiche für die Konzentration sollen nicht als „fixiert“, sondern als Ausgangspunkt angesehen werden. Einige Medikamente und wichtige Wirkstoffklassen sind nicht dabei, weil entweder valide Bestimmungsmethoden nicht zur Verfügung stehen und/oder kein Konsens bezüglich des klinischen Nutzens eines routinemäßigen TDM besteht. So sind etwa HIV-Wirkstoffe wie die Proteasehemmer nicht aufgenommen, da Endpunktstudien mit dem Ziel, den Einfluss von TDM zu zeigen, noch nicht abgeschlossen sind [35]. Allerdings war

Tabelle 5 Therapeutisches Drug Management in der Pädiatrie.

Medikament	Arzneimittelzielbereich, mg/L	Bemerkungen
Antiepileptika		
Carbamazepin	4–9	Günstigeres Nebenwirkungsprofil; aktiver CBZ-10,11-Epoxid-Metabolit vorhanden; Autoinduktion und in Kombination mit anderen Antiepileptika
Ethosuximid	40–100	Therapie von Absence (Petit Mal)- Anfällen; schlecht etablierte Konzentrations-Wirkungs-Beziehung
Phenobarbital	20–40	Negative Effekte auf kognitive und psychomotorische Funktion; relativ langsame Clearance; Halbwertszeit 4–5 Tage bei Neugeborenen und ca. 2 Tage bei Kindern; Akkumulation inaktiver Glucuronid-Metaboliten bei Neugeborenen möglich
Phenytoin	5–20	Konzentrationsabhängige Elimination; langsamere Elimination bei hohen Konzentrationen; stark proteingebunden; Free-Level-Monitoring in spezifischen Fällen
Primidon	5–12	metabolisiert zu Phenobarbital
Valproinsäure	50–100	Komplexe Konzentrations-Wirkungs-Beziehung; Arzneimittelinteraktionen mit anderen Antiepileptika
Antibiotika		
Gentamicin	ID: > 5–10 Peak, < 1–2 Tal ODD: > 20 Peak, < 0,1–0,5 Tal	Kurze Behandlungszeit wählen; bevorzugte Maximaldauer der Therapie 5–7 Tage; Toxizität kann trotz TDM auftreten Bessere intrinsische Wirkung gegen P. aeruginosa; kurze Behandlungszeit wählen; bevorzugte Maximaldauer der Therapie 5–7 Tage; Toxizität kann trotz TDM auftreten Schnelle Infusion kann „Red Man“-Syndrom bewirken; Toxizität erhöht bei Kombination mit Aminoglykosid
Tobramycin	ID: > 5–10 Peak, < 1–2 Tal ODD: > 20 Peak, < 0,1–0,5 Tal	
Vancomycin	20–40 Peak < 10–15 Tal	
Immunsuppressiva		
Ciclosporin (CsA)	100–200 µg/L (Tal)	Ziel-AUC _{0–12 h} 3,5–4,3 mg·h/L C2-Monitoring (Konzentration 2 h nach Gabe): Initialzielkonzentrationen höher (> 1000–1200 ng/mL) als Erhaltungzielkonzentrationen (600–800 ng/mL). Zielkonzentrationen orientieren sich am Abstoßungsrisiko für das Organ (Lunge > Herz > Niere > Leber), am höchsten bei Multiorgan-Transplantaten
Sirolimus	4–12 µg/L (mit CsA) 10–20 µg/L (ohne CsA)	Ziel-AUC _{0–12 h} 30–60 mg·h/L
Tacrolimus	5–20 µg/L	
Mycophenolsäure (MPA)	1–3,5	
MPA-Glucuronid	35–100	
Varia		
Koffein	5–15	Prävention von Apnoe bei unreifen Neugeborenen Konzentrations-Wirkungs-Beziehung mit peripheren Kompartimenten; Akkumulation bei renal beeinträchtigten Patienten; Endogene Digoxin-ähnliche immunreaktive Substanzen treten bei Neugeborenen auf und können interferieren Lichtempfindlich; Probe vor Tageslicht schützen Sättigungskinetik; Methylierung zu Koffein bei Neugeborenen
Digoxin	0,8–2,0 µg/L	
Methotrexat	Abhängig von Therapieregime	
Theophyllin	10–20	

TDM für Proteasehemmer bei einzelnen Patienten eindeutig von Nutzen [36]. Weiterhin sind psychoaktive Arzneimittel (Antidepressiva und Neuroleptika) und routinemäßig in der pädiatrischen Onkologie verwendete Arzneimittel nicht aufgeführt.

Es ist jedoch zu erwarten, dass diese Arzneimittel ebenso wie ausgewählte Chemotherapiesubstanzen in naher Zukunft Teil des TDM-Service werden [37].

