

Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen
zur Therapieleitung der medikamentösen Behandlung
kardiovaskulärer Erkrankungen bei
psychiatrischen Patienten



Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)
der Fakultät Chemie und Pharmazie
der Universität Regensburg

vorgelegt von

Katharina Walburga Maria Endres
geboren in Neumarkt in der Oberpfalz

im Jahr 2022

Promotionsgesuch eingereicht am 28.01.2022

Die Arbeit wurde angeleitet von Prof. Dr. Dr. Ekkehard Haen

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	8
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	11
1. Einleitung	14
1.1. Lebenserwartung und Todesursachen psychisch erkrankter Patienten	14
1.2. Kardiovaskuläres Risiko	14
1.3. Therapie und Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen	14
1.3.1. Hürden bei der Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei psychisch Erkrankten	15
1.3.1.1. Hürden bei nichtmedikamentösen Maßnahmen	15
1.3.1.2. Hürden bei der medikamentösen Therapie	15
1.4. Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen zur Therapieleitung	17
1.5. Der dosisbezogene Referenzbereich	19
1.5.1. Entwicklung eines Zielkorridors.....	19
1.5.2. Definition der Methodik zur Festlegung dosisbezogener Referenzbereiche.....	19
1.5.3. Weiterentwicklungen der Methodik zur Festlegung dosisbezogener Referenzbereiche	20
1.5.4. Nachteile der Methoden zur Festlegung von dosisbezogenen Referenzbereichen	22
1.5.4.1. Literatursauswahl.....	22
1.5.4.2. Grenzen des dosisbezogenen Referenzbereichs.....	22
1.5.4.3. Berücksichtigung der Absorption	22
1.5.4.4. Lineare Pharmakokinetik.....	23
1.5.4.5. Definition von dosisbezogenen Referenzbereichen ausschließlich für „Normpatienten“..	23
1.5.4.6. Mehrfachgabe im Dosierintervall.....	24
1.5.4.7. Berechnung von ausschließlich Talspiegelkonzentrationen im pharmakokinetischen Gleichgewicht.....	25
1.5.4.8. Validierung der dosisbezogenen Referenzbereiche	26
1.6. Quantifizierungsmethoden von Arzneimitteln in Körperflüssigkeiten.....	26
1.6.1. Immunoassays.....	26
1.6.2. Chromatografische Quantifizierungsmethoden.....	26
2. Fragestellungen der Arbeit	29
3. Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit durch Begrenzung von Tagesmaximaldosen	30
3.1. Material und Methoden	30
3.1.1. KONBEST-Datenbank.....	30
3.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien für Datensätze.....	30
3.1.3. Festlegung von Grenzkonzentrationen	31

3.1.4.	Datenauswertung.....	31
3.2.	Ergebnisse.....	32
3.2.1.	Datensätze.....	32
3.2.2.	Grenzkonzentrationen	32
3.2.3.	Patientenkollektiv, formale Überdosierungen und Schwankung der Wirkstoffkonzentrationen	32
3.2.4.	Einfluss der Einhaltung maximaler Tagesdosierungen auf das Risiko zur Überschreitung der Grenzkonzentrationen	34
3.3.	Diskussion	35
3.3.1.	Zusammenhang zwischen Wirkstoffkonzentration und QTc-Intervallverlängerung	35
3.3.2.	Maßnahmen zur Reduktion des Risikos einer potenziell schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkung.....	35
3.3.3.	Kritische Wirkstoffkonzentrationen von Citalopram und Escitalopram	36
3.3.4.	Dosierungen und gemessene Wirkstoffkonzentrationen	37
3.3.5.	Wirkstoffkonzentrationen bei Einhaltung und nicht-Einhaltung der Tagesmaximaldosen	38
3.3.6.	Mögliche Folgen durch die Einhaltung der empfohlenen Tagesmaximaldosierungen.....	38
3.3.7.	Ausblick	39
4.	Ermittlung der Bedeutung der Antihypertensiva bei psychisch kranken Patienten	40
4.1.	Material und Methoden	40
4.1.1.	AGATE Stichtagsdatenbank.....	40
4.1.2.	Datenauswertung mit deskriptiver und induktiver Statistik.....	40
4.1.3.	Interaktionsprüfung	41
4.1.4.	Ethikvotum	41
4.2.	Ergebnisse.....	42
4.2.1.	Beschreibung der Stichprobe	42
4.2.2.	Anteil der antihypertensiv behandelten Patienten.....	42
4.2.3.	Interaktionspotenzial in der Psychiatrie.....	44
4.2.4.	Bedeutung antihypertensiver Kombinationstherapien.....	46
4.2.5.	Stellenwert der Antihypertensiva im Kontext der gesamten Pharmakotherapie.....	48
4.2.6.	Die fünf am häufigsten verordneten Antihypertensiva	49
4.2.7.	Auswertung möglicher Interaktionen	50
4.3.	Diskussion	51
4.3.1.	Anteil der mit Antihypertensiva behandelten Patienten	51
4.3.2.	Polypharmazie in der Psychiatrie	52
4.3.3.	Antihypertensive Mono- und Kombinationstherapien	53
4.3.4.	Die am häufigsten verordneten Arzneistoffe.....	54

4.3.5. Die wichtigsten Blutdrucksenker.....	55
4.3.6. Interaktionspotenzial durch Erweiterung der Psychopharmakotherapie.....	56
5. Quantifizierung der am häufigsten in der Psychiatrie eingesetzten Antihypertensiva aus Humanserum mittels Hochleistungs-Flüssigchromatografie mit UV/Vis-Detektion.....	58
5.1. Material und Methoden	58
5.1.1. Literaturrecherche.....	58
5.1.2. Geräte und allgemeine Verbrauchsmaterialien	58
5.1.3. HPLC- und UHPLC-Säulen	60
5.1.4. Kartuschen zur Festphasenextraktion.....	61
5.1.5. Chemikalien	61
5.1.6. Humanes Serum	62
5.1.7. Herstellung von Stammlösungen	62
5.1.8. Pufferlösungen	63
5.1.9. Wasseraufbereitung.....	63
5.1.10. Software	63
5.1.11. Entwicklung einer Methode zur Quantifizierung der Antihypertensiva aus Humanserum.....	64
5.1.11.1. Methodenentwicklung an der HPLC.....	64
5.1.11.2. Methodenentwicklung an der UHPLC	64
5.1.11.3. Methodenentwicklung zur Probenaufarbeitung.....	64
5.1.11.4. Bestimmung der Quantifizierungsgrenze	65
5.2. Ergebnisse.....	66
5.2.1. Literaturrecherche.....	66
5.2.1.1. Amlodipin	66
5.2.1.2. Bisoprolol.....	66
5.2.1.3. Hydrochlorothiazid	67
5.2.1.4. Metoprolol.....	67
5.2.1.5. Ramipril und Ramiprilat.....	68
5.2.1.6. Auswahl der internen Standards	69
5.2.2. Methodenentwicklung and der HPLC.....	71
5.2.3. Methodenentwicklung an der UHPLC.....	73
5.2.3.1. Detektionswellenlängen.....	73
5.2.3.2. Wasser zur Chromatografie.....	75
5.2.3.3. Chromatografische Bedingungen	78
5.2.3.4. Ermittlung der Bestimmungsgrenzen im Wässrigen	81
5.2.4. Entwicklung einer Methode zur Probenaufbereitung.....	82
5.2.4.1. Flüssig-Flüssig-Extraktion.....	82

5.2.4.2. Festphasenextraktion	82
5.3. Diskussion	93
5.3.1. Literaturrecherche.....	93
5.3.2. Auswahl von internen Standards	94
5.3.3. Methodenentwicklung an der HPLC und UHPLC.....	94
5.3.4. Methodenentwicklung zur Probenaufbereitung.....	95
5.3.5. Konsequenzen aus den Ergebnissen	97
6. Weiterentwicklung der Methodik zur Festlegung dosisbezogener Referenzbereiche	98
6.1. Material und Methoden	98
6.1.1. Literaturrecherche.....	98
6.1.2. Erhebung allgemeiner Informationen zu den Arzneistoffen.....	98
6.1.3. Ein- und Ausschlusskriterien für Primärliteratur als Quelle für Pharmakokinetikdaten.....	98
6.1.4. Auswahl der Literaturstellen zur Berechnung der DRR nach Haen et al., Hiemke et al. und Haen	98
6.1.5. Erfassung der Pharmakokinetikdaten	99
6.1.6. Automatisierte Prozessierung der Daten	101
6.1.7. Exportieren der Daten und Gruppierung der Datensätze.....	101
6.1.8. Berechnung von DRR nach Haen et al., Hiemke et al. sowie Haen	101
6.1.9. Zusammenfassung der Pharmakokinetikdaten.....	102
6.1.10. Ermittlung der Absorptionskonstante.....	102
6.1.11. Berücksichtigung einer linearen Pharmakokinetik.....	103
6.1.12. Umgang mit fehlenden gewichteten Mittelwerten	103
6.1.13. Weiterentwicklung der Berechnungsmethode zur Festlegung von dosisbezogenen Referenzbereichen	104
6.1.14. Programmierung eines Softwaretools zur Berechnung des DRR.R2019.....	105
6.1.15. Validierung des programmierten Softwaretools.....	105
6.1.16. Berechnung von DRR.R2019 bezogen auf Spitzenspiegel im pharmakokinetischen Gleichgewicht	106
6.1.17. Validierung der dosisbezogenen Referenzbereiche.....	106
6.2. Ergebnisse.....	109
6.2.1. Literaturrecherche.....	109
6.2.2. Allgemeine Informationen zu den Wirkstoffen.....	109
6.2.2.1. Amlodipin	109
6.2.2.2. Bisoprolol.....	109
6.2.2.3. Hydrochlorothiazid	110
6.2.2.4. Metoprolol.....	110

6.2.2.5. Ramipril mit Ramiprilat.....	111
6.2.3. Referenzquellen zur Berechnung der DRR nach Haen et al., Hiemke et al. sowie Haen	112
6.2.4. Erfassung von Pharmakokinetikdatensätzen	113
6.2.5. Datensatzgruppen	113
6.2.6. Berechnung dosisbezogener Referenzbereiche nach der weiterentwickelten Methode.....	120
6.2.7. Softwaretool zur Kalkulation dosisbezogener Referenzbereiche nach der weiterentwickelten Methode	120
6.2.8. Validierung des Softwaretools	120
6.2.9. Beispieldiagramm für einen Wirkstoffkonzentrationsverlauf über die Zeit	121
6.2.10. Dosisbezogene Referenzbereiche nach den vier Methoden	121
6.2.11. Vergleich der DRR mit den publizierten Talspiegeln im pharmakokinetischen Gleichgewicht	126
6.2.12. Bestimmung von Bias und Präzision der Methoden zur Berechnung von DRR	129
6.3. Diskussion	130
6.3.1. Literaturrecherche und allgemeine Informationen zu den Wirkstoffen.....	130
6.3.2. Erfassung der Pharmakokinetikdaten	130
6.3.3. Prozessierung der Pharmakokinetikdaten	132
6.3.4. Zusammenfassung der Pharmakokinetikdaten in PK-Gruppen	133
6.3.5. Berücksichtigung einer linearen bzw. nicht-linearen Pharmakokinetik.....	134
6.3.6. Berücksichtigung der Absorption bei der Berechnung des DRR.R2019	134
6.3.7. Berechnung des dosisbezogenen Referenzbereichs nach der weiterentwickelten Methode.....	135
6.3.8. Berechnete dosisbezogene Referenzbereiche nach der weiterentwickelten Methode.....	136
6.3.9. Tal- und Spitzenspiegelkonzentrationen im pharmakokinetischen Gleichgewicht	138
6.3.10. Richtigkeit und Präzision der Methoden zur Festlegung dosisbezogener Referenzbereiche	139
6.3.11. Ausblick	140
7. Zusammenfassung	141
7.1. Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit durch Begrenzung von Tagesmaximaldosen	141
7.2. Ermittlung der Bedeutung der Antihypertensiva bei psychisch kranken Patienten	142
7.3. Quantifizierung der am häufigsten in der Psychiatrie eingesetzten Antihypertensiva aus Humanserum mittels Hochleistungs-Flüssigchromatografie mit UV/Vis-Detektion.....	143
7.4. Weiterentwicklung der Methodik zur Festlegung dosisbezogener Referenzbereiche	143
8. Schriftenverzeichnis.....	146
9. Literaturverzeichnis	148

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1a-b: Top-10-Arzneistoffe	48
Tabelle 2a-e: Top-5-Antihypertensiva bei PatAH und PatAH-Subgruppen nach Altersgruppen	49
Tabelle 3: Mögliche Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Psychopharmaka und Antihypertensiva.....	50
Tabelle 4: Geräte und allgemeine Verbrauchsmaterialien.....	58
Tabelle 5: Zur Methodenentwicklung eingesetzte HPLC- und UHPLC-Säulen.....	60
Tabelle 6: Verwendete Kartuschen zur Festphasenextraktion.....	61
Tabelle 7: Verwendete Chemikalien	61
Tabelle 8: Chromatografische Bedingungen zur Trennung und Detektion der Analyten durch HPLC-UV/Vis .	71
Tabelle 9: Chromatografische Bedingungen zur Trennung und Detektion der Analyten durch UHPLC-DAD ..	78
Tabelle 10: Signal-Rausch-Verhältnisse der Analyten im Wässrigen bei Konzentrationen nahe der Bestimmungsgrenzen unter Verwendung der in Tabelle 9, Methode b, genannten chromatografischen Bedingungen	81
Tabelle 11: Extraktion der Antihypertensiva und internen Standards aus Humanserum mittels Festphasenextraktion	85
Tabelle 12: Signal-Rausch-Verhältnisse der Analyten nach Festphasenextraktion aus Humanserum	89
Tabelle 13: Erfasste Informationen aus der eingeschlossenen Primärliteratur	100
Tabelle 14: Berechnung gewichteter Mittelwerte für $\bar{x}_{t_{max},l}$, $\bar{x}_{t_{max},m}$ und $\bar{x}_{t_{max},h}$ für eine PK-Gruppe.....	102
Tabelle 15a-b: Beispiel zur Bestimmung der „Predictive Performance“	107
Tabelle 16: Bestimmung der relativen „Predictive Performance“	108
Tabelle 17: Anzahl der gefundenen, sowie zur Erhebung der Pharmakokinetikdaten eingeschlossenen Literaturstellen.....	109
Tabelle 18: Anzahl der generierten Datensätze und Gesamtzahl der berücksichtigten Probanden	113
Tabelle 19: Gebildete PK-Gruppen, verwendete Quellen und Pharmakokinetikdaten	114
Tabelle 20: $\bar{x}_{C_{SS,min}}$ und dosisbezogene Referenzbereiche für alle PK-Gruppen nach den vier Methoden sowie $\bar{x}_{C_{SS,max}}$ und $DRR.R2019.C_{SS,max}$ für alle PK-Gruppen	122

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Dosierungen und gemessene Wirkstoffkonzentrationen von Citalopram	33
Abbildung 2: Dosierungen und gemessene Wirkstoffkonzentrationen von Escitalopram	34
Abbildung 3a-d: Anteil der PatAH nach Altersgruppe (relative Häufigkeit mit 95%-KI)	43
Abbildung 4a-d: Anzahl verordneter Arzneistoffe pro PatAH nach Altersgruppe	45
Abbildung 5a-d: Anteil der PatAH nach Altersgruppe mit antihypertensiver Monotherapie oder Kombination aus zwei, drei oder mehr Blutdrucksenkern	47
Abbildung 6a-k: Molekularstrukturen der Analyten und internen Standards	70
Abbildung 7a-d: Unter den in Tabelle 8 aufgeführten chromatografischen Bedingungen erzielte Chromatogramme bei unterschiedlichen Detektionswellenlängen	72
Abbildung 8a-k: UV/Vis-Spektren der Analyten	73
Abbildung 9a-e: Unter Verwendung von frisch hergestellter mobiler Phase A und den in Tabelle 9 aufgeführten chromatografischen Bedingungen erzielte Chromatogramme bei unterschiedlichen Detektionswellenlängen	76
Abbildung 10a-e: Unter Verwendung von frisch, mit aufbereitetem Reinstwasser hergestellter mobiler Phase A und den in Tabelle 9 aufgeführten chromatografischen Bedingungen erzielte Chromatogramme, aufgenommen bei verschiedenen Wellenlängen	77
Abbildung 11a-e: Unter den in Tabelle 9, Methode a, aufgeführten chromatografischen Bedingungen erzielte Chromatogramme bei unterschiedlichen Detektionswellenlängen	79
Abbildung 12a-e: Unter den in Tabelle 9, Methode b, aufgeführten chromatografischen Bedingungen erzielte Chromatogramme bei unterschiedlichen Detektionswellenlängen	80
Abbildung 13a-b: Bei einer Wellenlänge von 223 nm aufgenommene Chromatogramme einer mit einer OASIS MCX-Kartusche aufgearbeiteten, aufgestockten Serumprobe, welche unter anderem Nimodipin enthielt	82
Abbildung 14a-b: Bei einer Wellenlänge von 223 nm aufgenommene Chromatogramme einer mit einer OASIS MCX-Kartusche aufgearbeiteten, aufgestockten Serumprobe, welche unter anderem Amlodipindiethylester enthielt	83
Abbildung 15a-b: Bei einer Wellenlänge von 223 nm erzielte Chromatogramme einer Leerserumprobe sowie einer aufgestockten Serumprobe, welche jeweils mit einer OASIS PRiME HLB-Kartusche aufgearbeitet wurden	84
Abbildung 16a-b: Bei einer Wellenlänge von 272 nm erzielte Chromatogramme der Fraktion 1 einer Leerserumprobe sowie einer aufgestockten Serumprobe, welche jeweils nach dem in Tabelle 11 genannten Vorgehen ohne Anreicherung aufgearbeitet wurden	86
Abbildung 17a-b: Bei einer Wellenlänge von 210 nm erzielte Chromatogramme der Fraktion 2 einer Leerserumprobe sowie einer aufgestockten Serumprobe, welche jeweils nach dem in Tabelle 11 genannten Vorgehen ohne Anreicherung aufgearbeitet wurden	87

Abbildung 18a-b: Bei einer Wellenlänge von 223 nm erzielte Chromatogramme der Fraktion 3 einer Leerserumprobe sowie einer aufgestockten Serumprobe, welche jeweils nach dem in Tabelle 11 genannten Vorgehen ohne Anreicherung aufgearbeitet wurden.....	88
Abbildung 19a-b: Bei einer Wellenlänge von 359 nm erzielte Chromatogramme der Fraktion 3 einer Leerserumprobe sowie einer aufgestockten Serumprobe, welche jeweils nach dem in Tabelle 11 genannten Vorgehen ohne Anreicherung aufgearbeitet wurden.....	88
Abbildung 20a-b: Bei einer Wellenlänge von 272 nm erzielte Chromatogramme der Fraktion 1 einer Leerserumprobe sowie einer aufgestockten Serumprobe, welche jeweils nach dem in Tabelle 11 genannten Vorgehen mit fünffacher Anreicherung aufgearbeitet wurden.....	90
Abbildung 21a-b: Bei einer Wellenlänge von 210 nm erzielte Chromatogramme der Fraktion 2 einer Leerserumprobe sowie einer aufgestockten Serumprobe, welche jeweils nach dem in Tabelle 11 genannten Vorgehen mit fünffacher Anreicherung aufgearbeitet wurden.....	91
Abbildung 22a-b: Bei einer Wellenlänge von 223 nm erzielte Chromatogramme der Fraktion 3 einer Leerserumprobe sowie einer aufgestockten Serumprobe, welche jeweils nach dem in Tabelle 11 genannten Vorgehen mit fünffacher Anreicherung aufgearbeitet wurden.....	91
Abbildung 23a-c: Bei einer Wellenlänge von 359 nm erzielte Chromatogramme der Fraktion 3 einer Leerserumprobe sowie einer aufgestockten Serumprobe, welche jeweils nach dem in Tabelle 11 genannten Vorgehen mit fünffacher Anreicherung aufgearbeitet wurden.....	92
Abbildung 24: Beispiel Berechnung des Wirkstoffkonzentrationsverlaufs über die Zeit bei einer unregelmäßigen Dosierung.....	105
Abbildung 25: Beispieldiagramm des DRR.R2019 als Wirkstoffkonzentrationsverlaufs über die Zeit bei einer unregelmäßig über den Tag verteilten Gabe von Metoprolol in verschiedenen Dosierungen und Darreichungsformen, wiederholt an sechs aufeinanderfolgenden Tagen.....	121
Abbildung 26a-h: Ausgewählte Diagramme, welche den Vergleich zwischen $\bar{x}C_{SS,min}$ aus der Literatur und den DRR nach den vier Methoden zeigen.....	127
Abbildung 27a-c: „Predictive Performance“ der vier Methoden zur Berechnung DRR.....	129

Abkürzungsverzeichnis

Σ	Summe
95%-KI	95 %-Konfidenzintervall
AGATE	Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen e.V.
AH	Antihypertensivum, Antihypertensiva
ATEC	assumed therapeutically effective concentrations, angenommene therapeutisch wirksame Konzentrationen
AUC	Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von $t = 0$ bis ∞ [ng/ml · h]
AUC _{SS}	AUC während τ im SS [ng/ml · h]
C	Arzneistoffkonzentration im Plasma [ng/ml]
C(t)	Wirkstoffkonzentration im Plasma zum Zeitpunkt t [ng/ml]
CKD	Chronische Nierenerkrankung mit eingeschränkter eGFR nach ICD-10 N18-Diagnose
CKD1	eGFR ≥ 90 ml/min, entsprechend ICD-10 N18.1
CKD1-2	eGFR $60 \leq x < 90$ ml/min, entsprechend ICD-10 N18.1 oder N18.2
CKD2	eGFR $60 \leq x < 90$ ml/min, entsprechend ICD-10 N18.2
CKD2-3	eGFR $30 \leq x < 90$ ml/min, entsprechend ICD-10 N18.2 oder N18.3
CKD3	eGFR $30 \leq x < 60$ ml/min, entsprechend ICD-10 N18.3
CKD3-4	eGFR $15 \leq x < 60$ ml/min, entsprechend ICD-10 N18.3 oder N18.4
CKD4	eGFR $15 \leq x < 30$ ml/min, entsprechend ICD-10 N18.4
CKD4-5	eGFR $0 \leq x < 30$ ml/min, entsprechend ICD-10 N18.4 oder N18.5
CKD5	eGFR < 15 ml/min, entsprechend ICD-10 N18.5
CL	Totale Körperclearance bezogen auf Plasma [ml/h]
CL/F	Apparente Körperclearance bezogen auf Plasma nach extravasaler Gabe [ml/h]
CL _{SS} /F	CL/F im SS [ml/h]
C _{max}	Maximale Plasmakonzentration eines Wirkstoffs nach Einmalgabe [ng/ml]
CR/ZOK	Darreichungsform mit verzögerter Wirkstofffreisetzung nach Kinetik 0. Ordnung
C _{SS}	Wirkstoffkonzentration im Plasma im SS [ng/ml]
C _{SS} (t _{SS})	C _{SS} zum Zeitpunkt t _{SS} [ng/ml]
C _{SS,av}	Mittlere Wirkstoffkonzentration während eines Dosierintervalls im Plasma im SS [ng/ml]
C _{SS,max}	C _{max} im SS [ng/ml]
C _{SS,min}	Minimale Wirkstoffkonzentration im Plasma im SS [ng/ml]
CYP	Cytochrom P450 Isoenzym
D	Dosis [ng]
DAD	Dioden-Array-Detektor
DC	Dünnschichtchromatografie
D _e	Erhaltungsdosis im Dosierungsintervall [ng]
DRR	Dosisbezogener Referenzbereich

DRR.C _{SS,av}	DRR bezogen auf die mittlere Wirkstoffkonzentration im Plasma im SS [ng/ml]
DRR.C _{SS,max}	DRR bezogen auf die maximale Wirkstoffkonzentration im Plasma im SS [ng/ml]
DRR.C _{SS,min}	DRR bezogen auf die minimale Wirkstoffkonzentration im Plasma im SS [ng/ml]
DRR.R2019	DRR nach der weiterentwickelten Methode
eGFR	Angenommene glomeruläre Filtrationsrate [ml/min]
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EM	Person mit normaler Metabolisierungsrate ("extensive metabolizer")
F	Bioverfügbarkeit eines Wirkstoffs
GC-ECD	Gaschromatografie mit Elektroneneinfangdetektor
GC-MS	Gaschromatografie mit Massenspektrometrie
HCT	Hydrochlorothiazid
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatografie
HPLC-UV/Vis	HPLC mit UV/Vis-Detektion
ICD-10 Diagnose	Diagnose nach der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandte Gesundheitsprobleme, 10. Revision
ICD-10 F2	Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störung nach ICD-10
ICD-10 F3	Affektive Störung nach ICD-10
ICD-10 F-Diagnose	Psychische und Verhaltensstörungen nach ICD-10
ICD-10 N18-Diagnose	Chronische Nierenkrankheit nach ICD-10
IM	Person mit etwas reduzierter Metabolisierungsrate ("immediate metabolizer")
IR	Darreichungsform mit schneller Wirkstofffreisetzung
k.A.	Keine Angabe
k _a	Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung der Absorption eines Wirkstoffs [h ⁻¹]
k _e	Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung der Elimination eines Wirkstoffs [h ⁻¹]
k _{e,ss}	k _e im SS [h ⁻¹]
LC-MS	Flüssigchromatografie mit Massenspektrometrie
LC-UV/Vis	Flüssigchromatografie mit UV/Vis-Detektion
LLE	Flüssig-Flüssig-Extraktion
n	Anzahl von Werten
nPat	Anzahl der untersuchten Probanden in der Studie bzw. im Studienarm
NPs	Normpatienten bzw. Normalpatienten
NRF	Normale Nierenfunktion
Oros	Orales osmotisches System
PatAH	Patienten, die mit mindestens einem Antihypertensivum behandelt wurden
pe	Vorhersagefehler
PK-Gruppe	Gruppe von Datensätzen mit vergleichbaren Charakteristika der Probanden und Medikation
PM	Person mit reduzierter Metabolisierungsrate ("poor metabolizer")

Q1	25 %-Perzentile
Q3	75 %-Perzentile
SD	Standardabweichung
spe	Quadrierter Vorhersagefehler
SPE	Festphasenextraktion
SR	Darreichungsform mit verzögerter Wirkstofffreisetzung
SS	Pharmakokinetisches Fließgleichgewicht, Steady State
t	Zeit nach Applikation eines Arzneistoffs [h]
$t_{(n-1) 0,975}$	97,5%-Quantil der t-Verteilung bei n-1 Freiheitsgraden
$t_{\frac{1}{2}}$	Klinisch relevante Halbwertszeit [h]
$t_{\frac{1}{2},SS}$	$t_{\frac{1}{2}}$ im SS [h]
t_a	Zeitpunkt ab Therapiebeginn, zu dem die Einnahme einer bestimmten Dosis stattfindet
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
t_{max}	Zeitpunkt des Erreichens der maximalen Plasmakonzentration nach Applikation eines Wirkstoffs [h]
$t_{max,SS}$	t_{max} im SS [h]
Top-10-Arzneistoffe	Die 10 am häufigsten verordneten Arzneistoffe
Top-5-Antihypertensiva	Die fünf am häufigsten verordneten Antihypertensiva
t_{SS}	Zeit innerhalb des τ im SS [h]
U/min	Umdrehungen pro Minute
UHPLC	Ultrahochleistungsflüssigchromatografie
UM	Person mit sehr hoher Metabolisierungsrate ("ultra rapid metabolizer")
V	Verteilungsvolumen [ml]
\tilde{x}	Median
\bar{x}	Gewichteter Mittelwert eines Pharmakokinetikparameters
\bar{X}	Mittelwert
X.h	Obere Grenze der Spanne eines Pharmakokinetikparameters bzw. des DRR
X.l	Untere Grenze der Spanne eines Pharmakokinetikparameters bzw. des DRR
X.m	Mittelwert eines Pharmakokinetikparameters bzw. mittlerer Wert des DRR
X_{max}	Maximum
X_{min}	Minimum
Δt	Zeitspanne der postabsorptiven Phase nach Haen ($\tau - t_{max,SS}$)
τ	Dosierungsintervall [h]

1. Einleitung

1.1. Lebenserwartung und Todesursachen psychisch erkrankter Patienten

Die Lebenserwartung psychisch erkrankter Patienten ist etwa 10 bis 20 Jahre geringer als die der Durchschnittsbevölkerung.¹ Entgegen der möglichen Annahme, die Reduktion der Lebenserwartung sei insbesondere auf ein Überwiegen unnatürlicher Todesursachen, wie Suizide oder Unfälle, zurückzuführen, zeigte eine Metaanalyse, dass mehr als zwei Drittel der Patienten auf natürliche Weise vorzeitig aus dem Leben scheiden.² Auch wenn psychisch erkrankte Patienten erhöhte Mortalitätsraten bezüglich aller bedeutenden Todesursachen zeigen, lässt sich der Sterblichkeitsüberschuss meist auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückführen.³ Insbesondere bei Patienten mit schwerer Depression, bipolarer Störung oder Schizophrenie wurde im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko beobachtet, an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung zu sterben. Darüber hinaus zeigten schwer psychisch erkrankte Patienten ein erhöhtes Risiko an einer kardiovaskulären Erkrankung zu leiden oder eine solche zu entwickeln.⁴

1.2. Kardiovaskuläres Risiko

Mit verschiedenen Modellen lässt sich anhand sogenannter kardiovaskulärer Risikofaktoren das 10-Jahres-Risiko abschätzen, ein schweres kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden oder an einer Erkrankung des Herz-Kreislaufsystems zu sterben. Je nach Modell werden neben unbeeinflussbaren Faktoren, wie Alter oder Geschlecht, modifizierbare Einflussfaktoren, wie Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, Rauchen und systolischer Blutdruck, zur Bewertung des kardiovaskulären Risikos herangezogen.⁵ Mit dem "PRIMROSE BMI model" und dem "PRIMROSE lipid model" wurden speziell für Patienten mit schwerer psychischer Erkrankung Modelle zur Evaluation des kardiovaskulären Risikos entwickelt, um die besondere Situation dieser Patienten genauer abbilden zu können. Neben typischen Risikofaktoren, wie Alter, Geschlecht und systolischer Blutdruck, werden bei den PRIMROSE-Modellen auch die psychiatrische Diagnose, die Verordnung von Antidepressiva und Antipsychotika sowie ein schwerer Alkoholkonsum berücksichtigt.⁶

1.3. Therapie und Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen

Um kardiovaskuläre Erkrankungen vorzubeugen werden einerseits lebensstiländernde Maßnahmen, wie Gewichtsreduktion, Reduktion des Alkohol- und Kochsalzkonsums zugunsten einer obst- und gemüsereichen sowie fettarmen Ernährung, Rauchstopp und regelmäßiges moderates körperliches Training, sowie andererseits insbesondere eine blutdrucksenkende Pharmakotherapie mit Antihypertensiva empfohlen.⁷ Antihypertensiva sind jedoch nicht nur essenziell zur Prävention verschiedener Herz-Kreislaufkrankungen, sondern stellen auch eine wesentliche Säule der Behandlung dieser Erkrankungen dar.⁸⁻¹²

1.3.1. Hürden bei der Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei psychisch Erkrankten

Obwohl zur Senkung des kardiovaskulären Risikos verschiedene medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen zur Verfügung stehen, wird das Erreichen des therapeutischen Ziels insbesondere bei psychisch Erkrankten durch unterschiedliche Faktoren behindert. Allgemein wird diskutiert, dass psychisch erkrankte Personen einen schlechteren Zugang zum Gesundheitswesen und damit eine schlechtere Gesundheitsversorgung haben.¹³ Somit ist es möglich, dass somatische Krankheiten unterdiagnostiziert und entsprechend unterbehandelt werden.¹⁴ Speziell bezogen auf das kardiovaskuläre Risiko und Herz-Kreislauf-Erkrankungen ergeben sich bei psychiatrischen Patienten darüber hinaus weitere Hindernisse.

1.3.1.1. Hürden bei nichtmedikamentösen Maßnahmen

Patienten mit psychischen Erkrankungen fällt es häufig schwerer den Empfehlungen der Fachgesellschaften zur Führung eines gesunden Lebensstils nachzukommen. Einige Studien zeigten, dass psychisch erkrankte Personen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eher zu körperlicher Inaktivität, ungesunder Ernährung, Adipositas, metabolischem Syndrom, Alkoholkonsum bzw. -abhängigkeit und Rauchen neigen.¹⁵⁻²⁵ Einen ungünstigen Einfluss auf den Risikofaktor „Übergewicht“ bzw. „Adipositas“ hat zudem eine Arzneimitteltherapie mit bestimmten Psychopharmaka. Insbesondere bei einer Behandlung mit Amitriptylin, Mirtazapin, Clozapin, Quetiapin, Olanzapin sowie Risperidon ist mit einer Steigerung des Körpergewichts zu rechnen.^{26,27} Zu berücksichtigen ist außerdem, dass Stress, Angst und Depressionen als Hindernisse zur Entwicklung eines gesünderen Lebensstils gelten.^{28,29}

1.3.1.2. Hürden bei der medikamentösen Therapie

Neben den Aspekten, die den Chancen einer Blutdrucksenkung durch einen gesunden Lebenswandel entgegenwirken, gibt es auch bei der antihypertensiven Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Patienten verschiedene Faktoren, die das Erreichen einer wirksamen, sicheren und kosteneffizienten Behandlung erschweren können. Diese Faktoren werden allgemein als arzneimittelbezogene Probleme bezeichnet. Nach dem "Pharmaceutical Care Network Europe Classification scheme for Drug-Related Problems" umfassen mögliche Ursachen für diese Probleme unter anderem die Auswahl eines nicht geeigneten Wirkstoffs, einer unpassenden Dosierung oder einer ungünstigen Kombination von Wirkstoffen sowie Probleme bei der Therapietreue.³⁰

Einige Arzneistoffe, welche zur Vorbeugung und Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen indiziert sind, stehen unter Verdacht, psychiatrische Symptome, wie affektive Störungen, Psychosen und kognitive Beeinträchtigungen, auszulösen.³¹ Diese Wirkstoffe sollten bei psychiatrischen Patienten nur mit Vorsicht eingesetzt werden, um eine Exazerbation oder ein Rezidiv der psychischen Erkrankung zu vermeiden.

Ein allgemeines Problem bei der Therapie mit Antihypertensiva stellt eine ungeeignete Dosierung dar. Häufig werden in der klinischen Praxis geringere Dosierungen eingesetzt als in den entsprechenden klinischen Studien, wodurch eine ausreichende blutdrucksenkende Wirksamkeit nicht zuverlässig erreicht werden kann.³² Andererseits wird oft verpasst, die Dosierung der Arzneimittel an die Nierenfunktion anzupassen.³³⁻³⁵ Für Patienten steigt damit das Risiko, unerwünschte Nebenwirkungen zu erleiden.

In Bezug auf eine wirksame, sichere und kosteneffiziente Pharmakotherapie psychiatrischer Patienten muss außerdem die häufig vorkommende Polymedikation in dieser Patientengruppe mit dem damit einhergehenden Interaktionspotenzial beachtet werden. In den Jahren 2008 bis 2010 wurden beispielsweise in vorwiegend bayerischen Kliniken stationär psychiatrisch Behandelten durchschnittlich vier Arzneimittel verordnet. Maximal lagen sogar bis zu 19 Verordnungen pro Patient vor.³⁶ Die Anzahl mathematisch möglicher Wechselwirkungen lässt sich mit dem Binomialkoeffizienten anhand der Zahl verordneter Wirkstoffe berechnen.³⁷ Patienten mit vier verordneten Arzneisubstanzen sind folglich sechs, mit 19 Verordnungen bereits 171 möglichen Wechselwirkungen ausgesetzt.

Klinische Relevanz für die antihypertensive Therapie erhalten diese potenziellen Interaktionen, wenn durch sie auf pharmakokinetischer Ebene der Aufbau therapeutischer Konzentrationen der Blutdruckmedikamente verhindert, oder deren Elimination aus dem Körper gehemmt wird. Für den individuellen Patienten bedeutet dies, dass durch eine ungünstige Comedikation die erwünschte Blutdrucksenkung nicht, oder nur unzureichend, realisiert werden kann bzw. das Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen steigt. Ein typisches Beispiel für solch eine Arzneimittelinteraktion ist die Kombination einer antihypertensiven Medikation mit dem Antikonvulsivum Carbamazepin, das als starker Cytochrom-P 450 Induktor bekannt ist.³⁸ In einigen Fallberichten geriet der Blutdruck nach Hinzunahme von Carbamazepin zu einer blutdrucksenkenden Arzneimitteltherapie außer Kontrolle bzw. wurde eine adäquate Blutdrucksenkung solange verhindert, bis Carbamazepin abgesetzt wurde.³⁹⁻⁴¹

Pharmakodynamisch kann eine Kombination der antihypertensiven Therapie mit bei psychiatrischen Erkrankungen indizierten Arzneistoffen wie Atomoxetin, Bupropion, Duloxetin, Methylphenidat oder Venlafaxin zu klinisch relevanten Problemen führen, da diese als unerwünschte Arzneimittelwirkung häufig bis sehr häufig einen Blutdruckanstieg auslösen können.^{42,43} Andererseits erhöht sich bei Kombination von Blutdrucksenkern mit bestimmten Psychopharmaka das Risiko für orthostatische Dysregulation, Hypotonie und Synkopen. Zu diesen Wirkstoffen zählen unter anderem Amitriptylin, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin und Trimipramin.^{42,43} Ein weiteres potenziell klinisch relevantes Problem ergibt sich bei der Kombination von Diuretika mit Psychopharmaka. Eine Vielzahl der Wirkstoffe aus der letztgenannten Arzneimittelgruppe kann zu einer Verzögerung der Repolarisation der Kardiomyozyten führen. Im Elektrokardiogramm kann dies als Verlängerung des QTc-Intervalls beobachtet werden. Eine mögliche Folge sind sogenannte Torsade de pointes-Tachykardien, welche in Kammerflimmern übergehen können. Im schlimmsten Fall kann dies zu einem

plötzlichen Herztod führen. Eine hohe Wirkstoffkonzentration eines Arzneistoffs, unter dessen Therapie QTc-Intervallverlängerungen und Torsade de pointes-Tachykardien beobachtet wurden, stellt generell einen Risikofaktor zur Entwicklung dieser unerwünschten Arzneimittelwirkungen dar.⁴² In Studien zu Citalopram und Escitalopram wurden beispielsweise jeweils dosisabhängige QTc-Intervallverlängerungen beobachtet. Unter einer Dosis von 20 mg Citalopram nahm die QTc-Zeit um durchschnittlich 8,5 ms und unter 60 mg um 18,5 ms zu. Bei Escitalopram wurde eine Verlängerung des QTc-Intervalls um durchschnittlich 4,5 ms unter 10 mg und um 10,7 ms unter 30 mg beobachtet.⁴⁴ Um das bestehende Risiko zu senken, wurden 2011 unter anderem die maximal empfohlenen Tagesdosierungen der beiden Antidepressiva begrenzt.^{45,46} Als weitere Risikofaktoren für Torsade de pointes-Tachykardien gelten unter anderem Elektrolytstörungen, wie eine Hypokaliämie oder eine Hypomagnesiämie, welche unter anderem durch den Einsatz von Diuretika ausgelöst werden können.⁴²

Auf Ebene des Patienten stellt eine mangelnde Therapietreue ein weiteres arzneimittelbezogenes Problem dar.³⁰ Häufig wird Therapietreue auch mit den Begriffen "Adhärenz", "Konkordanz" oder "Compliance" bezeichnet, die leicht unterschiedliche Bedeutungen haben.⁴⁷ Viele Publikationen legen nahe, dass bei der Blutdrucktherapie eine mangelnde Compliance sehr verbreitet ist und oft auch die Ursache für eine unkontrollierte Hypertonie trotz verordneter Antihypertensiva darstellt.⁴⁸⁻⁵¹

Die Compliance bei der antihypertensiven Arzneimitteltherapie speziell bei psychisch Erkrankten wurde bisher kaum untersucht. Lediglich einige Auswertungen der Medikationsprofile schizophrener Patienten, das heißt der Informationen zum Anteil der Tage, an denen die Personen rein rechnerisch mit Antihypertensiva versorgt gewesen wären, liegen vor. Diese lassen darauf schließen, dass eine mangelnde Therapietreue in Bezug auf die blutdrucksenkende Pharmakotherapie auch in dieser Patientengruppe ein Problem darstellt.⁵²⁻⁵⁵

Vergleichbar zu den Studien, die den Einfluss von Angst oder Depressionen auf Lebensstiländerungen untersuchten, gibt es auch Arbeiten, welche den Einfluss dieser Faktoren auf die Compliance bei der Arzneimitteltherapie erforschten. Die Ergebnisse zeigten, dass Patienten, die Symptome einer zumindest leichten Depression oder Angsterkrankung aufweisen, ein höheres Risiko haben im Verlauf ihrer Therapie "noncompliant" zu werden, d.h. die Medikamente nicht so einzunehmen, wie es vom Arzt verordnet wurde.⁵⁶

1.4. Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen zur Therapieleitung

Eine Option, arzneimittelbedingte Probleme zu identifizieren und zu überwachen, stellt das sogenannte Therapeutische Drug Monitoring (TDM) dar. Unter TDM versteht man im Allgemeinen die Quantifizierung und Interpretation von Arzneistoff- oder Metabolitkonzentrationen in Körperflüssigkeiten von Patienten, um deren Pharmakotherapie zu optimieren.^{57,58}

In Bezug auf die Behandlung von Patienten mit resistenter Hypertonie in Deutschland konnte bereits gezeigt werden, dass TDM, auch im Vergleich zur Untersuchung auf eine sekundäre Form der Hypertonie, eine

irreversible renale Denervation oder eine Implantation eines elektrischen Impulsgebers zur Barorezeptorstimulation, eine wirtschaftlich effiziente Maßnahme darstellt.^{50,59} Der Nachweis von Antihypertensiva in Körperflüssigkeiten wird dabei üblicherweise zur Evaluation der Therapietreue von Patienten mit schwer kontrollierbarer oder scheinbar resistenter Hypertonie eingesetzt. In der Regel wird dazu eine Urin- oder Blutprobe des Patienten mittels Flüssigchromatografie-Massenspektrometrie (LC-MS) analysiert und die Patienten als nicht compliant bewertet, wenn die gemessene Konzentration mindestens eines der verordneten Antihypertensiva unter der Quantifizierungs- oder Detektionsgrenze liegt.^{50,60-67}

Alle zitierten Studien weisen jedoch den Nachteil auf, dass keine Rückschlüsse auf die Persistenz der Therapietreue sowie auf eine vollständige Compliance im Sinne der Einnahme der gesamten verordneten Dosis eines Antihypertensivums möglich waren. Diese Tatsachen sind dem Umstand geschuldet, dass die Wirkstoffe meist nur qualitativ nachgewiesen wurden. Zu bedenken ist auch, dass therapietreue Patienten beispielsweise durch Arznei- oder Genussmittelwechselwirkungen oder genetische Polymorphismen möglicherweise nur Wirkstoffkonzentrationen unterhalb der Detektionsgrenze aufbauen konnten. Dies betrifft insbesondere Wirkstoffe, welche generell nur geringe Serumkonzentrationen im pharmakokinetischen Gleichgewicht aufbauen. In solchen Fällen besteht das Risiko, dass der Patient fälschlicherweise vorschnell als nicht therapietreu bewertet wird, wodurch das Verhältnis zwischen Arzt und Patient beeinträchtigt werden kann. Des Weiteren ist es möglich, dass in solchen Fällen geeignete Maßnahmen, wie eine Therapieumstellung oder eine Dosisanpassung, nicht durchgeführt werden.

Würden hingegen die gesuchten Wirkstoffe aus Serum nicht nur qualitativ, sondern quantitativ bestimmt werden, wäre eine differenziertere Interpretation möglich. In der Regel wird bei TDM davon ausgegangen, dass Wirkstoffkonzentrationen und klinische Effekte, das heißt therapeutische, aber auch unerwünschte oder toxische Wirkungen, in einer Beziehung stehen.⁶⁸ Der Wirkstoffkonzentrationsbereich, innerhalb dessen sich in Studien ein Maximum an Wirksamkeit und Sicherheit zeigte, wird als therapeutischer Referenzbereich oder orientierender therapeutischer Bereich bezeichnet. Die untere Grenze dieses Referenzbereichs markiert dabei eine Wirkstoffkonzentration, unterhalb derer es unwahrscheinlich ist, dass durch den Wirkstoff ein therapeutischer Effekt ausgelöst wird. Oberhalb der oberen Grenze des therapeutischen Referenzbereichs ist hingegen davon auszugehen, dass Verträglichkeit und Sicherheit der Medikation abnehmen bzw. zumindest kein Zugewinn an therapeutischer Wirksamkeit erzielt werden kann.⁶⁹ Die Interpretation einer bei einem individuellen Patienten gemessenen Wirkstoffkonzentration in Relation zum therapeutischen Referenzbereich kann somit einen Aufschluss geben, ob mit einer Wirksamkeit und akzeptablen Verträglichkeit zu rechnen ist.

Des Weiteren lässt sich aus der gemessenen Wirkstoffserumkonzentration ablesen, ob diese zur verordneten Dosis passt und somit Therapietreue gegeben ist und keine pharmakokinetischen Besonderheiten, wie eine Interaktion zwischen Xenobiotika, ein genetischer Polymorphismus wirkstoffabbauender Enzyme oder eine Erkrankung der Ausscheidungsorgane, vorliegen.^{68,70} In den ersten Konsensus-Leitlinien für TDM in der

Psychiatrie wurde empfohlen, bei Verdacht auf solche Probleme, die bei einem individuellen Patienten gemessene Wirkstoffkonzentration mit publizierten Werten zu vergleichen, die bei Studienprobanden im pharmakokinetischen Gleichgewicht bei Gabe desselben Wirkstoffs in derselben Dosierung erhoben wurden.⁶⁸ Da solche Angaben in der Literatur im Vergleich zu allgemeinen pharmakokinetischen Parametern, wie die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) oder die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$), relativ selten sind und patientenindividuelle Dosierschemata mit z.B. unregelmäßigen Dosierintervallen meist nicht in Studien untersucht werden, ist es erstrebenswert, anhand publizierter Pharmakokinetikdaten mit einer einfachen Methodik erwartete Konzentrationsbereiche im pharmakokinetischen Gleichgewicht zumindest berechnen zu können.

1.5. Der dosisbezogene Referenzbereich

1.5.1. Entwicklung eines Zielkorridors

2005 griff Haen diesen Gedanken auf und führte einen berechneten Zielkorridor für die erwartete Wirkstoffkonzentration ein. Haen ging dabei prinzipiell von einem pharmakokinetischen Zusammenhang zwischen Erhaltungsdosis und Wirkstoffkonzentration im pharmakokinetischen Fließgleichgewicht (SS) aus. Die Berechnung des Zielkorridors basierte auf folgender Formel:

$$\text{Formel 1: } C \cdot CL = \frac{D_e \cdot F}{\tau}$$

C steht dabei für die Arzneistoffkonzentration im Plasma, CL für die totale Körperclearance bezogen auf Plasma, D_e für die Erhaltungsdosis im Dosierungsintervall, F für die Bioverfügbarkeit des Arzneistoffs und τ für das Dosierungsintervall. Die Grenzen des erwarteten Zielkorridors resultierten durch Berücksichtigung der $CL \pm$ Standardabweichung (SD), wobei sich die untere Grenze durch den Einsatz einer relativ hohen CL ($CL+SD$) sowie die obere Grenze des Zielkorridors durch Einsatz einer relativ geringen CL ($CL-SD$) in die Formel ergab.⁷¹

1.5.2. Definition der Methodik zur Festlegung dosisbezogener Referenzbereiche

2008 wurde durch Haen et al. die Methodik zur Festlegung des Zielkorridors grundsätzlich definiert und als dessen Bezeichnung der Begriff „dosisbezogener Referenzbereich“ (DRR) eingeführt. Die Berechnung des DRR erfolgte nach wie vor mit Formel 1. Die zur Kalkulation erforderlichen Pharmakokinetikdaten sollten Publikationen zu Phase-I- oder Phase-II-Arzneimittelzulassungsstudien, in welchen der Arzneistoff in der üblichen Darreichungsform eingesetzt wurde, entnommen werden. Liegen mehrere Publikationen zu einem Wirkstoff vor, sind diese zu Phase-II-Studien zu bevorzugen, da die untersuchten Probanden unter der Krankheit leiden, für die das Medikament zugelassen werden soll. Besteht auch hier noch eine Auswahl, sollte aus der Veröffentlichung zitiert werden, in der die meisten Personen untersucht wurden.⁷⁰ In der Regel werden in diese Phase-I- oder Phase-II-Studien Probanden im Alter von 18 bis 65 Jahren, welche keine Stoffe konsumieren, die einen Einfluss auf die Pharmakokinetik des Studienmedikaments haben könnten, ohne Erkrankungen der Eliminationsorgane Leber und Niere sowie mit normalem Metabolisierungsstatus

eingeschlossen und lediglich mit dem Studienpräparat behandelt. Da bei diesen Probanden keine pharmakokinetischen Besonderheiten vorliegen sollten, werden sie als „Normalpatienten“ oder „Normpatienten“ (NPs) bezeichnet.⁷² Der DRR soll demnach die Wirkstoffkonzentration wiedergeben, die therapietreue NPs bei einer bestimmten Medikation im SS aufbauen. Weicht die Wirkstoffkonzentration eines individuellen Patienten vom DRR ab, kann dies als Signal genutzt werden, um auf Veränderungen beim Arzneimittelstoffwechsel aufmerksam zu werden.⁷⁰ 2011 hielt diese Methodik Einzug in das erste Update der Konsensus-Leitlinien für TDM in der Psychiatrie.⁶⁹

1.5.3. Weiterentwicklungen der Methodik zur Festlegung dosisbezogener Referenzbereiche

Mit Formel 1 wird streng genommen die mittlere Wirkstoffkonzentration während eines Dosierintervalls im SS ($C_{SS,av}$) berechnet.⁷³ Damit verbunden sind die Vorteile, dass der so berechnete DRR ($DRR.C_{SS,av}$) unabhängig davon ist, ob die gesamte Tageserhaltungsdosis einmal täglich, oder in Teildosen gleichmäßig oder ungleichmäßig über den Tag verteilt appliziert wird und ob der Wirkstoff in einer schnell- oder verzögert freisetzenden Darreichungsform eingenommen wird. Gleichzeitig birgt der $DRR.C_{SS,av}$ jedoch den Nachteil, dass die Fluktuation der Wirkstoffkonzentration im Tagesverlauf nicht abgebildet wird, wobei insbesondere die erreichten Maximal- und Minimalspiegel klinisch für Wirksamkeit und Verträglichkeit von Bedeutung sind. Außerdem lässt sich der $DRR.C_{SS,av}$ nicht durch Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen verifizieren, da kaum vorhersehbar ist, wann tatsächlich die $C_{SS,av}$ auftritt und die zur Verifizierung erforderliche Blutabnahme stattfinden sollte. Darüber hinaus können die erwarteten Spitzen- und Talspiegel außerhalb des $DRR.C_{SS,av}$ liegen. Da für ein TDM in der Regel jedoch empfohlen wird, je nach Wirkstoff die Blutabnahme im SS entweder im Spitzen- oder im Talspiegel durchzuführen, kann es bei der Interpretation des Messwertes in Relation zum $DRR.C_{SS,av}$ zu falschen Schlüssen kommen.⁵⁸

Um diese Probleme zu lösen, schlugen Hiemke et al. eine weitere Methode zur Festlegung des DRR vor, welche auf einer Gleichung nach Gex-Fabry et al. basiert:⁵⁸

$$\text{Formel 2: } C_{SS}(t_{SS}) = \frac{D_e \cdot F}{\tau \cdot CL} \cdot \left(\frac{k_e \cdot \tau}{1 - e^{-k_e \cdot \tau}} \right) \cdot (e^{-k_e \cdot t_{SS}})$$

$C_{SS}(t_{SS})$ steht dabei für die Wirkstoffkonzentration im Plasma im SS (C_{SS}) zum Zeitpunkt t_{SS} , k_e für die Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung der Elimination eines Wirkstoffs und t_{SS} für die Zeit innerhalb des τ im SS. Anhand der Formel lässt sich laut Gex-Fabry et al., unter Annahme eines Ein-Kompartiment-Modells und einer postabsorptiven Phase, der Konzentrationsverlauf im SS über die Zeit innerhalb eines τ berechnen.⁷⁴

Davon abgeleitet soll nach Hiemke et al. zur Kalkulation des DRR, bezogen auf den Talspiegel im SS ($DRR.C_{SS,min}$) bei einmal täglicher Gabe eines Arzneistoffs, folgende Formel verwendet werden, wobei D_e für die gesamte Tageserhaltungsdosis steht und für t_{SS} 24 h einzusetzen sind:

$$\text{Formel 3: } DRR \cdot C_{SS,min} = \frac{D_e \cdot F}{24 \cdot CL} \cdot \left(\frac{k_e \cdot 24}{1 - e^{-k_e \cdot 24}} \right) \cdot (e^{-k_e \cdot t_{SS}})$$

Erfolgt die Arzneimitteleinnahme am Abend vor der morgendlichen Blutabnahme, sollen für t_{SS} 10 h einberechnet werden. Ist der $DRR \cdot C_{SS,min}$ für den Fall zu berechnen, dass die gesamte Tageserhaltungsdosis in beispielsweise zwei gleich große Teildosen aufgeteilt, und im Abstand von 12 h appliziert wird, sollen in der Formel für t_{SS} 12 h berücksichtigt werden. Kommt eine Darreichungsform mit verzögerter Wirkstofffreisetzung zum Einsatz, sollen zur Berechnung des $DRR \cdot C_{SS,min}$ Pharmakokinetikdaten speziell aus Publikationen zu dem Wirkstoff in dieser Arzneiform zitiert werden.