Gentamicin und andere Antibiotika

Jahrzehntelang war das TDM für Aminoglykoside (Gentamicin, Tobramycin, Amikacin und Netilmicin) haupt-

sächlich auf die Vermeidung einer potentiellen Nephro- und Ototoxizität ausgerichtet [2]. Eine Talkonzentration von 2 mg/L wird weit verbreitet als Trennpunkt verwendet, über dem voraussichtlich Toxizität auftreten kann, obwohl evidenzbasierte Studien fehlen [38]. Zusätzlich muss beachtet werden, dass eine durch Aminoglykoside verursachte Toxizität sich typischerweise langsam entwickelt und dass eine Beschränkung der Anwendungsdauer auf maximal 7–10 Tage das Auftreten dieser Nebenwirkung reduzieren kann [39, 40]. Klinisch wirksame Konzentrationen sind nur in wenigen frühen Studien dokumentiert, und resultierten in Zielkonzentrationen von 5–10 mg/L nach Dosisverabreichung [41, 42].

Jedoch hat sich erst vor kurzem durch ein besseres Verständnis der Pharmakodynamik von Aminoglykosiden der Interessenschwerpunkt darauf verlagert, auch die Wirksamkeit zu optimieren. Das neue Paradigma für diese Klasse „konzentrationsabhängiger“ Arzneimittel besteht darin, mit möglichst hohen Initialkonzentrationen eine schnelle Vernichtung der Bakterien zu erreichen. Die neuen Zielkonzentrationen bestehen aus hohen Peak-Konzentrationen (d.h. die 10-fache minimale Hemmstoffkonzentration) und praktisch nicht nachweisbaren Talkonzentrationen. Diese Ziele können durch „Einmal täglich“-Dosierung und Intervallverlängerung erreicht werden, wobei die übliche Gesamttagesdosis auf einmal verabreicht wird [43].

Der Wechsel zu höheren, weniger oft gegebenen Dosen geht weiter und hat rege Diskussionen hervorgerufen, ob das etablierte Konzept des Monitorings von Peak- und Talspiegeln beibehalten werden soll, oder ob man auf die weniger informativen nomographischen Mittelwertberechnungen oder Talspiegel-Strategien zurückgreifen soll [44].

Das herkömmliche Dosierungsintervall für Neugeborene und Kinder beträgt 8–12 Stunden, jedoch werden schon seit Jahren auch Einmal-Täglich-Dosierungen für Frühgeborene verwendet. Die erhöhte Wirksamkeit der Einmal-Täglich-Dosierung ist zu einem großen Teil darauf zurückzuführen, dass schwerkranke Patienten nicht aufgrund einer Unterschätzung des höheren Verteilungsvolumens (V_d) bei septischen Erwachsenen und kleineren Kindern unterdosiert werden. So ist die Gabe einer einzelnen Dosis von 4 mg/kg der einzige Weg, um Konzentrationen von 10 mg/L bei Patienten mit einem $V_d = 1$ L/kg zu erreichen. Nephrologische Patienten werden zum Beispiel oft unterdosiert, weil die Differenz zwischen niedriger Clearance und hohem V_d bei diesen Patienten missverstanden wird. Manchmal wird das erforderliche Intervall bestimmt, ein anderes Mal die Menge, die für das Erreichen einer vorgegebenen Konzentration erforderlich ist. Wir haben Patienten gesehen, die nur 1 mg/kg Gentamicin erhielten, weil sie eine „eingeschränkte Clearance haben“ – ein potenziell tödlicher Fehler, wenn tatsächlich eine Infektion vorliegt. Diese Zusammenhänge wurden schon vor vielen Jahren gezeigt [42].

Obwohl viele Studien mit Erwachsenen für Einmal-Täglich-Dosierungen eine gleichwertige Wirksamkeit und die gleiche oder weniger Toxizität zeigen, ist dieser Ansatz nicht zum Standard in der Pädiatrie geworden. Limitierte Daten für Klinik und Wirksamkeit bei Kindern, Unterschiede in der Pharmakokinetik (z.B. erhöhte Clearance) sind einige Gründe für die fehlende Akzeptanz [45]. In speziellen Populationen, wie Neugeborene oder Patienten mit zystischer Fibrose, hat das Dosierungskonzept der Intervallverlängerung aufgrund einiger Studien eine wesentlich breitere Akzeptanz erreicht [46, 47]. Unserer Ansicht nach sind Aminoglykoside besonders für das Monitoring auf Basis von PK-Modellen geeignet, wobei entweder PK-Methoden für eine prognostizierte Clear-

ance der Aminoglykosidspiegel, für Serumkreatinin oder für die Kreatinin-Clearance zum Einsatz kommen können [48].

Wenn das Ziel in einer tatsächlichen Individualisierung besteht, sollte eine TDM-Strategie angewendet werden, die das ermöglicht. Ähnliche Strategien können auch für Vancomycin und andere Antibiotika funktionieren.

Antiepileptika

Obwohl TDM für Antiepileptika seit den 1950er Jahren durchgeführt wird, gibt es keine Studien, die eine prospektive Evaluierung vorgenommen haben, wie TDM am besten als Teil des Drug-Managements für den Patienten dargestellt werden kann [11, 49]. Die wenigen Studien leiden an Designfehlern. Zum Beispiel wurden in Prüfplänen anstatt individualisierter Dosierungen, die auf exakt formulierten Zielen und pharmakokinetischer Interpretation basieren, Dosistitrationen bis zum „therapeutischen Bereich“ verwendet. Außerdem enthielten die Prüfpläne keine Anweisungen für die teilnehmenden Neurologen, wie die gemessenen Konzentrationen zu interpretieren wären [50]. Neue Initiativen haben Ansätze evaluiert, die für die Ermöglichung einer besseren TDM-Unterstützung als Teil des Epilepsie-Managements vorgesehen sind [51, 52] und haben Praxisrichtlinien nach sich gezogen [49]. TDM ist in mehreren klinischen Situationen von Nutzen: Für die Etablierung wirksamer „Baseline“-Konzentrationen, die Evaluierung potentieller Gründe für fehlende Wirksamkeit, Toxizität und Wirksamkeitsverlust, für die Beurteilung eines „Spielraums“ oder wann Antiepileptika gewechselt werden müssen, und für die Minimierung vorhersehbarer Probleme. Es kann selektiv und passend genutzt werden, um die Anfallskontrolle zu maximieren und Nebenwirkungen zu minimieren, wenn die Einstellung der Konzentrationen als Reaktion auf patientenspezifische pharmakokinetische oder pharmakodynamische Probleme erfolgt [53]. Die antikonvulsive und neurotoxische Wirkung von Phenytoin ist mit der Serumkonzentration gut korreliert, und Zielkonzentrationen sind recht gut etabliert.

Konzentrationen über 20 mg/L sind mit einem erhöhten Auftreten von Nystagmus, Ataxie und Benommenheit verbunden. Die Untergrenze der Konzentrations-Response ist weniger gut definiert, wird aber im Allgemeinen bei 8–10 mg/L angesiedelt. Einige Kinder können mit niedrigen Konzentrationen gut kontrolliert werden. Langzeitnebenwirkungen wie Zahnfleischwucherungen, vergrößerte Gesichtszüge und periphere Neuropathie sind mit Serumkonzentrationen nicht gut korreliert und können genetischen Ursprungs sein [54]. Eine pharmakokinetische Optimierung ist bei Arzneimitteln wie Phenytoin, die eine nichtlineare oder Sättigungskinetik aufweisen, besonders hilfreich [55]. Dieses Phänomen ist das Ergebnis einer Enzymsättigung bei höheren Konzentrationen und kommt auch bei Kindern vor [56]. Infolgedessen ist Phenytoin schwierig zu dosieren, da geringe Dosisänderungen überproportional große Veränderungen

in der Konzentration bewirken könnten. Einige nützliche Nomogramme, graphische und Bayesschen Verfahren, wurden für die Auseinandersetzung mit diesem nichtlinearen Verhalten veröffentlicht [22, 57].

Computerverfahren wie die Bayesschen Methoden besitzen ein substantielles Potential, besonders da viele Institutionen verbesserte Informationssysteme entwickeln. Jedoch können andere Ansätze ebenfalls effektiv und komplementär sein [51, 58]. Phenytoin ist stark proteingebunden (90%) und kann leicht durch Wirkstoffe verdrängt werden, die eine hohe Affinität zu albuminbindenden Stellen aufweisen. Interessanterweise erhöht sich die freie und pharmakologisch aktive Konzentration, wenn Phenytoin von seinen Bindungsstellen verdrängt wird, während die Gesamtkonzentration als Ergebnis eines erhöhten Metabolismus sinken kann. In solchen Fällen ist die Analytik sowohl der freien als auch der Gesamtkonzentration angezeigt. Veröffentlichte therapeutische Bereiche können nicht unbedingt für Patienten benutzt werden, deren Proteinbindung sich von der Population unterscheidet, die zur Generierung dieses Bereichs verwendet wurde.

Für die neueren Antiepileptika (Felbamat, Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Tiagabin, Topiramate, Vigabatrin, Zonisamid), ist ein routinemäßiges Monitoring im Allgemeinen nicht empfehlenswert, hauptsächlich aufgrund von unvollständigen Daten für das Konzentrations-Wirkungs-Verhältnis. Jedoch sind Messungen für diese neueren Medikamente in ausgewählten Fällen und einer speziellen klinischen Situation bei der Individualisierung der Behandlung zweifellos von Nutzen [59, 60].