Zur Festlegung der Grenzen des $DRR \cdot C_{SS,min}$ gehen Hiemke et al. davon aus, dass die Schwankung der im Talspiegel im SS resultierenden Wirkstoffkonzentration ($C_{SS,min}$) bei adhärennten NPs die normale Variabilität der apparenten CL (CL/F) abbildet und dass außerdem dieselben Faktoren, die zur Schwankung der CL/F führen, auch die Variabilität der $t_{1/2}$ und damit der k_e bedingen. Aus diesen Gründen lassen die Autoren zur Kalkulation der Grenzen des $DRR \cdot C_{SS,min}$ Formel 3 um folgenden Term erweitern.⁵⁸

$$\text{Formel 4: } \frac{\left(\frac{CL}{F} \pm SD \right)}{\frac{CL}{F}}$$

Um die postabsorptive Phase nicht nur als Voraussetzung zu betrachten, sondern um zusätzlich die Absorption bei der Berechnung des DRR zu berücksichtigen, schlug Haen eine weitere mathematische Formel zur Festlegung des $DRR \cdot C_{SS,min}$ vor, welche ebenfalls auf der Gleichung nach Gex-Fabry et al. basiert:

$$\text{Formel 5: } DRR \cdot C_{SS,min} = \frac{D_e \cdot F}{24 \cdot CL} \cdot \left(\frac{k_e \cdot \tau}{1 - e^{-k_e \cdot \tau}} \right) \cdot (e^{-k_e \cdot t_{SS}})$$

D_e steht auch hier für die gesamte Tageserhaltungsdosis. Haen definierte die postabsorptive Phase als Zeitraum zwischen dem Zeitpunkt des Erreichens der maximalen Wirkstoffkonzentration (t_{max}) und dem Zeitpunkt der Blutabnahme im Talspiegel. Es wurde davon ausgegangen, dass die maximale Wirkstoffkonzentration in der Regel 1,5 h nach Arzneimittelgabe erreicht wird, wonach für t_{SS} bei einmal täglicher Gabe 22,5 h einzusetzen sind. Zur Berechnung des $DRR \cdot C_{SS,min}$ für den Fall, dass die Tageserhaltungsdosis in Form von gleichmäßig über den Tag verteilte, gleichgroße Teildosen eingenommen wird, finden sich in der Publikation keine weiteren speziellen Vorgaben. Für die Kalkulation des $DRR \cdot C_{SS,min}$ bei retardierten Präparaten soll t_{max} und damit t_{SS} angepasst werden. Um die Grenzen des $DRR \cdot C_{SS,min}$ zu berechnen, wird die SD der CL berücksichtigt, wie es in der Methode zur Festlegung des $DRR \cdot C_{SS,av}$ beschrieben wurde.⁷²

1.5.4. Nachteile der Methoden zur Festlegung von dosisbezogenen Referenzbereichen

1.5.4.1. Literatúrauswahl

Durch die Auswahl jeweils nur einer Publikation ist die Datenbasis für den DRR, im Vergleich zur Menge der publizierten Daten, oft sehr gering. Es ist bekannt, dass Absorption, Verteilung, Metabolisierung und Elimination interindividuell sehr stark variieren und damit die Plasmakonzentration im SS bei Gabe derselben Dosis eines Wirkstoffs um mehr als das Zwanzigfache von Patient zu Patient schwanken kann.⁵⁸ Ob der DRR, berechnet anhand der Pharmakokinetikdaten nur einer Veröffentlichung, die Wirkstoffkonzentration im SS bei der Grundgesamtheit der NPs tatsächlich optimal abbilden kann, ist nach dieser Überlegung fraglich. Die Pharmakokinetikdaten zu einem Wirkstoff sollten daher aus möglichst allen verfügbaren Publikationen zusammengefasst werden, um den unbekanntem, wahren Werten aller NPs näher zu kommen und um somit möglichst valide DRR berechnen zu können.

1.5.4.2. Grenzen des dosisbezogenen Referenzbereichs

Nach Haen et al. sowie Haen wird zur Berechnung der Grenzen des DRR (untere Grenze DRR.l, obere Grenze DRR.h) lediglich die SD der CL bzw. CL/F berücksichtigt. Es bleibt unklar, weshalb bei Haen die Streuung der $t_{1/2}$ und somit der k_e nicht in die Berechnung einbezogen wird. Zur Kalkulation von DRR.l und DRR.h nach Hiemke et al. entfällt nach der unter 1.5.3 dargestellten Argumentation die spezielle Berücksichtigung der Streuung der k_e . Bei Anwendung der Methode nach Hiemke et al. muss jedoch beachtet werden, dass bei Berücksichtigung einer relativ hohen CL/F, das heißt CL/F+SD die DRR.h berechnet wird. Die DRR.l ergibt sich unter Einbezug von CL/F-SD. Diese Ergebnisse widersprechen der Annahme, dass bei beispielsweise Berücksichtigung einer hohen Eliminationsleistung (das heißt CL/F+SD) eine relativ niedrige Konzentration, also die DRR.l, resultieren sollte. Diese Besonderheit lässt sich dadurch erklären, dass die Schwankung um die CL/F im Zähler der Formel eingeht und nicht wie ursprünglich, oder wie auch bei Haen et al. und bei Haen, im Nenner.

1.5.4.3. Berücksichtigung der Absorption

Die Verwendung der Gleichung nach Gex-Fabry et al. zur Wirkstoffkonzentrationsberechnung im SS, sowie der davon abgeleiteten Formeln zur Festlegung des $DRR.C_{SS,min}$, bei extravasaler Arzneistoffgabe ist kritisch zu beurteilen, da mathematisch durch k_e lediglich der Prozess der Elimination berücksichtigt wird. Tatsächlich kommt es bei extravasaler Applikation eines Wirkstoffs unter Annahme eines offenen Ein-Kompartiment-Modells zu einer Überlagerung von Absorption und Elimination. Das bedeutet, bereits nach Absorption einer geringen Wirkstoffmenge beginnt die Elimination, wobei bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration C_{max} zum Zeitpunkt t_{max} der Prozess der systemischen Wirkstoffaufnahme überwiegt. Danach ist die Absorption nicht zwingend abgeschlossen, jedoch überwiegt die Elimination, wodurch die Plasmakonzentration absinkt. Der Zeitraum ab t_{max} kann also streng genommen nicht als postabsorptive Phase bezeichnet werden. Durch den Einfluss der Absorption kann außerdem die terminale Phase flacher als nach

intravasaler Gabe verlaufen, wodurch höhere Talspiegel resultieren. Dies spielt insbesondere bei Arzneimitteln mit verzögerter Freisetzung des Wirkstoffs aus der Darreichungsform, wie Retard- oder Depotpräparaten, eine Rolle. Hier liegt häufig eine sogenannte „Flip-Flop“-Kinetik vor. Das heißt, die Absorption stellt den geschwindigkeitsbestimmenden Prozess dar, wodurch die klinisch relevante, biologische $t_{1/2}$ im Vergleich zur $t_{1/2}$ nach intravasaler Gabe verlängert ist.⁷³

1.5.4.4. Lineare Pharmakokinetik

Bei Hiemke et al. sowie Haen fällt auf, dass das Vorliegen einer linearen bzw. nicht-linearen Pharmakokinetik bei der Festlegung des DRR nicht berücksichtigt wird. Eine lineare Pharmakokinetik liegt jedoch nur vor, wenn zwischen der applizierten Dosis und der AUC ein linearer Zusammenhang besteht. In diesen Fällen sind F und CL konstant.⁷³ Typische Beispiele für Psychopharmaka mit nicht-linearer Pharmakokinetik sind Fluoxetin und Paroxetin.⁷⁵ Hiemke et al. sowie Haen unterscheiden bei der Berechnung des DRR für diese Antidepressiva allerdings nicht zwischen niedrigen und hohen Dosierungen.^{58,72} Da bei diesen Arzneistoffen in höheren Dosierungen jedoch unproportional hohe Wirkstoffkonzentrationen erreicht werden, ist davon auszugehen, dass der DRR in diesen Fällen nach den bisher publizierten Methoden zu niedrig festgelegt wird.^{76,77} Bei Haen et al. werden die beiden Wirkstoffe nicht in der entsprechenden Tabelle aufgeführt.⁷⁰

1.5.4.5. Definition von dosisbezogenen Referenzbereichen ausschließlich für „Normpatienten“

Durch den diskriminierenden DRR sollen nicht-NPs, mit beispielsweise Problemen bei der Therapietreue, einem genetischen Polymorphismus der wirkstoffabbauenden Enzyme, einem fortgeschrittenen Alter, einem von der Studienpopulation abweichendem Geschlecht, einer Insuffizienz der Ausscheidungsorgane oder einem Vorliegen einer Arznei-, Genuss- oder Lebensmittelinteraktion, von NPs unterschieden werden.^{71,70,58} Für eine vom DRR abweichende Wirkstoffkonzentration kommen jedoch häufig mehrere Einflussfaktoren infrage. So könnte eine erhöhte Wirkstoffkonzentration durch eine eingeschränkte Nierenfunktion sowie durch Probleme bei der Therapietreue resultieren. Um die weitere Behandlung des Patienten optimal leiten zu können, ist für den behandelnden Arzt wesentlich von Bedeutung, welches arzneimittelbezogene Problem zur vom DRR abweichenden Konzentration geführt hat. Hier könnte ein Vergleich der bei einem individuellen Patienten gemessenen Wirkstoffkonzentration mit einem der entsprechenden Nierenfunktion angepassten DRR hilfreich sein. Im Gegensatz zur Therapietreue lässt sich die Nierenfunktion relativ einfach objektiv feststellen. Des Weiteren ist bei vielen Arzneistoffen der Einfluss der Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik bekannt.⁷⁸ Durch Festlegung von DRR für Patienten mit einer bestimmten Nierenfunktion ließe sich also das Vorliegen eines weiteren arzneimittelbezogenen Problems abschätzen, was die Therapieplanung unterstützen würde. Neben der Nierenfunktion stellen das Alter, das Geschlecht und der Metabolisierungstyp des Patienten weitere objektiv feststellbare Einflussfaktoren dar, welche bei der Festlegung von DRR berücksichtigt werden könnten. Eine differenziertere Beurteilung der Wirkstoffkonzentration bei Patienten mit diesen objektiv feststellbaren, von NPs abweichenden Eigenschaften wäre damit möglich.

1.5.4.6. Mehrfachgabe im Dosierintervall

Wie bereits erläutert ist der $DRR.C_{SS,av}$ nach Haen et al. unabhängig davon, ob die Tageserhaltungsdosis einmal täglich, oder aufgeteilt in gleichmäßige oder ungleichmäßige Teildosen, eingenommen wird, da er der mittleren Tageskonzentration im SS entspricht.^{72,79} Zur Berechnung des $DRR.C_{SS,min}$ ist dies jedoch von Relevanz. Im Vergleich zur einmal täglichen Einnahme der gesamten Tagesdosis resultiert bei Aufteilung in mehrere Teildosen eine geringere Fluktuation der Wirkstoffkonzentration über den Tag. Es werden also geringere Spitzen- und höhere Talspiegel erreicht.⁷⁹

Nach dem Vorschlag von Hiemke et al. zur Berechnung des $DRR.C_{SS,min}$ für eine gleichmäßige Aufteilung der Tageserhaltungsdosis in Teildosen wird jedoch lediglich der Zeitpunkt innerhalb eines τ von 24 h verschoben, zu dem die Wirkstoffkonzentration kalkuliert wird. 12 h nach Einnahme der gesamten Tagesdosis ($\tau = 24$ h) resultiert jedoch nicht dieselbe Wirkstoffkonzentration wie im Talspiegel bei Gabe der halben Tageserhaltungsdosis alle 12 h. Dies lässt sich in Abbildung 3 in den Konsensus-Leitlinien, sowie in Abbildung 1 bei Roberts et al., der die Wirkstoffkonzentrationsverläufe nach Gabe von entweder 1000 mg Valproinsäure (Epilim chrono) einmal täglich oder 500 mg Epilim chrono zweimal täglich untersuchte, ablesen.^{58,80} Im Folgenden soll dies in allgemeiner Form durch den Vergleich der Fälle a (Gabe der doppelten Dosis im doppelten τ) und b (Gabe der einfachen Dosis im einfachen τ) mathematisch gezeigt werden. Es wird vorausgesetzt, dass Dosis (D), τ , k_e , F, CL und t_{SS} identisch in Fall a und b sind.

$$\text{Formel 6: Fall a: } C_{SS}(t_{SS})a = \frac{2D \cdot F}{2\tau \cdot CL} \cdot \left(\frac{k_e \cdot 2\tau}{1 - e^{-k_e \cdot 2\tau}} \right) \cdot (e^{-k_e \cdot t_{SS}})$$

$$\text{Formel 7: Fall b: } C_{SS}(t_{SS})b = \frac{D \cdot F}{\tau \cdot CL} \cdot \left(\frac{k_e \cdot \tau}{1 - e^{-k_e \cdot \tau}} \right) \cdot (e^{-k_e \cdot t_{SS}})$$

$$\text{Durch Gleichsetzen ergibt sich Formel 8: } \frac{C_{SS}(t_{SS})a}{C_{SS}(t_{SS})b} = \frac{\frac{2D \cdot F}{2\tau \cdot CL} \left(\frac{k_e \cdot 2\tau}{1 - e^{-k_e \cdot 2\tau}} \right) \cdot (e^{-k_e \cdot t_{SS}})}{\frac{D \cdot F}{\tau \cdot CL} \left(\frac{k_e \cdot \tau}{1 - e^{-k_e \cdot \tau}} \right) \cdot (e^{-k_e \cdot t_{SS}})}$$

$$\text{Durch Kürzen ergibt sich Formel 9: } \frac{C_{SS}(t_{SS})a}{C_{SS}(t_{SS})b} = \frac{2 \cdot \left(\frac{1}{1 - e^{-k_e \cdot 2\tau}} \right)}{\left(\frac{1}{1 - e^{-k_e \cdot \tau}} \right)}$$

$$\text{Daraus folgt Formel 10: } \frac{C_{SS}(t_{SS})a}{C_{SS}(t_{SS})b} = \frac{2 \cdot (1 - e^{-k_e \cdot \tau})}{(1 - e^{-k_e \cdot 2\tau})}$$

Der Nenner stellt eine binomische Formel dar (3. Binom) und kann umgeformt werden in Formel 11:

$$\frac{C_{SS}(t_{SS})a}{C_{SS}(t_{SS})b} = \frac{2 \cdot (1 - e^{-k_e \cdot \tau})}{(1 + e^{-k_e \cdot \tau}) \cdot (1 - e^{-k_e \cdot \tau})}$$

Durch Kürzen ergibt sich Formel 12:
$$\frac{C_{SS}(t_{SS})^a}{C_{SS}(t_{SS})^b} = \frac{2}{(1+e^{-k_e\tau})}$$

Wird die gesamte Tagesdosis einmal täglich appliziert, statt aufgeteilt auf zwei gleichgroße Teildosen alle 12 Stunden, wird im pharmakokinetischen Gleichgewicht bis zum Zeitpunkt 12 Stunden nach der Einnahme, jeweils eine um den in Formel 12 genannten Faktor höhere Wirkstoffkonzentration erreicht. Dieser Faktor ist abhängig von k_e und τ . Lediglich, wenn sich die Summe im Nenner dem Zähler annähert, werden in beiden Fällen zum selben Zeitpunkt gleiche Konzentrationen erreicht. Nur bei einer k_e von 0 oder bei einer Dauerinfusion ($\tau = 0$) würden dieselben Wirkstoffkonzentrationen erreicht werden.

Im Gegensatz zu diesem Vorschlag wird zur Berechnung des $DRR.C_{SS,min}$ bei Aufteilung der Tagesdosis in gleichgroße Teildosen, die in gleichgroßen Abständen gegeben werden, nach Haen das verordnete τ herangezogen. Für beide vorgestellte Methoden besteht der Nachteil, dass der $DRR.C_{SS,min}$ nicht berechnet werden kann, wenn die Tageserhaltungsdosis in ungleichgroße Teildosen aufgeteilt wird und diese regelmäßig oder unregelmäßig über den Tag eingenommen werden, wie es in der Realität vorkommen kann.⁷²

1.5.4.7. Berechnung von ausschließlich Talspiegelkonzentrationen im pharmakokinetischen Gleichgewicht

Hiemke et al. sowie Haen geben in Tabellen Faktoren an, mit welchen die verordnete Tagesdosis multipliziert werden soll, um den $DRR.C_{SS,min}$ bequem berechnen zu können.^{58,72} In der Praxis ist es jedoch häufig nicht möglich, die Blutabnahme direkt vor der nächsten Applikation, das heißt im Talspiegel, durchzuführen. Dies gilt vor allem für ambulant betreuten Patienten, welche das verordnete Medikament am Abend oder zur Nacht einnehmen sollen. Erfolgt die Blutabnahme bei diesen Patienten am darauffolgenden Morgen, kann die gemessene Wirkstoffkonzentration durch den unpassenden Zeitpunkt der Probennahme über dem $DRR.C_{SS,min}$ liegen. Prinzipiell wäre es zwar möglich, anhand der ebenfalls in den Tabellen angegebenen Pharmakokinetikdaten auf den Zeitpunkt der Blutabnahme korrigierte DRR zu berechnen, jedoch ist dies mit einem zeitlichen Aufwand verbunden und Kalkulationsfehler können nicht ausgeschlossen werden. Des Weiteren sind die Einnahmezeitpunkte „morgens“, „mittags“, „abends“ und „nachts“ nicht über bestimmte Uhrzeiten definiert. Eine dadurch resultierende Ungenauigkeit bei der Angabe der letzten Applikation kann insbesondere bei Wirkstoffen mit großer Fluktuation der Wirkstoffkonzentration über τ zur Berechnung unpassender $DRR.C_{SS,min}$ führen. Im klinischen Alltag wäre es bequemer, den Wirkstoffkonzentrationsverlauf über die Zeit für einen individuellen Patienten simulieren und grafisch darstellen zu können, sodass der DRR zu verschiedenen Zeitpunkten nicht extra berechnet werden muss, sondern bequem abgelesen werden kann.

1.5.4.8. Validierung der dosisbezogenen Referenzbereiche

Für die bisher veröffentlichten Methoden zur Festlegung von DRR liegt bisher keine Nachweise vor, dass die berechneten Konzentrationsbereiche die tatsächlich bei NPs in Studien gemessenen $C_{SS,min}$ richtig und präzise abbilden bzw. diese Konzentrationsspannen rechnerisch gut vorhergesagt werden können. Ein richtiger und präziser DRR ist jedoch essenziell für die korrekte Interpretation der bei einem individuellen Patienten gemessenen Wirkstoffkonzentration. Liegt beispielsweise die bei NPs in kontrollierten Studien gemessene $C_{SS,min}$ unterhalb des berechneten DRR und erreicht ein Patient eine ebensolche Konzentration bei Blutabnahme im Talspiegel im SS, könnte dem Patienten eine mangelnde Therapietreue vorgeworfen werden, obwohl er eine adäquate Wirkstoffkonzentration im Vergleich zu NPs aufbaut.

1.6. Quantifizierungsmethoden von Arzneimitteln in Körperflüssigkeiten

Damit ein erfolgreicher Einsatz von TDM gelingen kann, bedarf es neben einer korrekten Interpretation der gemessenen Wirkstoffkonzentration einer geeigneten analytischen Methode zur Quantifizierung der verordneten Arzneistoffe und ggf. deren Metabolite aus Körperflüssigkeiten. Heutzutage werden neben Immunoassays insbesondere chromatografische Methoden zur Wirkstoffkonzentrationsbestimmung in der klinischen Routine angewandt.⁵⁷

1.6.1. Immunoassays

Die Technik der Immunoassays beruht auf dem Prinzip der Reaktion zwischen Antigen (z.B. Wirkstoff) und Antikörper.⁸¹ Vorteile der immunchemischen Methoden sind eine technisch relativ einfache Durchführung, für die nur wenige Kenntnisse nötig sind, sowie eine mögliche Automatisierung in den meisten Labors, welche einen hohen Probendurchsatz in kurzer Zeit ermöglicht. Als Nachteile sind jedoch zu erwähnen, dass zunächst Antiserum generiert werden muss und die Technik nur eine geringe Spezifität aufweist, da es zu Interferenzen mit z.B. Plasmabestandteilen oder Kreuzreaktionen der Antikörper mit zum Analyten strukturell ähnlichen Molekülen wie z.B. Metaboliten kommen kann.⁵⁷

1.6.2. Chromatografische Quantifizierungsmethoden

Eine höhere Spezifität als Immunoassays weisen chromatografische Quantifizierungsmethoden auf.⁵⁷ Bei diesen Methoden wird zunächst ein Stoffgemisch aufgetrennt und die einzelnen Bestandteile anschließend detektiert. Für die Wirkstoffkonzentrationsbestimmung im Rahmen eines TDM kommt zur Auftrennung flüchtiger und thermisch stabiler Analyten häufig eine Gaschromatografie, gekoppelt mit Massenspektrometrie (GC-MS) zum Einsatz. Damit lassen sich Stoffe im Pikogrammereich nachweisen.⁸¹

Zur Auftrennung nicht-flüchtiger oder thermisch instabiler Analyten, und damit der meisten Arzneistoffe im Serum, kommt eine (Ultra-) Hochleistungsflüssigchromatografie ((U)HPLC) infrage.⁸¹ Bei dieser Technik wird Elutionsmittel (Fließmittel, mobile Phase) mit Hilfe von Pumpen in der Regel zunächst zu einem Gradientenmischer, dann zu einem Probeneinlasssystem, zu einer Trennsäule und zuletzt zu einem Detektor transportiert.

Die Pumpen bei der HPLC sind in der Lage, Drücke von bis zu 300 – 400 bar zu erzeugen.⁸² UHPLC-Pumpen liefern dagegen bis zu 1000 bar.⁸³

Durch den Gradientenmischer kann während einer Analyse die Zusammensetzung der mobilen Phase und damit deren Elutionsstärke variiert werden. Häufig kommen binäre oder ternäre Gradienten zum Einsatz, bei denen zwei bzw. drei Elutionsmittel in bestimmten Verhältnissen gemischt werden.

Typische Komponenten der mobilen Phase stellen Wasser bzw. wässrige Pufferlösungen, Methanol, Ethanol, Isopropanol und Acetonitril dar.

Die Probenaufgabe erfolgt in einem Probeneinlasssystem, wobei zunächst ein definiertes Aliquot der Probenlösung in eine Dosierschleife aufgezogen wird. Anschließend erfolgt die Umschaltung eines Ventils und die Probenlösung wird mit dem Eluentenstrom zur Trennsäule geleitet.

Die Trennsäulen für die HPLC sind in der Regel 50 – 300 mm lang und haben einen Innendurchmesser von 2 – 8 mm. Die Korngröße des Packmittels, der sogenannten stationären Phase, ist 5 – 25 μm .⁸² Mit abnehmender Säulenlänge und Partikelgröße sowie höherem Druck lassen sich schnellere und leistungsfähigere Trennungen durchführen. Auf diese Weise entsteht jedoch auch eine hohe Reibungswärme in der Trennsäule, es kommt zu einem inhomogenen Fluss über den Säulenquerschnitt und letztendlich kann eine verminderte Leistungsfähigkeit resultieren. Durch den Einsatz von Säulen mit geringerem Innendurchmesser lässt sich dieser Nachteil kompensieren. Für die UHPLC kommen demnach kürzere und dünnere (1 – 2 mm) Säulen mit geringerer Korngröße (1,7 μm) der stationären Phase zum Einsatz.⁸³

Die stationäre Phase für die wichtigste (U)HPLC-Methode für TDM-Analysen, der Reversed-phase-Chromatografie, ist Kieselgel, dessen polare Oberfläche durch Umsetzung mit z.B. Alkylchlorosilanen hydrophobiert ist.^{81,82} Durch die unterschiedlich starke Wechselwirkung der verschiedenen Bestandteile der Probenlösung mit der stationären Phase in Konkurrenz zur mobilen Phase eluieren die einzelnen Substanzen zu unterschiedlichen Retentionszeiten. Damit gelangen die Bestandteile nacheinander zum Detektor und können als Signal erfasst und mit einem Computer ausgewertet werden.

Zur Kopplung an eine (U)HPLC-Anlage kommen verschiedenste Detektoren infrage.⁸² Am häufigsten werden UV/Vis- bzw. Diodenarray-, Fluoreszenz-, elektrochemische, Leitfähigkeits-, Brechungsindex- oder massenselektive Detektoren im Bereich der Bioanalytik eingesetzt.⁸¹ Die erfassten Signale zeigen sich im Chromatogramm als sogenannte Peaks. Da die Höhe bzw. die Fläche der Peaks mit der Substanzmenge korreliert, ist eine quantitative Bestimmung möglich. Zunächst werden dazu in der Regel die Signale von Lösungen mit definierten Konzentrationen gemessen und eine Kalibrierfunktion ermittelt. Die Konzentration in der Probenlösung kann über das gemessene Signal mit der Kalibrierfunktion zurückgerechnet werden. Diese Methode wird als Kalibrierung bezeichnet.

Häufig wird den Kalibrier- und Probenlösungen für diese Quantifizierungsmethode zusätzlich ein Analyt als interner Standard in definierter Menge zugesetzt. Damit können typische Fehler in der Chromatografie, welche beim Pipettieren auftreten können oder durch Verdunstung resultieren, eliminiert werden. Diese Vorgehensweise ist unter der Bezeichnung „Interner-Standard-Methode“ bekannt.⁸²

Die Probenlösungen im Bereich des TDM können in der Regel nicht direkt chromatografisch analysiert werden. Dies ist damit zu erklären, dass Plasma, Serum oder Urin Vielstoffgemische mit z.T. hohem Proteingehalt sind. Entsprechend kann es im Chromatogramm zu Überlagerungen zwischen den Peaks der Analyten sowie den Peaks weiterer Probenbestandteile kommen. Außerdem ist es möglich, dass Proteine durch organische Lösungsmittel in der mobilen Phase denaturiert werden und zu einem Verstopfen empfindlicher Kapillaren und Trennsäulen führen. Üblicherweise werden daher die gesuchten Analyten vor der chromatografischen Untersuchung aus der Probenmatrix extrahiert.

Um sicherzustellen, dass mit den gewählten Extraktions- und Quantifizierungsmethoden zuverlässige und korrekte Ergebnisse erzielt werden, ist eine Validierung der Methoden erforderlich. Für die Durchführung dieser Validierung wurden verschiedene Leitlinien verfasst. In der Regel wird die entwickelte Methode auf Präzision, Richtigkeit, Selektivität, Linearität, Robustheit und Empfindlichkeit geprüft. Des Weiteren wird der Messbereich der Quantifizierungsmethode festgelegt, sowie deren Nachweis- und Bestimmungsgrenze ermittelt.⁸⁴

Im Vergleich zu immunochemischen Methoden bestechen chromatografische Quantifizierungsmethoden mit den Vorteilen, dass sie bei einer großen Bandbreite an Wirkstoffen angewandt und relativ schnell für neue Analyten angepasst werden können. Es ist zudem möglich, innerhalb einer Analyse mehrere Analyten zu identifizieren und zu quantifizieren, was vor allem von Vorteil ist, wenn zur Behandlung einer Erkrankung üblicherweise eine Kombinationstherapie eingesetzt wird.⁵⁷

2. Fragestellungen der Arbeit

Aus den beschriebenen Hintergründen ergaben sich folgende Fragestellungen.

Wird durch eine Begrenzung der Tagesmaximaldosen von Citalopram und Escitalopram das Überschreiten bestimmter Wirkstoffkonzentrationen, die vermutlich mit einem erhöhten Risiko zur Entwicklung einer QTc-Intervallverlängerung oder von Torsade de pointes-Tachykardien verbunden sind, zuverlässig verhindert?

Welche Bedeutung haben Antihypertensiva in der medikamentösen Therapie psychisch kranker Patienten im deutschsprachigen Raum? Das heißt, welcher Anteil der Patienten wird mit Antihypertensiva behandelt, welche Rolle spielen antihypertensive Kombinationstherapien, welchem Interaktionspotenzial sind psychisch kranke Personen durch Kombination der antihypertensiven Therapie mit der psychiatrischen Medikation ausgesetzt, welche Arzneistoffe bzw. insbesondere Antihypertensiva werden bei diesen Patienten am häufigsten eingesetzt und gibt es Unterschiede zwischen den Patienten je nach Alter, Geschlecht oder psychiatrischer Hauptdiagnose?

Lassen sich die fünf am häufigsten bei psychiatrischen Patienten verordneten Antihypertensiva mit nur einer Methode aus Humanserum extrahieren und innerhalb eines Chromatogramms durch Flüssigchromatografie, gekoppelt an einen UV/Vis- bzw. Diodenarray-Detektor, in den im pharmakokinetischen Gleichgewicht erwarteten Konzentrationen bei Einnahme der kleinsten üblichen Dosis quantifizieren?

Lässt sich die Methodik zur Festlegung von DRR unter Berücksichtigung der Nachteile der bisherigen Methoden weiterentwickeln, sodass möglichst plausible, richtige und präzise DRR für die fünf am häufigsten in der Psychiatrie verordneten Antihypertensiva resultieren und damit möglichst valide die bei individuellen Patienten gemessenen Wirkstoffkonzentrationen interpretiert werden können? Lassen sich also DRR unter Berücksichtigung einer größeren Datenbasis, der SD weiterer Pharmakokinetikparameter neben der CL/F, der Absorption mit der Absorptionskonstante und, je nach Datenlage, einer linearen bzw. nicht-linearen Pharmakokinetik berechnen? Können für bestimmte nicht-NPs, die ohnehin vom DRR für NPs abweichende Wirkstoffkonzentrationen aufgrund objektiv feststellbarer Eigenschaften mit signifikantem Einfluss auf die Pharmakokinetik aufbauen, spezielle DRR festgelegt werden, sodass bei diesen nicht-NPs zusätzliche Einflussfaktoren wie eine Interaktion mit Xenobiotika oder Complianceprobleme diskutiert werden können? Lassen sich DRR für patientenindividuelle, ggf. unregelmäßige Dosierungen berechnen? Können DRR zu jedem Zeitpunkt ab Therapiebeginn berechnet und visualisiert werden, sodass gemessene Wirkstoffkonzentrationen auch interpretiert werden können, wenn die Blutabnahme nicht zum Zeitpunkt der Talspiegelkonzentration möglich war oder die Zeitspanne zwischen letzter Arzneimittelgabe und Blutabnahme nur abgeschätzt werden kann? Sind Richtigkeit und Präzision der weiterentwickelten DRR in Bezug auf Tal- und Spitzenspiegel im SS vergleichbar, sodass ein vom Zeitpunkt der letzten Arzneimittelgabe unabhängiger Zeitpunkt zur Blutabnahme empfohlen werden kann?

3. Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit durch Begrenzung von Tagesmaximaldosen

3.1. Material und Methoden

3.1.1. KONBEST-Datenbank

Die Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen e.V. (AGATE) verfolgt als gemeinnütziger Verein mit ihren Einzelmitgliedern, Mitgliedskliniken und Mitgliedspraxen das Ziel, Arzneimittel zum besten Nutzen der Patienten rational und rationell anzuwenden. Die AGATE bietet zu diesem Zweck unter anderem Leistungen aus den Bereichen Pharmakovigilanz, Fort- und Weiterbildung, Arzneimittelinformation, TDM sowie Erfassung und Auswertung des Ordnungsverhaltens an.⁸⁵

Im Rahmen des TDM zeichnet die Dienstleistung der AGATE die schriftliche TDM-Befundung aus. Dabei werden die bei individuellen Patienten gemessenen Wirkstoffkonzentrationen sowohl in Relation zum therapeutischen als auch zum dosisbezogenen Referenzbereich unter Berücksichtigung der Comedikation, konsumierter Genussmittel sowie des klinischen Zustands des Patienten interpretiert und eine Therapieempfehlung abgeleitet. Die Ergebnisse werden dem behandelnden Arzt als klinisch-pharmakologischer Fachbefund übermittelt. Zur Unterstützung der Erstellung der Befunde wurde für das TDM-Labor der AGATE eigens ein Web-basiertes Labor-Informations-Management-System mit dem Namen KONBEST programmiert.⁸⁶

Zu jedem TDM-Befund wird ein Datensatz in KONBEST angelegt. Jeder Datensatz besteht unter anderem aus folgenden anonymen Daten: Patientennummer; Geburtsjahr und Geschlecht des Patienten; Datum der Blutabnahme; Bezeichnung und Gesamttagesdosis des Wirkstoffs, der quantifiziert und befundet werden soll; gemessene Konzentration des Wirkstoffs; ggf. beobachtete unerwünschte Arzneimittelwirkungen als Freitext sowie die gesamte verordnete Medikation bestehend aus Handelsnamen und Dosierungen.

Zur Bewertung, ob durch eine Begrenzung der Tagesmaximaldosen von Citalopram und Escitalopram das Überschreiten bestimmter Wirkstoffkonzentrationen, die vermutlich mit einem erhöhten Risiko zur Entwicklung einer klinisch relevanten QTc-Intervallverlängerung oder von Torsade de pointes-Tachykardien verbunden sind, zuverlässig verhindert wird, wurde eine Auswertung der KONBEST-Datenbank durchgeführt.

3.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien für Datensätze

Ende 2011 wurde das medizinische Fachpersonal durch Rote-Hand-Briefe über die neu definierten Tagesmaximaldosen von Citalopram und Escitalopram informiert.^{45,46} Es wurde davon ausgegangen, dass die neuen Dosierungsempfehlungen ab 2012 bekannt waren. Entsprechend wurden zur Auswertung alle Datensätze der KONBEST-Datenbank, die im Zeitraum zwischen 01.01.2012 und 31.07.2017 angelegt wurden, eingeschlossen. Die Datensätze wurden zur Auswertung in Microsoft Office 365 Excel (Microsoft Corporation) exportiert. Alle Datensätze, die zur Befundung anderer Wirkstoffe als Citalopram oder Escitalopram erstellt wurden, die keine Angabe zur gemessenen Wirkstoffkonzentration enthielten, bei denen Präparate mit Citalopram oder Escitalopram nicht in der verordneten Medikation vorkamen und bei denen Citalopram in

einer Tagesdosierung von unter 10 mg oder Escitalopram in einer Tagesdosis von unter 5 mg eingesetzt wurden, wurden ausgeschlossen. Für die Darstellung der Daten in Diagrammen wurde SigmaPlot for Windows Version 13.0 (Systat Software, Inc.) verwendet.

3.1.3. Festlegung von Grenzkonzentrationen

Welche Wirkstoffkonzentrationen von Citalopram und Escitalopram in Hinblick auf die Entwicklung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen QTc-Intervallverlängerung und Torsade de pointes-Tachykardien sicher sind, ist bisher unklar. Durch die Begrenzung der Tagesmaximaldosen bei Patienten unter 65 Jahren auf 40 mg Citalopram und 20 mg Escitalopram, wurde davon ausgegangen, dass die bei diesen Dosierungen bei NPs erwarteten Wirkstoffkonzentrationen noch sicher sind. Unter der Berücksichtigung der in den AGNP Konsensusleitlinien für TDM in der Psychiatrie: Update 2011 angegebenen Faktoren zur Berechnung der Grenzen der DRR von Citalopram und Escitalopram wurden obere Grenzkonzentrationen im Sinne der angenommenen therapeutisch wirksamen Konzentrationen (ATEC, „assumed therapeutically effective concentrations“) für eine klinisch relevante QTc-Intervallverlängerung und Torsade de pointes-Tachykardien berechnet.⁸⁷ Ein Überschreiten dieser Grenzkonzentrationen wurde als Risiko für die Entwicklung der genannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen definiert.

Im Allgemeinen geht man davon aus, dass bei Überschreiten der oberen Grenze des therapeutischen Referenzbereichs die Verträglichkeit eines Wirkstoffs abnimmt und unerwünschte Arzneimittelwirkungen vermehrt auftreten.⁶⁹ Die therapeutischen Referenzbereiche von Citalopram und Escitalopram wurden den AGNP Konsensusleitlinien für TDM in der Psychiatrie: Update 2011 entnommen.

3.1.4. Datenauswertung

Es wurde davon ausgegangen, dass es sich um unverbundene Daten handelt, auch wenn nicht ausgeschlossen werden konnte, dass nicht alle gemessenen Wirkstoffkonzentrationen an unterschiedlichen Patienten erhoben wurden. Für beide Wirkstoffe wurde die Anzahl eingeschlossener Datensätze ermittelt. Zur Beschreibung des Patientenkollektivs wurde das mediane sowie das minimale und maximale Alter der Patienten, der Anteil der Frauen sowie der Anteil der Patienten mit einem Alter ab 65 Jahren bestimmt. Es wurde ermittelt, welcher Anteil der Patienten formal mit einer Überdosis behandelt wurde. Als formale Überdosis bei Citalopram galt bei Patienten mit einem Alter bis 65 Jahre eine Tagesdosis über 40 mg und bei Patienten ab 65 Jahre eine Tagesdosis über 20 mg.⁴⁵ Bei Escitalopram galt eine Tagesdosis über 20 mg bei Patienten unter 65 Jahre und eine Tagesdosis über 10 mg bei Patienten ab 65 Jahre als formale Überdosis.⁴⁶

Für jeden Wirkstoff wurden in den Altersgruppen bis 65 Jahre und ab 65 Jahre bestimmt, um welchen Faktor die Wirkstoffkonzentration bei ein und derselben Dosis innerhalb des Interdezilbereichs maximal schwankt.⁸⁸

Der Anteil der Patienten, die bei Einhaltung der empfohlenen Tagesmaximaldosen Wirkstoffkonzentrationen oberhalb der Grenzkonzentrationen aufbauten, sowie der Anteil der Patienten, die trotz formaler Überdosierung Plasmaspiegel unterhalb der ATEC aufbauten, wurde für beide Antidepressiva ermittelt.

Welche absolute Risikoreduktion sich durch die Einhaltung der Tagesmaximaldosen in Bezug auf das Überschreiten der ATEC erzielen lässt, sowie die 95 %-Konfidenzintervalle (95%-KI) wurden für beide Wirkstoffe berechnet. Über die Ergebnisse wurde ermittelt, bei wie vielen formal überdosierten Patienten die Dosis gesenkt werden muss, um statistisch bei einem Patienten ein Überschreiten der Grenzkonzentrationen zu verhindern.⁸⁹

Mit Chi²-Vierfeldertests wurde untersucht, ob ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen Patienten mit und ohne formaler Überdosierung in Bezug auf das Überschreiten der Grenzkonzentrationen besteht.

3.2. Ergebnisse

3.2.1. Datensätze

Insgesamt wurden im Zeitraum vom 01.01.2012 – 31.07.2017 33827 Datensätze erhoben. Von diesen Datensätzen lag in 1387 Fällen eine Befundanfrage für eine Citalopramkonzentration und in 796 Fällen eine Befundanfrage für eine Escitalopramkonzentration vor. Unter den Fällen zu Citalopram wurden gesamt 71 Datensätze ausgeschlossen. Durch die Anwendung der Ausschlusskriterien auf Escitalopam reduzierte sich die Anzahl der Fälle um 44 Datensätze.

3.2.2. Grenzkonzentrationen

Die Grenzen des therapeutischen Referenzbereichs bei Citalopram liegen bei 50 und 110 ng/ml und bei Escitalopram bei 15 und 80 ng/ml.⁶⁹ Anhand der angegebenen Faktoren zur Berechnung der Grenzen der DRR ergab sich für Citalopram eine obere Grenze der ATEC von 60,4 ng/ml, oberhalb derer von einem erhöhten Risiko zur Entwicklung einer klinisch relevanten QTc-Intervallverlängerung oder von Torsade de pointes-Tachykardien ausgegangen wurde.⁶⁹ Bei Escitalopram ergab sich als obere Grenze der ATEC eine Konzentration von 30,8 ng/ml.⁶⁹

3.2.3. Patientenkollektiv, formale Überdosierungen und Schwankung der Wirkstoffkonzentrationen

Das Patientenkollektiv bei Citalopram war im Median 49 Jahre alt, wobei der jüngste Patient 17 Jahre und der älteste Patient 97 Jahre alt war. 14,7 % der Patienten waren mindestens 65 Jahre alt. Der Frauenanteil lag bei 59,6 %. Gesamt lag bei 20,4 % der Patientenfälle eine formale Überdosierung von Citalopram vor, wobei bei Patienten bis 65 Jahre 16,0 % und bei Patienten ab 65 Jahren 45,4 % formal überdosiert waren. Bei ein und derselben Dosis schwankte die Wirkstoffkonzentration innerhalb des Interdezilbereichs bei Patienten bis 65 Jahre um das über Neunfache (9,3), bei Patienten ab 65 Jahren um das über Dreizehnfache (13,1).

Bei Escitalopram war das mediane Alter der Patienten 47 Jahre. Das minimale und maximale Alter der Patienten lag bei 19 und 91 Jahren. Mindestens 65 Jahre alt waren 15,4 % des Patientenkollektivs, für das eine Escitaloprambefundung angefordert wurde. 63,8 % der Patienten waren weiblich. In 29,0 % der Fälle wurden Dosen oberhalb der empfohlenen Tagesmaximaldosis verordnet. Bei Patienten unter 65 Jahre lag der Anteil der formal Überdosierten bei 20,8 % und bei Patienten ab 65 Jahre bei 74,1 %. Interindividuell schwankten die Wirkstoffkonzentrationen bei gleicher Tagesdosis innerhalb des Interdezilbereichs um das bis zu Achtfache (8,0) bei Patienten bis 65 Jahre und um das über Zehnfache (10,5) bei Patienten ab 65 Jahren.

Abbildung 1 und Abbildung 2 zeigen die bei den verordneten Tagesdosen gemessenen Wirkstoffkonzentrationen von Citalopram und Escitalopram sowie die Grenzen des therapeutischen und des dosisbezogenen Referenzbereichs. Die rote Linie gibt jeweils die obere Grenze der ATEC an, oberhalb der von einem erhöhten Risiko für eine klinisch relevante QTc-Intervallverlängerung und Torsade de pointes-Tachykardien ausgegangen wurde.

Abbildung 1: Dosierungen und gemessene Wirkstoffkonzentrationen von Citalopram

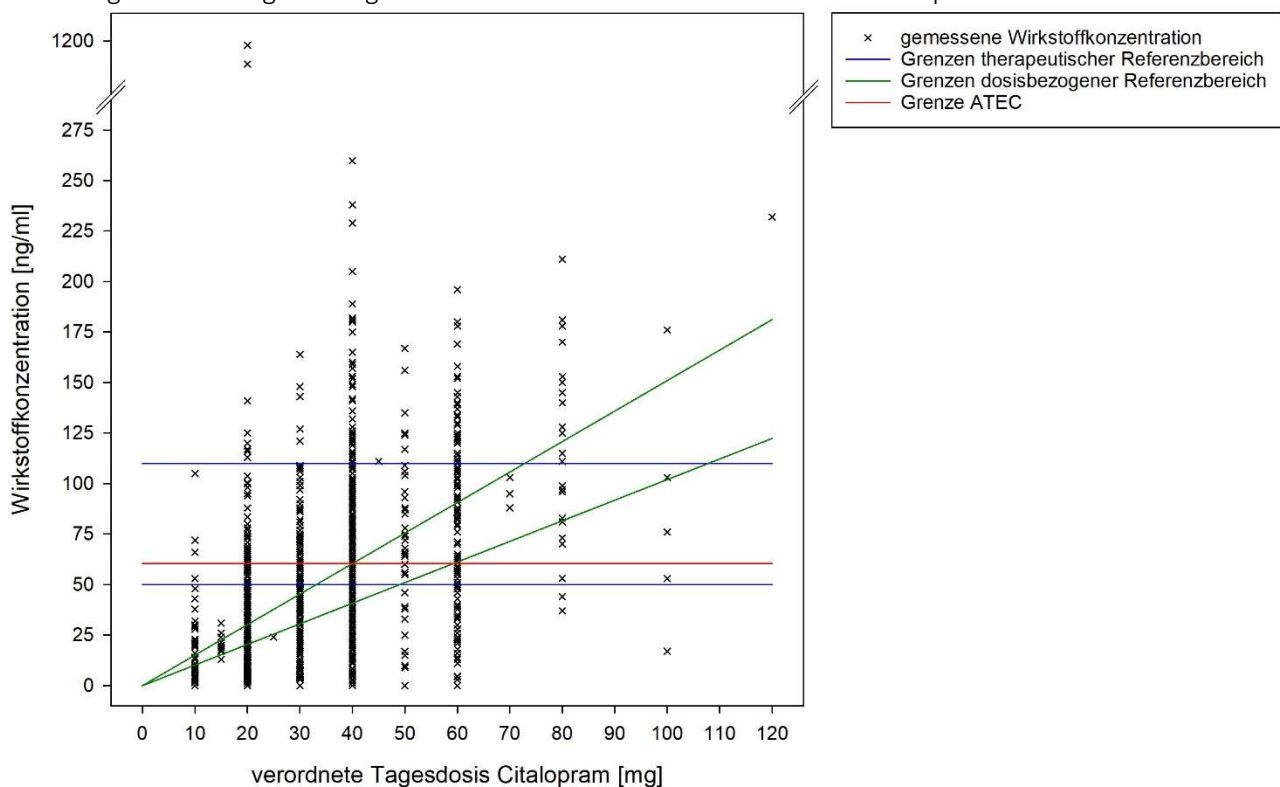
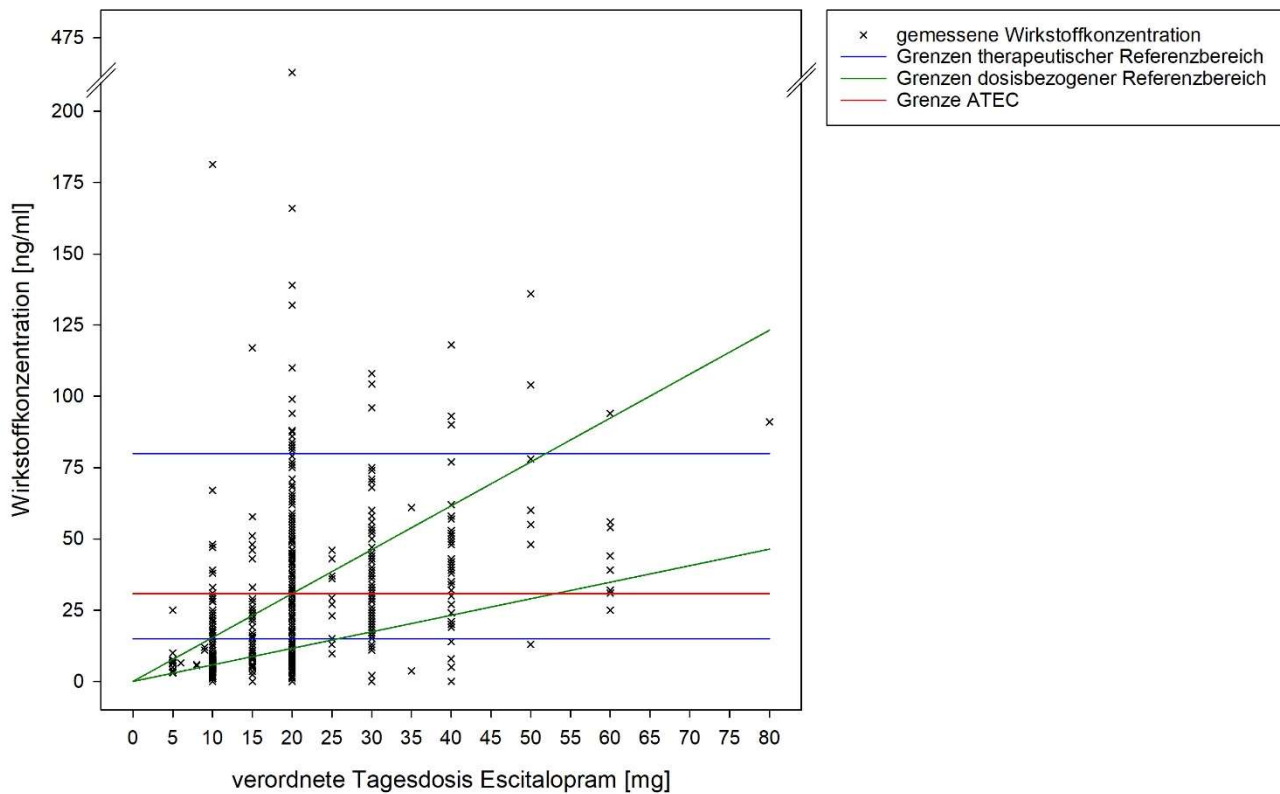


Abbildung 2: Dosierungen und gemessene Wirkstoffkonzentrationen von Escitalopram



3.2.4. Einfluss der Einhaltung maximaler Tagesdosierungen auf das Risiko zur Überschreitung der Grenzkonzentrationen

Trotz Einhaltung der Tagesmaximaldosen traten ATEC-Überschreitungen in 27,1 % der Fälle bei Citalopram auf. Andererseits lagen trotz formaler Überdosierung des Antidepressivums 38,8 % der gemessenen Wirkstoffkonzentrationen von Citalopram unterhalb der ATEC. Zwischen den Patienten mit und ohne formaler Überdosierung von Citalopram bestand bezüglich des Risikos der Überschreitung der ATEC ein signifikanter Unterschied. Durch die Einhaltung der empfohlenen Tagesmaximaldosen lässt sich das absolute Risiko für eine Überschreitung der ATEC um 34,1 % (95%-KI: 27,7 % – 40,5 %) reduzieren. Damit ließe sich bei einem von drei formal überdosierten Patienten ein Überschreiten der ATEC durch Einhaltung der neu definierten Tagesmaximaldosen verhindern.