Immunsuppressiva

Eines der Gebiete für Therapeutisches Drug Monitoring, auf dem in den letzten Jahren die schnellsten Fortschritte zu verzeichnen waren, betrifft Immunsuppressiva, die zur Rejektionsprophylaxe transplantierte Organe eingesetzt werden [61, 62]. Ciclosporin steht seit etwa 20 Jahren zur Verfügung und wird ebenso lange routinemäßig analysiert. Obwohl das Konzentrations-Wirkungs-Verhältnis nicht gut etabliert ist, wurden eindeutige Verbindungen zwischen der Kontrolle der Konzentration unmittelbar vor Dosisverabreichung, als Talspiegel(C0)-Monitoring bezeichnet, und klinischen Endpunkten hergestellt. In den vergangenen Jahren gab es durch das Aufkommen von AUC (Fläche unter der Kurve), verkürzter AUC und im besonderen der Strategien für das C2-Monitoring große Veränderungen beim TDM für Ciclosporin [63–65]. Neue Bayessche Methoden zeigen großes Potential und erlauben auch eine flexiblere Probenentnahme [66, 67]. Talspiegel(C0)-Monitoring von Tacrolimus ist gut etabliert, jedoch scheint sich eine Übereinstimmung abzuzeichnen, wonach auch Tacrolimus von Alternativen zum C0-Monitoring profitieren könnte. Mycophenolsäure wurde ursprünglich mit dem Hinweis „kein Monitoring erforderlich“ vertrieben, jedoch gibt es auch hier Hinweise auf

die Vorteile eines TDM [68]. Beim Monitoring für Sirolimus gibt es keine Probleme mit der Probenentnahmezeit, da eine gute Beziehung zwischen C0 und AUC besteht; die Einschränkungen für die Einführung eines routinemäßigen TDM für Immunsuppressiva betreffen das Fehlen von verlässlichen Immunoassays, metabolische Aktivität und Interferenzen [69].

Wirkstoffbestimmung in alternativen Flüssigkeiten (z.B. Tränen und Speichel)

Blut (Serum oder Plasma) war immer und bleibt vorerst die bevorzugte biologische Matrix für TDM [70]. Dennoch eignen sich andere Flüssigkeiten für die Verwendung und werden auch verwendet, darunter Tränen, Speichel und Urin. Zusätzlich versprechen transkutane oder kontinuierliche Mikrodiagnoseproben einiges für die Zukunft, besonders für Kleinkinder, bei welchen eine Probenentnahme problematisch sein kann.

Bestimmung ungebundener Wirkstoffkonzentrationen

Typischerweise wird beim routinemäßigen TDM die gesamte Wirkstoffkonzentration (proteingebunden und frei) gemessen. Da der Wirkstoff nur in ungebundener Form in den Extra- und Intrazellulärraum diffundieren und so die pharmakologische Wirkung entfalten kann, kann die Messung von freien Konzentrationen wertvoll sein für stark proteingebundene Arzneimittel wie Phenytoin (~90%), Valproinsäure (~90%) und möglicherweise Carbamazepin (~75%). Veränderungen der freien Konzentrationen können als Folge von Hypoalbuminämie, Verdrängung durch endogene Bestandteile (wie Bilirubin) oder einer Arzneimittelinteraktion auftreten (z.B. Phenytoin – Valproinsäure). Es gibt mehrere Methoden zur Messung ungebundener Konzentrationen. Einige Gründe für die Messung ungebundener Konzentrationen sowie Probleme mit der Interpretation sind im Phenytoin-Abschnitt angeführt. Ein TDM-Service sollte bei der Entscheidung helfen, welche Patienten von Messungen ungebundener Wirkstoffanteile profitieren können. Dieses Monitoring sollte für Arzneimittel mit starker Bindung in Betracht kommen, speziell wenn ein klinischer Verdacht auf abnormale Bindungsproteine einschließlich Albumin und Alpha-Glykoprotein vorliegt.

Zukünftige Entwicklungen

Es gibt eine Anzahl viel versprechender Entwicklungen zur Verbesserung der Anwendung und Nutzbarkeit des TDM. Das betrifft den Team-Aufbau für das Therapeutische Drug Management, Studien zur Kosteneffektivität und die Anwendung für neue Arzneimittelklassen, wie HIV- und Tumormedikamente.

TDM-Teams und Modell-TDM-Services haben seit Jahrzehnten nur in wenigen Institutionen existiert. Es besteht jedoch Hoffnung, dass sie häufiger werden, sobald moderne Methoden zur Qualitätskontrolle in der Medizin angewandt und Daten zur Kosteneffektivität von TDM in Form von Endpunkten erhoben werden.

TDM wird voraussichtlich effektiver und populärer durch die Entwicklung moderner analytischer Methoden wie z.B. LC-MS/MS, womit schnell und zuverlässig mehrere Arzneimittel und Metaboliten simultan in einer einzelnen kleinen Probe (weniger als 1 mL) quantitativ bestimmt werden können. Kosten und die Komplexität dieser Geräte sinken und ihre Zuverlässigkeit steigt. Die Empfindlichkeit solcher Instrumente stellt auch die Möglichkeit eines nichtinvasiven (z.B. transkutan oder respiratorisch), gleichzeitigen Monitorings aller Arzneimittel- und Metabolitenkonzentrationen in Aussicht. In Kombination mit Methoden, die stabile Isotope einsetzen, könnten auch simultane Messungen der Absorption an mehreren Orten oder der Bioverfügbarkeit durchgeführt werden. Die Verknüpfung leistungsfähiger analytischer Verfahren mit leistungsstarken Computermodellierungen und einer Software für Patienten-Management verspricht eine Revolutionierung der Arzneimitteltherapie. Schließlich könnte eine Verknüpfung mit pharmakogenetischen und pharmakogenomischen Informationen auch die Dosierungsstrategie für Patienten revolutionieren-initial und repetitiv, prophylaktisch und therapeutisch [71].

Die HIV-Therapie kann durch richtig angewendetes TDM enorm profitieren [35, 72]. So kann das Monitoring von Proteasehemmern ein wertvolles Hilfsmittel sein. Werden die Viren nur kurzfristig unzureichenden Proteaseinhibitorkonzentrationen ausgesetzt, zieht das eine rasche Toleranzentwicklung und schlechte therapeutische Response nach sich. Die Einwirkung übermäßiger Proteaseinhibitorkonzentrationen ist mit einem erhöhten Auftreten von Toxizität verbunden. Die Messung mehrerer Proteaseinhibitorkonzentrationen in kleinen Proben kann bei der Identifizierung von Fällen niedriger – einschließlich „nicht feststellbarer“ – oder überhöhter Konzentrationen helfen. Das führt zu effektiveren und weniger toxischen individualisierten Dosisregimes, weniger Resistenz, besseren Endpunkten, weniger Nebenwirkungen und erspart Kosten.

Eine individualisierte Therapie auf der Basis von Populationsmodellen kann eine wichtige Ausweitung des TDM auf Infektionskrankheiten sein. Die Anwendung von PK/PD-Modellen, die mit mikrobiologischen, antiviralen und klinischen Endpunkten korrelieren, wird uns eine bessere Rationale für die richtige Dosiswahl bei antiinfektiösen/antiviralen Therapien in verschiedenen Patientenpopulationen liefern. Bakterielle minimale Hemmstoffkonzentrationen wurden jahrelang für die Individualisierung von Konzentrationszielen für Arzneimittel, wie Peak- und Talspiegel und AUCs verwendet. Dieselben Methoden werden für andere Krankheitserreger wie Viren und Pilze angewendet.

Die Pharmakogenetik verspricht gleichfalls eine Individualisierung der patientenspezifischen Ziele. Zum Beispiel ist die genetische Prädisposition für eine durch Aminoglykoside hervorgerufene Ototoxizität gut beschrieben [73]. Studien beginnen nachzuweisen, dass die Bestimmung der individuellen Prädisposition für die Prognose und möglicherweise Prävention von wirkstoff- und patientenspezifischer Toxizität verwendet werden kann.

Korrekt durchgeführtes TDM war, ist und bleibt von Nutzen, speziell für pädiatrische Populationen. Es bestehen jedoch weiterhin Wissens- und Durchführungsdefizite, die korrigiert werden müssen, um das volle Potential des TDM auszuschöpfen. Ein einfaches „reaktionäres“ TDM ist möglicherweise nicht von Nutzen, es kann sogar gefährlich sein. Modellierungen, Prognosen und Kontrollen zusammen mit modernen analytischen Methoden können jedoch eindeutig eine bessere und kosteneffektivere pädiatrische Versorgung gewährleisten. Für die Zukunft versprechen die Kombination von analytischen Verfahren, PK/PD-Modeling und genetischen Methoden die tatsächliche Optimierung der individuellen Therapie von der Initialdosis der Medikation an.

Danksagung

Diese Arbeit wurde durch das National Institute of Child Health and Development unterstützt (A.V. und P.W.; 5U10HD037249).