Bei Escitalopram lagen bei Einhaltung der Dosierungsempfehlungen 23,4 % der gemessenen Wirkstoffkonzentrationen oberhalb der ATEC. In 45,4 % der Fälle, in denen eine formale Überdosierung verordnet wurde, wurde die ATEC nicht überschritten. Zwischen den Patienten mit und ohne formaler Überdosierung von Escitalopram bestand bezüglich der Überschreitung der ATEC ein signifikanter Unterschied. Das absolute Risiko für eine Überschreitung der ATEC lässt sich durch Einhaltung der Dosierungsempfehlungen um 31,2 % (95%-KI: 23,7 % – 38,7 %) senken. Ein Überschreiten der ATEC könnte folglich durch Einhaltung der Dosierungsempfehlungen bei einem von vier Patienten, die bisher eine formale Überdosierung hatten, verhindert werden.

3.3. Diskussion

3.3.1. Zusammenhang zwischen Wirkstoffkonzentration und QTc-Intervallverlängerung

Mit der vorliegenden Auswertung einer großen Anzahl gemessener Blutspiegelkonzentrationen der Antidepressiva Citalopram und Escitalopram, welche über mehrere Jahre nach Änderung der zugelassenen Tagesmaximaldosierungen in der klinischen Routine erhoben wurden, wurden die Empfehlungen der Zulassungsbehörde bezüglich dieser Wirkstoffe und dem Risiko für klinisch relevante QTc-Intervallverlängerungen oder Torsade de pointes-Tachykardien kritisch hinterfragt.

In der Vergangenheit wurde bereits in einigen Studien ein wahrscheinlicher Zusammenhang zwischen der Wirkstoffkonzentration im Blutplasma von Citalopram bzw. Escitalopram und der resultierenden QTc-Intervallverlängerung beobachtet.⁹⁰⁻⁹³ Dieser Zusammenhang wurde von der amerikanischen Zulassungsbehörde genutzt, um die erwartete QTc-Intervallverlängerung bei bestimmten Dosierungen von Citalopram und Escitalopram zu interpolieren. So ging die amerikanische Zulassungsbehörde bei einer Dosierung von 40 mg Citalopram von einer QTc-Zeitverlängerung von 12,6 ms und bei 20 mg Escitalopram von 6,6 ms aus.⁴⁴ Diese Dosierungen gelten seither als Tagesmaximaldosen für Patienten unter 65 Jahre.⁴⁴⁻⁴⁶ Welche Wirkstoffkonzentrationen den Berechnungen der Zulassungsbehörde zugrunde lagen und weshalb diese nicht genutzt wurden, um TDM als Maßnahme zur Risikoreduktion zu empfehlen, ist nicht bekannt.

3.3.2. Maßnahmen zur Reduktion des Risikos einer potenziell schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkung

Neben Citalopram und Escitalopram ist eine Vielzahl von Arzneistoffen bekannt, die als unerwünschte Arzneimittelwirkung Torsade de pointes-Tachykardien auslösen kann.^{42,94} Symptome dieser Tachykardien können Palpitationen, Benommenheit, Schwindel und Synkopen sein.⁹⁴ Da unter Umständen jedoch auch ein plötzlicher Herztod resultieren kann ist diese Nebenwirkung als potenziell schwerwiegend zu beurteilen.^{95,96} Um Patienten vor dieser schweren Folge einer Arzneimitteltherapie zu bewahren, ist es erforderlich geeignete Maßnahmen zu ergreifen, um das Risiko zu reduzieren. Bereits seit 2004 gibt es Empfehlungen der International Conference on Harmonisation zum Umgang mit dem proarrhythmischen Potenzial von nicht-Antiarrhythmika im Rahmen der klinischen Arzneimittelentwicklung, Zulassung und Pharmakovigilanz.⁹⁷

Ein Risikofaktor für Torsade de pointes-Tachykardien ist eine verlängerte QTc-Zeit, welche im Elektrokardiogramm der frequenzkorrigierten Zeit vom Beginn der Kammer-Depolarisation bis zum Abschluss der Repolarisation entspricht.⁹⁸ Üblicherweise gelten Messwerte zwischen 370 – 450 ms bei Männern und bis 460 ms bei Frauen als normal.^{98,42} Mit jeder Zunahme der QTc-Zeit um 10 ms stieg in Studien das Risiko zur Entwicklung eines kardialen Zwischenfalls um etwa 2 – 10 %.^{99,100} Als Schwellenwert, ab dem Zulassungsbehörden mit einem proarrhythmischen Risiko rechnen und Maßnahmen ergreifen, gilt eine Zunahme der QTc-Zeit um 5 ms.⁹⁷

Entsprechende Werte wurden unter 10 mg Escitalopram und 20 mg Citalopram beobachtet. Untersuchungen an weiteren Dosierungen zeigten eine dosisabhängige QTc-Intervallverlängerung.⁴⁴ Auch Zeltser et al. beobachteten, dass insbesondere unter zu hohen Dosen bzw. üblichen Dosierungen bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ein erhöhtes Risiko für Torsade de pointes-Tachykardien besteht. Auch wurde beobachtet, dass Patienten mit einem bekannten verlängerten QTc-Intervall, einem angeborenen Long-QT-Syndrom, einer vorbestehenden Herzerkrankung oder einer Hypokaliämie einem erhöhten Risiko ausgesetzt sind. Darüber hinaus erhöhte eine Arzneimitteltherapie aus mindestens zwei Wirkstoffen, die zu einer QTc-Intervallverlängerung führen können, das Risiko.¹⁰¹

Die Begrenzung der Tagesdosen von Citalopram und Escitalopram, insbesondere für ältere Patienten und Patienten mit einer eingeschränkten Leberfunktion, erscheinen nach diesen Informationen zielführend, um das Risiko der Patienten effektiv zu senken. Auch der Hinweis, bei Patienten mit bestehenden Herzerkrankungen oder einer Neigung zu Hypokaliämie vorsichtig zu sein, sowie die Definition einer bekannten QTc-Intervallverlängerung, eines angeborenen Long-QT-Syndroms und eine Kombinationstherapie mit einem weiteren Wirkstoff, der zu einer QTc-Intervallverlängerung führen kann, als Kontraindikationen für eine Arzneimitteltherapie mit Citalopram oder Escitalopram erscheinen als pragmatische Lösung.⁴⁵

Ein Aspekt, der bei den Maßnahmen zur Risikoreduktion jedoch nicht berücksichtigt wurde, ist der bereits erwähnte Zusammenhang zwischen der Wirkstoffkonzentration von Citalopram bzw. Escitalopram und der resultierenden QTc-Intervallverlängerung.

3.3.3. Kritische Wirkstoffkonzentrationen von Citalopram und Escitalopram

Ab welchen Wirkstoffkonzentrationen der Antidepressiva ein erhöhtes Risiko für die genannten kardialen Nebenwirkungen besteht, ist bisher unklar. Üblicherweise definiert die obere Grenze des therapeutischen Referenzbereichs eines Wirkstoffs die Wirkstoffkonzentration oberhalb derer mit einem erhöhten Risiko zur Entwicklung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen gerechnet werden muss bzw. keine weitere Zunahme an Wirksamkeit erwartet werden kann.⁵⁸ Nachdem Citalopram und Escitalopram neben einer QTc-Intervallverlängerung und Torsade de pointes-Tachykardien eine Vielzahl weiterer Nebenwirkungen auslösen können, wurden die oberen Grenzen der therapeutischen Referenzbereiche jedoch als zu unspezifisch bewertet.¹⁰²

Um im Speziellen Grenzkonzentrationen festzulegen, die bei NPs unter den maximalen Tagesdosierung der Antidepressiva, also 40 mg Citalopram und 20 mg Escitalopram resultieren und oberhalb derer mit klinisch relevanten QTc-Intervallverlängerungen oder Torsade de pointes-Tachykardien zu rechnen ist, wurde in dieser Arbeit das Konzept des dosisbezogenen Referenzbereichs bzw. der ATEC genutzt.

Hinsichtlich der berechneten Grenzkonzentrationen muss beachtet werden, dass sie lediglich artifiziell sind und kein klinischer Beleg vorliegt, dass oberhalb dieser Wirkstoffkonzentrationen tatsächlich ein erhöhtes Risiko für die genannten Nebenwirkungen vorliegt. Da in der ausgewerteten Datenbank nur in Einzelfällen Angaben zur gemessenen QTc-Zeit oder zu mit Torsade de pointes-Tachykardien assoziierten Symptomen vorlagen, war es im Rahmen dieser Auswertung nicht möglich, Wirkstoffkonzentrationen von Citalopram und Escitalopram abzuleiten, oberhalb derer ein tatsächliches Risiko für die Patienten besteht. Aufgrund der Berechnung basierend auf der Methode nach Haen et al. sowie aufgrund der unklaren Zeitpunkte der Blutabnahmen bestanden bei der Auswertung außerdem gewisse Unsicherheiten. Nachteile der Berechnungsmethode wurden im Abschnitt 1.5 beleuchtet. Nichtsdestotrotz wurden die berechneten Grenzkonzentrationen als geeignet bewertet, um im Allgemeinen insbesondere die Dosisbegrenzung als Maßnahme zur Risikoreduktion kritisch zu hinterfragen.

3.3.4. Dosierungen und gemessene Wirkstoffkonzentrationen

Vergleichbar zu anderen Studien zu Citalopram oder Escitalopram zeigte unsere Datenauswertung eine große Streuung der Wirkstoffkonzentrationen bei ein und derselben Dosis.^{90,92} Dies galt nicht nur für Patienten ab 65 Jahre, sondern auch für jüngere Probanden. Als mögliche Ursachen für die starke Streuung der Wirkstoffkonzentrationen sind einerseits interindividuelle Unterschiede zwischen den Patienten zu nennen, die selbst in Pharmakokinetikstudien an vergleichsweise jungen, gesunden Probanden zu einer starken Schwankung der Wirkstoffkonzentration führen.^{103,104} Da die ausgewerteten Daten von Patienten aus dem klinischen Alltag stammten, müssen weitere Faktoren als Ursache für die Streuung der Werte angenommen werden. So könnte eine mit dem Alter der Patienten zusammenhängende Veränderung der Pharmakokinetik einen Einfluss gehabt haben.¹⁰⁵ Entsprechend streuten die Messwerte bei Patienten ab 65 Jahren um größere Faktoren als bei jüngeren Patienten. Auch kommt ein besonderer Metabolisierungsstatus bei den Cytochrom P450 Isoenzymen (CYP) CYP2C19 oder CYP2D6 infrage, die vorwiegend in den Abbau von Citalopram und Escitalopram involviert sind.^{103,104} Probleme bei der Therapietreue können ebenfalls als Einflussfaktoren nicht ausgeschlossen werden. Darüber hinaus könnten Interaktionen mit Xenobiotika zu vergleichsweise hohen bzw. niedrigen Konzentrationen der Antidepressiva geführt haben. Es ist bekannt, dass der Abbau von Citalopram und Escitalopram durch beispielsweise Cimetidin und Omeprazol gehemmt bzw. durch Carbamazepin induziert werden kann, wodurch höhere bzw. geringere Wirkstoffkonzentrationen als nach Monotherapie resultieren.¹⁰⁶

Bereits Zeltser et al. beobachteten, dass eine Interaktion zwischen einem Xenobiotikum, das einen Einfluss auf den Abbau des QTc-Intervall-verlängernden Wirkstoffs haben kann, einen Risikofaktor zur Entwicklung von Torsade de pointes-Tachykardien darstellt. Betrachtet man lediglich die in der klinischen Praxis resultierende starke Streuung der Wirkstoffkonzentrationen bei ein und derselben Dosis von Citalopram oder Escitalopram, erscheint es als Trugschluss, dass die Einhaltung bestimmter Tagesmaximaldosen für alle Patienten zu einer

sicheren Arzneimitteltherapie in Hinblick auf das vermutlich konzentrationsabhängige Risiko zur Entwicklung einer klinisch relevanten QTc-Intervallverlängerung oder Torsade de pointes-Tachykardien führt.

3.3.5. Wirkstoffkonzentrationen bei Einhaltung und nicht-Einhaltung der Tagesmaximaldosen

Unabhängig davon, welche Grenzkonzentration herangezogen wird, zeigte die Auswertung, dass viele der Patienten mit Citalopram oder Escitalopram trotz einer normalen, zugelassenen Dosierung eine Wirkstoffkonzentration oberhalb der ATEC und sogar oberhalb des therapeutischen Referenzbereichs aufbauten. Entsprechend muss davon ausgegangen werden, dass diese Patienten trotz Einhaltung der erlaubten Tagesmaximaldosierungen einem Risiko bezüglich der Entwicklung unerwünschter Arzneimittelwirkungen ausgesetzt waren.

In Bezug auf formale Überdosierungen war sowohl bei Citalopram als auch bei Escitalopram auffällig, dass insbesondere Patienten ab 65 Jahren betroffen waren, die ohnehin als Risikogruppe für die unerwünschten Arzneimittelwirkungen QTc-Intervallverlängerung und Torsade de pointes-Tachykardien gelten.^{42,94} Entgegen den Erwartungen bauten jedoch fast 40 % der formal überdosierten Patienten bei Citalopram und fast die Hälfte der Patienten mit einer formal zu hohen Tagesdosis Escitalopram Wirkstoffkonzentrationen unterhalb der ATEC auf, wobei diese jeweils nur leicht oberhalb der unteren Grenze der therapeutischen Referenzbereiche lagen. Bei diesen Patienten hätte die Tagesdosis nach den aktuellen Bestimmungen reduziert werden müssen, obwohl sie wahrscheinlich keinem erhöhten Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen ausgesetzt waren.

3.3.6. Mögliche Folgen durch die Einhaltung der empfohlenen Tagesmaximaldosierungen

Unter der Einhaltung der empfohlenen, reduzierten Tagesmaximaldosierungen kann es sein, dass sich sowohl behandelnde Ärzte als auch Patienten in falscher Sicherheit wiegen und nicht damit rechnen, dass sich beispielsweise durch Interaktionen oder Polymorphismen der wirkstoffabbauenden Enzyme verhältnismäßig zu hohe Wirkstoffkonzentrationen von Citalopram bzw. Escitalopram aufbauen können, welche zu unerwünschten, sogar schwerwiegenden Nebenwirkungen wie QTc-Intervallverlängerungen, Torsade de pointes-Tachykardien oder einem plötzlichen Herztod führen können.

Folgt man hingegen bei Patienten, die bisher klinisch stabil auf eine formale Überdosis eingestellt waren, jedoch eine Wirkstoffkonzentration im therapeutischen Bereich aufbauten und im Elektrokardiogramm keine verlängerte QTc-Zeit zeigten, den empfohlenen Tagesmaximaldosierungen und reduziert die Dosis, wäre es möglich, dass diese Patienten nur noch subtherapeutische Wirkstoffkonzentrationen aufbauen und nicht mehr ausreichend von dem Wirkstoff profitieren. Eine Verschlechterung des klinischen Zustands dieser Patienten wäre die Folge. Diese Problematik könnte insbesondere 64-jährige Patienten betreffen, welchen mit dem Erreichen des 65. Lebensjahres formal nur noch die Hälfte der bisher empfohlenen Tagesdosis Citalopram oder Escitalopram verordnet werden darf.

Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ist es darüber hinaus zweifelhaft, dass mit einer einfachen Dosisreduktion zuverlässig Wirkstoffkonzentrationen unterhalb der ATEC erreicht werden können. Es zeigte sich, dass bei Citalopram statistisch lediglich jeder dritte und bei Escitalopram sogar nur jeder vierte Patient von einer Dosisreduktion profitieren und eine Wirkstoffkonzentration unterhalb der ATEC aufbauen würde.

Beschließt andererseits ein behandelnder Arzt unter Berücksichtigung des klinischen Zustandes, der Serumelektrolytkonzentrationen sowie der gemessenen QTc-Zeiten eines individuellen Patienten, dass dennoch die Verordnung einer formalen Überdosierung oder einer Comedikation mit einem Wirkstoff, der ebenfalls zu einer QTc-Zeitverlängerung führen kann, erforderlich ist, besteht ein sogenannter Off-Label-Use. Prinzipiell ist Ärzten berufsrechtlich eine Verordnung eines Arzneimittels außerhalb der Zulassung, das heißt ein Off-Label-Use, möglich.¹⁰⁷ Problematisch dabei ist jedoch, dass die Kosten der Therapie nur in Ausnahmefällen von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen werden und insbesondere die Haftung durch den pharmazeutischen Unternehmer entfällt. Eine Aufklärung des betroffenen Patienten über den Off-Label-Use und die möglicherweise entstehenden Kosten ist unbedingt erforderlich. Außerdem sind der Krankheits- und Therapieverlauf durch den behandelnden Arzt besonders engmaschig zu dokumentieren, um im Schadensfall einen groben Behandlungsfehler widerlegen zu können.

3.3.7. Ausblick

Betrachtet man die Ergebnisse der vorliegenden Auswertung, insbesondere die starke Streuung der Blutspiegelkonzentrationen bei ein und derselben Dosis, sollten für Citalopram und Escitalopram in Zukunft Wirkstoffkonzentrationen ermittelt werden, welche mit dem Risiko für klinisch relevante QTc-Intervallverlängerungen und Torsade de pointes-Tachykardien korrelieren. In Bezug auf das Risiko für diese Nebenwirkungen gelten entsprechende Empfehlungen bereits seit über 10 Jahren.⁹⁷

Sicherlich ist die Pharmakokinetik neben der Pharmakodynamik, welche ebenfalls interindividuell sehr variabel sein kann, nur ein Teilaspekt. Die Überwachung des klinischen Zustandes sowie gewisser weiterer Parameter, wie beispielsweise Serumelektrolytkonzentrationen oder Organfunktionen, bleiben essenziell bei der Behandlung von Patienten. Dennoch könnte ein TDM unter Anwendung valider Grenzkonzentrationen die Maßnahmen zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit sinnvoll komplettieren.

4. Ermittlung der Bedeutung der Antihypertensiva bei psychisch kranken Patienten

4.1. Material und Methoden

4.1.1. AGATE Stichtagsdatenbank

Zur Erfassung und Auswertung des Verordnungsverhaltens in psychiatrischen Kliniken und Praxen führt die AGATE zweimal jährlich im April und Oktober sogenannte "Stichtagserhebungen" durch. An diesen Tagen werden in den teilnehmenden Mitgliedskliniken und Mitgliedspraxen von allen an diesem Tag behandelten Patienten anonym die Daten Alter, Geschlecht, Arbeits- bzw. Hauptdiagnose, verordnete Handelspräparate sowie deren Dosierungen erhoben. Diese Informationen werden zentral in der "Stichtags"-Datenbank gespeichert und spiegeln das Verordnungsverhalten im Bereich der Psychiatrie im deutschsprachigen Raum wider.⁸⁵ Um die Bedeutung der blutdrucksenkenden Arzneimittel im Rahmen der Pharmakotherapie psychiatrischer Patienten zu bewerten, wurde eine Auswertung dieser Datenbank durchgeführt.

Es wurden alle vollständigen Datensätze der Datenbank zu erwachsenen Patienten, welche zwischen dem 01.01.2012 und dem 31.12.2016 erhoben wurden, berücksichtigt. Datensätze galten als vollständig, wenn Geschlecht, Alter und eine Psychische oder Verhaltensstörung nach internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10), das heißt eine ICD-10 F-Arbeitsdiagnose, angegeben waren. Als Antihypertensiva wurden alle Arzneimittel der Hauptgruppen 17 (Antihypertonika), 27 (Betarezeptoren-, Calciumkanalblocker und Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems) und 36 (Diuretika) der „Roten Liste“ definiert, anhand derer die Einteilung der Handelspräparate in der AGATE "Stichtags"-Datenbank erfolgt. Die kardiovaskulären Risikofaktoren Alter und Geschlecht sowie die Psychiatrischen Hauptdiagnosen ICD-10 F2 (Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen) und ICD-10 F3 (Affektive Störungen) wurden bei der Auswertung durch Subgruppenanalysen besonders berücksichtigt. Für die Auswertung und Darstellung der Daten kamen Microsoft Office 365 Excel (Microsoft Corporation) und SigmaPlot for Windows Version 13.0 (Systat Software, Inc.) zum Einsatz.

4.1.2. Datenauswertung mit deskriptiver und induktiver Statistik

Zur Beschreibung der Stichprobe wurde die Gesamtanzahl und Anzahl vollständiger Datensätze bestimmt. Es wurde ermittelt, aus wie vielen Einrichtungen die eingeschlossenen Datensätze stammten, welches Alter die Patienten je nach Gruppe im Median aufwiesen, wie hoch der Frauenanteil insgesamt war und wie sich die Patienten auf die ICD-10 F-Diagnosen verteilten.

Die relative Häufigkeit der mit mindestens einem Antihypertensivum behandelten Patienten (PatAH) nach Altersklassen wurde für alle Gruppen berechnet und jeweils das 95%-KI bestimmt. Mit Chi²-Vierfeldertests wurde untersucht, ob sich Männer und Frauen, Patienten mit und ohne ICD-10 F2-Diagnose und Patienten mit und ohne ICD-10 F3-Diagnose, je nach Alter statistisch signifikant bezüglich der relativen Häufigkeit von PatAH unterscheiden.

Der Median (\tilde{x}), das Minimum (x_{\min}) und Maximum (x_{\max}), sowie der Interquartilsbereich [Q1 (25 %-Perzentile); Q3 (75 %-Perzentile)] der Anzahl verordneter Wirkstoffe aller Wirkstoffklassen wurden bei PatAH in allen Gruppen für alle Altersklassen bestimmt und daraus die Anzahl mathematisch möglicher Arzneimittelinteraktionen mit dem Binomialkoeffizienten berechnet.

Des Weiteren wurde für alle Gruppen die relative Häufigkeit sowie das 95%-KI der PatAH pro Altersklasse berechnet, die mit einer antihypertensiven Monotherapie, einer Kombination aus zwei, drei oder mehr als drei Antihypertensiva behandelt wurden.

Unter allen eingeschlossenen Patienten und unter PatAH, sowie den Subgruppen wurde ermittelt, welche zehn Arzneistoffe jeweils am häufigsten verordnet wurden (Top-10-Arzneistoffe) und wie viele Antihypertensiva unter diesen Arzneistoffen waren. Die relative Häufigkeit, mit der diese Wirkstoffe verordnet wurden, wurde berechnet. Des Weiteren wurden unter allen PatAH, sowie den Subgruppen je nach Altersgruppen ermittelt, welche fünf Antihypertensiva jeweils am häufigsten verordnet wurden (Top-5-Antihypertensiva) und mit welcher relativen Häufigkeit dies stattfand.

4.1.3. Interaktionsprüfung

Mit der Interaktionsdatenbank PSIAC (www.psiac.de) wurden die möglichen Interaktionen zwischen allen Psychopharmaka, welche unter den Top-10-Arzneistoffen in den verschiedenen Subgruppen waren, und allen Antihypertensiva, die unter den Top-5-Antihypertensiva in den einzelnen Untergruppen waren, recherchiert und je nach klinischem Effekt und Handlungsempfehlung gruppiert. Es wurden lediglich Interaktionen berücksichtigt, die zu einem erhöhten Risiko für eine unerwünschte Arzneimittelwirkung führen können, für Risikopatienten kritisch sein können oder eine klinisch relevante Interaktion erwarten lassen. Unkritische Interaktionen und Kombinationen, bei denen kein Interaktionsrisiko bekannt war, wurden ausgeschlossen.¹⁰⁸

4.1.4. Ethikvotum

Laut Ethikkommission an der Universität Regensburg war für die Datenbankauswertung kein Ethikvotum nötig, da keine klinische Forschung im Sinne der Deklaration von Helsinki und keine Forschung mit Biomaterialien vorgenommen wurde und die betroffenen Daten zu Beginn der Forschungsarbeiten bereits anonymisiert waren.

4.2. Ergebnisse

4.2.1. Beschreibung der Stichprobe

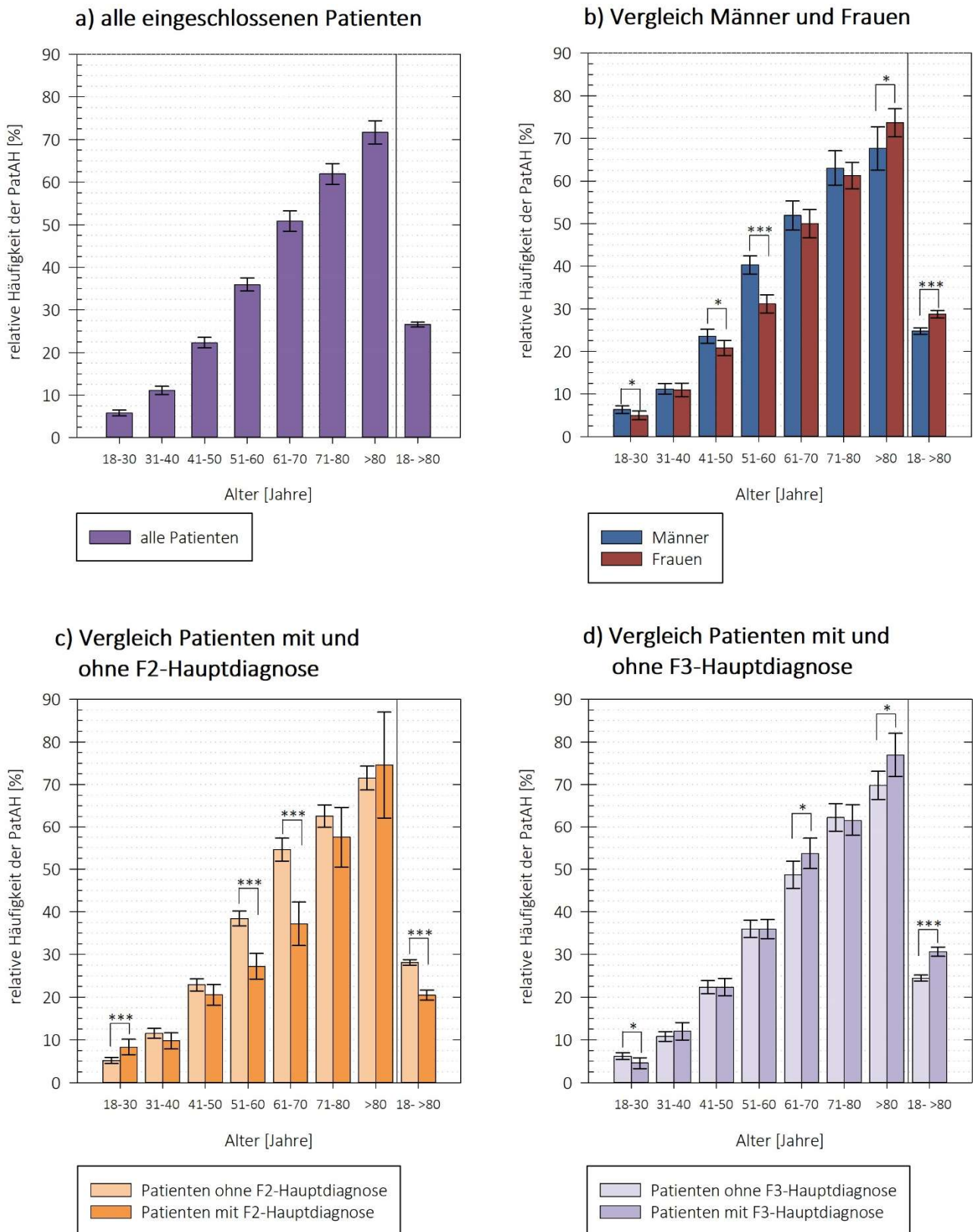
Im untersuchten Zeitraum wurden 31125 Patientenfälle erhoben, von denen 21980 in die Auswertung eingeschlossen werden konnten. Die Patientenfälle stammten aus 58 AGATE-Mitgliedseinrichtungen. Das Alter der Patienten bei Datenerhebung lag im Median bei 45 Jahren, dabei waren Männer im Median 43 Jahre, Frauen 48 Jahre, Patienten mit bzw. ohne ICD-10 F2-Diagnose 44 bzw. 46 Jahre sowie Patienten mit bzw. ohne ICD-10 F3-Diagnose 50 Jahre bzw. 43 Jahre alt. Der Frauenanteil lag insgesamt bei 45,2 %. In 33,5 % der Patientenfälle lag eine ICD-10 F3-, in 20,8 % eine F2- und in 19,5 % eine F1-Hauptdiagnose (Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen) vor. Alle weiteren Patientenfälle verteilten sich auf die ICD-10 Diagnosen F0 (Organische, einschließlich symptomatischer psychischer Störungen), F4 (Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen), F5 (Verhaltensauffälligkeiten mit körperlichen Störungen und Faktoren), F6 (Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen), F7 (Intelligenzstörung), F8 (Entwicklungsstörungen) und F9 (Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend).

4.2.2. Anteil der antihypertensiv behandelten Patienten

Von allen 21980 eingeschlossenen Patientenfällen lag in 27 % (95%-KI: 26,0 - 27,1 %) eine Verordnung für mindestens ein Antihypertensivum (AH) vor. War der Anteil der mit Blutdrucksenkern Behandelten bei den 18 - 30-Jährigen noch bei 6 % (95%-KI: 5,1 - 6,5 %), so stieg er mit dem Alter stetig auf 72 % (95%-KI: 68,9 - 74,4 %) bei den über 80-Jährigen an (Abbildung 3a). Insgesamt wurde in fast allen untersuchten Gruppen ab einem Alter von 61 Jahren durchschnittlich mehr als die Hälfte der psychisch Erkrankten mit mindestens einem AH behandelt (Abbildung 3a-d). Frauen wurden insgesamt statistisch höchst signifikant ($p < 0,001$) häufiger mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln behandelt als Männer. Berücksichtigt man das Alter der Patienten, erhielten jedoch männliche Patienten in den Altersgruppen 18 - 30 und 41 - 50 Jahre statistisch signifikant ($p < 0,05$) sowie in der Gruppe 51 - 60 Jahre statistisch höchst signifikant häufiger mindestens ein Blutdruckmittel (Abbildung 3b). Beim Vergleich der Patienten mit ICD-10 F3-Arbeitsdiagnose mit allen Patienten, bei denen eine andere Hauptdiagnose dokumentiert wurde, fielen statistisch signifikante Unterschiede in den Altersgruppen 18 - 30, 61 - 70 sowie > 80 Jahre auf. In jüngeren Jahren hatten Patienten mit affektiven Störungen seltener, in höheren Altersgruppen jedoch häufiger eine Verordnung für ein Blutdruckmittel (Abbildung 3d). Bei Patienten mit Schizophrenie, schizotypen und wahnhaften Störungen wurden 18 - 30-jährige Patienten statistisch höchst signifikant häufiger mit AH behandelt als die Vergleichsgruppe. In den Altersgruppen 51 - 60 sowie 61 - 70 Jahre hingegen erhielten die Patienten mit ICD-10 F2-Diagnose statistisch höchst signifikant seltener eine Verordnung für mindestens einen Blutdrucksenker (Abbildung 3c).

Abbildung 3a-d: Anteil der PatAH nach Altersgruppe (relative Häufigkeit mit 95%-KI)

(*: Unterschied statistisch signifikant ($p < 0,05$), ***: Unterschied statistisch höchst signifikant ($p < 0,001$))



4.2.3. Interaktionspotenzial in der Psychiatrie

Im Median wurden allen PatAH unabhängig vom Alter sieben ($x_{\min}= 1$; $x_{\max}= 24$; Interquartilsbereich: [5; 9]) Wirkstoffe verordnet, was anhand des berechneten Binomialkoeffizienten auf ein hohes mathematisches Interaktionspotenzial schließen lässt. Bei fünf verordneten Wirkstoffen ergeben sich rechnerisch zehn, bei sieben Arzneistoffen 21, bei neun Stoffen 36 sowie bei 24 Arzneistoffen 276 mögliche Arzneimittelinteraktionen. Aufgelöst in die verschiedenen Altersgruppen nahm Q1 von drei auf sechs und Q3 von sechs auf 11 Wirkstoffe mit dem Alter zu, wobei Q3 bei den über 80-jährigen PatAH bei zehn Arzneistoffen lag (Abbildung 4a).

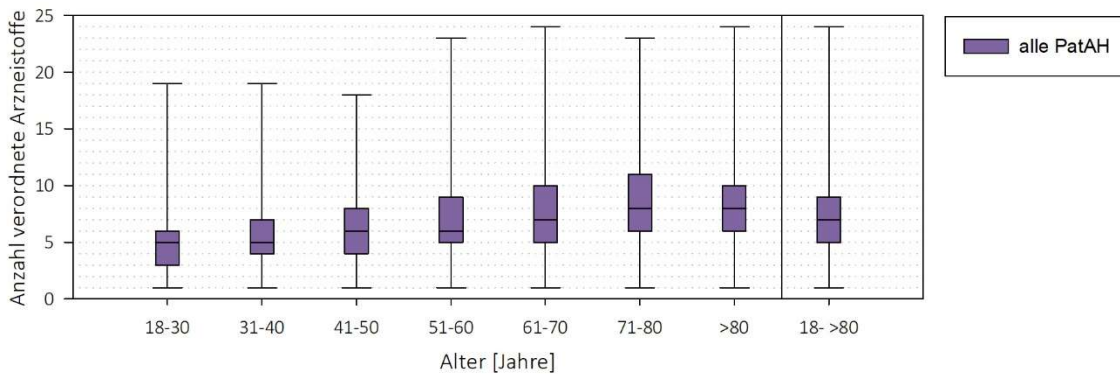
Beim Vergleich der Geschlechter zeigte sich, dass weibliche PatAH mit mehr Arzneistoffen behandelt wurden als männliche PatAH, wobei sich x_{\min} und x_{\max} nicht unterschieden (weibliche PatAH: $\bar{x}= 7$; $x_{\min}= 1$; $x_{\max}= 24$; Interquartilsbereich: [5; 10]; männliche PatAH: $\bar{x}= 6$; $x_{\min}= 1$; $x_{\max}= 24$; Interquartilsbereich: [4; 9]). Bezogen auf das Alter waren Unterschiede allerdings nur in einzelnen Gruppen vorhanden. Gerade jüngere weibliche PatAH wurden im Vergleich mit mehr Wirkstoffen behandelt als männliche PatAH in der gleichen Altersgruppe. Bei PatAH ab 61 Jahren fiel auf, dass weibliche PatAH jeweils mit mindestens zwei Arzneistoffen und männliche PatAH jeweils nur mit mindestens einem Wirkstoff behandelt wurden (Abbildung 4b).

PatAH mit ICD-10 F2-Hauptdiagnose erhielten insgesamt im Median weniger Wirkstoffe verordnet als PatAH mit anderen ICD-10 F-Arbeitsdiagnosen. Die minimale und maximale Anzahl verordneter Arzneistoffe sowie die Interquartilsbereiche unterschieden sich jedoch unabhängig vom Patientenalter nicht. Berücksichtigt man die verschiedenen Altersgruppen, erhielten vor allem ältere PatAH mit ICD-10 F2-Hauptdiagnose ab 71 Jahren im Vergleich zu gleichaltrigen PatAH ohne F2-Arbeitsdiagnose weniger Arzneistoffe (Abbildung 4c).

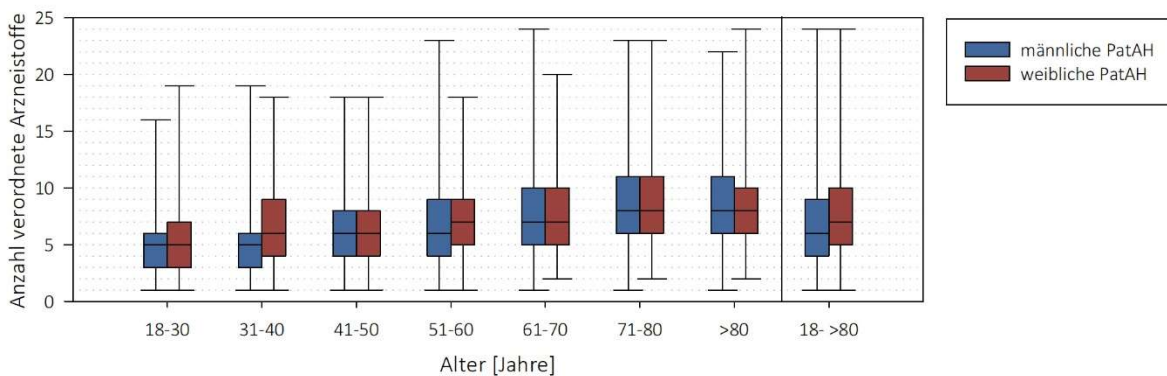
Auch der Vergleich von PatAH mit affektiven Störungen mit PatAH, die eine andere Hauptdiagnose hatten, zeigte unabhängig vom Alter keine Unterschiede bei Minimum, Maximum und beim Interquartilsbereich. Darüber hinaus gab es auch keinen Unterschied beim Median der Anzahl verordneter Wirksubstanzen. Aufgeschlüsselt nach Altersgruppen wurden jedoch gerade ältere ICD-10 F3-PatAH mit mehr Wirkstoffen behandelt als PatAH mit anderer ICD-10 F-Arbeitsdiagnose, was vor allem der Vergleich der minimalen Anzahl verordneter Stoffe zeigte (Abbildung 4d).

Abbildung 4a-d: Anzahl verordneter Arzneistoffe pro PatAH nach Altersgruppe
(Boxplots: x_{\min} , Q1, \bar{x} , Q3 und x_{\max})

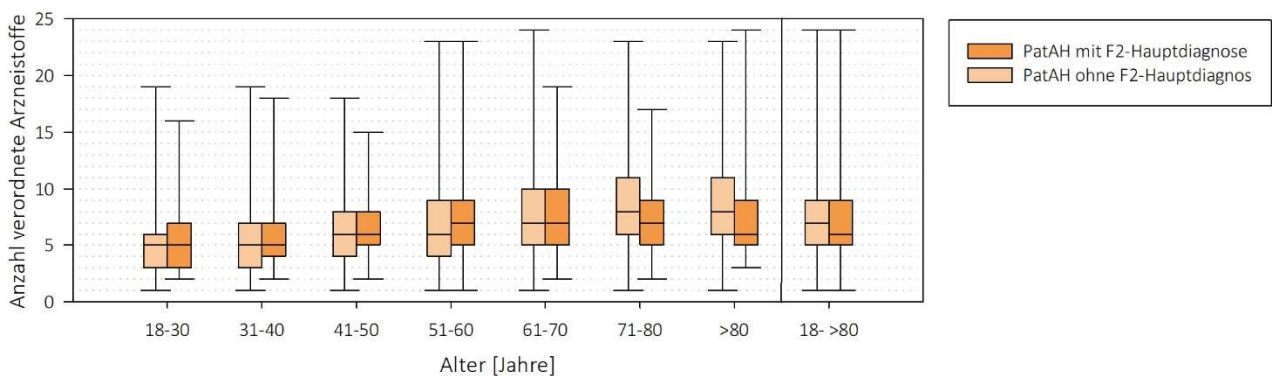
a) alle PatAH



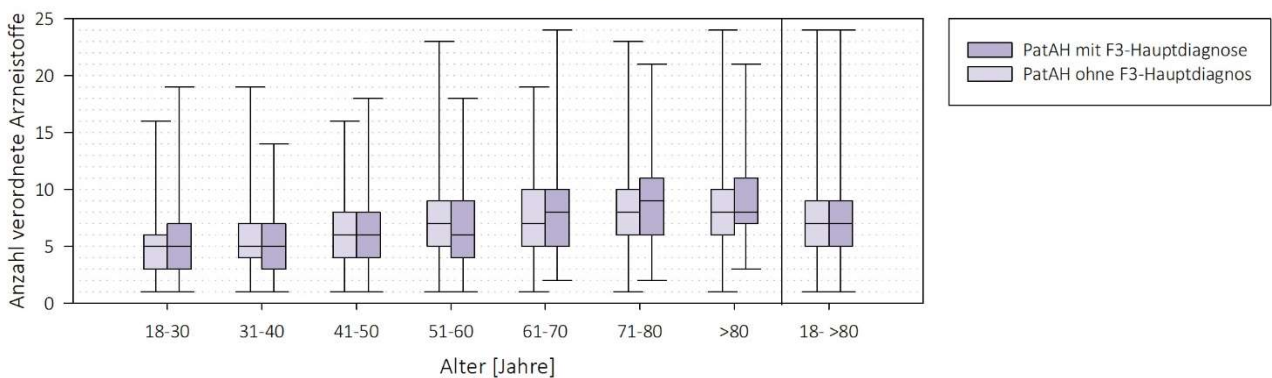
b) Vergleich männliche und weibliche PatAH



c) Vergleich PatAH mit und ohne F2-Hauptdiagnose



d) Vergleich PatAH mit und ohne F3-Hauptdiagnose



4.2.4. Bedeutung antihypertensiver Kombinationstherapien

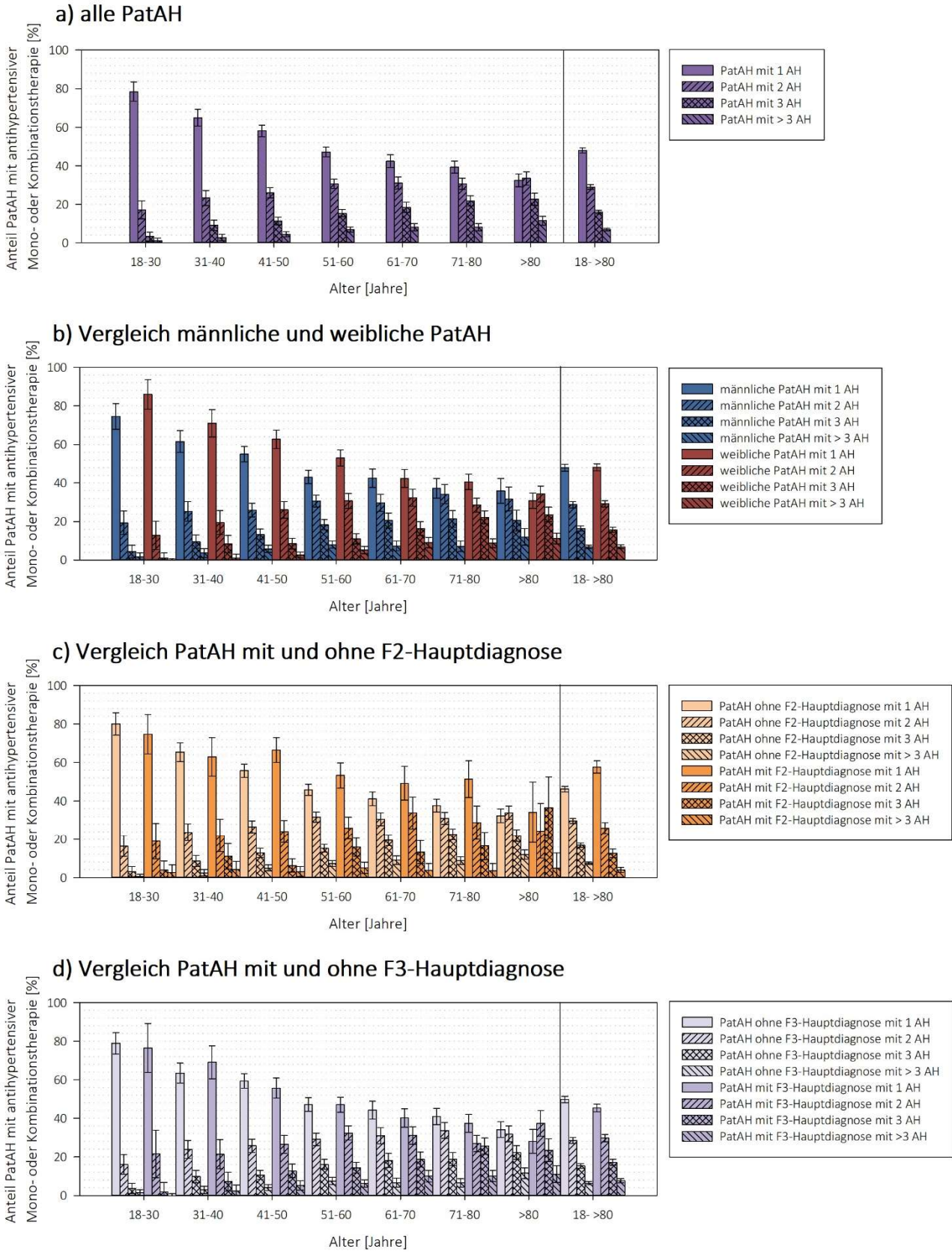
Unabhängig vom Alter wurde weniger als die Hälfte der PatAH (48 %; 95%-KI: 46,8 - 49,3 %) mit nur einem Blutdrucksenker behandelt. Eine Kombination aus zwei AH erhielten 29 % (95%-KI: 27,8 - 30,2 %) der Patienten, eine Dreierkombination 16 % (95%-KI: 15,1 - 17,0 %) und 7 % (95%-KI: 6,2 - 7,5 %) erhielten sogar mehr als drei Blutdruckmittel. Wurden von den jüngeren PatAH zwischen 18 - 30 Jahren noch 78 % (95%-KI: 73,4 - 83,5 %) mit nur einem AH behandelt, so sank dieser Anteil mit dem Alter stetig auf 32 % (95%-KI: 29,0 - 35,8 %) bei den über 80-Jährigen. Im Gegenzug dazu stiegen die Anteile der Patienten, welche mit zwei, drei oder noch mehr Blutdruckmitteln behandelt wurden, stark an. Der Anteil der Patienten mit einer Zweierkombination verdoppelte sich annähernd, der mit einer antihypertensiven Dreifachkombination war bei über 80-Jährigen mehr als siebenmal so groß wie der bei den 18-30-Jährigen und der Anteil mit einer Kombination von mehr als drei Blutdruckmitteln stieg beim Vergleich derselben Altersgruppen um mehr als das Zehnfache von 1 % (95%-KI: -0,3 - 2,5 %) auf 11 % (95%-KI: 9,1 - 13,8 %) (Abbildung 5a).

Zwischen weiblichen und männlichen PatAH zeigten sich nur geringe Unterschiede, wobei Frauen in fast allen Altersgruppen etwas häufiger nur mit einem AH behandelt wurden. Männer hingegen erhielten vor allem häufiger eine Kombination aus drei oder noch mehr blutdrucksenkenden Wirkstoffen (Abbildung 5b).

Der Vergleich von PatAH mit ICD-10 F2-Hauptdiagnose mit PatAH mit anderen psychiatrischen Hauptdiagnosen zeigte, dass ICD-10 F2-Patienten insgesamt, und auch über fast alle Altersgruppen hinweg, häufiger mit einer antihypertensiven Monotherapie behandelt wurden (Abbildung 5c).

Ein anderes Bild zeigte sich beim Vergleich von PatAH mit affektiven Störungen mit PatAH, bei denen eine andere Arbeitsdiagnose dokumentiert wurde. PatAH mit ICD-10 F3-Hauptdiagnose wurden in fast allen Altersgruppen seltener nur mit einem blutdrucksenkenden Arzneistoff behandelt. Unabhängig vom Alter waren die Unterschiede zwischen den Gruppen hingegen sehr gering (Abbildung 5d).

Abbildung 5a-d: Anteil der PatAH nach Altersgruppe mit antihypertensiver Monotherapie oder Kombination aus zwei, drei oder mehr Blutdrucksenkern



4.2.5. Stellenwert der Antihypertensiva im Kontext der gesamten Pharmakotherapie

Bezogen auf alle eingeschlossenen Patientenfälle, war fast in allen untersuchten Subgruppen unter den zehn am häufigsten verordneten Arzneistoffen aller Wirkstoffklassen ein AH. Dies war immer Ramipril, was jeweils bei ca. 10 % der Patienten verschrieben wurde. Ramipril fand sich dabei jeweils auf dem 7. bis 8. Rang, außer bei der Subgruppe aller eingeschlossener Männern, wo es am fünfthäufigsten von allen Arzneisubstanzen verordnet wurde. Patienten mit ICD-10 F2-Hauptdiagnose hatten als einzige Gruppe keinen klassischen Blutdrucksenker unter den Top-10-Arzneimitteln (Tabelle 1a).