Literatur

1. Ritschel WA, Kearns GL. Handbook of basic pharmacokinetics: including clinical applications. Washington, DC: American Pharmaceutical Association, 1999.
2. Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE, editors. Applied pharmacokinetics & pharmacodynamics. Principles of therapeutic drug monitoring, 4th ed. Philadelphia, PA: Lippencott Williams & Wilkins, 2006.
3. Besunder JB, Reed MD, Blumer JL. Principles of drug biodisposition in the neonate. A critical evaluation of the pharmacokinetic-pharmacodynamic interface. Part II. Clin Pharmacokinet 1988;14:261–86.
4. Besunder JB, Reed MD, Blumer JL. Principles of drug biodisposition in the neonate. A critical evaluation of the pharmacokinetic-pharmacodynamic interface. Part I. Clin Pharmacokinet 1988;14:189–216.
5. Paap CM, Nahata MC. Clinical pharmacokinetics of antibacterial drugs in neonates. Clin Pharmacokinet 1990;19: 280–318.
6. Watson I, Potter J, Yatscoff R, Fraser A, Himberg JJ, Wenk M. Editorial. Ther Drug Monit 1997;19:125.
7. Soldin OP, Soldin SJ. Review: therapeutic drug monitoring in pediatrics. Ther Drug Monit 2002;24:1–8.
8. Boreus LO. The role of therapeutic drug monitoring in children. Clin Pharmacokinet 1989;17(Suppl 1):4–12.
9. Shenfield GM. Therapeutic drug monitoring beyond 2000. Br J Clin Pharmacol 2001;52(Suppl 1):3S–4S.
10. Holford NH. Target concentration intervention: beyond Y2K. Br J Clin Pharmacol 1999;48:9–13.