Bei der Auswertung der PatAH waren jeweils vier bis fünf Antihypertensiva unter den Top-10-Arzneistoffen. Diese Substanzen variierten unter den verschiedenen PatAH-Gruppen kaum. Auffällig war, dass Metoprolol bei weiblichen PatAH und PatAH mit affektiven Störungen eine geringere Rolle spielte als bei den anderen PatAH-Gruppen (Tabelle 1b).

Tabelle 1a-b: Top-10-Arzneistoffe

(% Pat: relative Häufigkeit der Verordnung des Wirkstoffs unter den eingeschlossenen Patienten, % PatAH: relative Häufigkeit der Verordnung des Wirkstoffs unter PatAH, ASS: Acetylsalicylsäure, HCT: Hydrochlorothiazid)

a) Top-10-Arzneistoffe bei allen eingeschlossenen Patienten und Subgruppen

	alle Patienten	(% Pat)	Männer	(% Pat)	Frauen	(% Pat)	alle ICD-10 F2-Patienten	(% Pat)	alle ICD-10 F3-Patienten	(% Pat)
1	Pantoprazol	19,6	Pantoprazol	18,2	Pantoprazol	21,4	Olanzapin	24,4	Quetiapin	23,50
2	Quetiapin	18,3	Quetiapin	15,7	Quetiapin	21,4	Lorazepam	21,4	Mirtazapin	22,79
3	Lorazepam	13,7	Lorazepam	10,7	L-Thyroxin	18,9	Risperidon	19,2	Venlafaxin	21,19
4	Mirtazapin	12,4	Mirtazapin	10,5	Lorazepam	17,4	Quetiapin	17,8	Pantoprazol	20,35
5	L-Thyroxin	11,3	Ramipril	10,4	Mirtazapin	14,7	Clozapin	16,8	Lorazepam	16,52
6	Venlafaxin	10,4	Olanzapin	10,3	Venlafaxin	13,5	Pantoprazol	14,3	L-Thyroxin	16,49
7	Ramipril	9,9	Risperidon	9,2	Risperidon	10,7	Biperiden	13,6	Ramipril	11,54
8	Risperidon	9,9	ASS	8,2	Ramipril	9,4	Haloperidol	12,1	Sertralin	10,47
9	Olanzapin	9,6	Venlafaxin	7,8	Olanzapin	8,9	Aripiprazol	12,0	Citalopram	9,66
10	ASS	8,0	Thiamin	7,6	Citalopram	8,1	Valproinsäure	11,1	Olanzapin	8,46

b) Top-10-Arzneistoffe bei allen PatAH und PatAH-Subgruppen

	PatAH	(% Pat AH)	männliche PatAH	(% Pat AH)	weibliche PatAH	(% Pat AH)	PatAH mit ICD-10 F2-Hauptdiagnose	(% Pat AH)	PatAH mit ICD-10 F3-Hauptdiagnose	(% Pat AH)
1	Ramipril	37,4	Ramipril	42,0	Pantoprazol	36,6	Ramipril	38,0	Ramipril	37,6
2	Pantoprazol	34,4	Pantoprazol	32,2	Ramipril	32,7	Bisoprolol	29,1	Pantoprazol	33,8
3	Bisoprolol	25,1	ASS	25,1	L-Thyroxin	29,0	Pantoprazol	27,0	Mirtazapin	27,1
4	ASS	22,9	Bisoprolol	24,3	Bisoprolol	25,8	Lorazepam	22,1	Quetiapin	24,7
5	Quetiapin	20,1	Metoprolol	20,9	Quetiapin	22,6	Clozapin	22,1	L-Thyroxin	23,9
6	Metoprolol	19,3	Simvastatin	17,7	ASS	20,5	L-Thyroxin	21,4	Venlafaxin	23,6
7	L-Thyroxin	19,2	Quetiapin	17,6	Mirtazapin	19,3	Quetiapin	21,1	Bisoprolol	23,5
8	HCT	17,9	HCT	17,4	Lorazepam	19,0	Risperidon	20,2	ASS	20,7
9	Mirtazapin	16,2	Amlodipin	15,6	HCT	18,4	Metoprolol	17,9	HCT	20,4
10	Amlodipin	16,1	Mirtazapin	13,3	Metoprolol	17,7	HCT	17,2	Amlodipin	19,3

4.2.6. Die fünf am häufigsten verordneten Antihypertensiva

Fokussiert auf AH wurden Ramipril (R), Bisoprolol (B), Metoprolol (M), Hydrochlorothiazid (H) und Amlodipin (A) den meisten PatAH verordnet. Aufgeschlüsselt in die verschiedenen Alters-, Geschlechts- und Diagnosegruppen zeigte sich, dass diese Wirkstoffe relativ unabhängig von diesen Faktoren die Listen der am häufigsten verordneten Blutdrucksenker anführten (Tabelle 2a-e). Auffälligere Unterschiede wurden einerseits bei jüngeren PatAH, aber auch bei älteren PatAH und PatAH mit ICD-10 F2-Hauptdiagnose gefunden. Bei allen 18-30-Jährigen PatAH und auch bei männlichen PatAH in dieser Altersgruppe spielte Clonidin (C) eine größere Rolle. Bei weiblichen PatAH in dieser Altersklasse wurden neben den generell häufig verordneten Antihypertensiva Bisoprolol, Metoprolol und Ramipril vor allem Enalapril (E) und Propranolol (P) verordnet. Letzteres war auch bei jungen ICD-10 F2-PatAH unter den Top-5-Antihypertensiva. Mit zunehmendem Alter der PatAH, bei ICD-10 F2-PatAH bereits ab 41-50 Jahren, war das Schleifendiuretikum Torasemid (T) noch von größerer Bedeutung.

Tabelle 2a-e: Top-5-Antihypertensiva bei PatAH und PatAH-Subgruppen nach Altersgruppen
(% PatAH: relative Häufigkeit der Verordnung des Wirkstoffs unter PatAH)

18- >80 Jahre	(% Pat AH)	18-30 Jahre	(% Pat AH)	31-40 Jahre	(% Pat AH)	41-50 Jahre	(% Pat AH)	51-60 Jahre	(% Pat AH)	61-70 Jahre	(% Pat AH)	71-80 Jahre	(% Pat AH)	>80 Jahre	(% Pat AH)
a) PatAH															
R	37,4	R	29,9	R	30,4	R	35,8	R	40,7	R	37,3	R	38,6	R	39,0
B	25,1	B	28,8	B	25,2	B	24,2	B	22,4	B	24,5	B	26,5	T	30,8
M	19,3	M	25,2	M	22,4	M	20,1	H	20,6	H	19,4	T	22,2	B	28,6
H	17,9	C	5,5	H	12,1	H	16,8	M	19,4	A	19,3	H	19,4	A	19,0
A	16,1	H	5,1	A	11,4	A	12,2	A	17,4	M	18,2	A	19,1	M	19,0
b) männliche PatAH															
R	42,0	R	36,5	R	37,2	R	41,2	R	44,6	R	42,5	R	40,8	R	45,7
B	24,3	B	27,1	B	25,0	B	23,7	B	22,4	B	20,6	B	28,5	B	30,8
M	20,9	M	23,8	M	24,0	M	21,7	M	21,5	H	20,3	T	24,7	T	29,9
H	17,4	H	6,6	H	13,5	H	15,9	H	20,6	M	20,1	H	17,3	M	19,2
A	15,6	C	6,1	A	11,8	A	12,0	A	20,4	A	19,0	A	16,4	H	18,0
c) weibliche PatAH															
R	32,7	B	32,3	B	25,4	R	28,0	R	35,1	R	32,3	R	37,3	R	36,0
B	25,8	M	28,0	M	19,5	B	24,9	B	22,4	B	28,3	B	25,3	T	31,2
H	18,4	R	17,2	R	18,3	H	18,1	H	20,7	A	19,7	H	20,7	B	27,6
M	17,7	E	6,5	A	10,7	M	17,8	M	16,3	H	18,6	A	20,7	A	20,8
A	16,7	P	5,4	H	9,5	A	12,6	A	13,2	T	17,3	T	20,7	H	19,2
d) PatAH mit ICD-10 F2-Hauptdiagnose															
R	38,0	B	35,4	R	35,0	R	32,6	R	41,7	R	40,4	R	44,4	B	46,3
B	29,1	M	32,9	B	34,0	B	26,3	B	25,4	B	32,4	B	23,5	R	39,0
M	17,9	R	31,7	M	25,0	H	15,2	H	24,2	T	20,6	T	19,1	H	39,0
H	17,2	P	6,3	A	17,0	M	13,4	M	17,1	H	19,9	A	17,4	M	24,4
A	12,2	H	5,1	H	9,0	T	7,6	A	13,8	A	16,2	M	17,4	T	17,1
e) PatAH mit ICD-10 F3-Hauptdiagnose															
R	37,6	M	29,4	B	30,2	R	43,0	R	38,2	R	35,4	R	39,6	R	37,3
B	23,5	B	25,5	R	26,2	M	21,9	B	22,1	B	23,9	B	24,9	T	33,6
H	20,4	R	23,5	M	19,8	B	20,8	H	21,7	A	21,5	H	24,2	B	24,4
A	19,3	A	7,8	H	11,9	A	18,1	A	19,3	H	20,8	A	21,2	A	23,0
M	18,0	H	5,9	A	7,1	H	17,8	M	18,5	M	16,3	T	20,1	H	20,7

4.2.7. Auswertung möglicher Interaktionen

Erweitert man eine Psychopharmakotherapie mit Antihypertensiva, ergeben sich nach einer Auswertung mit der Interaktionsdatenbank PSIAC eine Vielzahl von Wechselwirkungen. Anhand der erwarteten klinischen Effekte sowie der empfohlenen Maßnahmen zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit lassen sich diese Interaktionen in fünf Gruppen zusammenfassen (Tabelle 3).

Tabelle 3: Mögliche Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Psychopharmaka und Antihypertensiva

Effekt	Psychopharmaka	Antihypertensiva	Handlungsempfehlungen, wenn eine Kombination erforderlich ist
Verstärkte Blutdrucksenkung	Clozapin Haloperidol Quetiapin Risperidon	Amlodipin Bisoprolol Clonidin Enalapril Hydrochlorothiazid Metoprolol Propranolol Ramipril Torasemid	Blutdruckkontrolle, Dosisanpassung der Antihypertensiva erwägen, Therapie mit Antipsychotika mit geringen Dosierungen beginnen und Dosis nur langsam steigern
Verminderte Blutdrucksenkung	Venlafaxin	Amlodipin Bisoprolol Clonidin Enalapril Hydrochlorothiazid Metoprolol Propranolol Ramipril	Blutdruckkontrolle, Dosisanpassung der Antihypertensiva erwägen
Additive QTc-Zeit-Verlängerung	Citalopram Mirtazapin Olanzapin Sertralin Venlafaxin	Torasemid	QTc-Zeit prüfen (> 450 ms?), Serumkalium- und Serummagnesiumspiegel hochnormal einstellen, weitere Risikofaktoren für QTc-Zeitverlängerung abklären
Verstärkte zentralnervöse Reaktion (Sedierung, Atemdepression), Blutdrucksenkung	Aripiprazol Clozapin Quetiapin	Clonidin	Blutdruckkontrolle, Therapie mit Antipsychotika mit geringen Dosierungen beginnen und Dosis nur langsam steigern, Patient sollte beim Bedienen von Fahrzeugen und Maschinen vorsichtig sein
Erhöhtes Risiko für unerwünschte Wirkungen durch Aripiprazol	Aripiprazol	Metoprolol	Dosisanpassung von Aripiprazol nach TDM und Klinik erwägen

4.3. Diskussion

4.3.1. Anteil der mit Antihypertensiva behandelten Patienten

Bei den eingeschlossenen psychiatrischen Patientenfällen hatten Blutdrucksenker eine große Bedeutung bei der Pharmakotherapie. Die stetige Zunahme des Anteils der PatAH mit jeder Lebensdekade, die auch in allen Subgruppen beobachtet werden konnte, überraschte nicht, da Alter einen Risikofaktor zur Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen darstellt.⁷ Vergleichbar mit den Resultaten der vorliegenden Untersuchung zeigte eine Auswertung der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland, welche von 2008 bis 2011 durchgeführt wurde und fast 8000 Personen der Allgemeinbevölkerung im Alter von 18 bis 79 Jahren einschloss, einen mit dem Alter zunehmenden Einsatz von Antihypertensiva.¹⁰⁹

Neben dem Lebensalter stellt männliches Geschlecht einen weiteren kardiovaskulären Risikofaktor dar.⁷ Zur Überraschung war jedoch der Anteil der PatAH bei Frauen statistisch höchst signifikant größer als bei Männern. Dieses Ergebnis entsprach ebenfalls einem Resultat der bereits oben erwähnten Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland, wonach auch weibliches Geschlecht positiv mit antihypertensiver Arzneimitteltherapie assoziiert ist.¹⁰⁹ Berücksichtigt man bei der Interpretation der Zahlen jedoch das Alter der Patienten, fällt auf, dass die eingeschlossenen Frauen im Median fünf Jahre älter waren als die Männer. Aufgeteilt in die einzelnen Altersgruppen zeigte sich, dass der Anteil von PatAH bei Männern im Vergleich zu Frauen in der überwiegenden Zahl der Gruppen größer war, zum Teil sogar statistisch signifikant. Es ist daher davon auszugehen, dass der insgesamt große Unterschied zwischen beiden Geschlechtern altersbedingt war.

Die statistisch höchst signifikant geringere relative Häufigkeit von PatAH bei ICD-10 F2-Patienten im Vergleich zu Patienten mit anderer ICD-10 F-Hauptdiagnose lässt sich nicht altersbedingt erklären. Eventuell kommt neben dem Einsatz von Antipsychotika, welche zu einer Blutdrucksenkung führen können, auch eine Unterdiagnostik und damit Unterbehandlung kardiovaskulärer Erkrankungen und Risikofaktoren bei dieser Patientenkohorte zu tragen.^{43,110,14}

Da Depression als Hindernis zur Entwicklung eines gesunden Lebensstils gilt und häufig mit Wirkstoffen behandelt wird, welche zu einer Blutdrucksteigerung und auch zu einer Gewichtszunahme führen können sowie auch kardiovaskuläre Erkrankungen häufig mit Depressionen einhergehen, wurde eine größere relative Häufigkeit der PatAH bei ICD-10 F3-Patienten im Vergleich zu Patienten mit anderer ICD-10 F-Hauptdiagnose erwartet.^{28,29,26,42,111} Tatsächlich gab es zwischen Patienten mit bzw. ohne ICD-10 F3-Arbeitsdiagnose in den meisten Altersgruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied in der relativen Häufigkeit der PatAH. Es ist davon auszugehen, dass der statistisch höchst signifikante Unterschied, der insgesamt zwischen beiden Gruppen beobachtet wurde, eher altersbedingt war. Die Patienten mit ICD-10 F3-Hauptdiagnose waren im Median sieben Jahre älter als die der Vergleichsgruppe.

Da lediglich die psychiatrischen Hauptdiagnosen erfasst wurden, kann durch die Zahlen nicht auf die Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen bei psychiatrischen Patienten geschlossen werden. Auch lässt sich nicht ableiten, wie effektiv kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen durch die Therapie mit Antihypertensiva bei den Patienten beeinflusst wurden. Bei der Interpretation muss außerdem beachtet werden, dass verschiedene Blutdrucksenker, wie Betablocker oder auch der α_2 -Agonist Clonidin, in der Psychiatrie auch zur Behandlung nicht-kardiovaskulärer Erkrankungen wie beispielsweise Lithium-induziertem Tremor, Akathisie durch Antipsychotika oder vegetative Symptome des Alkoholentzugssyndroms eingesetzt werden.^{112,113} Auch kommt die Anwendung bei weiteren Indikationen, wie portaler Hypertonie, Migräneprophylaxe oder essenziellem Tremor infrage.¹¹²

4.3.2. Polypharmazie in der Psychiatrie

Psychiatrischen Patienten mit mindestens einem verordneten Blutdrucksenker wurden insgesamt eine hohe Anzahl verschiedener Wirkstoffe aller Wirkstoffklassen verschrieben, wobei der Median verordneter Wirkstoffe mit dem Alter zunahm. Bezogen auf die einzelnen untersuchten Subgruppen waren vor allem weibliche PatAH einer Polymedikation ausgesetzt. Auch in der allgemeinen deutschen Erwachsenenpopulation ist die Polypharmazie laut Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland von großer Bedeutung.¹¹⁴ Frauen wandten nach dieser Studie im Mittel 3,1 Arznei- oder Nahrungsergänzungsmittel, Männer 2,0 Präparate an. Mit zunehmendem Alter stieg in der genannten Studie ebenfalls die Zahl konsumierter Präparate. Junge Männer und Frauen zwischen 18 bis 29 Jahren wandten in der Allgemeinbevölkerung durchschnittlich 0,7 respektive 1,6 Mittel an, 70-79-jährige Männer und Frauen 4,7 bzw. 5,5 Arznei- und Nahrungsergänzungsmittel.

Da in der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland explizit abgefragt wurde, welche Arznei- und Nahrungsergänzungsmittel in den letzten sieben Tagen angewandt wurden, welche Mittel auf eine ärztliche Verordnung zurückgehen bzw. der Selbstmedikation entstammen und lediglich die Anzahl der Präparate und nicht der eingenommenen Wirkstoffe erhoben wurde, muss der Vergleich zwischen den Untersuchungen vorsichtig gezogen werden. Es ist möglich, dass die Zahlen bei psychisch kranken Patienten noch höher ausfallen würden, wenn man auch hier Selbstmedikation und Nahrungsergänzungsmittel berücksichtigen würde. Bei dem Vergleich muss zudem beachtet werden, dass in der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland die mittlere Anzahl an Präparaten bestimmt wurde, bei der Auswertung der „Stichtags“-Datenbank der Median der verordneten Wirkstoffe.

Bezüglich der verschriebenen Polypharmazie, welche in der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland als Anwendung von mindestens fünf verschriebenen Präparaten innerhalb der letzten sieben Tage definiert wurde, waren in der Altersgruppe 70-79-Jähriger etwas mehr als 40 % betroffen.¹¹⁴ Nachermittelte Daten der AGATE "Stichtags"-Datenbank, welche nicht in "Ergebnisse" aufgeführt wurden, zeigten, dass etwa gleichaltrige psychisch Kranke im Vergleich häufiger eine Behandlung mit mehr als fünf

Präparaten aufwiesen. 69 % der 71-80-jährigen psychisch Kranken, sowie 89 % der gleichaltrigen PatAH wurden mit mindestens fünf Mitteln behandelt. Psychiatrische Patienten sind demnach im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung häufiger einer verordneten Polymedikation ausgesetzt.

Betrachtet man die konkrete Anzahl verordneter Wirkstoffe und die daraus resultierende Anzahl möglicher Interaktionen, sind besonders betagte psychiatrische Patienten einem Risiko für Arzneimittelwechselwirkungen und einem damit einhergehenden Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen ausgesetzt. Die berechnete Zahl möglicher Interaktionen stellt jedoch nur die Anzahl mathematisch möglicher Wechselwirkungen dar. Eine Interaktion zwischen zwei Wirkstoffen kann jedoch zu mehreren pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Effekten führen, die von unterschiedlicher klinischer Relevanz sein können.¹¹⁵ Teilweise können diese Interaktionen auch erwünscht sein, wie eine verstärkte Blutdrucksenkung bei der Kombination mehrerer Antihypertensiva. Neben dem zunehmenden Risiko für Arzneimittelinteraktionen erhöht sich mit wachsender Anzahl verordneter Präparate jedoch auch die Wahrscheinlichkeit für Probleme bei der Therapietreue, wodurch das Erreichen der Therapieziele beeinträchtigt werden kann.¹¹⁶

4.3.3. Antihypertensive Mono- und Kombinationstherapien

Eine Kombination mehrerer Antihypertensiva ist üblich bei der Behandlung verschiedener Herz-Kreislauferkrankungen wie Bluthochdruck, koronare Herzkrankheit oder Herzinsuffizienz. Es wird empfohlen bis zu drei Wirkstoffe gleichzeitig einzusetzen, wobei zur Therapie der resistenten Hypertonie noch mehr Blutdrucksenker kombiniert werden können.^{8,9,11} Auch bei den zur Auswertung eingeschlossenen Patientenfällen der AGATE „Stichtags“-Datenbank kam vorwiegend eine antihypertensive Kombinationstherapie zum Einsatz, wobei sich deren Bedeutung mit zunehmendem Alter der Patienten steigerte. Zu den Ergebnissen vergleichbare Zahlen lieferte eine Auswertung der HYDRA-Studie von 2004 in Deutschland. In dieser Studie wurden 45 % der antihypertensiv behandelten Hypertoniker mit einer blutdrucksenkenden Monotherapie behandelt. Ca. 34 % erhielten eine Zweifach-, 16 % eine Dreifachkombination und 5 % erhielten mehr als drei Blutdruckmittel.¹¹⁷ Mit den Beobachtungen der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (2008 - 2011) decken sich die Ergebnisse ebenfalls auf den ersten Blick.¹⁰⁹ Auch hier nahm der Anteil der Patienten mit antihypertensiver Polymedikation mit dem Alter zu und war, wie bei der Auswertung der „Stichtags“-Datenbank, bei Männern etwas häufiger als bei Frauen. Altersunabhängig wurden hier allerdings 67,1 % der Patienten mit einer blutdrucksenkenden Kombinationstherapie behandelt, obwohl in dieser Studie Patienten nur bis zu einem Alter von 79 Jahren eingeschlossen wurden.

Beim Vergleich der Daten muss berücksichtigt werden, dass in die genannten Studien lediglich Hypertoniker eingeschlossen wurden. Da Blutdrucksenker gerade im Bereich der Psychiatrie auch bei anderen Indikationen als Hypertonie eingesetzt werden können, wurden mindestens zur Allgemeinbevölkerung vergleichbare Zahlen erwartet.^{112,113} Möglicherweise ist die Diskrepanz ein Hinweis auf eine unzureichende Pharmakotherapie der kardiovaskulären Erkrankungen bei Patienten mit ICD-10 F-Diagnose. Andererseits könnte auch sein, dass psychiatrische Patienten aufgrund der Interaktion mit blutdrucksenkenden Psychopharmaka keine weitere antihypertensive Therapie benötigen.^{42,43} Diese Hypothese kann durch eine Auswertung der "Stichtags"-Datenbank jedoch nicht überprüft werden.

Insgesamt ist der verhältnismäßig hohe Einsatz antihypertensiver Kombinationstherapien bei psychiatrischen Patienten positiv zu bewerten und relativiert die Bedeutung der Polymedikation und des Interaktionspotenzials. Bezüglich möglicher Complianceprobleme durch die erforderliche Einnahme mehrerer Präparate wäre interessant, welche und in welchem Ausmaß Fixkombinationen bei psychisch Kranken verordnet wurden. Solch eine Auswertung war mit der AGATE "Stichtags"-Datenbank zum damaligen Zeitpunkt aus technischen Gründen jedoch nicht möglich.

4.3.4. Die am häufigsten verordneten Arzneistoffe

Unter den Top-10-Arzneistoffen bei allen eingeschlossenen Patienten, sowie bei fast allen untersuchten Subgruppen fand sich ein Blutdrucksenker, was die Bedeutung der Antihypertensiva bei psychiatrischen Patienten unterstrich. Unabhängig vom Patientenkollektiv wurde der Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer Ramipril am häufigsten verordnet. Dieser Wirkstoff wurde auch im ambulanten Bereich der gesetzlich Versicherten in Deutschland in den Jahren 2012 bis 2016 unter den Blutdrucksenkern am häufigsten eingesetzt.¹¹⁸⁻¹²²

Bei PatAH waren jeweils vier bis fünf Antihypertensiva unter den Top-10-Arzneistoffen, die alle zu den Hauptwirkstoffklassen zur Behandlung der Hypertonie zählen.⁸ Da psychiatrische Patienten vorwiegend mit einer antihypertensiven Kombinationstherapie behandelt wurden und Antihypertensiva insbesondere im Bereich der Psychiatrie auch bei nicht-kardiovaskulären Erkrankungen eingesetzt werden können, überraschte dieses Resultat nicht. Neben den Antihypertensiva fielen in den Tabellen der Top10-Arzneistoffe die Wirkstoffe Acetylsalicylsäure und Simvastatin auf. Auch diese Wirkstoffe werden zur Prävention und Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bzw. zur Verbesserung kardiovaskulärer Risikofaktoren eingesetzt.^{9,7}

Unter den Top-10-Arzneistoffen fanden sich insgesamt, wie bei der Stichprobe zu erwarten war, auch viele Psychopharmaka. Mit Quetiapin, Mirtazapin, Venlafaxin, Citalopram und Olanzapin können viele von ihnen zu einer Blutdrucksenkung oder orthostatischen Hypotonie führen.⁴³ Andererseits können die meisten der zuvor genannten Wirkstoffe sowie Risperidon und Valproinsäure zu Übergewicht, Dyslipidämie, Diabetes mellitus

oder Hypertonie führen. Diese Arzneistoffe üben also auch einen negativen Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko aus, was die adäquate Behandlung der Patienten erschweren kann.¹²³

4.3.5. Die wichtigsten Blutdrucksenker

Unter allen psychiatrischen Patienten wurden in abnehmender Reihenfolge der ACE-Hemmer Ramipril, die Betablocker Bisoprolol und Metoprolol, das Diuretikum Hydrochlorothiazid und der Calciumkanalblocker Amlodipin am häufigsten verordnet. Nach den Arzneimittelverordnungsreporten von 2012 bis 2016, welche auf den Verordnungsdaten des Gesetzliche Krankenversicherungs-Arzneimittelindex für ambulante Patienten basieren und das Verordnungsvolumen der verschiedenen Präparate nach definierten Tagesdosen angeben, wurden die Antihypertensiva Ramipril, Hydrochlorothiazid, Amlodipin, Metoprolol und Candesartan am häufigsten im ambulanten Bereich eingesetzt. Bisoprolol folgte erst auf dem 6. Platz.¹¹⁸⁻¹²²

Die übergeordnete Bedeutung von Bisoprolol im Verhältnis zu Metoprolol bei psychiatrischen Patienten könnte mit der unterschiedlichen Metabolisierung zusammenhängen. Metoprolol wird im Gegensatz zu Bisoprolol vorwiegend in der Leber durch CYP2D6 abgebaut. Da viele Psychopharmaka ebenfalls über dieses Enzym abgebaut werden oder einen Einfluss auf dessen Aktivität haben, besteht hier ein Interaktionspotenzial, welches bei der Verordnung eines anderen Betablockers umgangen werden kann. Bisoprolol beispielsweise wird zu 50 % hepatisch und zu 50 % unverändert renal eliminiert. Atenolol wird dagegen überwiegend unverändert renal ausgeschieden, hat jedoch den Nachteil einer kürzeren Halbwertszeit.^{124,125} Da sich die zugrundeliegende Datenbasis der Arzneiverordnungs-Reporte und der Auswertung der „Stichtags“-Datenbank unterscheiden, ist ein direkter Vergleich nicht möglich. Insgesamt lassen die Ergebnisse dennoch vermuten, dass es kaum Unterschiede bei der Auswahl von Antihypertensiva für psychisch Kranke im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung gibt.

Bei jüngeren Patienten spielten in der Auswertung der „Stichtags“-Datenbank im Vergleich zu älteren psychisch kranken Personen vor allem Betablocker eine größere Rolle. Eine besondere Bedeutung der Betablocker, insbesondere bei jüngeren Patientinnen, zeigte auch die Auswertung der HYDRA-Studie.¹¹⁷ Diese Beobachtung ist positiv zu bewerten, da ACE-Hemmer und Sartane durch ihr teratogenes Potenzial nicht bei Frauen im gebärfähigen Alter eingesetzt werden sollten. Bei schwangeren Frauen werden außerdem Diuretika nicht an erster Stelle empfohlen.⁸

In der Altersgruppe bis 30 Jahre war eine im Vergleich häufige Verordnung der Wirkstoffe Clonidin, Enalapril und Propranolol auffällig. Gerade der häufige Einsatz von Clonidin lässt sich durch das besondere Patientenkollektiv erklären. Nachanalyisierte Daten zeigten, dass Clonidin bei 22,64 % der antihypertensiv behandelten 18-30-Jährigen mit ICD-10 F1-Diagnose (Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen) eingesetzt wurde. Bei den Gleichaltrigen mit anderer Hauptdiagnose wurde der α_2 -Agonist nur bei

1,36 % der Patienten verordnet. Es ist davon auszugehen, dass Clonidin zur Behandlung von Hypertonie, Tachykardie oder Tremor beim Alkohol- oder Opioidentzug bei dieser Patientengruppe eingesetzt wurde.^{113,124}

Die hohe Verordnungsprävalenz von Propranolol bei jüngeren Patienten könnte auf einen Einsatz bei von Bluthochdruck abweichenden Indikationen, wie Migräneprophylaxe, Lithium-induzierten Tremor oder Antipsychotika-induzierter Akathisie zurückzuführen sein.^{112,126}

Bei Patienten mit zunehmendem Alter stieg die Bedeutung des Schleifendiuretikums Torasemid. Dies könnte mit der im Alter physiologisch abnehmenden Nierenfunktion zusammenhängen. Es wird empfohlen, Thiaziddiuretika durch Schleifendiuretika zu ersetzen, wenn die angenommene glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) unter 30 ml/min liegt.⁸

Da von ICD-10 F-abweichende Diagnosen sowie die Nierenfunktion bei der "Stichtags"-Erhebung nicht erfasst werden, konnten die Hypothesen bezüglich der Indikationen mit der Datenbankauswertung nicht weiter untersucht und belegt werden.

4.3.6. Interaktionspotenzial durch Erweiterung der Psychopharmakotherapie

Nach der Prüfung möglicher klinisch relevanter Wechselwirkungen zwischen Psychopharmaka und Antihypertensiva mit der Interaktionsdatenbank PSIAC muss vor allem mit einer zu starken, oder nur unzureichenden Blutdrucksenkung gerechnet werden.

Bei Patienten, die Torasemid erhalten, muss außerdem berücksichtigt werden, dass Torasemid ein konditionelles Risiko für Torsade de pointes-Tachykardien bzw. QTc-Zeit-Verlängerung besitzt. In Kombination mit vielen Psychopharmaka erhöht sich das Gesamtrisiko für diese kritische Nebenwirkung.

Wird der α_2 -Agonist Clonidin insbesondere off-label im ambulanten Bereich zur Behandlung von beispielsweise Tic-Störungen, posttraumatischen Belastungsstörungen, Hitzewallungen bei klimakterischen Beschwerden, dissoziativen Symptomen, Selbstverletzungsdrang oder auch Zuständen innerer Unruhe eingesetzt, sollte der Patient über die zentral sedierende Wirkung aufgeklärt werden, die durch Alkohol oder andere zentral dämpfender Arzneimittel verstärkt werden kann.¹²⁷ Dies gilt auch für Medikamente aus der Selbstmedikation, welche bei der „Stichtags“-Erhebung nicht erfasst werden und damit auch nicht bei der Überprüfung auf mögliche Wechselwirkungen berücksichtigt werden konnten.

Eine weitere spezielle Interaktion zwischen Psychopharmakon und Antihypertensivum ergibt sich bei gleichzeitiger Medikation mit Aripiprazol und Metoprolol. Im Rahmen einer Studie konnte beobachtet werden, dass Patienten, welche mit dieser Kombination behandelt wurden, statistisch signifikant höhere Wirkstoffkonzentrationen von Aripiprazol aufwiesen. Die Autoren der Studie sahen den CYP2D6-hemmenden Effekt von Metoprolol als Ursache für die erhöhten Konzentrationen.¹²⁸ Es lässt sich nicht ausschließen, dass

stabil auf Aripiprazol eingestellte Patienten durch eine Hinzunahme von Metoprolol zur Medikation unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch die erhöhte Aripiprazolkonzentration entwickeln. Um dieses Risiko zu senken, kann die Wirkstoffkonzentration von Aripiprazol im Rahmen eines TDM überwacht werden, oder aber statt Metoprolol ein anderer Betablocker ausgewählt werden, der in geringerem Umfang über die Leber metabolisiert wird. Infrage kommen beispielsweise Bisoprolol oder Atenolol, wie unter 4.3.5 beschrieben.¹²⁵

Wie häufig die in der Tabelle genannten Kombinationstherapien aus Psychopharmaka und Antihypertensiva tatsächlich vorkamen, konnte aus technischen Gründen mit der AGATE „Stichtags“-Datenbank nicht ausgewertet werden. Für die Praxis lässt sich festhalten, dass sich die meisten der genannten Interaktionen gut überwachen und regeln, zum Teil auch vermeiden lassen, sofern sie erkannt werden. Für eine effiziente Überprüfung möglicher Wechselwirkungen empfiehlt sich die Anwendung von Interaktionsdatenbanken, die auch Handlungsempfehlungen geben.¹²⁹

5. Quantifizierung der am häufigsten in der Psychiatrie eingesetzten Antihypertensiva aus Humanserum mittels Hochleistungs-Flüssigchromatografie mit UV/Vis-Detektion

5.1. Material und Methoden

5.1.1. Literaturrecherche

Es erfolgte eine Literaturrecherche zu chemisch-physikalischen Eigenschaften der am häufigsten verordneten Antihypertensiva im Bereich der Psychiatrie im deutschsprachigen Raum im Arzneibuch-Kommentar sowie im Monographie-Teil des Buches „Clarke's analytical forensic toxicology“. Angaben zu üblichen Dosierungen wurden Fachinformationen zu in Deutschland zugelassenen Präparaten der entsprechenden Wirkstoffe entnommen. Die unter diesen Dosierungen bei NPs zu erwartenden Tal- und Spitzenspiegelkonzentrationen im SS ($C_{SS,min}$ und $C_{SS,max}$) wurden aus gefundenen Primärliteraturstellen des folgenden Kapitels 6 „Weiterentwicklung der Methodik zur Festlegung dosisbezogener Referenzbereiche“ zitiert. Lagen keine Angaben in der Literatur vor, wurde auf Angaben zu gemessenen Konzentrationen bei Gabe der nächsthöheren Dosierung oder auf im folgenden Kapitel 6 berechnete weiterentwickelte DRR in Bezug auf Tal- und Spitzenspiegelkonzentrationen im SS ($DRR.R2019.C_{SS,min}$ bzw. $DRR.R2019.C_{SS,max}$) zurückgegriffen. Als Grundlage zur Suche nach Quantifizierungsmethoden der Arzneistoffe aus Serum fungierte ebenfalls das Ergebnis der Primärliteraturrecherche des Kapitels 6.1.1.. Substanzen, welche strukturell als interne Standards für die einzelnen Arzneistoffklassen infrage kämen, wurden im Lehrbuch „Mutschler Arzneimittelwirkungen“, in der Datenbank PubChem sowie im Europäischen Arzneibuch recherchiert. Unter den infrage kommenden Substanzen wurde jeweils diejenige ausgewählt, bei der die Wahrscheinlichkeit am geringsten erschien, dass sie im Blut von psychiatrischen Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen vorkommen. Des Weiteren waren kommerzielle Verfügbarkeit und Kosten Auswahlkriterien.

5.1.2. Geräte und allgemeine Verbrauchsmaterialien

Zur Methodenentwicklung kamen die in Tabelle 4 aufgeführten Geräte und Materialien zum Einsatz.

Tabelle 4: Geräte und allgemeine Verbrauchsmaterialien

Gerät	Hersteller	Typ	Beschreibung
HPLC-Anlage			
HPLC-Pumpe	Dionex Softron GmbH	P680A DGP-6	Doppelniederdruck-gradientenpumpe
Solvent Rack		SOR-100	Fließmittelgestell mit Entgaser
Universal Chromatography Interface		UCI-100	Schnittstelle zur Kommunikation der Bauteile
Probengeber		Gynkotek HPLC GINA 50 T	-
HPLC-Säulenthermostat		TCC-100 MSV 2P-6P	Säulenthermostat
UV/Vis-Detektor		UVD 170U	4 Messkanäle, Analytische Standard-messzelle 10 µl

Gerät	Hersteller	Typ	Beschreibung
UHPLC-Anlage			
1260 µ-Degasser	Agilent Technologies Germany GmbH & Co. KG	G1379B	Entgaser
1290 Bin Pump VL		G4220B	Pumpe
ALSTherm		G1330B	Autosampler Thermostat
1290 Sampler		G4226A	Probengeber
1290 TCC		G1316C	Säulenthmostat
1290 DAD		G4212A	Dioden-Array-Detektor mit analytischer Messzelle 4 µl
weitere Geräte			
Reinstwassersystem	Sartorius Stedim Biotech GmbH	Arium basic	-
Absaugstation aus Glas	Waters GmbH	Waters Extraction Manifold	20 Plätze mit Kunststoffgestell
Membranvakuumpumpe	Gast Group Ltd.	DOA-V130-BN	Verwendung mit Absaugstation
Feinwaage	Sartorius AG	BP 211D	d = 0,01 mg (80 g) d = 0,1 mg (210 g)
Präzisionswaage	Sartorius AG	Extend ED3202S-CW	d = 0,01 g
Mikrowaage	Mettler-Toledo GmbH	M3	-
pH-Meter mit Messelektrode	SI Analytics GmbH	LAB 850, pH Elektrode BlueLine 14 pH	-
Ultraschallbad	Bandelin electronic GmbH & Co. KG	Sonorex Super RK106	-
Vakuumentrifuge	Jouan	RC 10.22.	verwendet mit einer doppelten Kühlfalle, gekühlt mit flüssigem Stickstoff
Vakuumpumpe für Vakuumentrifuge	Alcatel	200 4A	-
Tischzentrifuge	Kendro Laboratory Products GmbH	Heraeus Megafuge 2.0 R	maximal 50 ml Röhren
Tischzentrifuge	Thermo Fisher Scientific Inc.	Heraeus Biofuge fresco	maximal 2 ml Reagiergefäße
Tischzentrifuge	Thermo Fisher Scientific Inc.	Heraeus Biofuge pico	maximal 1,5 ml Reagiergefäße
Mechanische Pipetten	Eppendorf AG	Eppendorf Reference	0,5 – 10 µl
		Eppendorf Reference 2	100 – 1000 µl 20 – 200 µl 2 – 20 µl
		Eppendorf Research plus	0,5 – 5 ml
Mechanischer Dispenser		Eppendorf Multipette plus	-
Flaschenaufsatzdispenser	BRAND GMBH + CO KG	Dispensette III mit Rückdosierventil	10 – 100 ml
Kühlschrank	Liebherr-International Deutschland GmbH	-	-
Gefrierschrank	Robert Bosch Hausgeräte GmbH	-	-
Tiefkühltruhe	Haier Biomedical	-	-

Gerät	Hersteller	Typ	Beschreibung
allgemeine Verbrauchsmaterialien			
Pipettenspitzen	Sarstedt AG und Co KG	-	5000; 1000; 200; 10 µl
Pipettenspitzen	Eppendorf Netheler-Hinz-GmbH	Combitips plus	50 ml
Reagiergefäße	Sarstedt AG und Co KG	SafeSeal	2 ml
Reagiergefäße	Sarstedt AG und Co KG	-	1,5 ml
Röhre mit Verschluss	Sarstedt AG und Co KG	-	50; 15 ml
PCR Einzelgefäß	BRAND GMBH + CO KG	-	0,2 ml
Braunglasvials	MACHEREY-NAGEL	N9, flach mit Gewinde	1,5 ml
Schraubkappe	GmbH & Co. KG	N9, mit Septum	-
Konischer Glaseinsatz	BGB Analytik Vertrieb GmbH	-	250 µl
Serummonovetten	Sarstedt AG und Co KG	S-Monovette 7,5 ml Z	-

5.1.3. HPLC- und UHPLC-Säulen

Im Rahmen der Methodenentwicklung wurden verschiedene HPLC- und UHPLC-Säulen getestet, welche in Tabelle 5 aufgeführt sind. Vorsäulen zum Schutz der Analysensäulen wurden insbesondere bei der Analyse aufbereiteter Serumproben verwendet.

Tabelle 5: Zur Methodenentwicklung eingesetzte HPLC- und UHPLC-Säulen

Säulenbezeichnung	Hersteller	Maße [mm]	Partikelgröße [µm]
ACE C18-PFP	Advanced Chromatography Technologies Ltd.	150 x 4,6	3,0 µm
Fortis C18	Fortis Technologies Ltd.	50 x 2,1	1,7
Gemini C6-Phenyl	Phenomenex Ltd.	250 x 4,6	5,0
Kinetex C18	Phenomenex Ltd.	100 x 3,0	2,6
Kinetex EVO C18	Phenomenex Ltd.	100 x 2,1	1,7
Vorsäulenkartusche: SecurityGuard ULTRA Cartridges UHPLC EVO C18 for 2.1 mm ID Columns	Phenomenex Ltd.	k. A.	k. A.
Kinetex EVO C18	Phenomenex Ltd.	150 x 3,0	5,0
Vorsäulenkartusche: SecurityGuard Cartridges Gemini®-NX C18	Phenomenex Ltd.	4 x 2,0	k. A.
Vorsäulenkartusche: SecurityGuard ULTRA Cartridges UHPLC EVO C18 for 3.0 mm ID Columns	Phenomenex Ltd.	k. A.	k. A.
Kinetex EVO C18	Phenomenex Ltd.	150 x 4,6	5,0
Vorsäulenkartusche: SecurityGuard ULTRA Cartridges UHPLC EVO C18 for 4.6 mm ID Columns	Phenomenex Ltd.	k. A.	k. A.
Kinetex Phenyl-Hexyl	Phenomenex Ltd.	150 x 4,6	5,0
Vorsäulenkartusche: SecurityGuard Cartridges Phenyl	Phenomenex Ltd.	4 x 3,0	-

Säulenbezeichnung	Hersteller	Maße [mm]	Partikelgröße [µm]
Nucleodur Biphenyl EC	MACHEREY-NAGEL GmbH & Co. KG	250 x 4,6	5,0
Nucleodur PFP EC	MACHEREY-NAGEL GmbH & Co. KG	150 x 4,6	3,0
Vorsäulenkartusche: ChromCart® guard columns Nucleodur PFP	MACHEREY-NAGEL GmbH & Co. KG	8 x 4	3
Nucleoshell Phenyl-Hexyl EC	MACHEREY-NAGEL GmbH & Co. KG	150 x 4,0	2,7
Nucleoshell RP 18 EC	MACHEREY-NAGEL GmbH & Co. KG	100 x 4,6	2,7
Nucleoshell RP 18 plus EC	MACHEREY-NAGEL GmbH & Co. KG	100 x 3,0	2,7

5.1.4. Kartuschen zur Festphasenextraktion

Zur Wasser- und Probenaufbereitung wurden verschiedene Kartuschen zur Festphasenextraktion verwendet. Tabelle 6 führt die verwendeten Kartuschen auf.

Tabelle 6: Verwendete Kartuschen zur Festphasenextraktion

Säulenbezeichnung	Hersteller	Volumen [cc]	Sorbensmasse [mg]
Wasseraufbereitung			
Sep-pak Vac RC C18	Waters GmbH	3	500
Probenaufbereitung			
Oasis PRiME HLB	Waters GmbH	3	60
Oasis HLB		3	60
Oasis PRiME MCX		3	60
Oasis MCX		1; 3	30; 60

5.1.5. Chemikalien

Die verwendeten Chemikalien fasst Tabelle 7 zusammen.

Tabelle 7: Verwendete Chemikalien

Bezeichnung	Hersteller	Qualität
Amlodipin	Toronto Research Chemicals	Reinheit 98 %
Bisoprolol	Sigma-Aldrich Chemie GmbH	Reinheit 99,8 %
Metoprolol	Toronto Research Chemicals	Reinheit 98 %
Hydrochlorothiazid		Reinheit 98 %
Ramipril		Reinheit 98 %
Ramiprilat		Reinheit 97 %
Nimodipin		Reinheit 98 %
Amlodipindiethylester		Reinheit 98 %
Esmolol Hydrochlorid		Reinheit 98 %
Trichlormethiazid		Reinheit 98 %
Trandolapril		Reinheit 98 %
LiChrosolv® Acetonitril		Merck KGaA
LiChrosolv® Methanol	gradient grade for liquid chromatography	
LiChrosolv® 2-Propanol	gradient grade for liquid chromatography	
LiChropur® di-Kalium-hydrogenphosphat-Trihydrat	Puffersubstanz für Chromatografie	

Bezeichnung	Hersteller	Qualität
LiChropur® di-Kaliumhydrogenphosphat wasserfrei	Merck KGaA	für HPLC
Kaliumdihydrogenphosphat	Carl Roth GmbH + Co. KG	≥ 99 %, p.a.
Orthophosphorsäure	Honeywell Fluka, Thermo Fisher Scientific Inc.	for HPLC, 85 – 90 %
Natronlauge	Merck KGaA	c(NaOH) = 1 mol/l (1N)
Ammoniaklösung 32 %		extra pure
EMSURE® Ameisensäure		for analysis, 98 – 100 %
Ethylacetat	Fisher Scientific U.K.	Analytical reagent grade
LiChropur® Ammoniumformiat	Sigma-Aldrich Chemie GmbH	for mass spectrometry, ≥ 99,0 %

5.1.6. Humanes Serum

Durch das Labor des Bezirksklinikums Regensburg wurden anonyme Blutproben in Serummonovetten zur Verfügung gestellt. Diese Blutproben wurden im Rahmen von betriebsärztlichen Untersuchungen gewonnen. Da nicht auszuschließen war, dass die fünf am häufigsten in der Psychiatrie verordneten Antihypertensiva in den Blutproben enthalten sind, wurde im weiteren Verlauf der Methodenentwicklung Blut einer freiwilligen Probandin der Arbeitsgruppe Klinische Pharmakologie der Universität Regensburg verwendet. Der Probandin wurden im nüchternen Zustand Blutproben durch eine geschulte Mitarbeiterin des Lehrstuhls für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Regensburg in Serummonovetten abgenommen. Die Monovetten wurden nach der Blutabnahme bei 4000 Umdrehungen pro Minute (U/min) für zehn Minuten zentrifugiert. Der Überstand wurde in 50- bzw. 15-ml-Röhren mit Verschluss überführt und direkt verwendet, oder bis zur Verwendung in einem Gefrierschrank gelagert. Die Probandin ernährte sich mit Mischkost und wurde lediglich mit Ethinylestradiol/Drospirenon (0,02 mg/3 mg) behandelt. Das gewonnene Serum wurde als „Leerserum“ bezeichnet.

5.1.7. Herstellung von Stammlösungen

Von den Referenzsubstanzen Amlodipin, Bisoprolol, Hydrochlorothiazid, Metoprolol, Ramipril, Ramiprilat, Nimodipin, Esmolol Hydrochlorid, Trichlormethiazid, Trandolapril sowie Amlodipindieethylester wurden genau ca. 10 mg mit Hilfe der Feinwaage eingewogen. Die Masse des reinen Betablockers Esmolol in der Einwaage wurde anhand der Molekulargewichte von Esmolol Hydrochlorid sowie Esmolol berechnet.^{130,131} Die eingewogenen Substanzen wurden anschließend jeweils mit ca. 10 ml 20 % Acetonitril in gereinigtem Wasser, entsprechend der Masse der Substanzen, durch Schwenken im Ultraschallbad gelöst. Bei Nimodipin und Amlodipindieethylester wurde eine Lösung mit 50 % Acetonitril in gereinigtem Wasser verwendet. Die so hergestellten Stammlösungen enthielten die Referenzsubstanzen jeweils in einer Konzentration von 1 mg/ml.

Von den Stammlösungen von Amlodipin, Bisoprolol, Hydrochlorothiazid, Metoprolol, Ramipril, Ramiprilat, Esmolol, Trandolapril, Trichlormethiazid und Nimodipin oder Amlodipindiethylester wurden je 150 µl in ein Reagiergefäß pipettiert. Die Konzentration der Substanzen in dem Gemisch betrug jeweils 100 µg/ml.

Für einen sparsamen Verbrauch der Reinsubstanzen wurde im weiteren Verlauf die Einwaage mit der Mikrowaage durchgeführt. Etwa 150 – 200 µg Substanz wurden jeweils genau in ein 200 µl-Reagiergefäß eingewogen und mit einer Lösung von 50 % Acetonitril in gereinigtem Wasser gelöst, sodass die Substanzen in einer Konzentration von 1 µg/µl vorlagen. Es wurde ein Stammlösungsgemisch aus Amlodipin, Bisoprolol, Hydrochlorothiazid, Metoprolol, Ramipril, Ramiprilat, Amlodipindiethylester, Esmolol, Trandolapril und Trichlormethiazid hergestellt, indem von allen Stammlösungen je 100 µl in ein Braunglasvial überführt wurden. Die Konzentration der Substanzen in dem Gemisch betrug jeweils 100 µg/ml.

Aliquote der Stammlösungen wurden mit gereinigtem Wasser weiter auf bestimmte Konzentrationen verdünnt. Bis zur Verwendung wurden die Stammlösungen und Verdünnungen bei -70 °C gelagert.

Zur Herstellung der mit Referenzsubstanzen versetzten Serumproben wurde zu Leerserum ein möglichst geringes Volumen Stammlösungsgemisch pipettiert.

5.1.8. Pufferlösungen

Im Rahmen der Methodenentwicklung wurden Pufferlösungen, basierend auf den im Europäischen Arzneibuch publizierten Puffern 0,03 M Phosphatpufferlösung pH 7,0 und Phosphatpufferlösung pH 3,0 R1, hergestellt.¹³² Es erfolgte eine Einwaagekorrektur anhand der Molekulargewichte, wenn statt des wasserfreien Salzes das Hydrat verwendet wurde.

5.1.9. Wasseraufbereitung

Das mit dem Reinstwassersystem gewonnene Wasser wurde mit Sep-pak Vac RC C18 3cc Kartuschen, welche zuvor mit Methanol präkonditioniert wurden, weiter aufgereinigt. Das aufbereitete Wasser wurde bei der Verwendung der UHPLC-Anlage zur Herstellung von Pufferlösungen und Verdünnungen verwendet.

5.1.10. Software

Die HPLC- und UHPLC-Anlagen wurden über Computer mit Betriebssystem Windows 7 Professional (Microsoft Corporation) und der Software Chromeleon 6.80 (Dionex Corporation) betrieben. Zur Steuerung der UHPLC-Anlage wurde des Weiteren das Agilent Instrument Control Framework (Agilent Technologies) verwendet.

Die Auswertung erfolgte mit Microsoft Office 2010 Excel und Microsoft Office 365 Excel (Microsoft Corporation). Molekularstrukturen der Analyten wurden mit Hilfe von ChemDraw Professional 17.1 (PerkinElmer) gezeichnet.

5.1.11. Entwicklung einer Methode zur Quantifizierung der Antihypertensiva aus Humanserum

5.1.11.1. Methodenentwicklung an der HPLC

Zur Methodenentwicklung an der HPLC-Anlage wurden die chromatografischen Bedingungen mobile Phase, Flussgeschwindigkeit, Temperatur des Säulenthmostats, Dimensionen, Partikelgröße und stationäre Phase der Trennsäule sowie die Detektionswellenlängen variiert. Bei der mobilen Phase wurden verschiedene Gradienten zwischen Phosphatpuffer pH 7 oder pH 3 und Acetonitril oder Methanol getestet. Des Weiteren wurde ein Phosphatpuffer pH 7 mit Zusatz von Methanol in einem Gradienten mit Acetonitril eingesetzt. Die Flussgeschwindigkeit betrug zwischen 0,5 ml/min und 1,8 ml/min. Das Säulenthmostat wurde auf verschiedene Temperaturen zwischen 25 °C und 50 °C eingestellt. Die Einstellung der Detektionswellenlängen orientierte sich an publizierten UV-Maxima der Analyten.

5.1.11.2. Methodenentwicklung an der UHPLC

Um eine Messmethode an der UHPLC zu entwickeln, wurden die chromatografischen Bedingungen mobile Phase, Flussgeschwindigkeit, Temperatur des Säulenthmostats, Dimensionen, Partikelgröße und stationäre Phase der Trennsäule sowie Detektionswellenlänge, Bandbreite, Referenzwellenlänge und Referenzbandbreite, Spaltbreite sowie Datenerfassungsrate verändert. Es wurden Phosphatpuffer pH 7 und pH 3, jeweils in einer Konzentration von 0,015 mol/l mit 5 % Methanol, bei einer Flussgeschwindigkeit von 0,125 ml/min bis 1,5 ml/min in einem Gradienten mit Acetonitril verwendet. Der Säulenofen wurde auf verschiedene Temperaturen zwischen 25 °C und 50 °C aufgeheizt. Die Messungen wurden bei einer Spaltbreite zwischen 2 nm und 8 nm und bei einer Datenerfassungsrate zwischen 2,5 Hz und 20 Hz aufgenommen. Die Einstellungen der Detektionswellenlängen, Bandbreiten, Referenzwellenlängen sowie Referenzbandbreiten wurden nach UV/Vis-Spektren der Analyten und internen Standards ausgerichtet, welche mit dem DAD-Detektor der UHPLC-Anlage gemessen wurden.

5.1.11.3. Methodenentwicklung zur Probenaufarbeitung

Zur Extraktion der Analyten aus Serum wurden zunächst Versuche nach dem Prinzip der Flüssig-Flüssig-Extraktion durchgeführt. Initial wurden detailliert in der Literatur beschriebene Methoden getestet, welche im Verlauf der Methodenentwicklung angepasst wurden. Für Hydrochlorothiazid kam das Vorgehen nach Uderman et al. zum Einsatz.¹³³ Das Serum wurde nach der Methode von Yuan et al. aufgearbeitet, um Ramipril und Ramiprilat zu extrahieren.¹³⁴ Für die Betablocker und Calciumkanalblocker kam eine Methode, angelehnt an die Publikationen von Buś-Kwaśnik et al. und Lay et al., zum Einsatz.^{135,136} Die nach den verschiedenen Methoden erhaltenen Ethylacetatextrakte wurden mit Hilfe einer beheizbaren Vakuumzentrifuge jeweils zur Trockene eingengt und mit einem Aliquot der mobilen Phase (wässrige Pufferlösung) aufgenommen und durch Schwenken im Ultraschallbad gelöst.

Neben dem Prinzip der Flüssig-Flüssig-Extraktion erfolgte die Aufarbeitung des Serums auch nach dem Prinzip der Festphasenextraktion, wobei Kartuschen mit unterschiedlichen Sorbenzien eingesetzt wurden. Die Festphasenextraktion wurde mit Hilfe einer Tischzentrifuge statt der vom Hersteller empfohlenen Verwendung einer Absaugstation durchgeführt. Die Versuchsvorschriften des Herstellers wurden bei der Verwendung von HLB- oder PRiME HLB-Kartuschen variiert, indem der Methanolgehalt der Waschlösung verändert wurde. Zur Elution wurden neben Methanol auch Acetonitril sowie Mischungen aus Acetonitril und Methanol verwendet. Die Eluate wurden direkt chromatografisch untersucht oder unter Verwendung einer beheizbaren Vakuumzentrifuge zur Trockene eingengt, mit mobiler Phase (wässriger Pufferlösung) im Ultraschallbad aufgenommen und anschließend chromatografisch untersucht. Durch Aufnahme der Trockenrückstände in unterschiedlichen Volumina der mobilen Phase wurden die Analyten zum Teil im Vergleich zur Serumprobe angereichert. Bei der Probenaufarbeitung mit MCX- oder PRiME MCX-Kartuschen erfolgte die Aufarbeitung zunächst nach den vom Hersteller empfohlenen Methoden. Als Waschlösungen wurden des Weiteren 2 % Ameisensäure, auf verschiedene pH-Werte eingestellte und zum Teil mit Methanol gemischte Ammoniumformiatlösungen und Methanol in unterschiedlichen Verdünnungen eingesetzt. Der Ammoniakanteil in der Elutionslösung wurde variiert. Die in einzelnen Fraktionen gewonnenen Eluate einer Aufbereitung wurden zum Teil vereint und unter Verwendung einer beheizbaren Vakuumzentrifuge zur Trockene eingengt. Die Rückstände wurden mit verschiedenen Volumina mobiler Phase im Ultraschallbad aufgenommen und chromatografisch untersucht.

5.1.11.4. Bestimmung der Quantifizierungsgrenze

Angelehnt an die Empfehlungen verschiedener Publikationen wurden die Quantifizierungsgrenzen der Substanzen über das Signal-Rausch-Verhältnis mit Hilfe der Chromeleon Software bestimmt.^{132,137-140} Bei der Ermittlung aus wässriger Lösung wurde als Referenz ein Chromatogramm eines Laufs ausgewählt, bei dem lediglich mobile Phase (wässrige Pufferlösung) injiziert wurde. Sollte die Quantifizierungsgrenze aus Serum bestimmt werden, wurden Chromatogramme als Referenz ausgewählt, welche unter Injektion einer auf dieselbe Art und Weise aufgearbeiteten Leerserumprobe entstanden. Als Zeitspanne, über die das Rauschen im Referenzchromatogramm ausgehend von der Retentionszeit des Analyten bestimmt wurde, wurde das fünffache der Peakbreite in halber Peakhöhe festgelegt.

5.2. Ergebnisse

5.2.1. Literaturrecherche

5.2.1.1. Amlodipin

Amlodipin bzw. das Benzolsulfonsäuresalz weist einen pKa-Wert von 9,02 (23,5 °C) bzw. 8,6 auf.^{141,142} In wässriger Lösung zeigt Amlodipin im UV/Vis-Spektrum ein Maximum bei 238 nm bzw. 239 nm, je nach pH-Wert der Lösung.¹⁴¹ Amlodipin wird üblicherweise ab einer einmal täglichen Dosierung von 2,5 mg eingesetzt.¹⁴³ In Studien wurden bei NPs unter dieser Dosierung eine $C_{SS,min}$ von durchschnittlich 2,54 ng/ml und eine $C_{SS,max}$ von 4,2 ng/ml gemessen.^{144,145} In den Primärliteraturstellen, aus denen Pharmakokinetikdaten zur Berechnung von DRR zitiert wurden, wurden folgende Quantifizierungsmethoden angegeben. In 48 % der Studien kam eine LC-MS, in 37 % eine Gaschromatografie mit Elektroneneinfangdetektor (GC-ECD) sowie in 6 % eine GC-MS zum Einsatz. Seltener wurden Flüssigchromatografie mit Fluoreszenzdetektor oder elektrochemischen Detektor sowie ein Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) angewandt. Eine Flüssigchromatografie mit UV/Vis-Detektion (LC-UV/Vis) wurde zur Quantifizierung in den Studien nicht durchgeführt. Als Methode zur Probenaufbereitung wurde in 65 % der Literaturstellen eine Flüssig-Flüssig-Extraktion (LLE), in 8 % eine Festphasenextraktion (SPE) sowie in 7 % eine Proteinfällung angegeben. In 20 % der Publikationen fehlten Informationen zur Methodik der Probenaufbereitung. In drei der 71 Quellen wurden in der Studie Quantifizierungsmethoden angewandt, bei denen Amlodipin simultan mit Hydrochlorothiazid oder Bisoprolol per LC-MS quantifiziert werden konnte.

5.2.1.2. Bisoprolol

Bisoprolol hat je nach Quelle einen pKa-Wert von 9,57 bzw. 9,5.^{141,146} Im UV-Spektrum zeigt Bisoprolol Maxima bei 225 nm und 271 nm bzw. 273 nm.^{146,141} Der Betablocker kann ab einer einmal täglichen Dosis von 2,5 mg, bezogen auf das Fumaratsalz, eingesetzt werden.¹⁴⁷ Daten zur Wirkstoffkonzentration im SS bei einer solchen Dosierung von Bisoprolol lagen in der Literatur nicht vor. Bei einmal täglicher Einnahme von 10 mg Bisoprololfumarat erreichten Probanden eine $C_{SS,min}$ von ca. 11 ng/ml und eine $C_{SS,max}$ von ca. 52 – 72 ng/ml.¹⁴⁸⁻¹⁵¹ Bei einer Dosierung von täglich 2,5 mg Bisoprolol wird nach dem DRR.R2019. $C_{SS,min}$ eine Konzentration von 1,21 – 3,06 ng/ml und nach dem DRR.R2019. $C_{SS,max}$ eine Konzentration von 10,19 – 11,65 ng/ml erwartet (siehe Tabelle 20). Zur Wirkstoffkonzentrationsmessung aus Serum kam in den Studien in 52 % eine Flüssigchromatografie mit Fluorimetrie sowie in 24 % eine LC-MS zum Einsatz. In den weiteren Fällen wurden nur ungenaue, oder keine Angaben zur Quantifizierung gemacht. Eine LC-UV/Vis wurde nie eingesetzt. Zur Probenaufbereitung erfolgte am häufigsten (60 %) eine LLE. In 12 % der Publikationen wurde eine Proteinfällung zur Probenaufbereitung angegeben. Keine Angaben zur Probenaufbereitung fanden sich in 28 % der Literaturstellen. Methoden zur simultanen Quantifizierung von Bisoprolol und Amlodipin oder Hydrochlorothiazid kamen in zwei der 25 Quellen zum Einsatz.

5.2.1.3. Hydrochlorothiazid

In der Literatur werden die pKa-Werte von Hydrochlorothiazid mit 7,0 und 9,2 bzw. für pKa₁ mit 8,8; 8,6 sowie 9,5 und für pKa₂ mit 10,4; 9,9 sowie 11,3 angegeben.^{141,152} In wässriger Lösung zeigt Hydrochlorothiazid je nach pH-Wert UV-Maxima bei 271 nm, 272 nm, 274 nm sowie bei 315 nm, 318 nm, 320 nm und 324 nm.^{141,152} Das Diuretikum Hydrochlorothiazid wird üblicherweise ab einer Dosierung von 12,5 mg einmal täglich eingesetzt.¹⁵³ In Studien konnte bei Probanden mit normaler Nierenfunktion bei 12,5 mg Hydrochlorothiazid einmal täglich eine C_{SS,min} von durchschnittlich 2,5 ng/ml, 15 ng/ml und 22,2 ng/ml sowie eine C_{SS,max} von 64 ng/ml und 91 ng/ml beobachtet werden.¹⁵⁴⁻¹⁵⁶ In den Literaturstellen mit Angabe von Pharmakokinetikdaten zu Hydrochlorothiazid wurde zur Quantifizierung in 44 % eine LC-UV/Vis-Methode, in 31 % eine LC-MS, in 19 % eine GC-ECD sowie in selteneren Fällen eine Dünnschichtchromatografie (DC) angegeben. Die Probenaufbereitung erfolgte vorwiegend durch LLE (69 %). In 14 % kam eine SPE, in 5 % eine Proteinfällung sowie in 1 % eine Gelfiltration mit anschließender LLE zum Einsatz. Keine Angaben zur Probenaufbereitung fanden sich in 11 % der Publikationen. In vier der 80 Quellen wurde angegeben, dass Hydrochlorothiazid simultan mit Amlodipin, Ramipril oder Bisoprolol mit einer LC-MS-Methode quantifiziert wurde.

5.2.1.4. Metoprolol

Metoprolol weist einen pKa-Wert von 9,51 oder 9,7 auf.^{157,141} In Methanol zeigt Metoprolol UV-Maxima bei 222 nm bis 224 nm, sowie bei 276 nm und 282 nm. In wässrigen Lösungen werden UV-Maxima bei 222 nm, 274 nm und 275 nm, je nach pH-Wert gemessen.^{157,141} Präparate mit Metoprololfumarat sind in Deutschland aktuell nicht im Handel. Eine Therapie mit Metoprololtartrat IR sollte je nach Indikation mit 25 mg bis 50 mg einmal täglich begonnen werden.¹⁵⁸ Zu einer einmal täglichen Einnahme von 25 mg Metoprololtartrat konnten in der Literatur keine Angaben zur C_{SS,min} bzw. C_{SS,max} gefunden werden. Bei einer Gabe von 50 mg Metoprololtartrat einmal täglich wurde in Studien mit NPs durchschnittlich eine C_{SS,min} von 1,6 ng/ml und eine C_{SS,max} von 59 ng/ml, 83 ng/ml und 105 ng/ml gemessen.^{159,160} Bei CR/ZOK-Darreichungsformen mit Metoprololsuccinat wird je nach Indikation eine Anfangsdosierung von 23,75 mg oder 47,5 mg einmal täglich empfohlen.¹⁶¹ Zu einer Dosierung von 23,75 mg Metoprololsuccinat einmal täglich lagen in der Literatur keine Angaben zur C_{SS,min} und C_{SS,max} vor. Nach dem DRR.R2019.C_{SS,min} bzw. DRR.R2019.C_{SS,max} kann bei dieser Dosierung eine Konzentration von 3,21 – 10,36 ng/ml bzw. 8,03 – 15,01 ng/ml erwartet werden. Bei einmal täglicher Einnahme von 47,5 mg Metoprololsuccinat wurden in Studien bei NPs eine C_{SS,min} von durchschnittlich 8,56 ng/ml bzw. 10,43 ng/ml und eine C_{SS,max} von 17,91 ng/ml, 18,18 ng/ml, 18,98 ng/ml bzw. 20,85 ng/ml gemessen.^{162,159} Zur Quantifizierung von Metoprolol aus Serum wurde in 42 % der gefundenen Studien eine GC-ECD, in 31 % eine Flüssigchromatografie mit Fluorimetrie sowie in 6 % eine DC eingesetzt. In selteneren Fällen kam eine LC-UV/Vis, eine LC-MS, eine GC-MS sowie eine Radioisotopentechnik zum Einsatz. Die Probenaufbereitung erfolgte in 74 % durch LLE und in 4 % durch SPE. In 22 % der Literaturstellen wurden keine

Methoden zur Probenaufbereitung angegeben. Eine simultane Quantifizierung von Metoprolol mit Amlodipin, Bisoprolol, Hydrochlorothiazid oder Ramipril bzw. Ramiprilat erfolgte in keiner der 121 Studien.

5.2.1.5. Ramipril und Ramiprilat

Laut Literatur weist Ramipril pKa-Werte von 3,74 und 5,5 auf.¹⁶³ Durch das benzoide Chromophor hat Ramipril ein unspezifisches UV-Spektrum mit schwacher Absorption bei 252 nm und 258 nm.¹⁶³ Ein UV-Maximum wird zwischen 200 nm und 225 nm erreicht.¹⁴¹ Der ACE-Hemmer Ramipril wird in der Regel ab einer Dosis von 2,5 mg einmal täglich eingesetzt.¹⁶⁴ In der Literatur konnten weder Angaben zur $C_{SS,max}$ noch zur $C_{SS,min}$ der Muttersubstanz Ramipril sowie des aktiven Metaboliten Ramiprilat bei solch einer Dosierung gefunden werden. Bei einer einmal täglichen Gabe von 5 mg Ramipril wurden bei NPs eine $C_{SS,max}$ der Muttersubstanz von durchschnittlich 21,1 ng/ml, 17,5 ng/ml und 8,9 ng/ml sowie des aktiven Metaboliten von 26,6 ng/ml, 15,6 ng/ml, 12,3 ng/ml und 18,5 ng/ml gemessen.¹⁶⁵⁻¹⁶⁸ Die $C_{SS,min}$ bei regelmäßiger Einnahme von 5 mg Ramipril betrug für Ramiprilat durchschnittlich 2 ng/ml, 2,6 – 3,0 ng/ml und 6,15 ng/ml.^{165,168-170} Die Muttersubstanz Ramipril konnte nicht quantifiziert werden.^{165,168,169} Zur Gehaltsbestimmung aus Serum kam in 46 % der Studien ein Radioimmunoassay und in 31 % eine LC-MS zum Einsatz. In 20 % der Literaturstellen wurde eine LC-UV/Vis-Methode angegeben, wobei Ramipril und Ramiprilat nicht direkt, sondern über enzymatisch gebildete Hippursäure quantifiziert wurden. Bei 3 % der Literaturstellen war keine Quantifizierungsmethode angegeben. Zur Probenvorbereitung wurde in 37 % der Publikationen eine SPE, in 6 % lediglich eine Zentrifugation des Serums und in 3 % der Quellen eine LLE angeführt. Keine Angaben zur Probenaufbereitung lagen in 54 % der Publikationen vor. Ramipril wurde in einer der 34 Quellen simultan mit Hydrochlorothiazid quantifiziert. In einer weiteren Quelle fungierte Hydrochlorothiazid als interner Standard bei der simultanen Quantifizierung von Ramipril und Telmisartan.

5.2.1.6. Auswahl der internen Standards

Als interner Standard für den Calciumkanalblocker Amlodipin wurde zunächst die strukturell verwandte Substanz Nimodipin ausgewählt. Nimodipin ist ebenfalls ein Calciumkanalblocker, jedoch lediglich zur Prophylaxe und Therapie Ischämie-bedingter neurologischer Ausfallserscheinungen infolge zerebraler Vasospasmen nach Subarachnoidalblutungen sowie bei hirnorganisch bedingten Leistungsstörungen im Alter zugelassen.^{171,172} Im Laufe der Methodenentwicklung zeigte sich, dass Nimodipin nicht als interner Standard geeignet ist, da es sich in seinem chemisch-physikalischen Verhalten zu sehr von Amlodipin unterscheidet. Daraufhin wurde Amlodipindiethylester als interner Standard eingesetzt. Amlodipindiethylester ist eine bekannte Verunreinigung in Amlodipinbesilat, welche nach Europäischem Arzneibuch lediglich zu maximal 0,15 % in Amlodipinbesilat vorkommen darf.¹⁷³

Für die Betablocker Bisoprolol und Metoprolol wurde als interner Standard Esmolol ausgewählt.¹⁷¹ Esmolol, ebenfalls ein Betablocker, wird als Infusionslösung zur schnellen und kurzfristigen Frequenzkontrolle eingesetzt und zeichnet sich insbesondere durch seine kurze Halbwertszeit von etwa 9 Minuten aus.¹⁷⁴

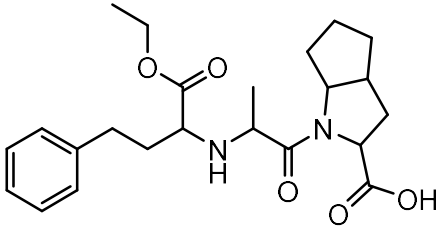
Für Hydrochlorothiazid fungierte Trichlormethiazid als interner Standard. Beide Substanzen sind Diuretika.^{171,175} Trichlormethiazid ist in Deutschland nur als Fixkombination mit Dexamethason zur Behandlung von Euter- oder Vulvaödemen post partum bei Rindern erhältlich.¹⁷⁵

Als interner Standard für die ACE-Hemmer Ramipril und Ramiprilat wurde Trandolapril ausgewählt.¹⁷¹ Der ACE-Hemmer Trandolapril spielte laut Arzneiverordnungs-Report 2017 in Deutschland im Vergleich zu anderen ACE-Hemmern nur eine sehr untergeordnete Rolle.¹²²

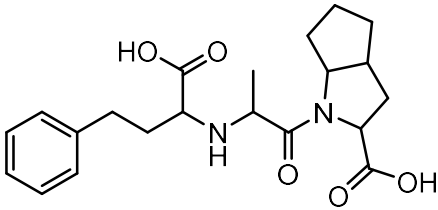
Die Abbildung 6a-k zeigt die Molekularstrukturen der fünf am häufigsten verordneten Antihypertensiva sowie der ausgewählten internen Standards.

Abbildung 6a-k: Molekularstrukturen der Analyten und internen Standards

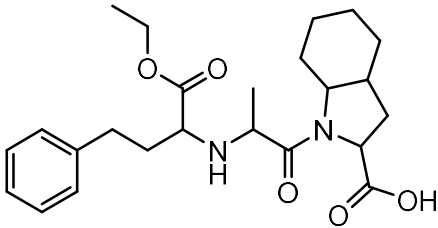
a) Molekülstruktur von Ramipril



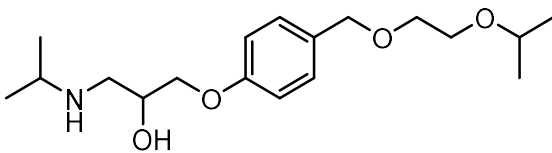
b) Molekülstruktur von Ramiprilat



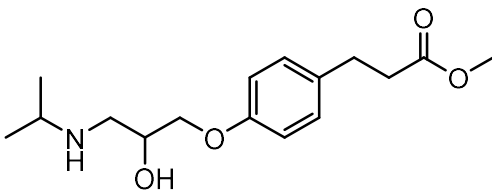
c) Molekülstruktur von Trandolapril



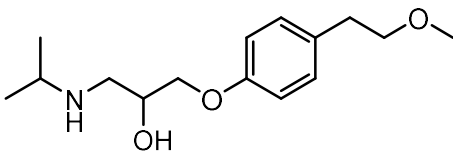
d) Molekülstruktur von Bisoprolol



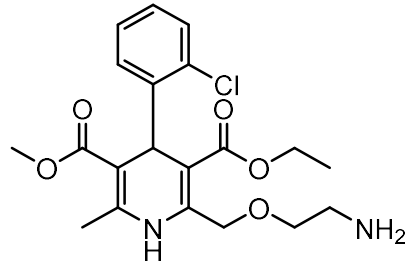
e) Molekülstruktur von Esmolol



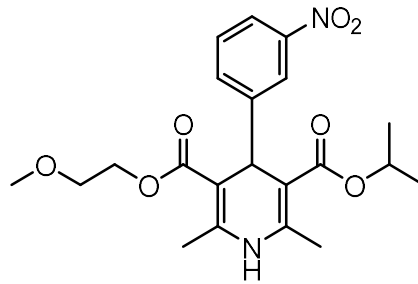
f) Molekülstruktur von Metoprolol



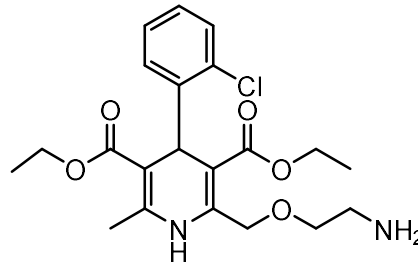
g) Molekülstruktur von Amlodipin



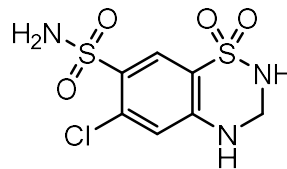
h) Molekülstruktur von Nimodipin



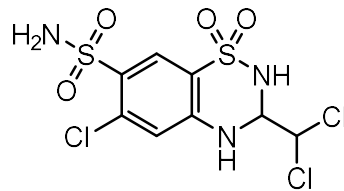
i) Molekülstruktur von Amlodipindiethylester



j) Molekülstruktur von Hydrochlorothiazid



k) Molekülstruktur von Trichlormethiazid



5.2.2. Methodenentwicklung and der HPLC

Unter den in Tabelle 8 aufgeführten chromatografischen Bedingungen konnten Amlodipin, Bisoprolol, Metoprolol, Hydrochlorothiazid, Ramipril, Ramiprilat sowie die internen Standards Nimodipin, Esmolol, Trichlormethiazid sowie Trandolapril in einer wässrigen Lösung mit der HPLC, gekoppelt an einen UV/Vis-Detektor (HPLC-UV/Vis), innerhalb eines Laufs getrennt und detektiert werden.

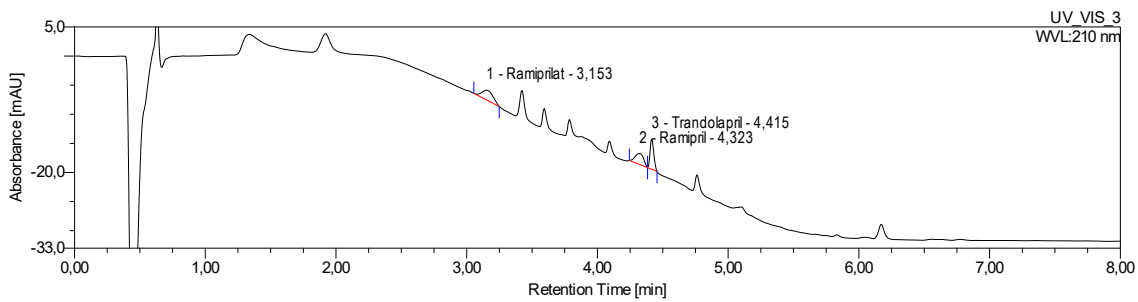
Tabelle 8: Chromatografische Bedingungen zur Trennung und Detektion der Analyten durch HPLC-UV/Vis

Stationäre Phase				
Säule	Phenomenex Kinetex EVO C18 150 x 3 mm, 5 µm Partikelgröße			
Vorsäulenkartusche	SecurityGuard ULTRA Cartridges UHPLC EVO C18 for 3.0 mm ID Columns			
Mobile Phase				
mobile Phase A	0,03 mol/l Kaliumphosphatpuffer pH 7 mit 5 % Methanol			
mobile Phase B	Acetonitril			
Gradient				
Minute 0 – 0,5	100 % mobile Phase A, 0 % mobile Phase B			
Minute 0,5 – 4	100 % mobile Phase A → 50 % mobile Phase A, 0 % mobile Phase B → 50 % mobile Phase B			
Minute 4 – 8	50 % mobile Phase A, 50 % mobile Phase B			
Temperatur im Säulenofen				
50 °C				
Flussrate				
1,5 ml/min				
Detektion				
Analyten	Wellenlänge	Bandbreite	Referenzwellenlänge	Referenzbandbreite
ACE-Hemmer	210 nm	2 nm	600 nm	2 nm
Betablocker	223 nm	2 nm	600 nm	2 nm
Calciumkanalblocker	238 nm	2 nm	600 nm	2 nm
Diuretika	271 nm	2 nm	600 nm	2 nm
Injektionsvolumen				
100 µl				

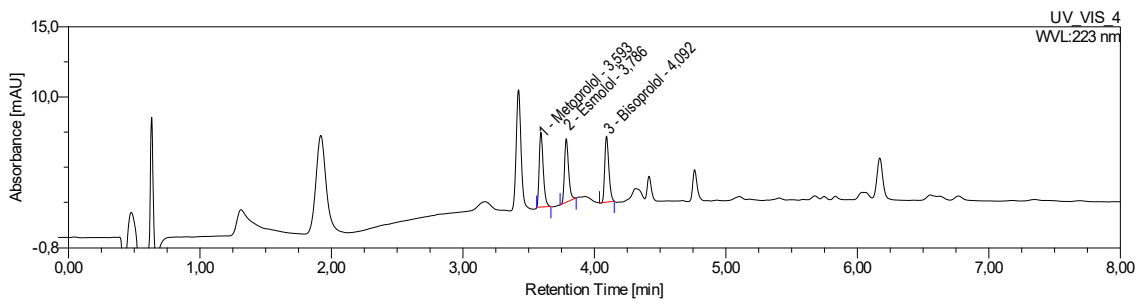
Die Abbildung 7a-d zeigt unter den genannten Bedingungen aufgenommene Chromatogramme. Es wurde eine wässrige Probenlösung verwendet, in der alle Analyten in einer Konzentration von 100 ng/ml gelöst waren. Auf die Säule wurden von allen Substanzen demnach 10 ng aufgetragen.

Abbildung 7a-d: Unter den in Tabelle 8 aufgeführten chromatografischen Bedingungen erzielte Chromatogramme bei unterschiedlichen Detektionswellenlängen
Die Konzentration der Analyten in der wässrigen Probenlösung betrug 100 ng/ml.

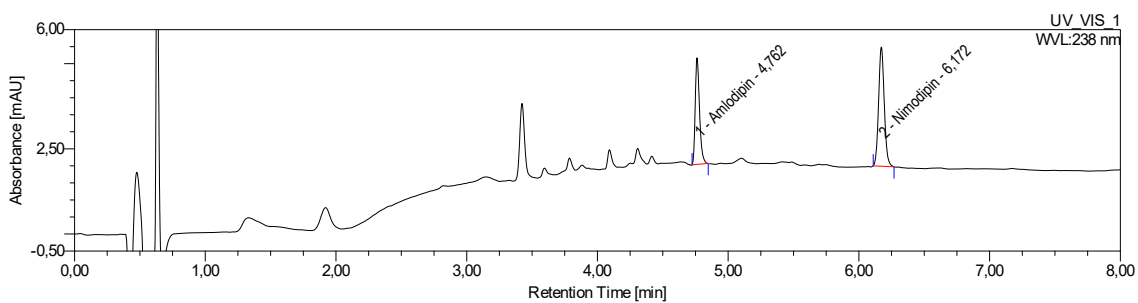
a) Detektionswellenlänge 210 nm



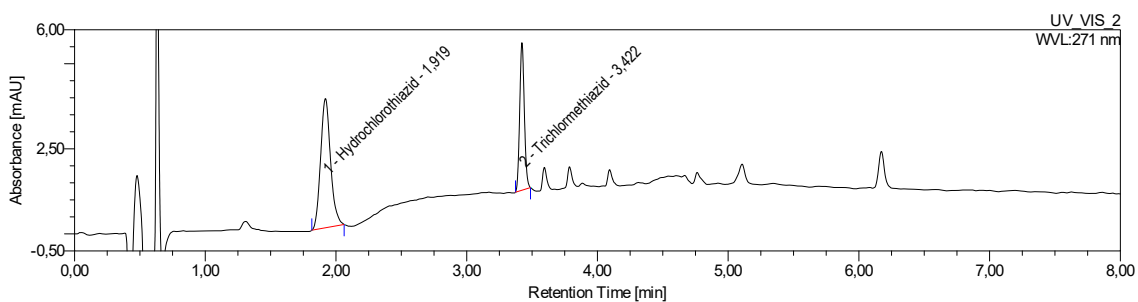
b) Detektionswellenlänge 223 nm



c) Detektionswellenlänge 238 nm



d) Detektionswellenlänge 271 nm



Das Signal-Rausch-Verhältnis unter diesen Bedingungen betrug 28,02:1 für Ramipril, 11,22:1 für Ramiprilat, 527,64:1 für Metoprolol, 91,77:1 für Bisoprolol, 112,87:1 für Amlodipin sowie für Hydrochlorothiazid 119,37:1.

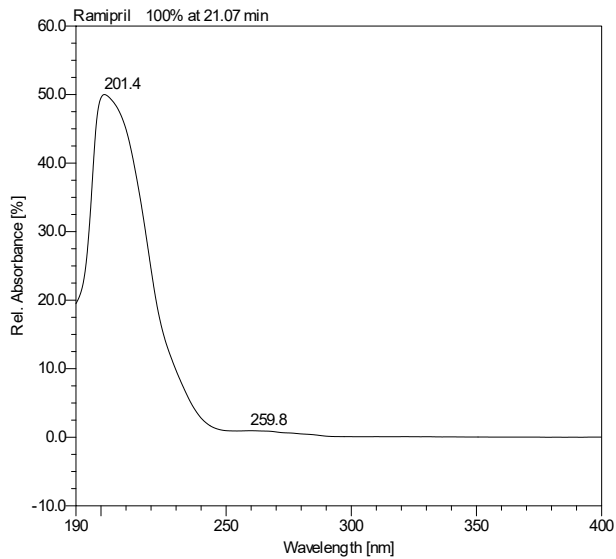
5.2.3. Methodenentwicklung an der UHPLC

5.2.3.1. Detektionswellenlängen

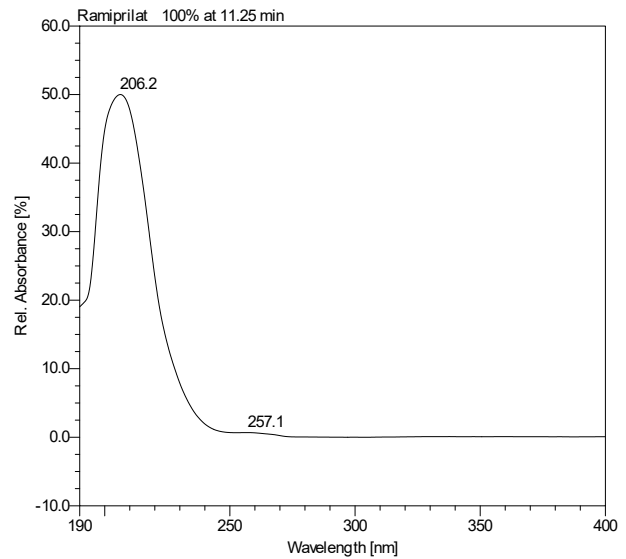
Abbildung 8a-k zeigt die mittels UHPLC-DAD aufgenommenen UV/Vis-Spektren der Substanzen. Die chromatografischen Bedingungen, welche während der Aufnahmen herrschten, sind unter 5.2.3.3 beschrieben. Anhand der gemessenen Spektren wurden die Detektionswellenlängen im weiteren Verlauf der Methodenentwicklung auf 210 nm, 223 nm, 238 nm, 272 nm sowie auf 359 nm festgelegt.

Abbildung 8a-k: UV/Vis-Spektren der Analyten

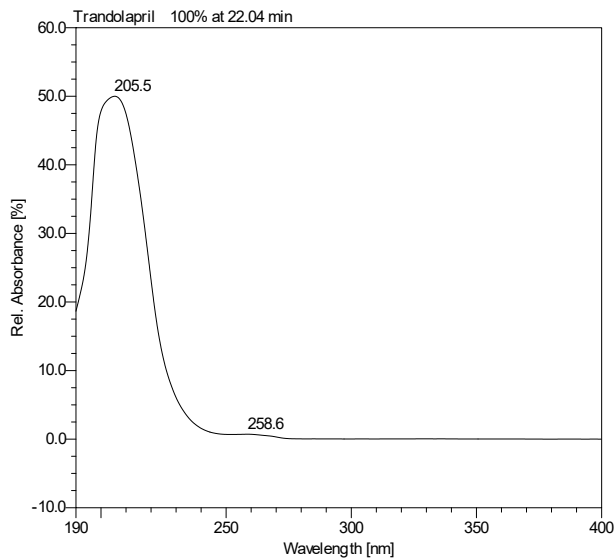
a) UV/Vis-Spektrum von Ramipril



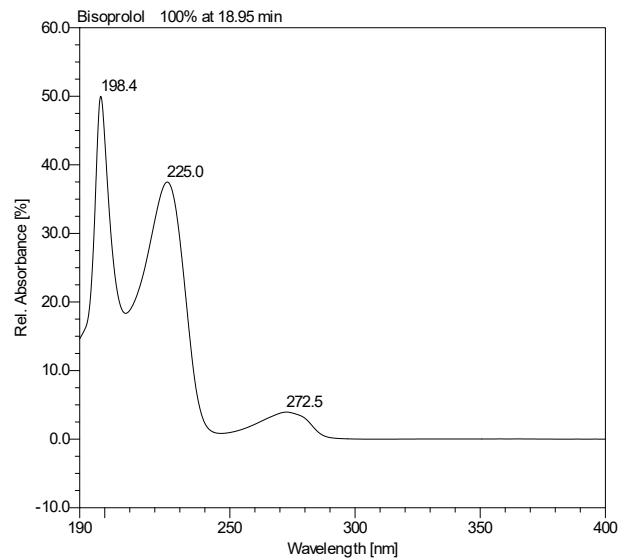
b) UV/Vis-Spektrum von Ramiprilat



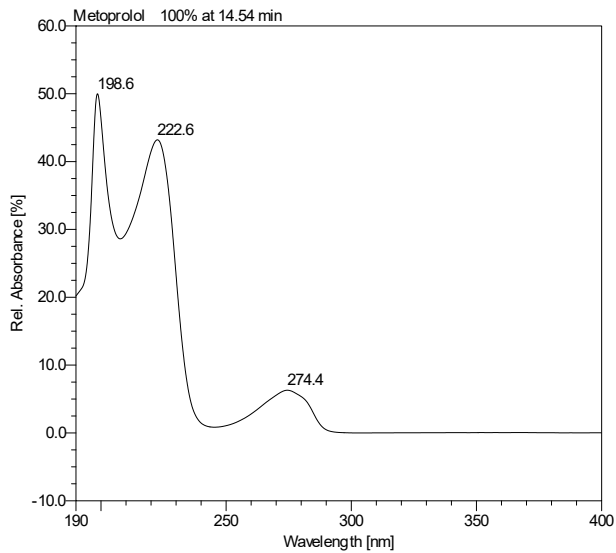
c) UV/Vis-Spektrum von Trandolapril



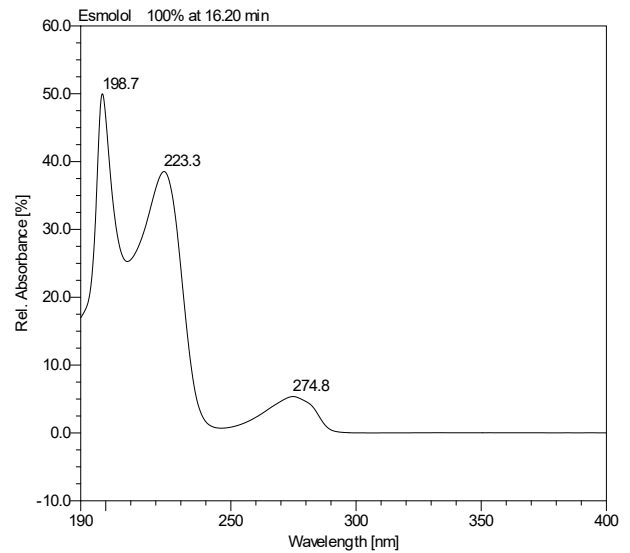
d) UV/Vis-Spektrum von Bisoprolol



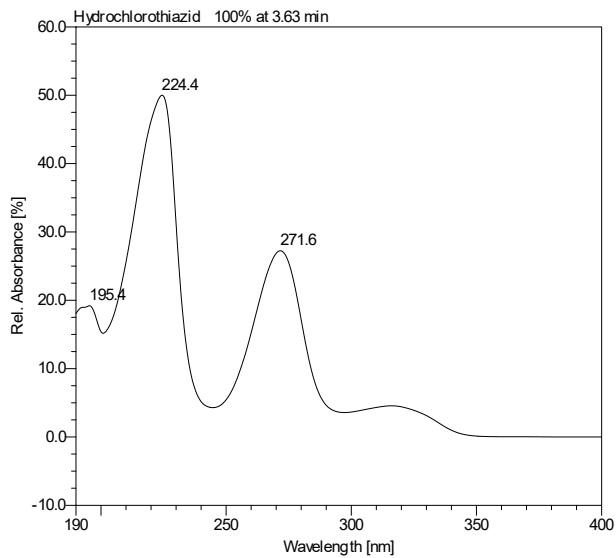
e) UV/Vis-Spektrum von Metoprolol



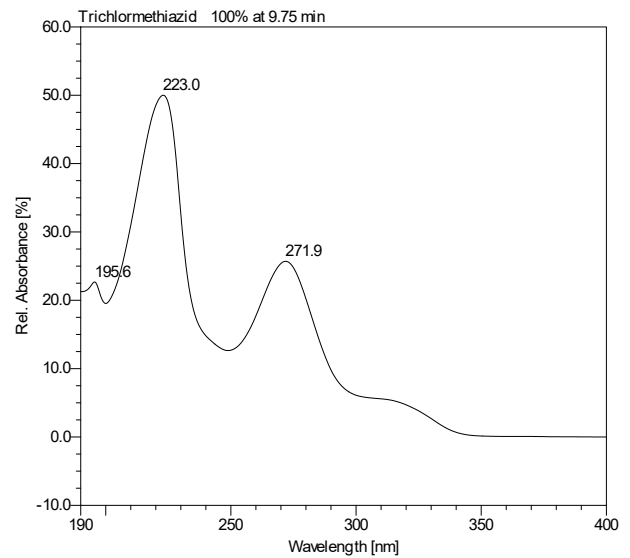
f) UV/Vis-Spektrum von Esmolol



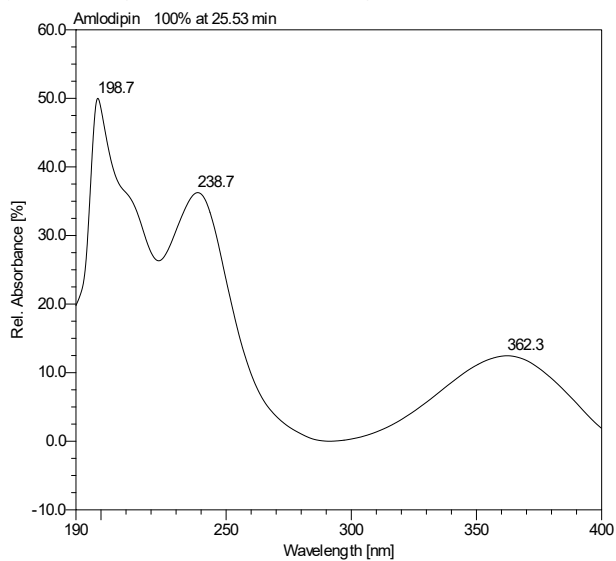
g) UV/Vis-Spektrum von Hydrochlorothiazid



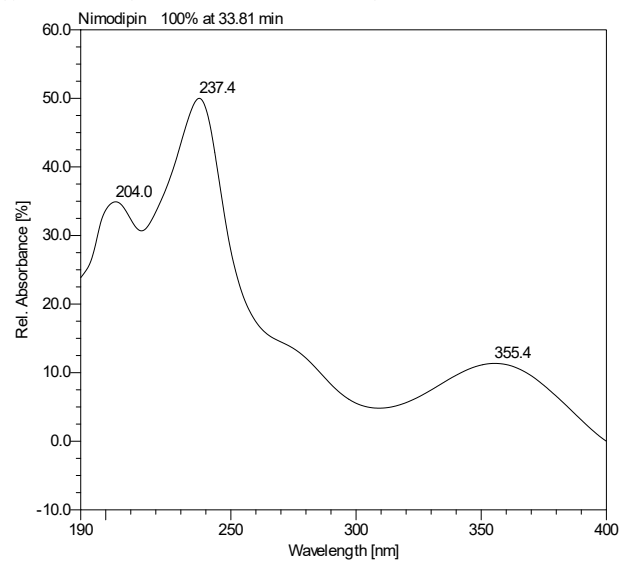
h) UV/Vis-Spektrum von Trichlormethiazid



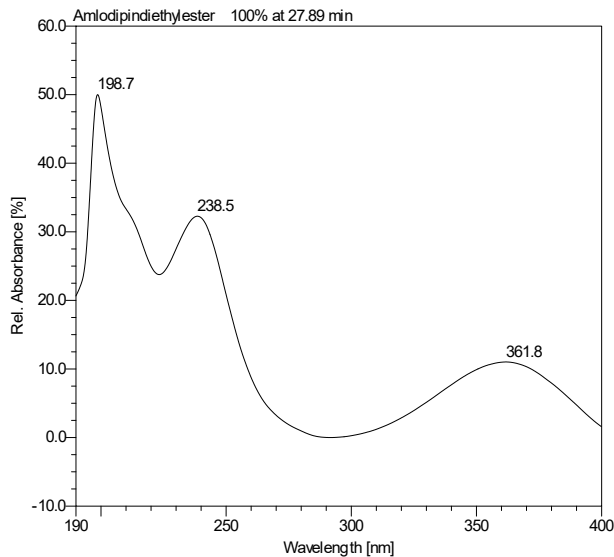
i) UV/Vis-Spektrum von Amlodipin



j) UV/Vis-Spektrum von Nimodipin



k) UV/Vis-Spektrum von Amlodipindiethylester



5.2.3.2. Wasser zur Chromatografie

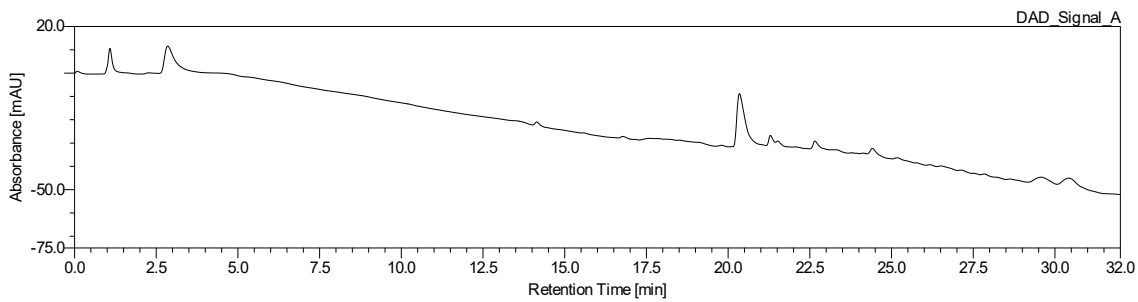
Die Abbildung 9a-e zeigt Chromatogramme, welche bei den fünf Detektionswellenlängen aufgenommen wurden, als lediglich ein Aliquot der frisch hergestellten mobilen Phase A in die UHPLC injiziert wurde. Zur Herstellung der mobilen Phase A wurde Reinstwasser verwendet. Die weiteren chromatografischen Bedingungen waren wie unter 5.2.3.3 in Tabelle 9 beschrieben.

Wurde das Reinstwasser vor Zubereitung der mobilen Phase mit einer mit Methanol präkonditionierten Waters Sep-pak Vac RC C18 Kartusche aufgereinigt, konnten unter denselben chromatografischen Bedingungen unter Injektion eines Aliquots der so hergestellten mobilen Phase A die unter Abbildung 10a-e gezeigten Chromatogramme aufgenommen werden.

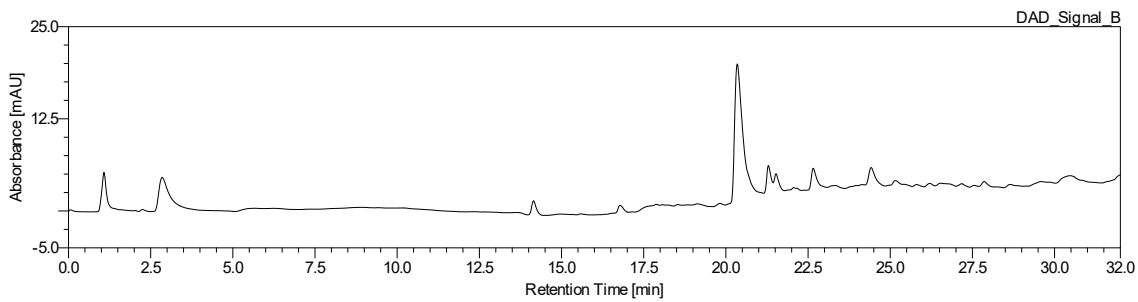
Abbildung 9a-e: Unter Verwendung von frisch hergestellter mobiler Phase A und den in Tabelle 9 aufgeführten chromatografischen Bedingungen erzielte Chromatogramme bei unterschiedlichen Detektionswellenlängen

Es wurde ein Aliquot der frisch, mit Reinstwasser hergestellten mobilen Phase A injiziert.