11. Ensom MH, Davis GA, Cropp CD, Ensom RJ. Clinical pharmacokinetics in the 21st century. Does the evidence support definitive outcomes? *Clin Pharmacokinet* 1998;34:265–79.
12. van Lent-Evers NA, Mathot RA, Geus WP, van Hout BA, Vinks AA. Impact of goal-oriented and model-based clinical pharmacokinetic dosing of aminoglycosides on clinical outcome: a cost-effectiveness analysis. *Ther Drug Monit* 1999;21:63–73.
13. Kearns GL, Reed MD. Clinical pharmacokinetics in infants and children. A reappraisal. *Clin Pharmacokinet* 1989;17 (Suppl 1):29–67.
14. Loebstein R, Koren G. Clinical pharmacology and therapeutic drug monitoring in neonates and children. *Pediatr Rev* 1998;19:423–8.
15. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for industry: E11 clinical investigation of medicinal products in the pediatric population, 2000.
16. Butler DR, Kuhn RJ, Chandler MH. Pharmacokinetics of anti-infective agents in paediatric patients. *Clin Pharmacokinet* 1994;26:374–95.
17. Koren G, James A, Perlman M. A simple method for the estimation of glomerular filtration rate by gentamicin pharmacokinetics during routine drug monitoring in the newborn. *Clin Pharmacol Ther* 1985;38:680–5.
18. Burton ME, Vasko MR, Brater DC. Comparison of drug dosing methods. *Clin Pharmacokinet* 1985;10:1–37.
19. Erdman SM, Rodvold KA, Pryka RD. An updated comparison of drug dosing methods. Part III. Aminoglycoside antibiotics. *Clin Pharmacokinet* 1991;20:374–88.
20. Erdman SM, Rodvold KA, Pryka RD. An updated comparison of drug dosing methods. Part II. Theophylline. *Clin Pharmacokinet* 1991;20:280–92.
21. Pryka RD, Rodvold KA, Erdman SM. An updated comparison of drug dosing methods. Part IV. Vancomycin. *Clin Pharmacokinet* 1991;20:463–76.
22. Pryka RD, Rodvold KA, Erdman SM. An updated comparison of drug dosing methods. Part I. Phenytoin. *Clin Pharmacokinet* 1991;20:209–17.
23. Jelliffe RW, Schumitzky A, Van Guilder M, Liu M, Hu L, Maire P, et al. Individualizing drug dosage regimens: roles of population pharmacokinetic and dynamic models, Bayesian fitting, and adaptive control. *Ther Drug Monit* 1993;15:380–93.
24. Jelliffe R, Bayard D, Milman M, Van Guilder M, Schumitzky A. Achieving target goals most precisely using nonparametric compartmental models and “multiple model” design of dosage regimens. *Ther Drug Monit* 2000;22:346–53.
25. Jelliffe R. Goal-oriented, model-based drug regimens: setting individualized goals for each patient. *Ther Drug Monit* 2000;22:325–9.
26. Pons G, Treluyer JM, Dimet J, Merle Y. Potential benefit of Bayesian forecasting for therapeutic drug monitoring in neonates. *Ther Drug Monit* 2002;24:9–14.
27. Merle Y, Mentre F. Optimal sampling times for Bayesian estimation of the pharmacokinetic parameters of nortriptyline during therapeutic drug monitoring. *J Pharmacokinet Biopharm* 1999;27:85–101.
28. Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE, Balant LP. Therapeutic drug monitoring databases for postmarketing surveillance of drug-drug interactions: evaluation of a paired approach for psychotropic medication. *Ther Drug Monit* 1997;19:1–10.
29. Jerling M, Bertilsson L, Sjoqvist F. The use of therapeutic drug monitoring data to document kinetic drug interactions: an example with amitriptyline and nortriptyline. *Ther Drug Monit* 1994;16:1–12.
30. Walson PD. Role of therapeutic drug monitoring (TDM) in pediatric anti-convulsant drug dosing. *Brain Dev* 1994;16:23–6.
31. Destache CJ, Meyer SK, Bittner MJ, Hermann KG. Impact of a clinical pharmacokinetic service on patients treated with aminoglycosides: a cost-benefit analysis. *Ther Drug Monit* 1990;12:419–26.
32. Destache CJ, Meyer SK, Rowley KM. Does accepting pharmacokinetic recommendations impact hospitalization? A cost-benefit analysis. *Ther Drug Monit* 1990;12:427–33.
33. Bertino JS Jr, Rodvold KA, Destache CJ. Cost considerations in therapeutic drug monitoring of aminoglycosides. *Clin Pharmacokinet* 1994;26:71–81.
34. Cox S, Team T. Gathering outpatient data for therapeutic drug monitoring. In: *Proceedings of the 3rd International Congress of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology*, Philadelphia, PA, 1993.
35. Aarnoutse RE, Schapiro JM, Boucher CA, Hekster YA, Burger DM. Therapeutic drug monitoring: an aid to optimising response to antiretroviral drugs? *Drugs* 2003;63:741–53.
36. Walson PD, Cox S, Utkin I, Gerber N, Crim L, Brady M, et al. Clinical use of a simultaneous HPLC assay for indinavir, saquinavir, zidovudine, and zalcitabine in children and adults. *Ther Drug Monit* 2003;25:650–6.
37. Rousseau A, Marquet P, Debord J, Sabot C, Lachatre G. Adaptive control methods for the dose individualisation of anticancer agents. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:315–53.
38. McCormack JP, Jewesson PJ. A critical reevaluation of the “therapeutic range” of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1992;14:320–39.
39. Rougier F, Claude D, Maurin M, Sedoglavic A, Ducher M, Couvreur S, et al. Aminoglycoside nephrotoxicity: modeling, simulation, and control. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1010–6.
40. De Broe ME, Giuliano RA, Verpooten GA. Choice of drug and dosage regimen. Two important risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity. *Am J Med* 1986;80:115–8.
41. Moore RD, Smith CR, Lietman PS. Association of aminoglycoside plasma levels with therapeutic outcome in Gram-negative pneumonia. *Am J Med* 1984;77:657–62.
42. Moore RD, Smith CR, Lietman PS. The association of aminoglycoside plasma levels with mortality in patients with Gram-negative bacteremia. *J Infect Dis* 1984;149:443–8.
43. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:650–5.
44. Maglio D, Nightingale CH, Nicolau DP. Extended interval aminoglycoside dosing: from concept to clinic. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:341–8.
45. Knoderer CA, Everett JA, Buss WF. Clinical issues surrounding once-daily aminoglycoside dosing in children. *Pharmacotherapy* 2003;23:44–56.
46. Touw DJ, Vinks AA, Mouton JW, Horrevorts AM. Pharmacokinetic optimisation of antibacterial treatment in patients with cystic fibrosis. Current practice and suggestions for future directions. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:437–59.
47. de Hoog M, Mouton JW, Schoemaker RC, Verduin CM, van den Anker JN. Extended-interval dosing of tobramycin in neonates: implications for therapeutic drug monitoring. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:349–58.