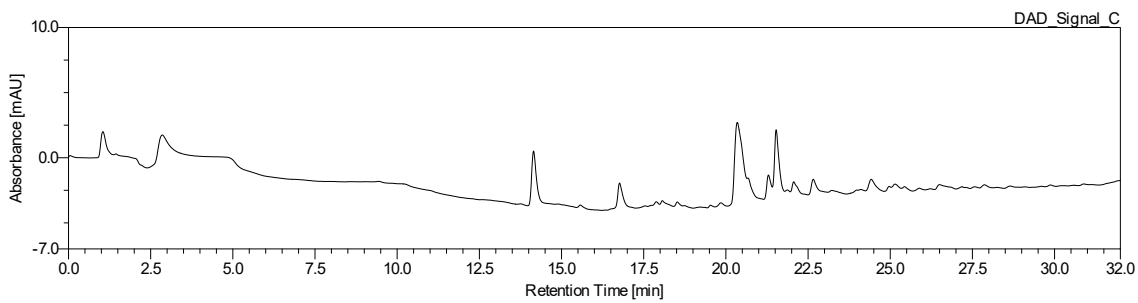
a) Detektionswellenlänge 210 nm



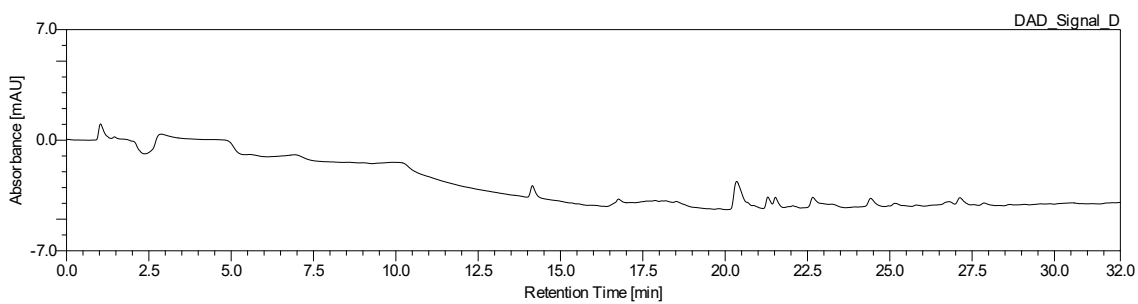
b) Detektionswellenlänge 223 nm



c) Detektionswellenlänge 238 nm



d) Detektionswellenlänge 272 nm



e) Detektionswellenlänge 359 nm

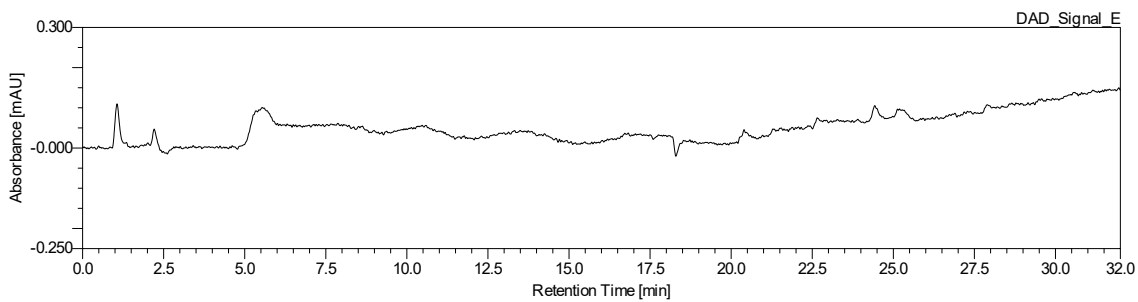
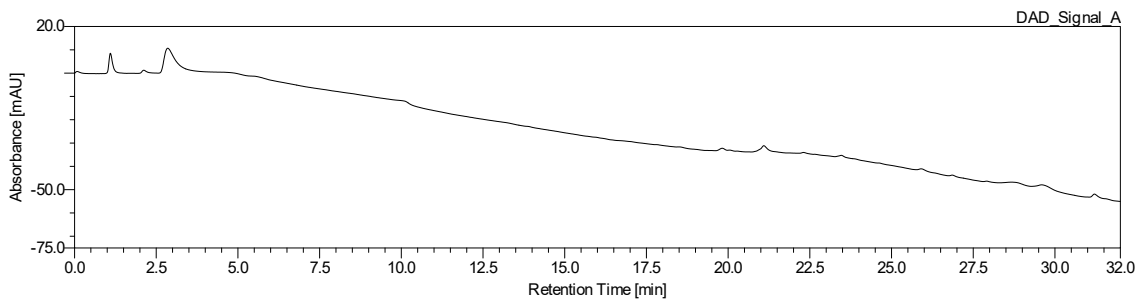


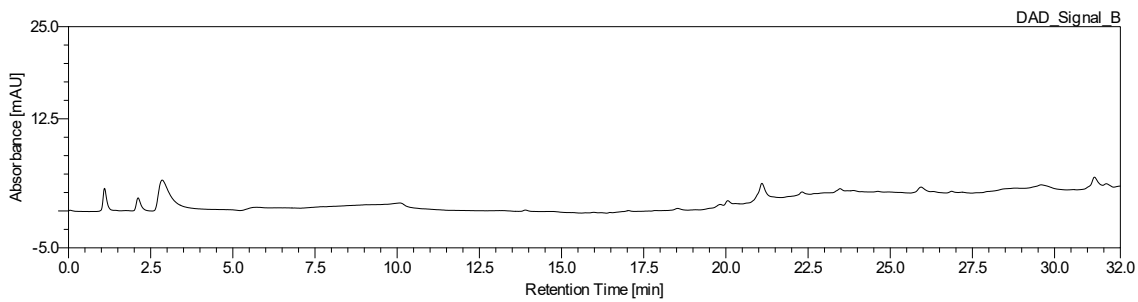
Abbildung 10a-e: Unter Verwendung von frisch, mit aufbereitetem Reinstwasser hergestellter mobiler Phase A und den in Tabelle 9 aufgeführten chromatografischen Bedingungen erzielte Chromatogramme, aufgenommen bei verschiedenen Wellenlängen

Es wurde ein Aliquot der frisch, mit aufbereitetem Reinstwasser hergestellten mobilen Phase A injiziert.

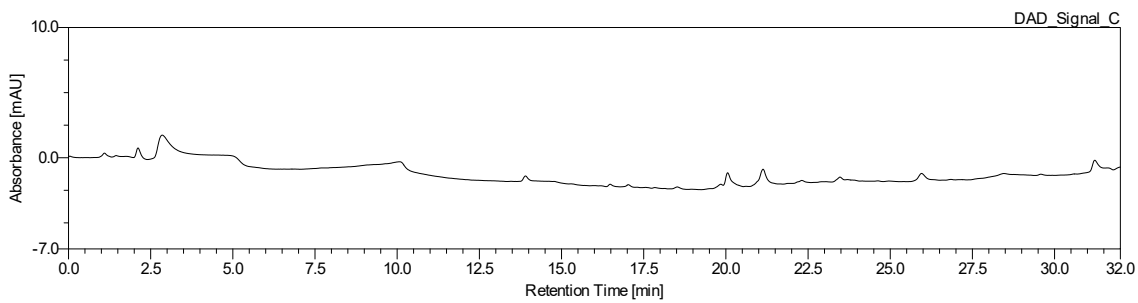
a) Detektionswellenlänge 210 nm



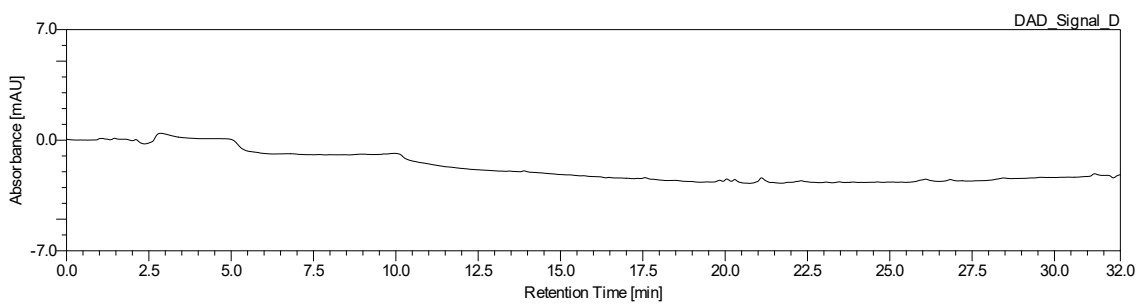
b) Detektionswellenlänge 223 nm



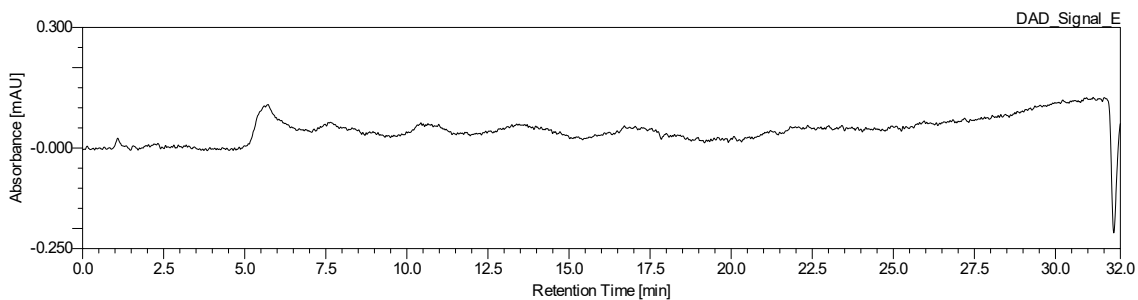
c) Detektionswellenlänge 238 nm



d) Detektionswellenlänge 272 nm



e) Detektionswellenlänge 359 nm



5.2.3.3. Chromatografische Bedingungen

Unter den in Tabelle 9 aufgeführten Bedingungen und unter Verwendung von aufbereitetem Reinstwasser konnten die Antihypertensiva sowie die zunächst ausgewählten internen Standards mittels UHPLC-DAD im Wässrigen getrennt und detektiert werden (Methode a). Nach dem Austausch des internen Standards Nimodipin durch Amlodipindiethylester konnte der Lauf nach Minute 32 abgeschlossen werden (Methode b).

Tabelle 9: Chromatografische Bedingungen zur Trennung und Detektion der Analyten durch UHPLC-DAD

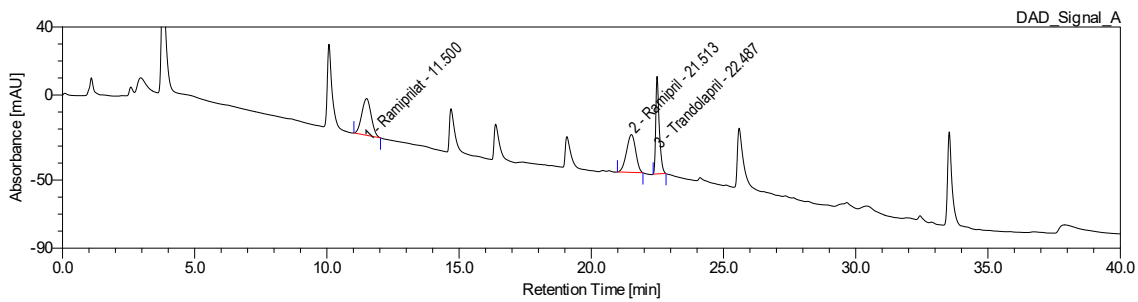
Stationäre Phase				
Säule	Phenomenex Kinetex EVO C18 100 x 2,1 mm, 1,7 µm Partikelgröße			
Vorsäulenkartusche	SecurityGuard ULTRA Cartridges UHPLC EVO C18 for 2.1 mm ID Columns			
Mobile Phase				
mobile Phase A	0,015 mol/l Kaliumphosphatpuffer pH 7 aus aufbereitetem Reinstwasser mit 5 % Methanol			
mobile Phase B	Acetonitril mit 10 % aufbereitetem Reinstwasser			
Gradient				
	Methode a		Methode b	
Minute 0 – 2	100 % mobile Phase A, 0 % mobile Phase B			
Minute 2 – 32	100 % mobile Phase A → 50 % mobile Phase A, 0 % mobile Phase B → 50 % mobile Phase B			
Minute 32 – 40	50 % mobile Phase A, 50 % mobile Phase B		-	
Temperatur im Säulenofen				
50 °C				
Flussrate				
0,2 ml/min				
Detektion				
Datenrate	2,5 Hz	Spaltbreite	2 nm	
Analyten	Wellenlänge	Bandbreite	Referenzwellenlänge	Referenzbandbreite
ACE-Hemmer	210 nm (DAD Signal A)	4 nm	450 nm	80 nm
Betablocker	223 nm (DAD Signal B)	4 nm	450 nm	80 nm
Calciumkanalblocker	238 nm (DAD Signal C)	4 nm	450 nm	80 nm
Calciumkanalblocker	359 nm (DAD Signal E)	4 nm	450 nm	40 nm
Diuretika	272 nm (DAD Signal D)	4 nm	450 nm	80 nm
Injektionsvolumen				
10 µl				

Die Abbildung 11a-e zeigt die unter Methode a aufgenommenen Chromatogramme, als Nimodipin als interner Standard für Amlodipin eingesetzt wurde. Die Abbildung 12a-e zeigt die mit Methode b aufgenommenen Chromatogramme. Statt Nimodipin enthielt das Gemisch Amlodipindiethylester. Es wurden jeweils wässrige Probenlösungen eingesetzt, in denen die Analyten in einer Konzentration von 1000 ng/ml gelöst waren. Wie unter 5.2.2 wurden von allen Substanzen demnach 10 ng auf die Säule aufgetragen.

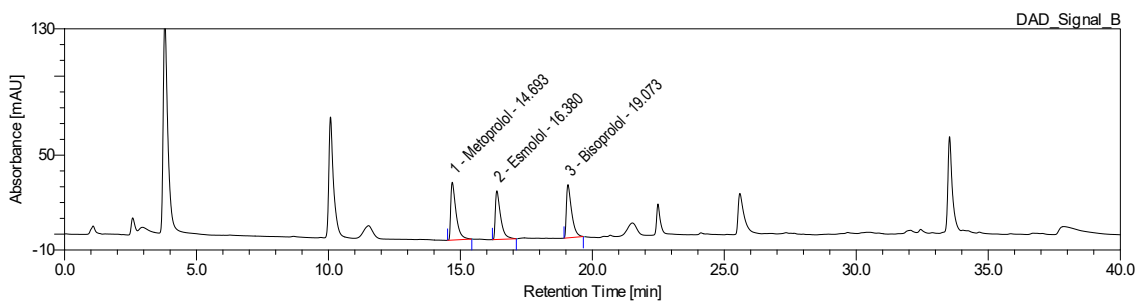
Abbildung 11a-e: Unter den in Tabelle 9, Methode a, aufgeführten chromatografischen Bedingungen erzielte Chromatogramme bei unterschiedlichen Detektionswellenlängen

Die Konzentration der Analyten in der wässrigen Probenlösung betrug 1000 ng/ml.

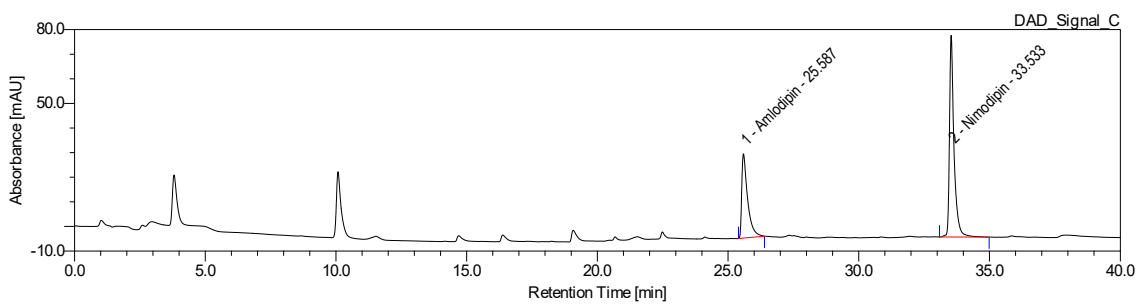
a) Detektionswellenlänge 210 nm



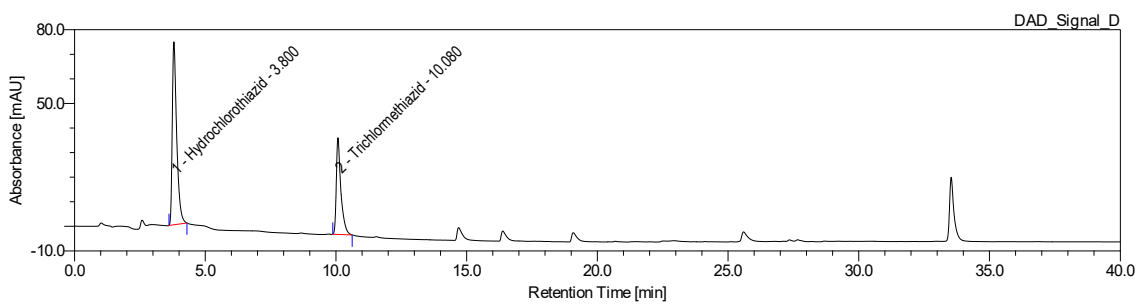
b) Detektionswellenlänge 223 nm



c) Detektionswellenlänge 238 nm



d) Detektionswellenlänge 272 nm



e) Detektionswellenlänge 359 nm

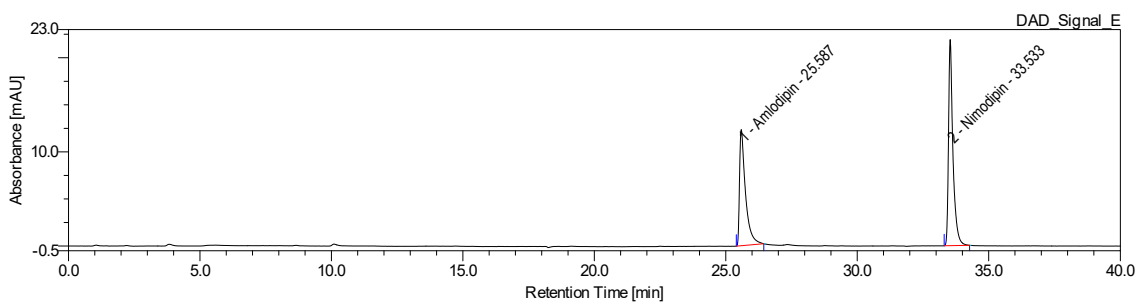
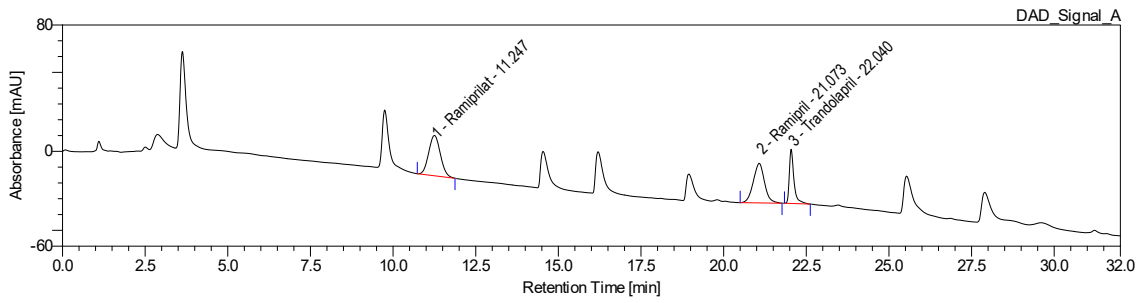


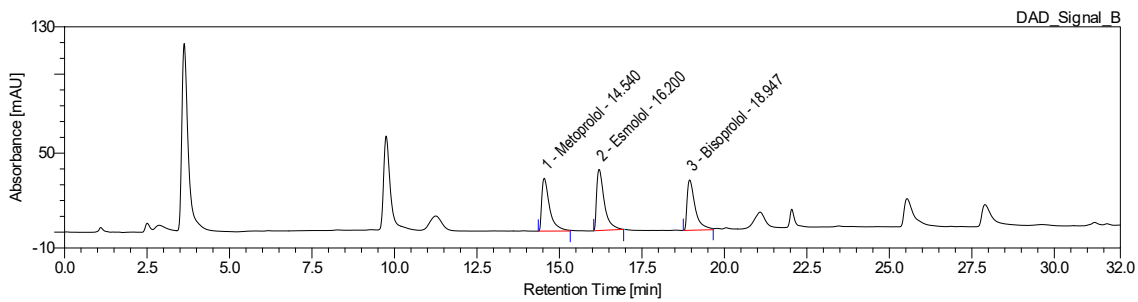
Abbildung 12a-e: Unter den in Tabelle 9, Methode b, aufgeführten chromatografischen Bedingungen erzielte Chromatogramme bei unterschiedlichen Detektionswellenlängen

Die Konzentration der Analyten in der wässrigen Probenlösung betrug 1000 ng/ml.

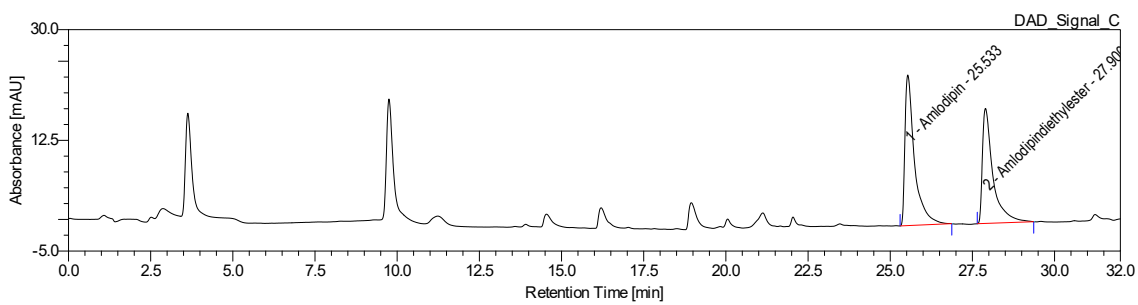
a) Detektionswellenlänge 210 nm



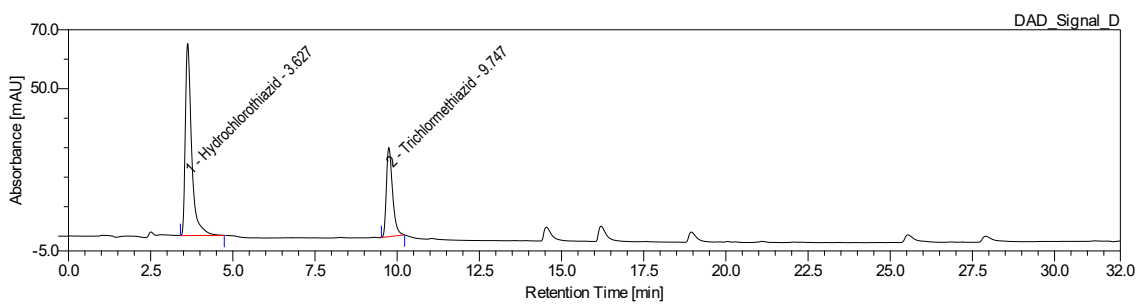
b) Detektionswellenlänge 223 nm



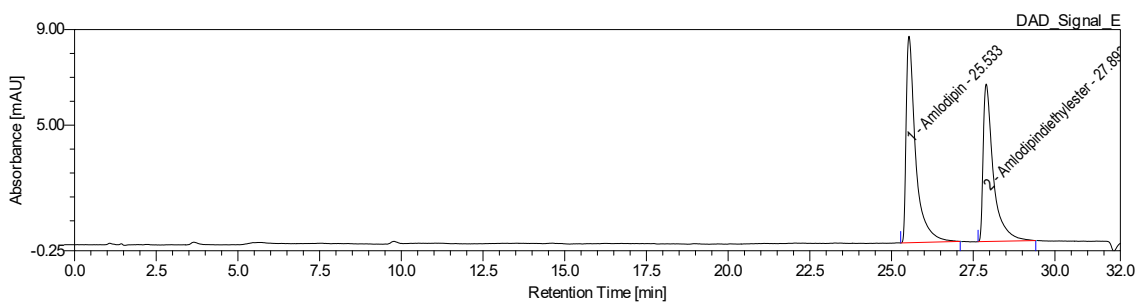
c) Detektionswellenlänge 238 nm



d) Detektionswellenlänge 272 nm



e) Detektionswellenlänge 359 nm



Das Signal-Rausch-Verhältnis unter den Bedingungen der Methode b und unter Injektion von 10 µl einer wässrigen Lösung, die alle Analyten in einer Konzentration von 1000 ng/ml enthielt, betrug 16,70:1 für Ramipril, 83,62:1 für Ramiprilat, 579,23:1 für Metoprolol, 242,84:1 für Bisoprolol, 960,97:1 bei 359 nm und 848,12:1 bei 238 nm für Amlodipin sowie 1930,87:1 für Hydrochlorothiazid. Da für Amlodipin bei einer Detektionswellenlänge von 359 nm ein höheres Signal-Rausch-Verhältnis als bei 238 nm erzielt werden konnte, wurde die Auswertung der Chromatogramme für Amlodipin im weiteren Verlauf der Methodenentwicklung zur Quantifizierung der Antihypertensiva aus Humanserum lediglich bei 359 nm durchgeführt.

5.2.3.4. Ermittlung der Bestimmungsgrenzen im Wässrigen

Tabelle 10 fasst die, unter den in Tabelle 9, Methode b genannten Bedingungen, bei einem Injektionsvolumen von 10 µl bzw. 20 µl ermittelten Signal-Rausch-Verhältnisse im Wässrigen bei Konzentrationen zusammen, die nahe der Bestimmungsgrenze, also eines Signal-Rausch-Verhältnisses von 6:1 bis 10:1 waren. Die angegebenen Messwerte stellen Mittelwerte aus jeweils sechs Messungen dar.

Tabelle 10: Signal-Rausch-Verhältnisse der Analyten im Wässrigen bei Konzentrationen nahe der Bestimmungsgrenzen unter Verwendung der in Tabelle 9, Methode b, genannten chromatografischen Bedingungen

Analyt	Detektionswellenlänge	Konzentration des Analyten in der Pufferlösung	Signa-Rausch-Verhältnis bei einem Injektionsvolumen von	
			10 µl	20 µl
Ramipril	210 nm	1000 ng/ml	16,70:1	59,67:1
		500 ng/ml	8,68:1	30,96:1
		250 ng/ml	5,21:1	15,70:1
		100 ng/ml	3,03:1	6,45:1
Ramiprilat	210 nm	100 ng/ml	6,51:1	56,76:1
		50 ng/ml	2,32:1	28,62:1
		25 ng/ml	2,45:1	11,66:1
		10 ng/ml	1,08:1	5,50:1
Bisoprolol	223 nm	50 ng/ml	11,05:1	20,79:1
		25 ng/ml	5,28:1	9,79:1
		10ng/ml	1,94:1	3,70:1
Metoprolol	223 nm	10 ng/ml	7,31:1	25,33:1
		7 ng/ml	5,46:1	16,82:1
		5 ng/ml	2,91:1	12,41:1
Hydrochlorothiazid	272 nm	10 ng/ml	15,94:1	17,02:1
		7 ng/ml	10,38:1	11,52:1
		5 ng/ml	7,93:1	8,69:1
Amlodipin	359 nm	25 ng/ml	17,78:1	24,16:1
		10 ng/ml	5,81:1	9,19:1
		7 ng/ml	3,07:1	6,16:1

Da mit einem Injektionsvolumen von 20 µl etwas niedrigere Bestimmungsgrenzen erreicht werden konnten, wurde im weiteren Verlauf der Methodenentwicklung mit dieser Einstellung gearbeitet.

5.2.4. Entwicklung einer Methode zur Probenaufbereitung

5.2.4.1. Flüssig-Flüssig-Extraktion

Die nach den verschiedenen publizierten LLE-Methoden hergestellten Probenflüssigkeiten zeigten eine starke Trübung, welche nicht durch Ultrazentrifugieren entfernt werden konnte. Trotz Modifikation der publizierten Methoden konnten keine klaren Extrakte durch LLE erzielt werden. Die trüben Probenflüssigkeiten wurden jeweils verworfen und nicht chromatografisch analysiert.

Da durch die unterschiedlichen pKa-Werte der Analyten eine simultane Extraktion in einer Aufarbeitung durch LLE nicht möglich war, wurde die Methodenentwicklung nach diesem Prinzip nicht weiterverfolgt.

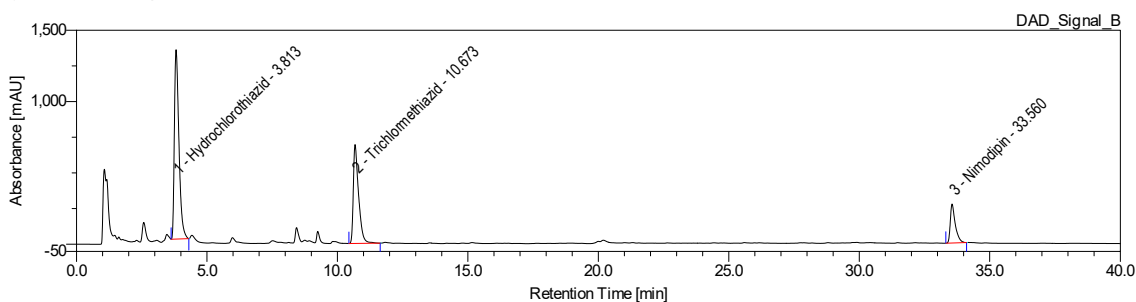
5.2.4.2. Festphasenextraktion

Durch SPE konnten klare Serumextrakte gewonnen werden, die sich chromatografisch mit den in Tabelle 9 genannten Methoden analysieren ließen. Bei der Aufarbeitung von aufgestockten Serumproben mit Oasis MCX-Kartuschen nach der vom Hersteller empfohlenen Vorgehensweise und anschließender Einengung zur Trockene und Wiederaufnahme in mobiler Phase A zeigte sich, dass sich Amlodipin und dessen interner Standard Nimodipin bei der Extraktion unterschiedliche verhalten. Nimodipin wurde zusammen mit Hydrochlorothiazid und Trichlormethiazid mit Methanol in die erste Fraktion eluiert. Amlodipin fand sich mit Metoprolol, Esmolol, Bisoprolol, Ramipril, Ramiprilat und Trandolapril in der zweiten Fraktion, welche mit 5 % Ammoniumhydroxid in Methanol eluiert wurde. Abbildung 13a-b zeigt die erzielten Chromatogramme bei einer Detektionswellenlänge von 223 nm nach Injektion der rekonstituierten Fraktionen 1 und 2.

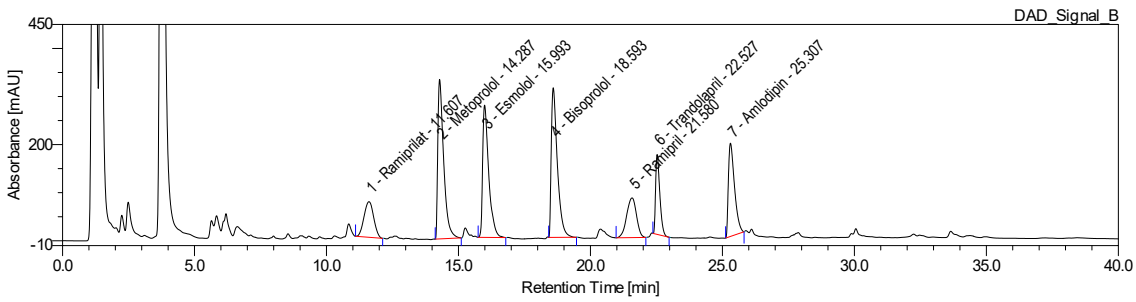
Abbildung 13a-b: Bei einer Wellenlänge von 223 nm aufgenommene Chromatogramme einer mit einer OASIS MCX-Kartusche aufgearbeiteten, aufgestockten Serumprobe, welche unter anderem Nimodipin enthielt

Die Analyten lagen in der Serumprobe in einer Konzentration von 10000 ng/ml vor.

a) Chromatogramm der Fraktion 1



b) Chromatogramm der Fraktion 2



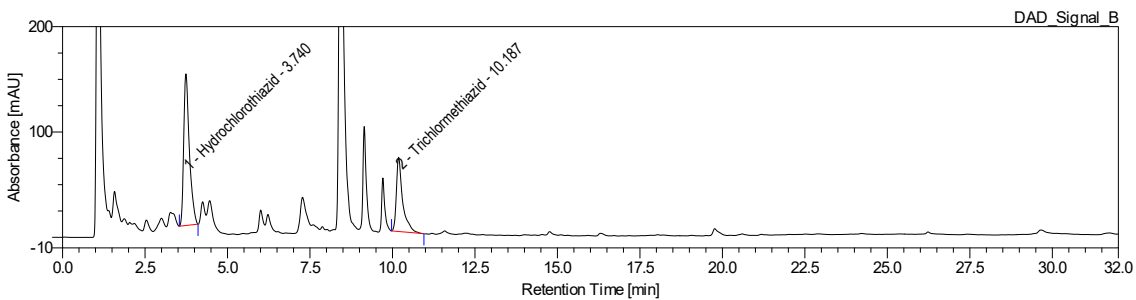
Bei der Wiederholung des Versuchs unter Verwendung einer aufgestockten Serumprobe, welche alle Analyten und Amlodipindiethylester als internen Standard für Amlodipin enthielt, zeigte sich, dass der neue interne Standard zusammen mit Amlodipin in Fraktion 2 eluiert.

Abbildung 14a-b zeigt die, unter Verwendung der in Tabelle 9 genannten Methode b, erzielten Chromatogramme bei einer Detektionswellenlänge von 223 nm nach Injektion der rekonstituierten Fraktionen 1 und 2.

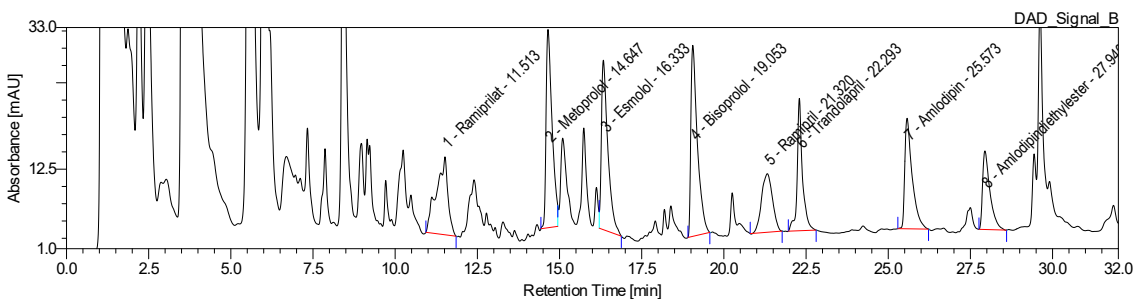
Abbildung 14a-b: Bei einer Wellenlänge von 223 nm aufgenommene Chromatogramme einer mit einer OASIS MCX-Kartusche aufgearbeiteten, aufgestockten Serumprobe, welche unter anderem Amlodipindiethylester enthielt

Die Analyten lagen in der Serumprobe in einer Konzentration von 1000 ng/ml vor.

a) Chromatogramm der Fraktion 1



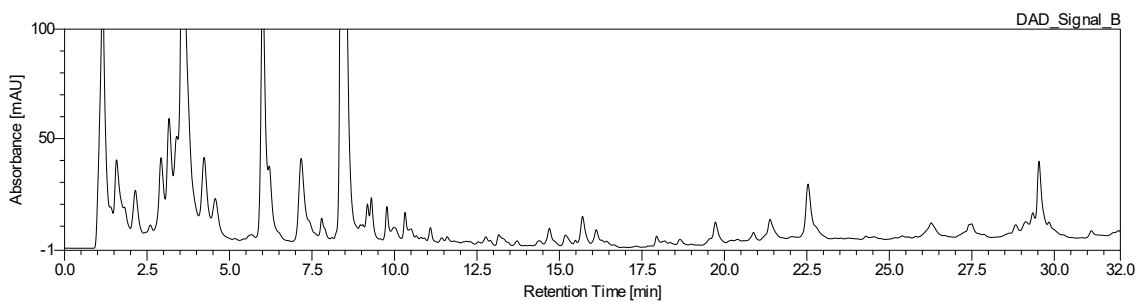
b) Chromatogramm der Fraktion 2



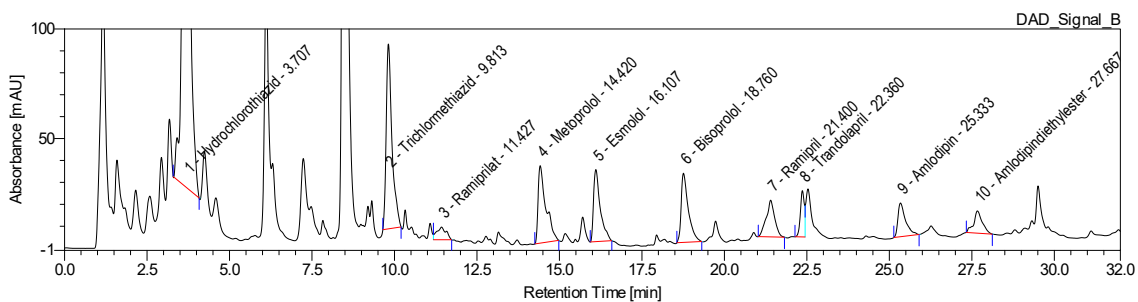
Die Verwendung der OASIS PRiME HLB-Kartuschen nach der vom Hersteller vorgegebenen Vorgehensweise bot, im Vergleich zu MCX-Kartuschen, den Vorteil einer schnelleren Probenaufarbeitung, da die Kartuschen weder präkonditioniert noch äquilibriert werden müssen und nur ein Elutionsschritt erforderlich ist. Die gewonnenen Extrakte wurden unter Vakuum zur Trockene eingengt und mit mobiler Phase A rekonstituiert. Die chromatografische Trennung und Detektion erfolgte unter den in Tabelle 9, Methode b genannten Bedingungen. Im Gegensatz zur Aufbereitung mit MCX-Kartuschen konnten die gesuchten Analyten auf diese Weise jedoch nur unzureichend von Serumbestandteilen getrennt werden wie Abbildung 15a-b zeigt.

Abbildung 15a-b: Bei einer Wellenlänge von 223 nm erzielte Chromatogramme einer Leerserumprobe sowie einer aufgestockten Serumprobe, welche jeweils mit einer OASIS PRiME HLB-Kartusche aufgearbeitet wurden

a) Chromatogramm der Leerserumprobe



b) Chromatogramm der Serumprobe, welche alle Analyten in einer Konzentration von 1000 ng/ml enthielt



Mit einer modifizierten Vorgehensweise, unter Verwendung von Oasis PRiME MCX-Kartuschen, konnten weitestgehend interferenzfreie Chromatogramme erzielt werden. Tabelle 11 beschreibt das Vorgehen, welches für Oasis PRiME MCX 3 cc Kartuschen entwickelt wurde.

Tabelle 11: Extraktion der Antihypertensiva und internen Standards aus Humanserum mittels Festphasenextraktion

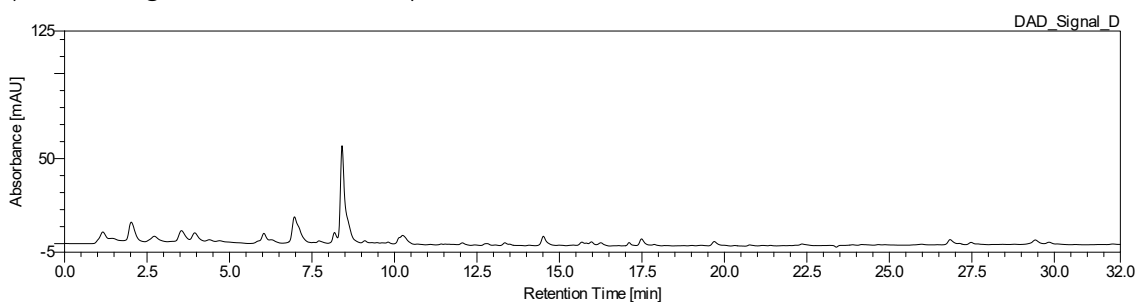
Schritt	Vorgehensweise
Proben-vorbereitung	1 ml Serumprobe mit 1 ml 4 % Phosphorsäure versetzen und intensiv mischen. Probenlösung 1 Minute bei 13000 U/min zentrifugieren.
Auftragen	Probe quantitativ in eine OASIS PRiME MCX 3 cc-Kartusche pipettieren und durch Zentrifugieren bei 500 U/min vollständig auf das Sorbens auftragen.
Waschen 1a	2 ml einer 100 mmol/l Ammoniumformiatpufferlösung mit 2 % Ameisensäure (pH 2,8) in die Kartusche pipettieren. Probe durch Zentrifugieren über 1 Minute bei 500 U/min mit der Pufferlösung waschen. Anschließend die Probe durch Zentrifugieren über 2 Minuten bei 1000 U/min trocknen.
Waschen 1b	2 ml einer Lösung von 35 % Methanol in aufbereitetem Reinstwasser in die Kartusche pipettieren. Probe durch Zentrifugieren über 1 Minute bei 500 U/min mit der Methanol-Lösung waschen. Anschließend die Probe durch Zentrifugieren über 2 Minuten bei 1000 U/min trocknen.
Eluieren von Fraktion 1	2 ml 100 % Methanol in die Kartusche pipettieren. Probe durch Zentrifugieren über 1 Minute bei 500 U/min mit Methanol in eine saubere Röhre eluieren. Anschließend die Probe durch Zentrifugieren über 2 Minuten bei 1000 U/min trocknen.
Waschen 2	2 ml einer 100 mmol/l Ammoniumformiatpufferlösung, eingestellt mit Ammoniaklösung auf pH 5, in die Kartusche pipettieren. Probe durch Zentrifugieren über 1 Minute bei 500 U/min mit der Pufferlösung waschen. Anschließend die Probe durch Zentrifugieren über 2 Minuten bei 1000 U/min trocknen.
Eluieren von Fraktion 2	2 ml 100 % Methanol in die Kartusche pipettieren. Probe durch Zentrifugieren über 1 Minute bei 500 U/min mit Methanol in eine weitere saubere Röhre eluieren. Anschließend die Probe durch Zentrifugieren über 2 Minuten bei 1000 U/min trocknen.
Waschen 3a	2 ml einer 100 mmol/l Ammoniumformiatpufferlösung, eingestellt mit Ammoniaklösung auf pH 10,5, in die Kartusche pipettieren. Probe durch Zentrifugieren über 1 Minute bei 500 U/min mit der Pufferlösung waschen. Anschließend die Probe durch Zentrifugieren über 2 Minuten bei 1000 U/min trocknen.
Waschen 3b	2 ml 100 % Methanol in die Kartusche pipettieren. Probe durch Zentrifugieren über 1 Minute bei 500 U/min mit Methanol waschen. Anschließend die Probe durch Zentrifugieren über 2 Minuten bei 1000 U/min trocknen.
Eluieren von Fraktion 3	2 ml einer 5 % Ammoniumhydroxid in Methanol-Lösung in die Kartusche pipettieren. Probe durch Zentrifugieren über 1 Minute bei 500 U/min mit der Ammoniumhydroxid-Methanol-Lösung in eine weitere saubere Röhre eluieren. Anschließend die Probe durch Zentrifugieren über 2 Minuten bei 1000 U/min trocknen.
Einengen	Fraktionen 1, 2 und 3 jeweils mit Hilfe der Vakuumzentrifuge bei 60 °C zur Trockene einengen.
Rekonstituieren	Rückstände jeweils in 1 ml mobile Phase A (siehe Tabelle 9) durch Schwenken der Röhren im Ultraschallbad aufnehmen. Zur Anreicherung der Analyten ist es möglich, den Trockenrückstand in einem geringeren Volumen mobile Phase A aufzunehmen.
Überführen und analysieren	Die aufgenommenen Probenlösungen der Fraktionen 1, 2 und 3 jeweils in Braunglasvials überführen und mittels UHPLC-DAD, unter der in Tabelle 9 genannten Methode b und einem Injektionsvolumen von 20 µl, analysieren.

Unter den in Tabelle 11 genannten Bedingungen wurde Hydrochlorothiazid sowie der interne Standard Trichlormethiazid in Fraktion 1 eluiert. Hydrochlorothiazid zeigte eine Wiederfindung von 93,11 %.

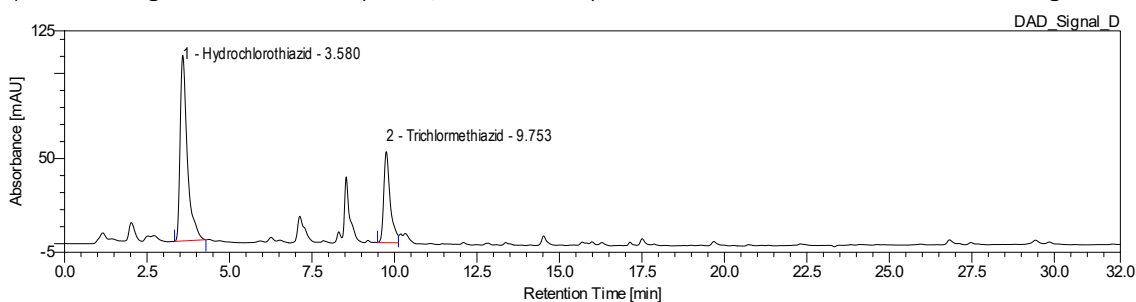
Abbildung 16a-b zeigt bei einer Wellenlänge von 272 nm aufgenommene Chromatogramme der Fraktion 1, welche unter Aufarbeitung einer Leerserumprobe sowie einer Serumprobe, die alle Analyten in einer Konzentration von 1000 ng/ml enthielt, erzielt wurden.

Abbildung 16a-b: Bei einer Wellenlänge von 272 nm erzielte Chromatogramme der Fraktion 1 einer Leerserumprobe sowie einer aufgestockten Serumprobe, welche jeweils nach dem in Tabelle 11 genannten Vorgehen ohne Anreicherung aufgearbeitet wurden

a) Chromatogramm der Leerserumprobe



b) Chromatogramm der Serumprobe, die alle Analyten in einer Konzentration von 1000 ng/ml enthielt

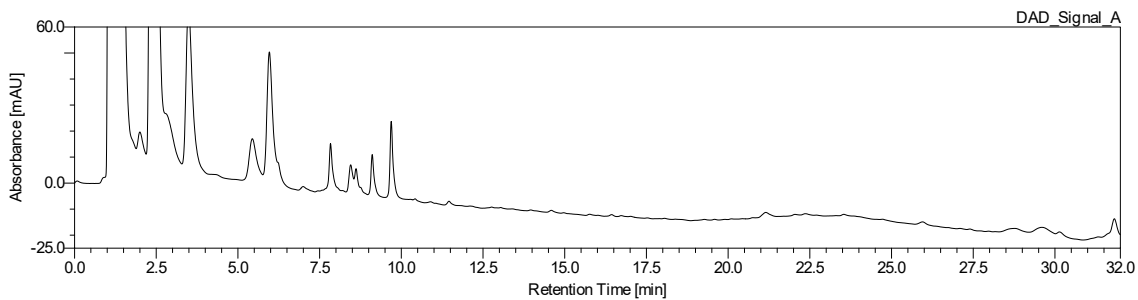


Ramipril, Ramiprilat sowie der interne Standard Trandolapril wurden unter den in Tabelle 11 genannten Bedingungen in Fraktion 2 eluiert. Die Wiederfindungsrate lag für Ramipril bei 54,75 % sowie für Ramiprilat bei 94,30 %.

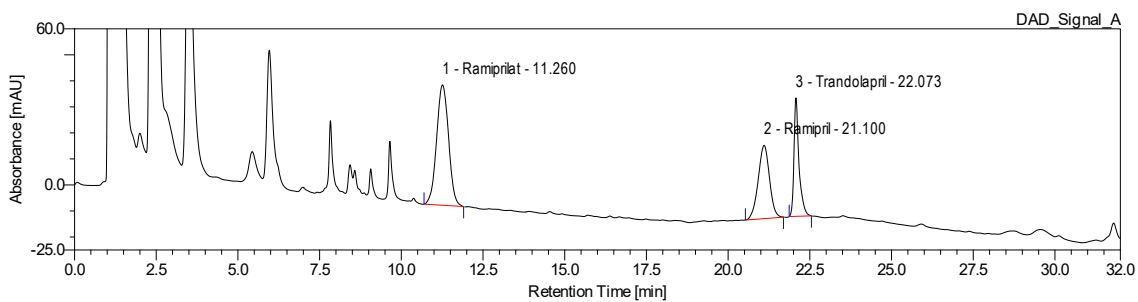
Abbildung 17a-b zeigt bei einer Wellenlänge von 210 nm aufgenommene Chromatogramme der Fraktion 2, welche unter Aufarbeitung einer Leerserumprobe sowie einer Serumprobe, die alle Analyten in einer Konzentration von 1000 ng/ml enthielt, erzielt wurden.

Abbildung 17a-b: Bei einer Wellenlänge von 210 nm erzielte Chromatogramme der Fraktion 2 einer Leerserumprobe sowie einer aufgestockten Serumprobe, welche jeweils nach dem in Tabelle 11 genannten Vorgehen ohne Anreicherung aufgearbeitet wurden

a) Chromatogramm der Leerserumprobe



b) Chromatogramm der Serumprobe, die alle Analyten in einer Konzentration von 1000 ng/ml enthält

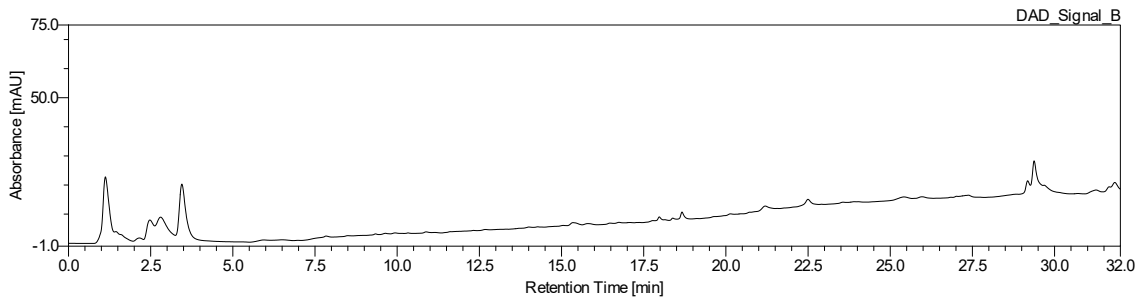


Metoprolol, Bisoprolol, Amlodipin sowie die internen Standards Esmolol und Amlodipindiethylester wurden unter den in Tabelle 11 genannten Bedingungen in Fraktion 3 eluiert. Die Wiederfindungsrate lag für Metoprolol bei 71,68 %, für Bisoprolol bei 77,13 % und für Amlodipin bei 62,47 %.

Abbildung 18a-b zeigt bei einer Wellenlänge von 223 nm aufgenommene Chromatogramme der Fraktion 3, welche unter Aufarbeitung einer Leerserumprobe sowie einer Serumprobe, die alle Analyten in einer Konzentration von 1000 ng/ml enthält, erzielt wurden. Abbildung 19a-b zeigt die Chromatogramme derselben Proben, welche bei einer Wellenlänge von 359 nm aufgenommen wurden.