48. Vinks AA. The application of population pharmacokinetic modeling to individualized antibiotic therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:313–22.
49. Warner A, Privitera M, Bates D. Standards of laboratory practice: antiepileptic drug monitoring. *National Academy of Clinical Biochemistry. Clin Chem* 1998;44:1085–95.
50. Jannuzzi G, Cian P, Fattore C, Gatti G, Bartoli A, Monaco F, et al. A multicenter randomized controlled trial on the clinical impact of therapeutic drug monitoring in patients with newly diagnosed epilepsy. *The Italian TDM Study Group in Epilepsy. Epilepsia* 2000;41:222–30.
51. Bates DW, Soldin SJ, Rainey PM, Micelli JN. Strategies for physician education in therapeutic drug monitoring. *Clin Chem* 1998;44:401–7.
52. Schoenenberger RA, Tanasijevic MJ, Jha A, Bates DW. Appropriateness of antiepileptic drug level monitoring. *J Am Med Assoc* 1995;274:1622–6.
53. Glauser TA, Pippenger CE. Controversies in blood-level monitoring: reexamining its role in the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 8):S6–15.
54. Brunet L, Miranda J, Roset P, Berini L, Farre M, Mendieta C. Prevalence and risk of gingival enlargement in patients treated with anticonvulsant drugs. *Eur J Clin Invest* 2001;31:781–8.
55. Ludden TM. Nonlinear pharmacokinetics: clinical Implications. *Clin Pharmacokinet* 1991;20:429–46.
56. Battino D, Estienne M, Avanzini G. Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs in paediatric patients. Part II. Phenytoin, carbamazepine, sulthiame, lamotrigine, vigabatrin, oxcarbazepine and felbamate. *Clin Pharmacokinet* 1995;29:341–69.
57. Ludden TM, Hawkins DW, Allen JP, Hoffman SF. Optimum phenytoin-dosage regimens [Letter]. *Lancet* 1976;1:307–8.
58. Chen P, Tanasijevic MJ, Schoenenberger RA, Fiskio J, Kuperman GJ, Bates DW. A computer-based intervention for improving the appropriateness of antiepileptic drug level monitoring. *Am J Clin Pathol* 2003;119:432–8.
59. Johannessen SI, Battino D, Berry DJ, Bialer M, Kramer G, Tomson T, et al. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit* 2003;25:347–63.
60. Perucca E. Is there a role for therapeutic drug monitoring of new anticonvulsants? *Clin Pharmacokinet* 2000;38:191–204.
61. Kahan BD, Keown P, Levy GA, Johnston A. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs in clinical practice. *Clin Ther* 2002;24:330–50, Discussion 329, Erratum *Clin Ther* 2002;24:1223.
62. Oellerich M, Armstrong VW, Schütz E, Shaw LM. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine and tacrolimus. Update on Lake Louise Consensus Conference on cyclosporin and tacrolimus. *Clin Biochem* 1998;31:309–16.
63. David O, Johnston A. Limited sampling strategies. *Clin Pharmacokinet* 2000;39:311–3.
64. Johnston A, Chusney G, Schütz E, Oellerich M, Lee TD, Holt DW. Monitoring cyclosporin in blood: between-assay differences at trough and 2 hours post-dose (C2). *Ther Drug Monit* 2003;25:167–73.
65. Morris RG, Ilett KF, Tett SE, Ray JE, Fullinlaw RO, Cooke R, et al. Cyclosporin monitoring in Australasia: 2002 update of consensus guidelines. *Ther Drug Monit* 2002;24:677–88.
66. Rousseau A, Monchaud C, Debord J, Vervier I, Estenne M, Thiry P, et al. Bayesian forecasting of oral cyclosporin pharmacokinetics in stable lung transplant recipients with and without cystic fibrosis. *Ther Drug Monit* 2003;25:28–35.
67. Monchaud C, Rousseau A, Leger F, David OJ, Debord J, Dantoine T, et al. Limited sampling strategies using Bayesian estimation or multilinear regression for cyclosporin AUC(0–12) monitoring in cardiac transplant recipients over the first year post-transplantation. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;58:813–20.
68. Oellerich M, Shipkova M, Schütz E, Wieland E, Weber L, Tonshoff B, et al. Pharmacokinetic and metabolic investigations of mycophenolic acid in pediatric patients after renal transplantation: implications for therapeutic drug monitoring. *German Study Group on Mycophenolate Mofetil Therapy in Pediatric Renal Transplant Recipients. Ther Drug Monit* 2000;22:20–6, Erratum *Ther Drug Monit* 2000;22:500.
69. Shaw LM, Kaplan B, Brayman KL. Advances in therapeutic drug monitoring for immunosuppressants: a review of sirolimus. Introduction and overview. *Clin Ther* 2000;22(Suppl B):B1–13.
70. Gorodischer R, Koren G. Salivary excretion of drugs in children: theoretical and practical issues in therapeutic drug monitoring. *Dev Pharmacol Ther* 1992;19:161–77.
71. Ensom MH, Chang TK, Patel P. Pharmacogenetics: the therapeutic drug monitoring of the future? *Clin Pharmacokinet* 2001;40:783–802.
72. van Rossum AM, Bergshoeff AS, Fraaij PL, Hugen PW, Hartwig NG, Geelen SP, et al. Therapeutic drug monitoring of indinavir and nelfinavir to assess adherence to therapy in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:743–7.
73. Guan MX, Fischel-Ghodsian N, Attardi G. A biochemical basis for the inherited susceptibility to aminoglycoside ototoxicity. *Hum Mol Genet* 2000;9:1787–93.
74. Jelliffe RW, Schumitzky A, Bayard D, Milman M, Van Guilder M, Wang X, et al. Model-based, goal-oriented, individualised drug therapy. Linkage of population modelling, new “multiple model” dosage design, bayesian feedback and individualised target goals. *Clin Pharmacokinet* 1998;34:57–77.