Abbildung 18a-b: Bei einer Wellenlänge von 223 nm erzielte Chromatogramme der Fraktion 3 einer Leerserumprobe sowie einer aufgestockten Serumprobe, welche jeweils nach dem in Tabelle 11 genannten Vorgehen ohne Anreicherung aufgearbeitet wurden

a) Chromatogramm der Leerserumprobe



b) Chromatogramm der Serumprobe, die alle Analyten in einer Konzentration von 1000 ng/ml enthält

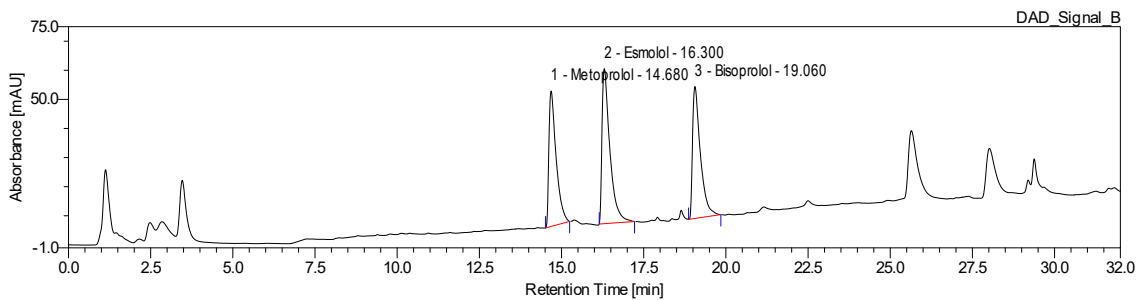
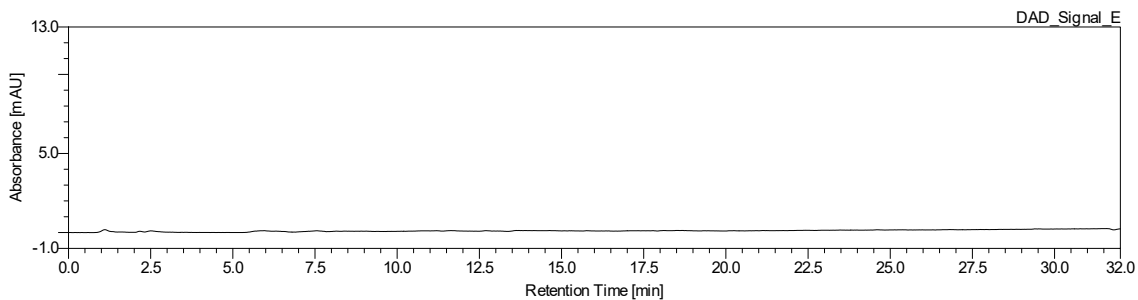
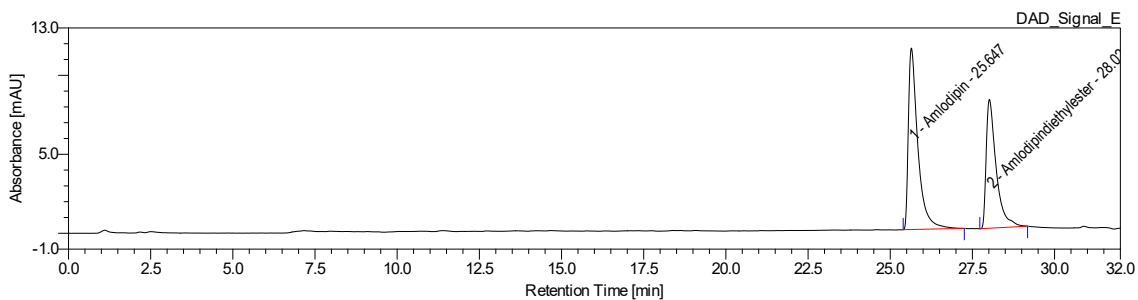


Abbildung 19a-b: Bei einer Wellenlänge von 359 nm erzielte Chromatogramme der Fraktion 3 einer Leerserumprobe sowie einer aufgestockten Serumprobe, welche jeweils nach dem in Tabelle 11 genannten Vorgehen ohne Anreicherung aufgearbeitet wurden

a) Chromatogramm der Leerserumprobe



b) Chromatogramm der Serumprobe, die alle Analyten in einer Konzentration von 1000 ng/ml enthält



Auf dieselbe Weise aufgearbeitete sowie chromatografisch getrennte und analysierte Humanserumproben, welche die Analyten in unterschiedlichen Konzentrationen zwischen 5 und 250 ng/ml enthielten, zeigten die in Tabelle 12 zusammengefassten Signal-Rausch-Verhältnisse nahe der Bestimmungsgrenze. Die angegebenen Messwerte sind Mittelwerte aus jeweils einer Dreifachbestimmung.

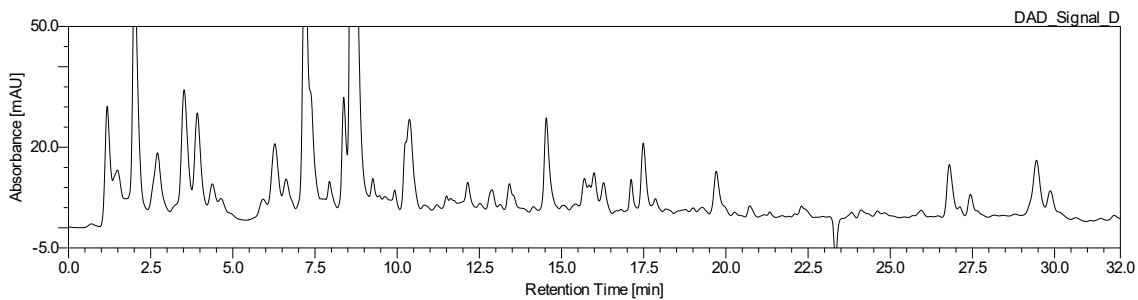
Tabelle 12: Signal-Rausch-Verhältnisse der Analyten nach Festphasenextraktion aus Humanserum

Analyt	Detektionswellenlänge	Konzentration des Analyten in der Serumprobe	Signal-Rausch-Verhältnis
Ramipril	210 nm	250 ng/ml	7,86:1
		50 ng/ml	2,56:1
Ramiprilat	210 nm	250 ng/ml	2,83:1
Bisoprolol	223 nm	50 ng/ml	10,40:1
		25 ng/ml	5,55:1
Metoprolol	223 nm	50 ng/ml	12,39:1
		25 ng/ml	6,66:1
		10 ng/ml	5,07:1
Hydrochlorothiazid	272 nm	250 ng/ml	5,69:1
Amlodipin	359 nm	10 ng/ml	8,54:1
		5 ng/ml	4,11:1

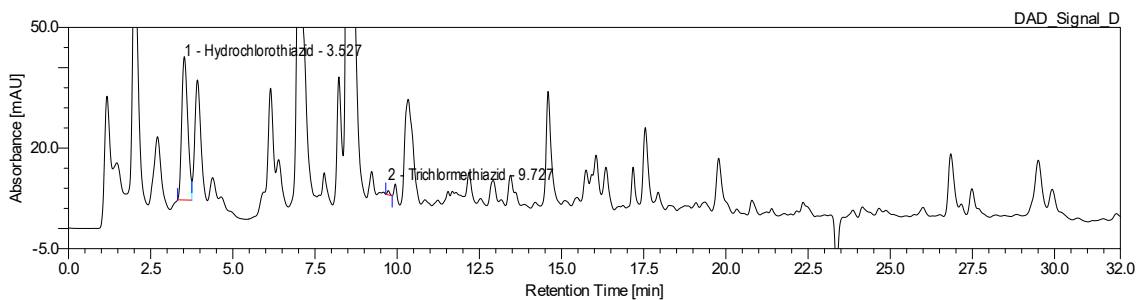
Zur Ermittlung, ob die Analyten in einer Konzentration nahe der $C_{SS,min}$, welche bei der kleinsten üblichen Dosierung erwartet wird, durch Anreicherung quantifiziert werden können, wurden jeweils drei Leerserumproben und aufgestockte Serumproben, welche alle Analyten in einer Konzentration von 3 ng/ml enthielten, nach der in Tabelle 11 genannten Methode aufgearbeitet, wobei die Trockenrückstände in 200 μ l statt 1000 μ l mobile Phase A aufgenommen wurden. Es konnten die in Abbildung 20a-b, Abbildung 21a-b, Abbildung 22a-b sowie Abbildung 23a-c gezeigten Chromatogramme aufgezeichnet werden.

Abbildung 20a-b: Bei einer Wellenlänge von 272 nm erzielte Chromatogramme der Fraktion 1 einer Leerserumprobe sowie einer aufgestockten Serumprobe, welche jeweils nach dem in Tabelle 11 genannten Vorgehen mit fünffacher Anreicherung aufgearbeitet wurden

a) Chromatogramm der Leerserumprobe



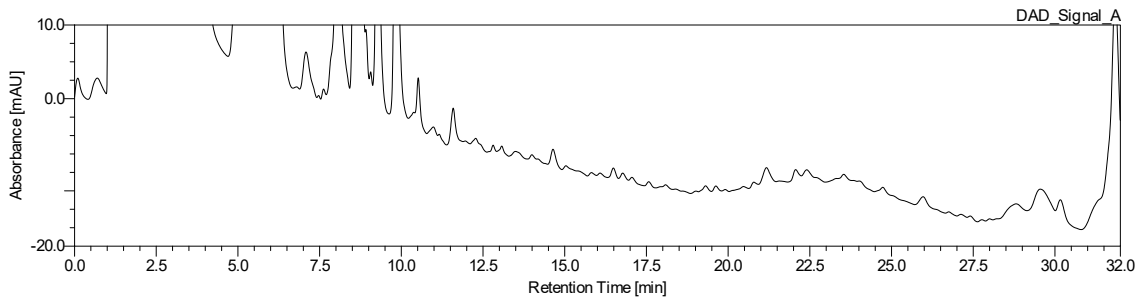
b) Chromatogramm der Serumprobe, die alle Analyten in einer Konzentration von 3 ng/ml enthält



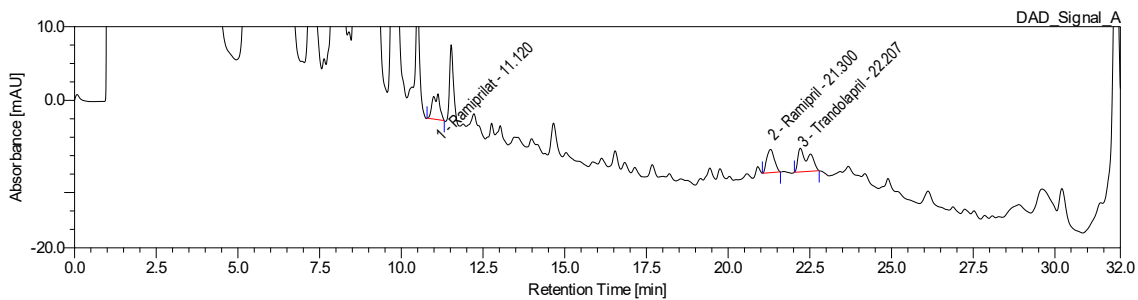
In der geringen Konzentration von Hydrochlorothiazid fiel eine nicht vernachlässigbare Überlagerung mit einem Peak eines unbekanntes Serumbestandteils auf.

Abbildung 21a-b: Bei einer Wellenlänge von 210 nm erzielte Chromatogramme der Fraktion 2 einer Leerserumprobe sowie einer aufgestockten Serumprobe, welche jeweils nach dem in Tabelle 11 genannten Vorgehen mit fünffacher Anreicherung aufgearbeitet wurden

a) Chromatogramm der Leerserumprobe



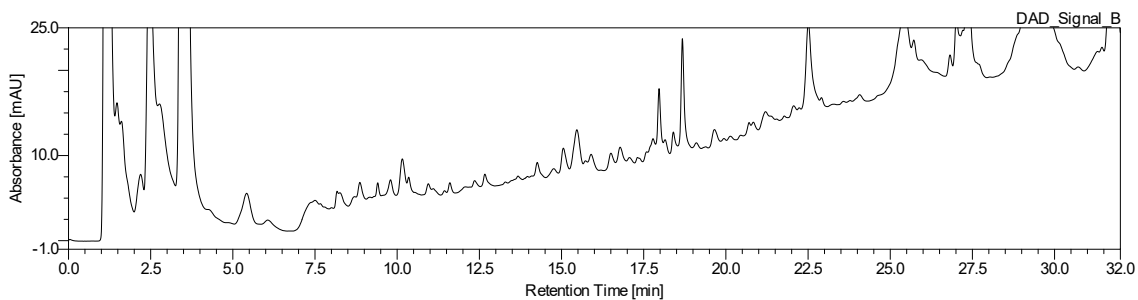
b) Chromatogramm der Serumprobe, die alle Analyten in einer Konzentration von 3 ng/ml enthält



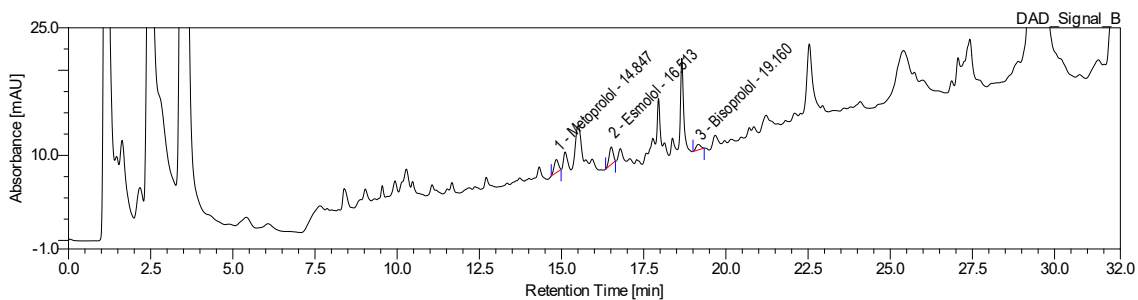
Die Peaks von Ramipril und Ramiprilat wurden durch Matrixpeaks überlagert.

Abbildung 22a-b: Bei einer Wellenlänge von 223 nm erzielte Chromatogramme der Fraktion 3 einer Leerserumprobe sowie einer aufgestockten Serumprobe, welche jeweils nach dem in Tabelle 11 genannten Vorgehen mit fünffacher Anreicherung aufgearbeitet wurden

a) Chromatogramm der Leerserumprobe



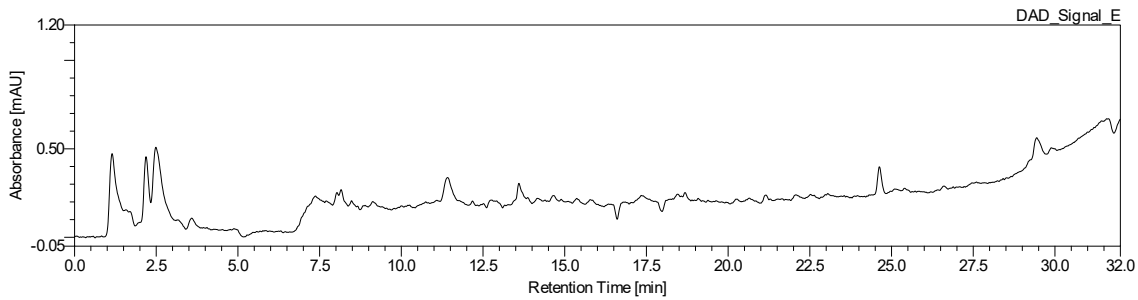
b) Chromatogramm der Serumprobe, die alle Analyten in einer Konzentration von 3 ng/ml enthält



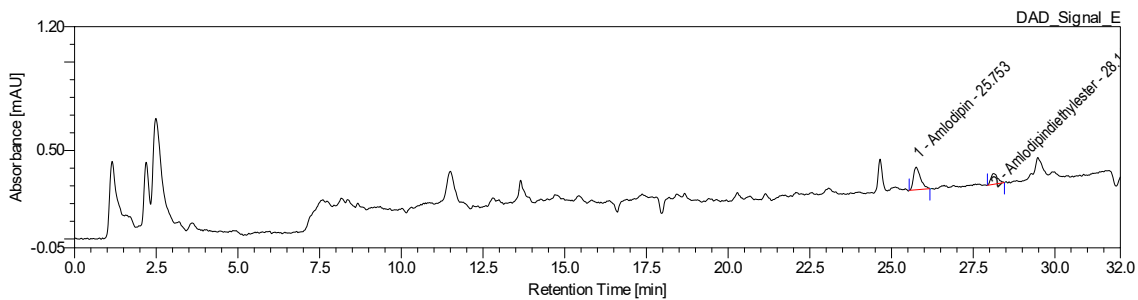
Die bei den entsprechenden Retentionszeiten erwarteten Peaks der Betablocker ließen sich nicht eindeutig von Matrixpeaks unterscheiden.

Abbildung 23a-c: Bei einer Wellenlänge von 359 nm erzielte Chromatogramme der Fraktion 3 einer Leerserumprobe sowie einer aufgestockten Serumprobe, welche jeweils nach dem in Tabelle 11 genannten Vorgehen mit fünffacher Anreicherung aufgearbeitet wurden

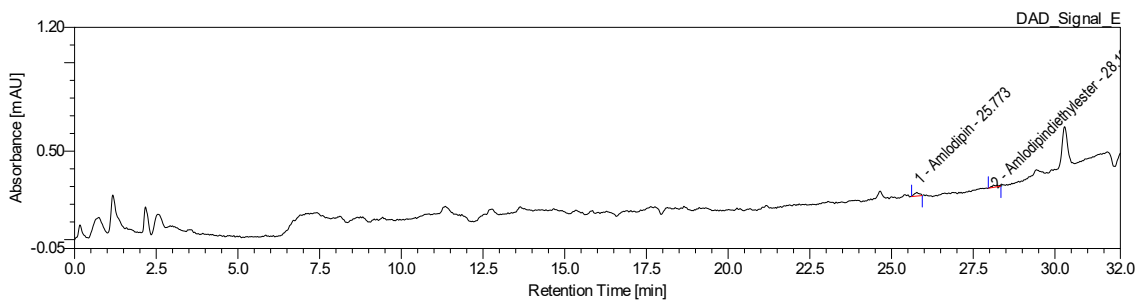
a) Chromatogramm der Leerserumprobe



b) Chromatogramm der Serumprobe, die alle Analyten in einer Konzentration von 3 ng/ml enthält – Probe 1



c) Chromatogramm der Serumprobe, die alle Analyten in einer Konzentration von 3 ng/ml enthält – Probe 2



Die Peaks von Amlodipin und Amlodipindiethylester waren von Peaks durch Serumbestandteile getrennt. Wie der Vergleich der Abbildung 23b und c zeigt, war die Anreicherung der Probe nicht reproduzierbar möglich.

5.3. Diskussion

5.3.1. Literaturrecherche

Nachdem die Analyten Amlodipin, Bisoprolol und Metoprolol, Hydrochlorothiazid, Ramipril sowie dessen aktiver Metabolit Ramiprilat vier Wirkstoffklassen zugeordnet werden können, wurde erwartet, dass sich die Substanzen in ihren chemisch-physikalischen Eigenschaften unterscheiden. Die Literaturrecherche bestätigte dies, wobei Amlodipin und die Betablocker ähnliche pKa-Werte aufweisen.

Anhand der publizierten $C_{SS,min}$ bzw. berechneten $DRR.R2019.C_{SS,min}$ zeigte sich, dass zur Quantifizierung der Wirkstoffe bei Blutabnahme im Talspiegel im SS bei relativ geringen Dosierungen Bestimmungsgrenzen im niedrigen ein- bis zweistelligen ng/ml-Bereich erforderlich sind. Bei den meisten Wirkstoffen wären Bestimmungsgrenzen in diesem Bereich auch zur Quantifizierung der Spitzenspiegel im SS notwendig. Die valide Erfassung insbesondere der unteren Grenze des dosisbezogenen Referenzbereichs ($DRR.R2019.I$) durch die Quantifizierungsmethode ist von hoher praktischer Bedeutung, da nur so ein Hinweis auf eine pharmakokinetische Besonderheit oder ein Problem bei der Therapietreue des Patienten generiert werden kann. Zudem sollte eine Quantifizierung der $DRR.R2019.I$ auch bei geringen Dosierungen möglich sein, um Patienten mit mangelnder Therapietreue bereits bei Behandlungsbeginn identifizieren zu können. Auf diese Weise könnte eine Dosisescalation, welche lediglich die Risiken der Medikation erhöht, nicht aber deren Erfolgsaussichten, verhindert werden und ein klärendes Gespräch mit dem Patienten angestoßen werden.

In Bezug auf die Quantifizierung der fünf am häufigsten in der Psychiatrie verordneten Antihypertensiva aus Humanserum zeigte die Auswertung der Literatur, dass in der Vergangenheit unterschiedlichste Methoden eingesetzt wurden. Dabei dominierten flüssig- und gaschromatografische Vorgehensweisen, welche generell zu den am häufigsten zur Wirkstoffkonzentrationsbestimmung aus Körperflüssigkeiten genutzten Methoden zählen.⁵⁷ Bei einzelnen Wirkstoffen kam die Technik der LC-UV/Vis zum Einsatz. Dieses Ergebnis zusammen mit der Tatsache, dass für die ausgewählten Antihypertensiva Angaben zu UV/Vis-Maxima in der Literatur vorlagen, ließ auf die Möglichkeit der Entwicklung einer Methode schließen, welche die simultane Quantifizierung aller sechs Analyten aus Humanserum mittels HPLC-UV/Vis oder UHPLC-DAD ermöglicht. Dieses Ziel erschien insbesondere erstrebenswert, da bisher eine solche Methode nicht publiziert wurde.

In Bezug auf die Probenvorbereitung zur Wirkstoffkonzentrationsbestimmung aus Körperflüssigkeiten gilt insbesondere die LLE als wichtige Technik, wobei die SPE an Bedeutung zunimmt.¹⁷⁶ Dies konnte auch in der gefundenen Primärliteratur festgestellt werden. Gerade in älteren Publikationen wurde berichtet, dass die Probenvorbereitung durch LLE erfolgte. In neueren Studien kam zunehmend die Technik der SPE zum Einsatz. Insgesamt fiel auf, dass in vielen Veröffentlichungen Angaben, und insbesondere genaue Informationen, zur Probenaufbereitung fehlten, was das Reproduzieren von Versuchen leider verhinderte oder zumindest erschwerte.

5.3.2. Auswahl von internen Standards

Für die vier Wirkstoffklassen wurde jeweils eine Substanz als interner Standard ausgewählt, da generell in der Chromatografie empfohlen wird, die Interner-Standard-Methode zu verwenden, um einige typische Fehler zu eliminieren.⁸² Bei der Auswahl der Substanzen ist zu beachten, dass der interne Standard möglichst dieselben physikochemischen Eigenschaften aufweist, wie der gesuchte Analyt, da bereits kleine Unterschiede, die beispielsweise zu einem abweichendem Verhalten bei der Extraktion führen, Fehler in der Quantifizierung zur Folge haben können.¹⁷⁶ Damit ergaben sich für die vorliegende Arbeit die Nachteile, dass aufgrund der heterogenen Eigenschaften der Analyten nicht nur eine Substanz als interner Standard ausgewählt werden konnte und der initial gewählte interne Standard für Amlodipin während der Methodenentwicklung gewechselt werden musste. Durch den Ansatz, strukturell verwandte Substanzen als mögliche interne Standards in der Literatur zu suchen, welche nur mit geringer Wahrscheinlichkeit im Blut von Probanden vorkommen könnten und kommerziell verfügbar sind, konnte eine ressourcenaufwendige Synthese vermieden werden und die Methodenentwicklung schnell vorangetrieben werden. Die Wahl kommerziell verfügbarer Substanzen bietet zudem den Vorteil, dass andere Labors die Methode einfach reproduzieren könnten.

5.3.3. Methodenentwicklung an der HPLC und UHPLC

Die Entwicklung einer flüssig-chromatografischen Methode, unter deren Bedingungen alle ausgewählten Analyten scharf getrennt werden können, stellte eine Herausforderung dar. Dies war nicht unerwartet, da die heterogenen physikochemischen Eigenschaften der Substanzen durch die Literaturrecherche bekannt waren. Schlussendlich gelang es durch Variation chromatografischer Bedingungen, alle Antihypertensiva zusammen mit den ausgewählten internen Standards im Wässrigen mit einer HPLC-UV/Vis-Methode zu trennen und zu analysieren. Anhand der ermittelten Signal-Rausch-Verhältnisse war jedoch erkennbar, dass für eine Quantifizierung der Substanzen in den gesuchten Konzentrationen eine empfindlichere Methode erforderlich ist.

Neben der HPLC-UV/Vis-Anlage stand zur Methodenentwicklung eine UHPLC-DAD-Anlage zur Verfügung. Im Vergleich zur HPLC-Anlage verfügte die UHPLC-Anlage über eine Pumpe, welche auf Drücke bis 1000 bar ausgelegt ist, wodurch Trennsäulen mit geringerem Innendurchmesser und geringerer Partikelgröße der stationären Phase verwendet werden konnten. Der Diodenarray-Detektor war außerdem mit einer kleineren Messzelle ausgestattet als der UV/Vis-Detektor der HPLC-Anlage. Durch die optimierten Bauteile ermöglicht im Allgemeinen eine UHPLC eine höhere Empfindlichkeit und Auflösung im Vergleich zu einer klassischen HPLC-Anlage.⁸³ Dies bestätigte sich bei der Übertragung der Methode von der HPLC- zur UHPLC-Anlage. So konnten bei Injektion derselben Masse an Analyten bei den meisten Antihypertensiva wesentlich höhere Signal-Rausch-Verhältnisse an der UHPLC-DAD-Anlage als an der HPLC-UV/Vis-Anlage erzielt werden.

Die Ausstattung der UHPLC mit einem Diodenarray-Detektor bot gegenüber der HPLC-UV/Vis-Anlage den Vorteil, dass neben den Retentionszeiten die aufgenommenen UV/Vis-Spektren der Peaks zur Identifizierung der Analyten herangezogen werden konnten. Dies war insbesondere bei der Auswertung der Chromatogramme aufgearbeiteter Humanserumproben hilfreich. Des Weiteren konnten mit Hilfe der aufgenommenen UV/Vis-Spektren die Detektionswellenlängen an die unter den verwendeten chromatografischen Bedingungen gemessenen UV/Vis-Maxima angepasst werden. Für die Calciumkanalblocker ergab sich auf diese Weise eine weitere Detektionswellenlänge, welche in der ausgewählten Literatur nicht explizit aufgeführt wurde.

Durch die höhere Empfindlichkeit der UHPLC-DAD-Anlage zeigten sich bereits bei Injektion frisch hergestellter Pufferlösung aus Reinstwasser Matrixpeaks, die bei der Methodenentwicklung mit den Peaks der Analyten überlagerten. Durch eine weitere Aufreinigung des Reinstwassers mit Hilfe von Sep-pak Vac RC C18-Kartuschen konnte dieses Problem weitestgehend gelöst werden, auch wenn dadurch ein höherer Arbeitsaufwand erforderlich war.

Obwohl durch die Übertragung der Methode auf die UHPLC-DAD-Anlage eine höhere Empfindlichkeit als mit der HPLC-UV/Vis-Anlage erzielt werden konnte, zeigte die Abschätzung der Bestimmungsgrenzen anhand der Signal-Rausch-Verhältnisse im Vergleich zu den bei NPs im SS im Talspiegel zu erwartenden Wirkstoffkonzentrationen, dass die mit der entwickelten UHPLC-DAD-Methode erreichte Empfindlichkeit bei den meisten Analyten jedoch nicht ausreicht, um sie in den entsprechenden Konzentrationen aus wässriger Lösung zu quantifizieren. Durch die Verdopplung des Injektionsvolumens auf das maximale Volumen von 20 µl konnten die Bestimmungsgrenzen an der UHPLC-DAD-Anlage zwar bei den meisten Analyten weiter zu geringeren Konzentrationen verschoben werden, jedoch gelang es nicht, die Empfindlichkeit so weit zu erhöhen, dass im Serum erwartete Talspiegelkonzentrationen im SS im Wässrigen quantifiziert werden konnten. Die Methodenentwicklung wurde an dieser Stelle jedoch nicht abgebrochen, da im Rahmen der Vorbereitung von Serumproben neben einer Aufreinigung auch eine Anreicherung der Analyten möglich ist.¹⁷⁶

5.3.4. Methodenentwicklung zur Probenaufbereitung

Im Allgemeinen wird im Bereich des TDM empfohlen, vor der chromatografischen Analyse eine Probenaufbereitung durchzuführen.¹⁷⁶ Dadurch sollen die Analyten aus der Matrix extrahiert werden, sodass die Wahrscheinlichkeit für Interferenzen reduziert wird. Außerdem gilt es den Proteingehalt der Probenlösung zu reduzieren, um eine Proteinpräzipitation durch organische Lösungsmittel in der HPLC- oder UHPLC-Anlage zu verhindern. Damit sollen letztendlich Funktionsausfälle sowie eine verkürzte Lebensdauer der empfindlichen HPLC- bzw. UHPLC-Anlagen und -Säulen vermieden werden. Einen weiteren Vorteil der Extraktion der Analyten aus der Probenmatrix stellt die mögliche Anreicherung dar.¹⁷⁶ Insbesondere dieser Aspekt sollte bei der Entwicklung einer Methode zur Quantifizierung der Antihypertensiva aus Humanserum genutzt werden.

Zunächst wurden anhand der Ergebnisse der Literaturrecherche Versuche nach dem Prinzip der LLE durchgeführt. Nachteilig an diesem Vorgehen war, dass die Serumproben nach drei verschiedenen Methoden aufbereitet werden mussten, um alle Analyten zu extrahieren. Dies lässt sich mit den unterschiedlichen pKa-Werten der Analyten erklären. In wässriger Lösung liegen Moleküle je nach pKa-Wert geladen oder ungeladen vor und müssen zur Extraktion mit einem organischen Lösungsmittel ggf. zunächst in eine ungeladene Form überführt werden. Dies kann durch Zugabe von Säure, Base oder entsprechenden Pufferlösungen erfolgen. In ungeladener und damit lipophiler Form können die Analyten nach dem Prinzip „Ähnliches löst sich in Ähnlichem“ in ein organisches Lösungsmittel extrahiert werden.¹⁷⁶ Neben dem hohen Zeit- und Arbeitsaufwand, der sich durch die drei verschiedenen Methoden ergab, ist als weiterer Nachteil aus Patientensicht zu nennen, dass ein relativ hohes Volumen an Serumprobe erforderlich war. Darüber hinaus gelang es nicht, klare, chromatografisch analysierbare Extrakte auf diese Weise herzustellen.

Mit dem Ziel, ein geringeres Serumvolumen zu benötigen und die Aufbereitung zu vereinfachen, wurde der Ansatz der LLE verworfen und das Prinzip der SPE zur Methodenentwicklung getestet. Positiv fiel während der Methodenentwicklung auf, dass chromatografisch analysierbare Extrakte durch SPE gewonnen werden konnten, auch wenn Eluate eingengt und durch Wiederaufnahme in geringerem Volumen mobiler Phase angereichert wurden. Unter der Verwendung von OASIS MCX-Kartuschen, welche in unserem Labor zur Verfügung standen, zeigte sich nach den ersten Versuchen, dass die initial als interner Standard für Amlodipin gewählte Substanz Nimodipin für diesen Zweck ungeeignet ist. Im Gegensatz zu Amlodipin wurde Nimodipin, das kein protonierbares Amin in der Seitenkette besitzt, bei der Extraktion in die erste Fraktion eluiert. Eine pragmatische Lösung des Problems wäre prinzipiell die Zusammenführung der Fraktionen gewesen. Dieser Ansatz kam jedoch nicht infrage, da das Chromatogramm der Fraktion 2 zur selben Retentionszeit wie Hydrochlorothiazid in der Fraktion 1 einen großen Matrixpeak zeigte. Nimodipin musste daher schließlich ausgetauscht werden. Mit Amlodipindiethylester wurde daraufhin eine Substanz als interner Standard gefunden, welche sich bei der Probenaufbereitung vergleichbar zu Amlodipin verhielt. Zudem war es unter der Verwendung des neuen internen Standards möglich, die Laufzeit des Chromatogramms um acht Minuten zu verkürzen.

Die Verwendung von OASIS MCX-Kartuschen hatte den Nachteil, dass diese zunächst in zwei Schritten vorbereitet, und nach dem Auftragen und Waschen der Probe in zwei Schritten eluiert werden mussten. Um den Arbeitsaufwand zu verringern wurden OASIS PRiME HLB-Kartuschen getestet, welche weder präkonditioniert und äquilibriert, noch mehrfach eluiert werden müssen.¹⁷⁷ Die erzielten Chromatogramme zeigten jedoch starke Überlagerungen der Analyten mit Matrixpeaks. Insbesondere der Peak von Hydrochlorothiazid war betroffen. Dieser Nachteil überwog den Vorteilen der verringerten Arbeitsschritte, wodurch die Methodenentwicklung mit diesen Kartuschen nicht weiterverfolgt wurde.

Ausgehend von den bisher erzielten Ergebnissen wurden OASIS PRiME MCX-Kartuschen getestet, welche ebenfalls weder präkonditioniert noch äquilibriert werden müssen. Mithilfe dieser SPE-Kartuschen gelang es, alle Analyten sowie die internen Standards aus lediglich einem Milliliter Humanserum in ausreichender Selektivität zu extrahieren. Allerdings war es erforderlich, die Kartuschen mehrfach mit verschiedenen Lösungen zu waschen und zu eluieren, um ausreichend interferenzfreie Chromatogramme zu erzielen. Dadurch erhöhten sich der zeitliche Aufwand sowie die Gefahr von Pipettierfehlern. Da sich die Analyten in drei Fraktionen wiederfanden, ergab sich außerdem der Nachteil, dass pro Serumprobe drei Chromatogramme aufgenommen werden mussten. Durch erwartbare Interferenzen verbot sich jedoch auch in diesem Fall die Zusammenführung der Fraktionen.

Wie durch die aufwendige Probenextraktion zu erwarten war, waren die Bestimmungsgrenzen der Analyten nach Extraktion aus Serum ohne Anreicherung höher als bei den Analyten aus wässriger Lösung.

Um die Bestimmungsgrenzen zu niedrigeren Konzentrationen zu verschieben, wurden die erhaltenen Trockenextrakte in einem geringeren Volumen mobile Phase aufgenommen. Die wiederholte Durchführung der Analyse zeigte jedoch, dass die Anreicherung nicht reproduzierbar möglich war. Als Ursache wird der große Unterschied zwischen den Volumina des Extrakts (2 ml) und der mobilen Phase (200 µl) gesehen. Mit dem geringen Volumen der mobilen Phase war es sehr diffizil, den Trockenextrakt von der Gefäßwand quantitativ aufzunehmen, die vor dem Einengen durch den Extrakt benetzt wurde.

5.3.5. Konsequenzen aus den Ergebnissen

Die Ergebnisse der Methodenentwicklung bis zu diesem Punkt zeigten, dass Amlodipin, Bisoprolol, Metoprolol, Hydrochlorothiazid, Ramipril sowie Ramiprilat trotz ihrer heterogenen physikochemischen Eigenschaften innerhalb eines Laufs per HPLC-UV/Vis bzw. UHPLC-DAD getrennt und analysiert werden können. Mit Hilfe von Oasis PRiME MCX-Kartuschen konnten außerdem alle Analyten sowie die internen Standards mit lediglich einer Methode aus einem Milliliter Humanserum in ausreichender Selektivität extrahiert werden.

Mit den entwickelten Vorgehensweisen war es jedoch nicht möglich, die Analyten in den erwarteten Konzentrationen zu quantifizieren. Da die Methoden demnach nicht geeignet sind, im Rahmen eines TDM angewandt zu werden, wurde auf eine vollständige Methodenvalidierung verzichtet.

Die entwickelten Methoden können jedoch als Ausgangspunkt für die Entwicklung einer flüssig-chromatografischen Quantifizierungsmethode genutzt werden, bei der ein empfindlicherer Detektor zum Einsatz kommt.

6. Weiterentwicklung der Methodik zur Festlegung dosisbezogener Referenzbereiche

6.1. Material und Methoden

6.1.1. Literaturrecherche

In den Literaturdatenbanken PubMed und Embase wurde anhand der MeSH Terms bzw. Keywords „pharmacokinetics“, „amlodipine“, „bisoprolol“, „hydrochlorothiazide“, „metoprolol“, „ramipril“ und „ramiprilat“ nach Primär- und Sekundärliteratur zur Pharmakokinetik von Amlodipin, Bisoprolol, Hydrochlorothiazid, Metoprolol und Ramipril sowie Ramiprilat gesucht. Alle Literaturstellen, die frei über die Universitätsbibliothek Regensburg als Volltext verfügbar waren, wurden berücksichtigt. Die Quellenangaben dieser Publikationen wurden nach weiteren Literaturstellen zur Pharmakokinetik dieser Wirkstoffe durchsucht.

6.1.2. Erhebung allgemeiner Informationen zu den Arzneistoffen

Mit Hilfe der gefundenen Primär- und Sekundärliteratur sowie anhand von Fachinformationen und Monografien des europäischen Arzneibuchs wurde recherchiert, ob die Arzneistoffe in Form bestimmter Salze oder direkt als Säure oder Base bzw. als Racemat oder Eutomer peroral verabreicht werden und auf welche Form sich die übliche Dosierungsangabe bezieht. Die Literatur zu den Wirkstoffen wurde gezielt nach Hinweisen zu objektiv feststellbaren Patienteneigenschaften und nach verfügbaren oralen Darreichungsformen der Arzneistoffe durchsucht, welche einen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik der einzelnen Wirkstoffe haben. Des Weiteren wurde recherchiert, ob und unter welchen Umständen im Zusammenhang mit den Wirkstoffen eine lineare Pharmakokinetik beobachtet wurde und ob zusätzliche Besonderheiten bezüglich der Pharmakokinetik bestehen.

6.1.3. Ein- und Ausschlusskriterien für Primärliteratur als Quelle für Pharmakokinetikdaten

Als Quelle für Pharmakokinetikdaten diente die gefundene Primärliteratur. Ausgeschlossen wurden Daten aus populations-pharmakokinetischen Untersuchungen sowie Pharmakokinetikdaten zu Probanden unter 18 Jahren, zu Patienten mit sehr schwerer Leber- oder dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, zu Patienten unter intensivmedizinischer Behandlung und zu Probanden, bei denen die Antihypertensiva nicht peroral appliziert wurden.

6.1.4. Auswahl der Literaturstellen zur Berechnung der DRR nach Haen et al., Hiemke et al. und Haen

Zur Berechnung der DRR nach den bisher publizierten Methoden wurden lediglich Pharmakokinetikdaten zu NPs herangezogen. Entsprechend kamen als Quellen ausschließlich Primärliteraturstellen zu Studien infrage, in denen die eingeschlossenen Probanden keine der Eigenschaften aufwiesen, die einen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik des untersuchten Wirkstoffs gehabt hätten. Des Weiteren wurden nur Publikationen berücksichtigt, in denen Werte für AUC oder CL/F mit SD im SS nach peroraler Gabe einer schnellfreisetzenden Darreichungsform angegeben wurden. Zur Festlegung nach Hiemke et al. sowie nach Haen war die Angabe

der $t_{1/2}$ im SS eine weitere Bedingung. Unter den infrage kommenden Literaturstellen wurde pro Wirkstoff diejenige ausgewählt, in der die meisten Probanden mit kardiovaskulärer Erkrankung untersucht wurden. Lag keine entsprechende Literaturstelle vor, wurde diese mit den meisten gesunden Probanden ausgewählt. Für die Kalkulation von DRR für Arzneiformen mit verzögerter Wirkstofffreisetzung nach Hiemke et al. und Haen war zudem die Verwendung der entsprechenden Darreichungsform in der Untersuchung eine Voraussetzung. Zur Berechnung nach Haen wurde lediglich t_{max} im SS aus diesen Publikationen zitiert.

6.1.5. Erfassung der Pharmakokinetikdaten

Mit Microsoft Office 365 Access (Microsoft Corporation) wurde eine Datenbank zur Erfassung der in Tabelle 13 angegebenen Daten aus der Primärliteratur erstellt. Die Erfassung der Pharmakokinetikdaten erfolgte in den in Tabelle 13 angegebenen Einheiten. Gegebenenfalls wurden die Angaben vor der Erfassung in die erforderliche Einheit umgerechnet. Prinzipiell wurde für jede untersuchte Probandengruppe pro Wirkstoff, Dosis, τ und Darreichungsform ein Datensatz angelegt, auch wenn nur einzelne Pharmakokinetikdaten in der Literatur angegeben wurden. Bei der Datenerfassung wurden darüber hinaus folgende Vorgaben beachtet:

Wurden bei Probanden nach einmaliger Gabe und im SS bei derselben Dosierung Pharmakokinetikdaten erhoben, wurden lediglich die Daten im SS berücksichtigt. Erfolgte die Datenerhebung nach Monotherapie und im Vergleich nach Kombinationstherapie, wurden lediglich die Daten nach Monotherapie erfasst. Bei Bioäquivalenzttests wurden ausschließlich die Pharmakokinetikdaten des Originalpräparats berücksichtigt.

Erfolgte eine enantioselektive Quantifizierung der Wirkstoffe nach Verabreichung eines Racemats, wurden die Pharmakokinetikdaten des Eutomers und nur die Hälfte der angegebenen Dosis berücksichtigt.

Wurde das Alter der Probanden als Altersspanne angegeben, wurde der Mittelwert dieser Spanne als durchschnittliches Alter erfasst.

Angegebene eGFR-Werte wurden als entsprechende ICD-10 Diagnose einer chronischen Nierenkrankheit (CKD) (ICD-10 N18-Diagnose) aufgenommen.¹⁷⁸

Die Erhebung der Dosis erfolgte wie publiziert. Es wurde davon ausgegangen, dass sich Dosierungen einer Darreichungsform immer auf dieselbe Form des Wirkstoffs, z.B. ein bestimmtes Salz des Racemats, beziehen.

Wurde das 95%-KI eines Parameters angegeben oder keine SD, wurde lediglich der Mittelwert erhoben.

Angaben zur AUC nach peroraler Gabe wurden nur erfasst, wenn die Zeitspanne, über welche die AUC berechnet wurde, nach einmaliger Gabe mindestens dem vierfachen der $t_{1/2}$ entsprach oder dem τ im SS. Wurde im SS bei mehrfacher Gabe derselben Dosis die AUC über ein Mehrfaches des τ bestimmt, wurde die AUC durch diesen Faktor dividiert, um die AUC nach einmaliger Gabe im SS erheben zu können.

Wurde statt der AUC nach peroraler Gabe die CL/F mit SD angegeben, wurden AUC+SD sowie AUC-SD anhand folgender Formel berechnet.⁷³

$$\text{Formel 13: } AUC = \frac{D \cdot F}{CL}$$

Die Dosis D ging in der Einheit ng in die Berechnung ein. Der Mittelwert aus AUC+SD und AUC-SD wurde als Mittelwert der AUC erfasst.

Die $C_{SS,min}$ wurde nur erhoben, wenn der Zeitpunkt der Blutabnahme dem τ entsprach.

Tabelle 13: Erfasste Informationen aus der eingeschlossenen Primärliteratur

Allgemeine Informationen
Quelle
Notizen zu Besonderheiten der Studie, der Probanden (z.B. NPs) oder der Datenerhebung
Anzahl der untersuchten Probanden in der Studie bzw. im Studienarm (nPat)
Geschlecht der Probanden
Durchschnittliches Alter der Probanden [Jahre]
Altersgruppe (Auswahl: 18 - < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre oder irrelevant)
Wirkstoff (Auswahl: Amlodipin, Bisoprolol, Hydrochlorothiazid, Metoprolol, Ramipril oder Ramiprilat)
Dosis [mg]
Arzneiform (Auswahl; schnell freisetzend (IR), verzögert freisetzend (SR), verzögert freisetzend mit Kinetik 0. Ordnung (CR/ZOK) oder orales osmotisches System (Oros))
τ [h]
Behandlungsdauer
Nierenfunktion als eGFR nach ICD-10 N18-Diagnose (Auswahl: ICD-10 N18.1 (≥ 90 ml/min) (CKD1), ICD-10 N18.1/2 (60 ≤ x < 90 ml/min) (CKD1-2), ICD-10 N18.2 (60 ≤ x < 90 ml/min) (CKD2), ICD-10 N18.2/3 (30 ≤ x < 90 ml/min) (CKD2-3), ICD-10 N18.3 (30 ≤ x < 60 ml/min) (CKD3), ICD-10 N18.3/4 (15 ≤ x < 60 ml/min) (CKD3-4), ICD-10 N18.4 (15 ≤ x < 30 ml/min) (CKD4), ICD-10 N18.4/5 (0 ≤ x < 30 ml/min) (CKD4-5), ICD-10 N18.5 (< 15 ml/min) (CKD5), normale Nierenfunktion (NRF), keine Angabe (k.A.) oder irrelevant)
Metabolisierungstyp (Auswahl: extensive metabolizer (EM), immediate metabolizer (IM), poor metabolizer (PM), ultra rapid metabolizer (UM), k.A. oder irrelevant)
Lineare Pharmakokinetik (Auswahl: ja oder nein)
Pharmakokinetikdaten nach Einmalgabe
t_{max} nach einmaliger Gabe [h] sowie die SD
Zeitspanne der AUC [h] nach einmaliger Gabe
AUC [ng/ml · h] nach einmaliger Gabe sowie die SD
$t_{1/2}$ [h] nach einmaliger Gabe sowie die SD
Pharmakokinetikdaten im SS
t_{max} im SS ($t_{max,SS}$) [h] sowie die SD
$C_{SS,max}$ [ng/ml] sowie die SD
Zeitspanne der AUC [h] im SS
AUC während τ im SS (AUC_{SS}) [ng/ml · h] sowie die SD
$t_{1/2}$ im SS ($t_{1/2,SS}$) [h] sowie die SD
$C_{SS,min}$ [ng/ml] sowie die SD

6.1.6. Automatisierte Prozessierung der Daten

Anhand der erfassten Pharmakokinetikdaten wurden mit Microsoft Office 365 Access automatisch obere und untere Werte (X.h und X.l) durch Addition bzw. Subtraktion der SD vom Mittelwert der Pharmakokinetikparameter (X.m) für jeden Datensatz kalkuliert.

Fehlte die Angabe der SD, wurde X.m mit 0,8 und 1,2 multipliziert, um X.l und X.h zu erhalten. Die Annahme einer Schwankung um $\pm 20\%$ geht auf eine Empfehlung der amerikanischen Zulassungsbehörde „Food and Drug Administration“ zurück, welche eine maximale Abweichung von 20 % bei der Richtigkeit bei validierten analytischen Methoden erlaubt.¹⁷⁹

War X.l für t_{max} , $t_{max,SS}$, $t_{1/2}$ oder $t_{1/2,SS}$ negativ, wurde dieser Wert durch 0,083 Stunden ersetzt, was etwa 5 Minuten entspricht. Negative Werte für X.l von $C_{SS,max}$ oder $C_{SS,min}$ wurden durch 0 ng/ml ersetzt. Wenn X.l für AUC oder AUC_{SS} negativ war, wurde der Wert durch X.m multipliziert mit 0,1 ersetzt.

Des Weiteren wurden Werte für k_e ($k_{e,l}$, $k_{e,m}$, $k_{e,h}$) sowie k_e im SS ($k_{e,SS,l}$, $k_{e,SS,m}$, $k_{e,SS,h}$) unter Verwendung folgender Formel und der berechneten Werte (X.l, X.m, X.h) für $t_{1/2}$ und $t_{1/2,SS}$ automatisch berechnet.⁷³

$$\text{Formel 14: } k_e = \frac{\ln(2)}{t_{1/2}}$$

Werte der CL/F ($CL/F,l$, $CL/F,m$, $CL/F,h$) bzw. CL_{SS}/F ($CL_{SS}/F,l$, $CL_{SS}/F,m$, $CL_{SS}/F,h$) wurden unter Berücksichtigung der berechneten Werte (X.l, X.m, X.h) für AUC bzw. AUC_{SS} nach Formel 13 berechnet.

6.1.7. Exportieren der Daten und Gruppierung der Datensätze

Die erstellte Datenbank wurde als Tabelle in Microsoft Office 365 Excel (Microsoft Corporation) exportiert. Die Datensätze wurden nach Wirkstoff in einzelne Tabellenblätter aufgeteilt und anschließend, soweit nach Wirkstoff anwendbar, nach Darreichungsform, Dosis, τ und patientenindividuellen Faktoren, welche einen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik des untersuchten Wirkstoffs ausüben, sortiert und gruppiert. Den gebildeten Gruppen (PK-Gruppen) wurden eindeutige Bezeichnungen zugeordnet, bestehend aus Wirkstoffname, Dosis, Anzahl der täglichen Einnahmen und gegebenenfalls Darreichungsform und Einflussfaktor.

6.1.8. Berechnung von DRR nach Haen et al., Hiemke et al. sowie Haen

Für alle PK-Gruppen wurden in der Excel-Datei nach den drei bisher beschriebenen Methoden unter Verwendung der Pharmakokinetikdaten der ausgewählten Primärliteraturstellen DRR (DRR.l, DRR.m, DRR.h) berechnet. Die Dosis in den PK-Gruppen wurde von mg in ng umgerechnet. Die Ergebnisse in ng/ml wurden jeweils auf zwei Nachkommastellen gerundet.

6.1.9. Zusammenfassung der Pharmakokinetikdaten

Bei der Weiterentwicklung des DRR (DRR.R2019) sollten die Pharmakokinetikdaten aus allen eingeschlossenen Primärliteraturstellen berücksichtigt werden. Um dies zu ermöglichen, war eine Zusammenfassung der Daten erforderlich. Es wurde davon ausgegangen, dass für die Parameter t_{max} , AUC, k_e und CL/F nach einmaliger Gabe und im SS vergleichbare Werte erzielt werden. Basierend auf dieser Annahme wurden die gruppierten Datensätze durch Berechnung gewichteter Mittelwerte (\bar{x} : $\bar{x}t_{max.l}$, $\bar{x}t_{max.m}$, $\bar{x}t_{max.h}$, $\bar{x}AUC.l$, $\bar{x}AUC.m$, $\bar{x}AUC.h$, $\bar{x}k_e.l$, $\bar{x}k_e.m$, $\bar{x}k_e.h$, $\bar{x}CL/F.l$, $\bar{x}CL/F.m$ and $\bar{x}CL/F.h$) zusammengefasst. Als Gewichtungsfaktor diente jeweils nPat.

Die Kalkulation der gewichteten Mittelwerte der Parameter $C_{SS,max}$ und $C_{SS,min}$ ($\bar{x}C_{SS,max.l}$, $\bar{x}C_{SS,max.m}$ und $\bar{x}C_{SS,max.h}$ sowie $\bar{x}C_{SS,min.l}$, $\bar{x}C_{SS,min.m}$ und $\bar{x}C_{SS,min.h}$) erfolgte nach demselben Prinzip, wobei lediglich SS-Werte berücksichtigt wurden und die Ergebnisse auf zwei Nachkommastellen gerundet wurden.

Tabelle 14 veranschaulicht das Berechnungsprinzip anhand eines Beispiels.

Tabelle 14: Berechnung gewichteter Mittelwerte für $\bar{x}t_{max.l}$, $\bar{x}t_{max.m}$ und $\bar{x}t_{max.h}$ für eine PK-Gruppe

Allgemeine Informationen		Pharmakokinetikdaten nach Einmalgabe				Pharmakokinetikdaten im SS			
Quelle	nPat	t_{max}	SD	$t_{max}-SD$	$t_{max}+SD$	$t_{max,SS}$	SD	$t_{max,SS}-SD$	$t_{max,SS}+SD$
1	10	5,4	0	4,32	6,48				
2	12					7	2	5	9
3	18	8,1	2,1	6	10,2				
PK-Gruppe	Summe = 40	$\bar{x}t_{max.m}$		$\bar{x}t_{max.l}$	$\bar{x}t_{max.h}$				
$\bar{x}t_{max.l} = (10 \cdot 4,32 + 12 \cdot 5 + 18 \cdot 6) / 40 = 5,28$									
$\bar{x}t_{max.m} = (10 \cdot 5,4 + 12 \cdot 7 + 18 \cdot 8,1) / 40 = 7,10$									
$\bar{x}t_{max.h} = (10 \cdot 6,48 + 12 \cdot 9 + 18 \cdot 10,2) / 40 = 8,91$									

6.1.10. Ermittlung der Absorptionskonstante

Die Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung der Absorption eines Wirkstoffs (k_a) kann unter Berücksichtigung von t_{max} und k_e durch Iteration folgender Formel ermittelt werden.⁷³

$$\text{Formel 15: } t_{max} = \frac{\ln\left(\frac{k_e}{k_a}\right)}{k_e - k_a}, \text{ bzw. aufgelöst auf 0: } 0 = \frac{\ln\left(\frac{k_e}{k_a}\right)}{k_e - k_a} - t_{max}$$

Es wurde angenommen, dass $\bar{x}C_{SS,min.l}$, $\bar{x}C_{SS,min.m}$ und $\bar{x}C_{SS,min.h}$ sowie DRR.R2019.l, DRR.R2019.m und DRR.R2019.h in jeder PK-Gruppe Personen mit relativ schneller, moderater und langsamer Pharmakokinetik widerspiegeln.

Bei Personen mit beispielsweise vergleichsweise schneller Pharmakokinetik wird unter dieser Vorstellung t_{max} durch eine hohe Absorptionsgeschwindigkeit rasch erreicht und erfolgt die Ausscheidung mit ebenfalls hoher Eliminationsgeschwindigkeit, wodurch nur eine kleine AUC sowie eine geringe $C_{SS,min}$ resultiert. Entsprechend wurden $\bar{x}t_{max.l}$ und $\bar{x}k_e.l$ zur Ermittlung von $\bar{x}k_a.l$ berücksichtigt.

Die Absorptionskonstanten $\bar{x}k_{a,m}$ und $\bar{x}k_{a,h}$ wurden nach demselben Prinzip berechnet. Die Iteration erfolgte mit dem Solver-Modul von Microsoft Office 365 Excel, wobei k_a so lange verändert wurde, bis bei gegebenem t_{max} und k_e die Abweichung von 0 am geringsten war. Als Lösungsmethode wurde der Algorithmus GRG-Nichtlinear gewählt.

6.1.11. Berücksichtigung einer linearen Pharmakokinetik

Ergab die Recherche zu allgemeinen Informationen zu den Arzneistoffen, dass unter bestimmten Umständen eine lineare Pharmakokinetik beobachtet wurde, erfolgten für die entsprechenden PK-Gruppen jeweils lineare Regressionen zwischen der Dosis und $\bar{x}AUC.l$, $\bar{x}AUC.m$ sowie $\bar{x}AUC.h$, wobei die Regressionsgeraden durch den Ursprung gezwungen wurden. Mithilfe der resultierenden Geradengleichungen wurden durch Multiplikation mit der Dosis korrigierte Werte für $\bar{x}AUC.l$, $\bar{x}AUC.m$ sowie $\bar{x}AUC.h$, und daraus mit Formel 13 korrigierte Werte für $\bar{x}CL/F.l$, $\bar{x}CL/F.m$ und $\bar{x}CL/F.h$ kalkuliert.

6.1.12. Umgang mit fehlenden gewichteten Mittelwerten

Konnten in PK-Gruppen durch Mangel an Pharmakokinetikdaten aus Primärliteratur $\bar{x}t_{max.l}$, $\bar{x}t_{max.m}$, $\bar{x}t_{max.h}$, $\bar{x}k_{e.l}$, $\bar{x}k_{e.m}$ oder $\bar{x}k_{e.h}$ nicht berechnet werden und bestand eine lineare Pharmakokinetik, wurden die entsprechenden Werte von einer vergleichbaren PK-Gruppe mit der nächstkleineren oder nächstgrößeren Wirkstoffdosis übernommen und anschließend $\bar{x}k_{a.l}$, $\bar{x}k_{a.m}$ und $\bar{x}k_{a.h}$ iteriert. Handelte es sich um eine PK-Gruppe, bei der die Dosis mehrfach im τ von 24 Stunden gegeben wurde, erfolgte die Übernahme der entsprechenden Werte aus der PK-Gruppe mit einmal täglicher Gabe. Es wurde dabei angenommen, dass Absorption und Elimination in PK-Gruppen mit linearer Pharmakokinetik, die sich lediglich in der Dosis des Wirkstoffs unterscheiden, mit vergleichbaren Geschwindigkeiten stattfinden.

Lag keine lineare Pharmakokinetik vor und konnten keine $\bar{x}CL/F.l$, $\bar{x}CL/F.m$ und $\bar{x}CL/F.h$ berechnet werden, wurden diese und gegebenenfalls weitere fehlende Angaben nicht durch Werte vergleichbarer PK-Gruppen ergänzt.

6.1.13. Weiterentwicklung der Berechnungsmethode zur Festlegung von dosisbezogenen Referenzbereichen

Der Wirkstoffkonzentrationsverlauf über die Zeit nach extravasaler Einmalgabe unter Annahme eines offenen Ein-Kompartiment-Modells und Kinetik 1. Ordnung für die Prozesse Absorption und Elimination lässt sich mit der im Folgenden dargestellten Bateman-Funktion berechnen.^{73,180}

$$\text{Formel 16: } C(t) = \frac{D \cdot F}{V} \cdot \left(\frac{k_a}{(k_a - k_e)} \right) \cdot (e^{-k_e t} - e^{-k_a t})$$

$C(t)$ steht dabei für die Wirkstoffkonzentration im Plasma zum Zeitpunkt t nach Applikation eines Arzneistoffs und V für das Verteilungsvolumen.

Für V gilt:⁷³

$$\text{Formel 17: } V = \frac{CL}{k_e}$$

Damit ergibt sich:

$$\text{Formel 18: } C(t) = \frac{D \cdot F \cdot k_e}{CL} \cdot \left(\frac{k_a}{(k_a - k_e)} \right) \cdot (e^{-k_e t} - e^{-k_a t})$$

Die prinzipielle Überlegung, wie ausgehend von Formel 18 die Gesamtkonzentration zu jedem Zeitpunkt ab Therapiebeginn, also auch im SS, bei einer regelmäßigen oder unregelmäßigen Dosierung berechnet werden kann, soll an einem fiktiven Beispiel gezeigt werden. Um das Beispiel möglichst einfach zu halten, sollen lediglich $\bar{x}CL/F.m$, $\bar{x}k_a.m$ und $\bar{x}k_e.m$ für die Berechnung herangezogen werden. Zur Berechnung des DRR.R2019.l und DRR.R2019.h werden die Berechnungen simultan mit $\bar{x}CL/F.l$, $\bar{x}k_a.l$ und $\bar{x}k_e.l$ bzw. $\bar{x}CL/F.h$, $\bar{x}k_a.h$ und $\bar{x}k_e.h$ durchgeführt.

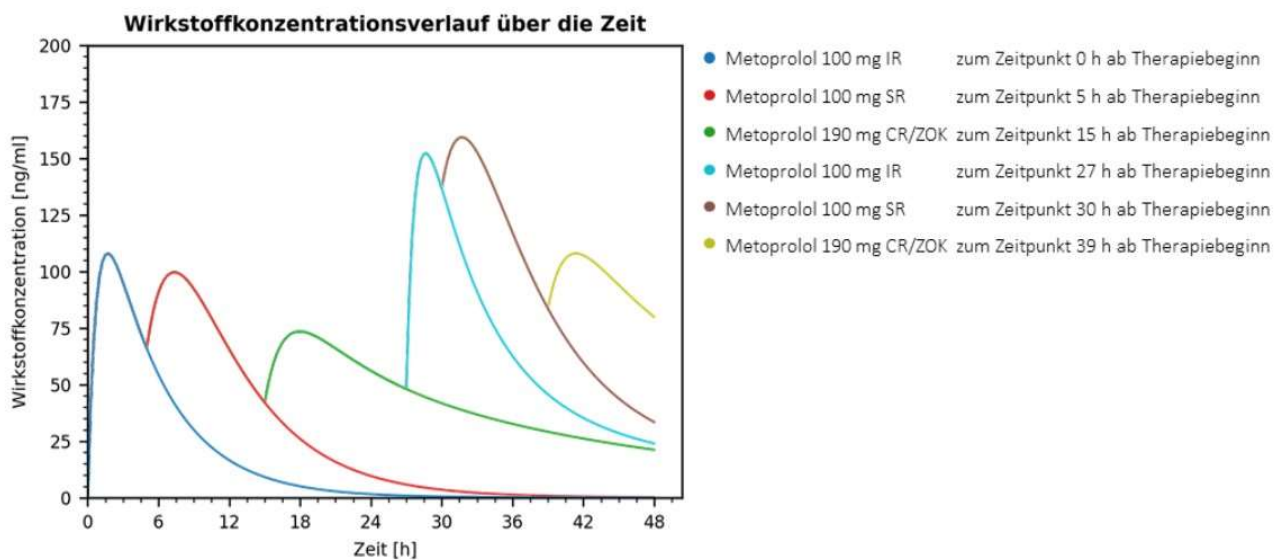
Für das Beispiel soll die Gesamtkonzentration Metoprolol zum Zeitpunkt 48 Stunden nach Therapiebeginn berechnet werden. Begonnen wird die Therapie mit 100 mg Metoprolol IR zum Zeitpunkt 0 Stunden. Es folgen weitere Einnahmen: 5 Stunden später 100 mg SR, wieder 10 Stunden später 190 mg CR/ZOK, wieder 12 Stunden später 100 mg IR, wieder 3 Stunden später 100 mg SR und wieder 9 Stunden später 190 mg CR/ZOK.

Für jede einzelne Gabe wird mit Formel 18 unter Berücksichtigung der entsprechenden Pharmakokinetikdaten die Wirkstoffkonzentration berechnet. Für t muss die relative Zeit zwischen Einnahme der entsprechenden Dosis und dem festgelegten Zeitpunkt nach Therapiebeginn (hier 48 h) eingesetzt werden. So wird $C(t)$ mit $t = 48 \text{ h} - 0 \text{ h} = 48 \text{ h}$ für die erste Gabe, $48 \text{ h} - 5 \text{ h} = 43 \text{ h}$ für die zweite Gabe, $48 \text{ h} - 15 \text{ h} = 33 \text{ h}$ für die dritte Gabe, $48 \text{ h} - 27 \text{ h} = 21 \text{ h}$ für die vierte Gabe und so weiter für jede Gabe berechnet.

Zum Zeitpunkt 48 h nach Therapiebeginn beträgt die Konzentration aus der ersten Gabe noch 0,01 ng/ml, aus der zweiten Gabe 0,16 ng/ml, aus der dritten Gabe 20,99 ng/ml, aus der vierten Gabe 2,78 ng/ml, aus der fünften Gabe 9,46 ng/ml und aus der sechsten Gabe 46,48 ng/ml. Die Gesamtkonzentration zum Zeitpunkt 48 h nach Therapiebeginn ist die Summe aus den Ergebnissen der sechs Berechnungen und damit 79,88 ng/ml. Dieses Ergebnis lässt sich in Abbildung 24 ablesen.

Abbildung 24 zeigt den Gesamtwirkstoffkonzentrationsverlauf berechnet zu jedem Zeitpunkt ab Therapiebeginn bis 48 h nach der ersten Einnahme. Zur Berechnung und Darstellung wurde das im nächsten Abschnitt beschriebenen Softwaretool verwendet.

Abbildung 24: Beispiel Berechnung des Wirkstoffkonzentrationsverlaufs über die Zeit bei einer unregelmäßigen Dosierung



6.1.14. Programmierung eines Softwaretools zur Berechnung des DRR.R2019

Mit der Entwicklungsumgebung Spyder in der Programmiersprache Python 3.7 wurde ein Softwaretool unter Verwendung der Erweiterungsmodule NumPy, Pandas und Matplotlib geschrieben, um den DRR.R2019 automatisiert und ohne Fehler bei der Übertragung der Pharmakokinetikdaten aus der erwähnten Excel-Datei berechnen und in Diagrammen darstellen zu können.¹⁸¹

6.1.15. Validierung des programmierten Softwaretools

Bleiben D , CL/F , k_e , k_a und τ bei jeder Gabe identisch, ist eine Umformung der Bateman-Funktion mittels Reihenentwicklung möglich. Mit der resultierenden mathematischen Formel 19 lässt sich im SS für jeden t_{SS} die $C_{SS}(t_{SS})$ nach extravasaler Gabe unter Annahme eines offenen Ein-Kompartiment-Modells und Kinetik 1. Ordnung für die Prozesse Absorption und Elimination berechnen.⁷³

$$\text{Formel 19: } C_{SS}(t_{SS}) = \frac{D \cdot F \cdot k_e}{CL} \cdot \left(\frac{k_a}{(k_a - k_e)} \right) \cdot \left(\left(\frac{e^{-k_e \cdot t_{SS}}}{1 - e^{-k_e \cdot \tau}} \right) - \left(\frac{e^{-k_a \cdot t_{SS}}}{1 - e^{-k_a \cdot \tau}} \right) \right)$$

Zur Kalkulation der $C_{SS,min}$ wird für $t_{SS} = \tau$ eingesetzt:

$$\text{Formel 20: } C_{SS,min} = \frac{D \cdot F \cdot k_e}{CL} \cdot \left(\frac{k_a}{(k_a - k_e)} \right) \cdot \left(\frac{e^{-k_e \tau}}{1 - e^{-k_e \tau}} - \frac{e^{-k_a \tau}}{1 - e^{-k_a \tau}} \right)$$

Unter Verwendung von Formel 20 wurden für alle PK-Gruppen mit vollständigen, oder zumindest ergänzten Angaben zu D , $\bar{x}CL/F$, $\bar{x}k_a$, $\bar{x}k_e$ und τ $DRR.R2019.C_{SS,min}$ berechnet und auf zwei Nachkommastellen gerundet. Diese $DRR.R2019.C_{SS,min.l}$, $DRR.R2019.C_{SS,min.m}$ und $DRR.R2019.C_{SS,min.h}$ wurden als wahre $DRR.R2019$ angenommen.

Für dieselben PK-Gruppen wurden mit Hilfe des programmierten Softwaretools Wirkstoffkonzentrationsverläufe über die Zeit unter Annahme einer regelmäßigen Wiederholung derselben Dosierung über einen fiktiven Behandlungszeitraum von 30 Tagen berechnet, sodass SS sicher erreicht wurde. Die Kalkulation des $DRR.R2019$ erfolgte auf jede viertelte Stunde. Mit der Software kalkulierte Konzentrationen $DRR.R2019.l$, $DRR.R2019.m$ und $DRR.R2019.h$ zum Zeitpunkt der Talspiegelkonzentration nach 29 Tagen ($t = 696$ h) wurden auf zwei Nachkommastellen gerundet und mit den als wahr angenommenen $DRR.R2019.l$, $DRR.R2019.m$ und $DRR.R2019.h$ verglichen.

Das programmierte Softwaretool sollte als validiert angenommen werden, wenn die Resultate der Kalkulation um maximal 1,00 ng/ml von den als wahr angenommenen Werten, die mit Formel 20 berechnet wurden, abweichen.

6.1.16. Berechnung von $DRR.R2019$ bezogen auf Spitzenspiegel im pharmakokinetischen Gleichgewicht

Die unter 6.1.15 für alle PK-Gruppen mit dem Softwaretool kalkulierten $DRR.R2019$ wurden zur Ermittlung der DRR , bezogen auf Spitzenspiegel im SS ($DRR.C_{SS,max}$) herangezogen. Aus den für alle PK-Gruppen berechneten $DRR.R2019.l$, $DRR.R2019.m$ und $DRR.R2019.h$ wurden jeweils die Maxima bestimmt, auf zwei Nachkommastellen gerundet und als $DRR.R2019.C_{SS,max.l}$, $DRR.R2019.C_{SS,max.m}$ und $DRR.R2019.C_{SS,max.h}$ angenommen.

6.1.17. Validierung der dosisbezogenen Referenzbereiche

Üblicherweise wird für ein TDM empfohlen, die Blutabnahme zum Zeitpunkt der $C_{SS,min}$ durchzuführen und die gemessene Konzentration in Relation zum DRR zu interpretieren. Der DRR soll dabei die erwartete Spanne der Wirkstoffkonzentration bei NPs abbilden, die sich bei Gabe desselben Wirkstoffes, in derselben Dosis und unter demselben Dosierschema im SS aufbaut.^{58,72} Der berechnete DRR sollte demnach die bei NPs ermittelten $\bar{x}C_{SS,min.l}$, $\bar{x}C_{SS,min.m}$ und $\bar{x}C_{SS,min.h}$ möglichst genau wiedergeben. Zur Bestimmung, welche der vier vorgeschlagenen Methoden zur Festlegung von DRR in diesem Sinne am besten geeignet ist, wurden jeweils Richtigkeit und Präzision mit der Methode der „Predictive Performance“ nach Sheiner und Beal bestimmt.

Darüber hinaus wurde überprüft, ob zwischen den Methoden bezüglich Richtigkeit und Präzision ein statistisch signifikanter Unterschied besteht.¹⁸²

$\bar{x}_{C_{SS,min}.l}$, $\bar{x}_{C_{SS,min}.m}$ und $\bar{x}_{C_{SS,min}.h}$ von PK-Gruppen mit NPs wurden als wahre Werte angenommen und die entsprechenden DRR.l, DRR.m und DRR.h nach den vier vorgeschlagenen Methoden jeweils als Prädiktoren.

Die Vorgehensweise zur Bestimmung des systematischen Fehlers bzw. des Bias, als Maß für die Richtigkeit, sowie der Präzision durch die Methode der „Predictive Performance“ nach Sheiner und Beal soll an einem Beispiel illustriert werden. Es wird angenommen, dass bei fünf PK-Gruppen zu NPs $\bar{x}_{C_{SS,min}}$ sowie DRR nach zwei Methoden vorlagen. Die Richtigkeit und Präzision bei der Abbildung des wahren Wertes $\bar{x}_{C_{SS,min}.m}$ durch die berechneten DRR. $C_{SS,min}.m$ soll bestimmt werden. Tabelle 15a zeigt die fiktiven Werte für das Beispiel. Vorhersagefehler (pe) werden durch Subtraktion des $\bar{x}_{C_{SS,min}.m}$ von jedem Prädiktor berechnet und anschließend zum spe quadriert. Der Mittelwert des pe entspricht dem Bias, der Mittelwert des spe der Präzision einer Methode. Für das Beispiel ergeben sich die Daten in Tabelle 15b.

Tabelle 15a-b: Beispiel zur Bestimmung der „Predictive Performance“

a) Beispieldaten zur Bestimmung von Richtigkeit und Präzision bei der Abbildung der wahren Werte $\bar{x}_{C_{SS,min}.m}$ durch berechnete DRR. $C_{SS,min}.m$

PK-Gruppe	$\bar{x}_{C_{SS,min}.m}$ [ng/ml]	DRR. $C_{SS,min}.m$ [ng/ml] nach	
		Methode A	Methode B
Wirkstoff 1 mg NPs	9,28	44,33	8,79
Wirkstoff 2 mg NPs	20,04	88,67	17,58
Wirkstoff 4 mg NPs	36,84	177,33	35,16
Wirkstoff 6 mg NPs	91,71	266,00	52,74
Wirkstoff 8 mg NPs	74,33	354,67	70,32

b) berechnete Vorhersagefehler (pe) und quadrierte Vorhersagefehler (spe)

PK-Gruppe	Methode A		Methode B	
	pe	spe	pe	spe
Wirkstoff 1 mg NPs	35,05	1228,50	-0,49	0,24
Wirkstoff 2 mg NPs	68,63	4710,08	-2,46	6,05
Wirkstoff 4 mg NPs	140,49	19737,44	-1,68	2,82
Wirkstoff 6 mg NPs	174,29	30377,00	-38,97	1518,66
Wirkstoff 8 mg NPs	280,34	78590,52	-4,01	16,08
Mittelwert	139,76	26928,71	-9,52	308,77

Da die Beträge der Mittelwerte von Methode B kleiner als die von Methode A sind, weist Methode B bei der Abbildung des $\bar{x}_{C_{SS,min}.m}$ einen geringeren Bias sowie eine höhere Präzision im Vergleich zu Methode A auf. Die Prädiktoren der Methode A sind dabei durchschnittlich um 139,76 ng/ml höher und die der Methode B um durchschnittlich 9,52 ng/ml geringer als der jeweils angenommene wahre Wert $\bar{x}_{C_{SS,min}.m}$.

Um zu bestimmen, ob zwischen den Methoden in Bezug auf Bias und Präzision ein statistisch signifikanter Unterschied besteht, wird die relative „Predictive Performance“ ermittelt. Als relativer pe bzw. relativer spe wird jeweils die Differenz zwischen den pe bzw. den spe der Methoden berechnet. Anhand der anschließend

kalkulierten Mittelwerte und SD der relativen pe und relativen spe wird das 95%-KI nach folgender Formel berechnet.¹⁸³

$$\text{Formel 21: } 95\% - \text{KI} = \left[\bar{X} - t_{(n-1) 0,975} \cdot \frac{SD}{\sqrt{n}} ; \bar{X} + t_{(n-1) 0,975} \cdot \frac{SD}{\sqrt{n}} \right]$$

\bar{X} steht für den berechneten Mittelwert, n für die Anzahl der Werte und $t_{(n-1) 0,975}$ für das 97,5 %-Quantil der t-Verteilung bei n-1 Freiheitsgraden. $t_{(n-1) 0,975}$ kann aus Tabellen entnommen werden.¹⁸³ Für das vorliegende Beispiel gilt n = 5 und $t_{(4) 0,975} = 2,776$.¹⁸⁴

Tabelle 16 zeigt die entsprechenden Daten für das Beispiel.

Tabelle 16: Bestimmung der relativen „Predictive Performance“

PK-Gruppe	pe nach		relativer pe	spe nach		relativer spe
	Methode A	Methode B		Methode A	Methode B	
Wirkstoff 1 mg NPs	35,05	-0,49	35,54	1228,50	0,24	1228,26
Wirkstoff 2 mg NPs	68,63	-2,46	71,09	4710,08	6,05	4704,03
Wirkstoff 4 mg NPs	140,49	-1,68	142,17	19737,44	2,82	19734,62
Wirkstoff 6 mg NPs	174,29	-38,97	213,26	30377,00	1518,66	28858,34
Wirkstoff 8 mg NPs	280,34	-4,01	284,35	78590,52	16,08	78574,44
\bar{X}			149,28			26619,94
SD			101,78			31131,71
95%-KI			22,92			-12028,98
			275,64			65268,86

Umfasst das 95%-KI den Wert „0“, besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Methoden.¹⁸² Für das Beispiel ergibt sich somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Methoden bezüglich des Bias. Bezogen auf die Präzision ist der Unterschied nicht statistisch signifikant.

Nach Sheiner und Beal ist die Methode zu bevorzugen, welche die höchste Präzision aufweist, unabhängig davon, ob statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Vorhersagemethoden bestehen.¹⁸² Da eine hohe Variabilität der Wirkstoffkonzentration erwartet wird, soll insbesondere die Methode zur Festlegung von DRR favorisiert werden, welche in Bezug auf $\bar{x}_{C_{SS, \min}.m}$ die beste „Predictive Performance“ zeigt. Die „Predictive Performance“ bezüglich $\bar{x}_{C_{SS, \min}.l}$ und $\bar{x}_{C_{SS, \min}.h}$ wird als zweitrangig bewertet.

Um zu ermitteln, mit welchen Fehlern bei der Vorhersage der $\bar{x}_{C_{SS, \max}}$ durch DRR.R2019.C_{SS,max} im Vergleich zur Vorhersage der $\bar{x}_{C_{SS, \min}}$ durch DRR.R2019.C_{SS,min} zu rechnen ist, wurden auch für diese Fälle die „Predictive Performance“ sowie die relative „Predictive Performance“ ermittelt. Davon sollte eine Empfehlung zum Zeitpunkt der Blutabnahme abgeleitet und diskutiert werden.

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit SigmaPlot for Windows Version 13.0 (Systat Software, Inc.).

6.2. Ergebnisse

6.2.1. Literaturrecherche

Die Anzahl der gefundenen Primär- und Sekundärliteratur zur Pharmakokinetik der einzelnen Wirkstoffe, sowie die Anzahl der zur Erhebung der Pharmakokinetikdaten herangezogenen Publikationen können Tabelle 17 entnommen werden.

Tabelle 17: Anzahl der gefundenen, sowie zur Erhebung der Pharmakokinetikdaten eingeschlossenen Literaturstellen

Wirkstoff	Gesamtanzahl der gefundenen Publikationen zur Pharmakokinetik	Anzahl der zur Erhebung der Pharmakokinetikdaten eingeschlossenen Literaturstellen
Amlodipin	104	71
Bisoprolol	68	25
Hydrochlorothiazid	125	80
Metoprolol	275	121
Ramipril, Ramiprilat	55	34

6.2.2. Allgemeine Informationen zu den Wirkstoffen

6.2.2.1. Amlodipin

Amlodipin wird in der Regel in Form seines Besilat-Salzes als Racemat eingesetzt, wobei sich die Angabe der Dosis auf die Masse der Base bezieht.^{185,186,143,173} Darreichungsformen mit verzögerter Freisetzung von Amlodipin sind nicht bekannt. Das Eutomer S-Amlodipin unterscheidet sich in seiner Pharmakokinetik nicht signifikant vom Racemat.¹⁸⁶ Es werden keine aktiven Metabolite gebildet.¹⁸⁷ Bei einer Studie an jungen, gesunden Freiwilligen zeigte Amlodipin eine lineare Pharmakokinetik.^{185,188} Gleichzeitige Nahrungsaufnahme, moderate Nieren- oder Leberinsuffizienz sowie das Vorliegen einer Angina Pectoris oder einer Hypertonie beeinflussen die Pharmakokinetik von Amlodipin nicht signifikant.^{189,190} Es liegen jedoch Daten vor, die zeigen, dass das Alter der Probanden einen Einfluss auf die Pharmakokinetik hat. Personen ab 65 Jahren zeigten in Studien eine längere $t_{1/2}$ und eine größere AUC.^{191,192} Die Gruppierung der Datensätze erfolgte daher nach der Dosis von Amlodipin, τ und dem Alter der Probanden. Lineare Regressionen zwischen Dosis und $\bar{x}AUC.l$, $\bar{x}AUC.m$ sowie $\bar{x}AUC.h$ wurden lediglich bei PK-Gruppen mit Probanden in der Altersgruppe 18 - < 65 Jahre durchgeführt.

6.2.2.2. Bisoprolol

Bei Bisoprolol bezieht sich die Dosisangabe üblicherweise auf das Hemifumaratsalz des Racemats.^{193,147,194} Arzneiformen mit verzögerter Wirkstofffreisetzung von Bisoprolol sind nicht bekannt. R- und S-Bisoprolol unterscheiden sich in ihrer Pharmakokinetik zwar statistisch signifikant, jedoch nur geringfügig und damit vermutlich nicht klinisch relevant. S-Bisoprolol ist das Eutomer.¹⁹⁵ Es werden keine aktiven Metabolite des Betablockers gebildet.¹⁹⁶ Bisoprolol zeigt eine lineare Pharmakokinetik, die weder durch Alter, Geschlecht, genetischen Polymorphismus des CYP2D6- oder CYP2C19-Enzyms, gleichzeitige Nahrungsaufnahme oder

Vorliegen einer Hypertonie oder Hyperthyreose signifikant beeinflusst wird.¹⁹⁶⁻¹⁹⁸ Des Weiteren zeichnet sich der Betablocker durch eine „balanced clearance“ aus, wodurch die Pharmakokinetik relativ unempfindlich gegenüber Einschränkungen der Leber- oder Nierenfunktion ist.¹⁹⁶ Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zeigen eine veränderte Pharmakokinetik.¹⁹⁹ Die erhobenen Datensätze wurden lediglich nach der Bisoprololdosis und τ gruppiert. Um die lineare Pharmakokinetik abzubilden, wurden lineare Regressionen zwischen Dosis und $\bar{x}AUC.l$, $\bar{x}AUC.m$ sowie $\bar{x}AUC.h$ aller PK-Gruppen durchgeführt.

6.2.2.3. Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird als solches eingesetzt, wodurch sich die Dosisangabe direkt auf die Masse des Wirkstoffs bezieht.¹⁵³ Strukturell weist das Diuretikum kein Stereozentrum auf, sodass folglich keine Stereoisomere existieren.^{200,201} Darreichungsformen mit verzögerter Freisetzung von Hydrochlorothiazid sind nicht bekannt. Das Diuretikum zeigte bei jungen, gesunden Probanden eine lineare Pharmakokinetik.²⁰² Die Elimination verläuft biphasisch, wobei der Wirkstoff zu über 95 % unverändert über die Niere ausgeschieden wird.^{202,203} Eine Einschränkung der Nierenfunktion beeinflusst die Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid.²⁰⁴ Eine verminderte Leberfunktion hingegen hat keinen Einfluss.²⁰⁵ Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme erhöht sich die gastrointestinale Absorption von 65 % auf 75 %. Patienten mit Herzinsuffizienz zeigten eine größere Variabilität der Absorption und der renalen Clearance sowie eine verlängerte $t_{1/2}$.²⁰³ Die Datensätze zur Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid wurden entsprechend nach Dosis, τ und Nierenfunktion der Probanden gruppiert. Lineare Regressionen zwischen Dosis und $\bar{x}AUC.l$, $\bar{x}AUC.m$ sowie $\bar{x}AUC.h$ wurden bei PK-Gruppen zu Probanden mit NRF durchgeführt. Zur Vereinfachung der Berechnung der DRR.R2019 wurde trotz der bekannten biphasischen Elimination ein offenes Ein-Kompartiment-Modell angenommen.

6.2.2.4. Metoprolol

Metoprolol wird peroral in verschiedenen Darreichungsformen angeboten, wobei zum Teil unterschiedliche Salze des Wirkstoffs eingesetzt werden. Bei IR- und SR-Formen, die nach Einmalgabe jedoch zu keiner 24-stündigen β -Blockade führen, wird das Tartratsalz verwendet.²⁰⁶ Bei der pharmakotechnologisch weiterentwickelten Darreichungsform Oros wird das Fumarat und bei der CR/ZOK-Form das Succinat eingesetzt.^{206,207} Meist erfolgte die Dosisangabe ohne konkrete Informationen zum eingesetzten Salz. In Literaturstellen zur Pharmakokinetik von Oros- oder CR/ZOK-Tabletten wurde die Dosis zudem häufig bezogen auf die äquivalente Dosis Metoprololtartrat angegeben.^{206,207} Metoprolol wird üblicherweise als Racemat eingesetzt.^{208,209} Die Enantiomere R- und S-Metoprolol unterscheiden sich in ihrer Pharmakokinetik statistisch signifikant, vermutlich durch die stereoselektive Metabolisierung.²¹⁰ In der schnellfreisetzenden Form zeigt Metoprolol durch einen sättigbaren First-pass-Metabolismus keine lineare Pharmakokinetik. Bei Oros- und CR/ZOK-Tabletten hingegen gibt es einen linearen Zusammenhang zwischen Dosis und AUC.²¹¹ Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Dosis und AUC bei SR-Formulierungen von Metoprololtartrat konnten keine Studien gefunden werden. Da im Vergleich zu Oros- und CR/ZOK-Präparaten mit retardierten

Metoprololtartrat-Darreichungsformen wesentlich höhere Spitzenspiegel bei gleicher Dosis erreicht werden, wurde davon ausgegangen, dass auch bei SR-Metoprololtartrat in höheren Dosen der First-pass-Metabolismus gehemmt wird und somit keine lineare Pharmakokinetik vorliegt.²¹²⁻²¹⁴ Der First-pass-Effekt bei konventionellen Darreichungsformen kann durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme vermindert werden, wodurch eine höhere Bioverfügbarkeit resultiert. Bei CR/ZOK- und Oros-Tabletten ist die Pharmakokinetik unabhängig vom Essen.^{215,216} Metoprolol wird intensiv in der Leber verstoffwechselt und die Metabolite anschließend renal ausgeschieden.²¹⁷ Einer der Metabolite weist etwa 1/10 der Wirksamkeit von Metoprolol auf, wird jedoch nur in geringem Umfang gebildet und ist daher nicht von klinischer Relevanz.²⁰⁶ Die Pharmakokinetik von Metoprolol wird neben der Darreichungsform insbesondere vom CYP2D6-Metabolisierungsstatus beeinflusst.^{218,219} Leber- und Nierenfunktion sowie Alter oder Geschlecht wirken sich nur geringfügig auf die Metoprolol-Pharmakokinetik aus.^{220,206,221,222} Bei Patienten mit und ohne Hypertonie ist die Pharmakokinetik von Metoprolol vergleichbar.²²³ Bei der Erfassung der Datensätze zur Pharmakokinetik von Metoprolol wurde die Dosis jeweils bezogen auf das Tartratsalz dokumentiert. Die generierten Datensätze wurden nach Dosis, Darreichungsform, τ und Metabolisierungstyp gruppiert, wobei Datensätze ohne konkrete Angaben zum Metabolisierungstyp sowie Daten zu Probanden mit EM- und IM-Status zusammengefasst wurden. Bei den Darreichungsformen CR/ZOK- und Oros-Tabletten wurden lineare Regressionen zwischen Dosis und $\bar{x}AUC.l$, $\bar{x}AUC.m$ sowie $\bar{x}AUC.h$ durchgeführt, außer die Probanden der PK-Gruppe waren PM oder UM.

6.2.2.5. Ramipril mit Ramiprilat

Ramipril bezeichnet ein Stereoisomer, bei dem alle Asymmetriezentren in S-Konfiguration vorliegen.²²⁴ Der Arzneistoff ist ein schwacher ACE-Hemmer und ein Prodrug, das peroral als solches verabreicht werden kann.^{225,164} Die angegebene Dosis bezieht sich auf die Masse des Wirkstoffs.¹⁶⁴ Arzneiformen mit verzögerter Freisetzung von Ramipril sind nicht bekannt. Nach Absorption von Ramipril kommt es schnell zur Hydrolyse und es entsteht die aktive Substanz Ramiprilat. Die darüber hinaus gebildeten Metabolite von Ramipril und Ramiprilat zeigen keine Aktivität.²²⁵ Es konnte keine Studie gefunden werden, die eine lineare Korrelation zwischen Dosis und AUC belegt. Bezüglich der Ausscheidung zeigt Ramiprilat eine biphasische Elimination, welche vermutlich durch die starke Bindung des Wirkstoffs an die ACE-Bindungsstelle zustandekommt.²²⁶ Die Pharmakokinetik von Ramipril und Ramiprilat wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme, das Geschlecht oder Gewicht der Probanden und das Vorliegen einer Hypertonie nicht beeinflusst.^{225,226} Der Einfluss durch das Alter konnte nicht abschließend geklärt werden.^{225,226} Patienten mit Leberinsuffizienz hatten zwar höhere Spiegel der Muttersubstanz, jedoch entsprachen die Konzentrationen von Ramiprilat den von gesunden Probanden.^{225,226} Eine eingeschränkte Nierenfunktion hingegen wirkt sich signifikant auf die Pharmakokinetik von Ramipril und Ramiprilat aus.²²⁵ Die Pharmakokinetikdatensätze zu Ramipril bzw. Ramiprilat wurden nach Dosis, τ und Nierenfunktion der Probanden in PK-Gruppen eingeteilt. Zur Vereinfachung der Berechnung der DRR.R2019 wurde auch für Ramiprilat ein offenes Ein-Kompartiment-Modell angenommen.

6.2.3. Referenzquellen zur Berechnung der DRR nach Haen et al., Hiemke et al. sowie Haen

Zur Berechnung der DRR nach Haen et al., Hiemke et al. sowie Haen wurde für Amlodipin die Publikation von Leenen et al. herangezogen. In der Studie wurden 28 hypertensive, sonst gesunde Männer und Frauen im Alter von 22 – 50 Jahren über acht Wochen mit 5 mg Amlodipin-Tabletten einmal täglich behandelt.²²⁷

Anhand der Daten von Dixon et al. zur Pharmakokinetik von Bisoprolol bei sechs männlichen und weiblichen Probanden (32 – 71 Jahre) mit leichter bis moderater Hypertonie, die mindestens über zwei Wochen mit 10 mg Bisoprololhemifumarat einmal täglich behandelt wurden, wurden die DRR dieses Wirkstoffs kalkuliert.¹⁴⁸

Die Berechnung der DRR von Hydrochlorothiazid erfolgte mit den Pharmakokinetikdaten von Giudicelli et al. In der Studie wurden zehn männliche und weibliche Probanden im Alter von 24 – 62 Jahren mit moderater Hypertonie und ohne renaler Insuffizienz 45 Tage mit 25 mg Hydrochlorothiazid einmal täglich behandelt.²²⁸

Für die Kalkulation der DRR von Metoprolol wurden die Daten von Gengo et al. verwendet.²²⁹ In der Studie wurden 17 hypertensive Männer (30 – 60 Jahre) über 14 Tage einmal täglich mit 150 mg Metoprolol-Kapseln behandelt. Zur Festlegung der DRR für SR-Metoprolol wurden Pharmakokinetikdaten von Koytchev et al.²³⁰, für die Oros-Darreichungsform von Feliciano et al.²³¹ und für CR/ZOK-Tabletten von Blomqvist et al.²³² verwendet. Für die Berechnung nach Haen wurde lediglich $t_{\max,SS}$ aus diesen Quellen zitiert. Koytchev et al. untersuchten die Pharmakokinetik an 16 gesunden, durchschnittlich 27 Jahre alten, männlichen Kauasiern mit CYP2D6-EM-Status, die 200 mg SR-Metoprololtartrat einmal täglich über vier Tage erhielten.²³⁰ Die Pharmakokinetik von Oros-Metoprolol-Tabletten wurde von Feliciano et al. an 18 gesunden männlichen Probanden (20 - 45 Jahre) untersucht, die das 7/95 mg-Präparat über sieben Tage einmal täglich einnahmen. 7/95 mg-Oros-Tabletten enthalten 95 mg Metoprololfumarat, entsprechend 100 mg Metoprololtartrat, und setzen 7 mg des Fumaratsalzes stündlich frei bis 80 % der Dosis freigesetzt sind. Die verbleibenden 20 % werden in abnehmender Geschwindigkeit freigesetzt.²³¹ Blomqvist et al. untersuchten an zehn gesunden männlichen 22 – 27 Jahre alten Probanden die Pharmakokinetik von CR/ZOK-100 mg Tabletten, die den Studienteilnehmern einmal täglich über vier Tage gegeben wurden. Die CR/ZOK-100 mg Tabletten enthalten 95 mg Metoprololsuccinat und entsprechen in ihrem Gehalt an Wirkstoffbase 100 mg Metoprololtartrat.²³²

Die DRR zu Ramipril und Ramiprilat wurden anhand der Pharmakokinetikdaten von He et al. berechnet.¹⁶⁵ In der Studie erhielten 18 gesunde weibliche und männliche Probanden zwischen 18 – 65 Jahren 5 mg Ramipril über sieben Tage einmal täglich. Zur Berechnung der DRR von Ramiprilat nach Haen et al. wurde die Veröffentlichung von Hosie et al. herangezogen.¹⁶⁶ In der Publikation werden Pharmakokinetikdaten zu Ramiprilat angegeben, die an 10 älteren Hypertonikern (> 65 Jahre) erhoben wurden, welche 5 mg Ramipril einmal täglich über vier Wochen erhielten. Die $t_{\%SS}$ wurde nur über die initiale Phase der Elimination ermittelt und konnte daher nicht für die Kalkulation nach Hiemke et al. und Haen verwendet werden.

6.2.4. Erfassung von Pharmakokinetikdatensätzen

Tabelle 18 zeigt die Anzahl der angelegten Datensätze pro Wirkstoff sowie die Gesamtzahl der Probanden, deren Pharmakokinetikdaten zur Berechnung der DRR.R2019 herangezogen wurden.

Tabelle 18: Anzahl der generierten Datensätze und Gesamtzahl der berücksichtigten Probanden

Wirkstoff	Anzahl der generierten Datensätze	Gesamtzahl der Probanden
Amlodipin	102	2162
Bisoprolol	36	397
Hydrochlorothiazid	112	1849
Metoprolol	229	2418
Ramipril	40	557
Ramiprilat	49	648

6.2.5. Datensatzgruppen

Insgesamt konnten die Pharmakokinetikdatensätze in 83 PK-Gruppen zu NPs und nicht-NPs zusammengefasst werden. Tabelle 19 zeigt die gebildeten PK-Gruppen, deren Bezeichnung, die berücksichtigten Quellen, die Summe (Σ) der nPat pro PK-Gruppe, sowie die zur Kalkulation der DRR.R2019 herangezogenen Dosis, τ , $\bar{x}k_e$, $\bar{x}k_a$ und $\bar{x}CL/F$. Darüber hinaus werden die zur Kalkulation der DRR nach Haen et al., Hiemke et al. sowie Haen verwendeten Quellen, nPat, Dosis, τ , die Zeitspanne der postabsorptiven Phase nach Haen (Δt), $k_{e,ss,m}$, $CL_{ss}/F.l$, $CL_{ss}/F.m$ und $CL_{ss}/F.h$ angegeben.

Tabelle 19: Gebildete PK-Gruppen, verwendete Quellen und Pharmakokinetikdaten

(>=65y: Altersgruppe ≥ 65 Jahre, <65y: Altersgruppe 18 - < 65 Jahre, HCT: Hydrochlorothiazid, 1x/d: Gabe alle 24 h; 2x/d: Gabe alle 12 h; 3x/d: Gabe alle 8 h; 4x/d: Gabe alle 6 h)

Amlodipin PK-Gruppen	Quellen	ΣnPat	Dosis [mg]	τ [h]	Δt [h]	$\bar{x}_{k_e.l}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{k_e.m}$, $k_{e,ss.m}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{k_e.h}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{k_a.l}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{k_a.m}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{k_a.h}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{CL/F.l}$, $CL_{ss}/F.l$ [ml/h]	$\bar{x}_{CL/F.m}$, $CL_{ss}/F.m$ [ml/h]	$\bar{x}_{CL/F.h}$, $CL_{ss}/F.h$ [ml/h]
Amlodipin 2,5mg >=65y 1x/d	191,145	25	2,5	24	-	0,01479	0,01036	0,00797	0,64368	0,49325	0,39934	30410,0	20179,9	15124,4
Amlodipin 2,5mg <65y 1x/d	191,145,188,233,144	61	2,5	24	-	0,01938	0,01587	0,01353	0,70636	0,51078	0,39805	54427,7	39539,8	31047,2
Amlodipin 5mg >=65y 1x/d	234,235,227,192,236	87	5	24	-	0,01886	0,01336	0,01077	0,62356	0,56384	0,50265	35937,3	24875,3	19900,8
Amlodipin 5mg <65y 1x/d	237-243,165,244- 250,188,251- 255,186,227,256-268,144	1082	5	24	-	0,02102	0,01538	0,01248	0,73160	0,55937	0,44830	54427,7	39539,8	31047,2
Amlodipin 10mg >=65y 1x/d	269	8	10	24	-	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Amlodipin 10mg <65y 1x/d	270,271,241,272- 279,248,280,281,188,282- 286,260,287-290,144,291- 293	855	10	24	-	0,02064	0,01598	0,01310	0,61813	0,47746	0,38818	54427,7	39539,8	31047,2
Amlodipin 15mg <65y 1x/d	294,270,295	32	15	24	-	0,01999	0,01612	0,01350	0,50587	0,39217	0,32010	54427,7	39539,8	31047,2
Amlodipin 20mg <65y 1x/d	285	12	20	24	-	0,02361	0,01889	0,01574	0,52341	0,46333	0,41469	54427,7	39539,8	31047,2
Quelle für die weiteren drei Methoden	227	28	5	24	τ- 1,5	-	0,01163	-	-	-	-	33534,5	30693,7	28296,5
Bisoprolol PK-Gruppen	Quellen	ΣnPat	Dosis [mg]	τ [h]	Δt [h]	$\bar{x}_{k_e.l}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{k_e.m}$, $k_{e,ss.m}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{k_e.h}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{k_a.l}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{k_a.m}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{k_a.h}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{CL/F.l}$, $CL_{ss}/F.l$ [ml/h]	$\bar{x}_{CL/F.m}$, $CL_{ss}/F.m$ [ml/h]	$\bar{x}_{CL/F.h}$, $CL_{ss}/F.h$ [ml/h]
Bisoprolol 2,5mg 1x/d	296	8	2,5	24	-	0,09763	0,07617	0,06245	1,81775	1,71532	1,60988	22557,1	18226,2	15290,3
Bisoprolol 5mg 1x/d	297,298,254,296,299-303	142	5	24	-	0,08554	0,07151	0,06168	2,13701	1,25235	0,86769	22557,1	18226,2	15290,3
Bisoprolol 10mg 1x/d	135,298,304,195,305,150,1 48,149,306- 308,151,303,309	174	10	24	-	0,08569	0,06583	0,05513	1,66076	1,22997	0,96425	22557,1	18226,2	15290,3
Bisoprolol 20mg 1x/d	298,310-313,303	57	20	24	-	0,07868	0,06778	0,05976	1,90662	1,23918	0,90399	22557,1	18226,2	15290,3
Bisoprolol 40mg 1x/d	298,303	16	40	24	-	0,08932	0,07146	0,05955	2,19599	1,75679	1,46399	22557,1	18226,2	15290,3
Quelle für die weiteren drei Methoden	148	6	10	24	τ- 1,5	-	0,05251	-	-	-	-	17762,0	11467,9	8467,4

Hydrochlorothiazid PK-Gruppen	Quellen	$\Sigma nPat$	Dosis [mg]	τ [h]	Δt [h]	$\bar{x}_{ke,l}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{ke,m},$ $k_{e,ss,m}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{ke,h}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{ka,l}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{ka,m}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{ka,h}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}CL/F,l,$ $CL_{ss}/F,l$ [ml/h]	$\bar{x}CL/F,m,$ $CL_{ss}/F,m$ [ml/h]	$\bar{x}CL/F,h,$ $CL_{ss}/F,h$ [ml/h]
HCT 12,5mg CKD2-3 1x/d	314-316,154,317	75	12,5	24	-	0,10639	0,07642	0,05996	1,80678	1,34804	1,07243	37881,9	17803,5	13347,7
HCT 12,5mg CKD3 1x/d	315	6	12,5	24	-	0,02925	0,02449	0,02107	2,97289	1,27006	0,77754	6809,4	4001,3	2833,0
HCT 12,5mg NRF 1x/d	317,133,297,302,202,155,3 18,319,156,320- 324,154,325-333	645	12,5	24	-	0,13266	0,09545	0,07680	1,87030	1,34192	0,59138	33564,9	25712,9	20838,1
HCT 12,5mg NRF 2x/d	334	12	12,5	12	-	0,13266	0,09545	0,07680	1,74208	1,45886	1,23372	33564,9	25712,9	20838,1
HCT 25mg CKD2 1x/d	335	11	25	24	-	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
HCT 25mg CKD3 1x/d	336	34	25	24	-	0,08222	0,05728	0,04395	3,10955	2,60104	2,22389	24131,3	15365,7	11271,4
HCT 25mg NRF 1x/d	271,287,290,202,155,337,3 35,228,338-342,321,343- 351,291,352,353,330,354,3 55	659	25	24	-	0,54751	0,07484	0,06070	0,68237	1,45052	1,16418	33564,9	25712,9	20838,1
HCT 25mg NRF 2x/d	356,357	33	25	12	-	0,08340	0,06672	0,05560	2,09305	1,67444	1,39537	33564,9	25712,9	20838,1
HCT 50mg CKD2-3 1x/d	358,359,204	24	50	24	-	0,09794	0,06625	0,05267	1,32307	0,90171	0,66878	13426,7	9057,1	7171,1
HCT 50mg CKD4-5 1x/d	358,204	10	50	24	-	0,03877	0,03202	0,02728	1,05447	0,78724	0,62681	5766,3	4166,3	3261,4
HCT 50mg NRF 1x/d	202,155,360- 363,204,346,364-372	232	50	24	-	0,11082	0,07663	0,06228	1,85531	1,22699	0,89266	33564,9	25712,9	20838,1
HCT 75mg NRF 1x/d	358,373,202,155,374-377	56	75	24	-	0,12221	0,07634	0,05642	1,81591	1,27673	0,97598	33564,9	25712,9	20838,1
HCT 100mg NRF 1x/d	359,346,378,379,371,380	52	100	24	-	0,14512	0,06476	0,04545	1,65866	1,30241	0,99910	33564,9	25712,9	20838,1
Quelle für die weiteren drei Methoden	228	10	25	24	τ - 1,5	-	0,08664	-	-	-	-	20308,7	12266,9	8787,3
Metoprolol CR/ZOK PK-Gruppen	Quellen	$\Sigma nPat$	Dosis [mg]	τ [h]	Δt [h]	$\bar{x}_{ke,l}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{ke,m},$ $k_{e,ss,m}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{ke,h}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{ka,l}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{ka,m}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{ka,h}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}CL/F,l,$ $CL_{ss}/F,l$ [ml/h]	$\bar{x}CL/F,m,$ $CL_{ss}/F,m$ [ml/h]	$\bar{x}CL/F,h,$ $CL_{ss}/F,h$ [ml/h]
Metoprolol CR/ZOK 47,5mg 1x/d	381,162,382,159	78	50	24	-	0,04472	0,03365	0,02697	1,12017	0,45084	0,27139	188171,5	111649,5	79277,0
Metoprolol CR/ZOK 95mg 1x/d	381,232,383,162,384- 387,213,388-390	196	100	24	-	0,04472	0,03365	0,02697	0,83397	0,42790	0,28248	188171,5	111649,5	79277,0
Metoprolol CR/ZOK 190mg 1x/d	232,385,386,214,391	137	200	24	-	0,04151	0,03332	0,02784	0,69912	0,62728	0,56717	188171,5	111649,5	79277,0
Metoprolol CR/ZOK 285mg 1x/d	386	18	300	24	-	0,04151	0,03332	0,02784	1,01663	0,81222	0,67625	188171,5	111649,5	79277,0
Metoprolol CR/ZOK 380mg 1x/d	386	18	400	24	-	0,04151	0,03332	0,02784	1,31084	1,04737	0,87208	188171,5	111649,5	79277,0
Quelle für Haen et al. und Haen	229,232	17	150	24	τ - 5,2	-	0,22005	-	-	-	-	57603,7	46992,5	39682,5
Quelle für Hiemke et al.	232	10	100	24	-	-	0,03365	-	-	-	-	1851509,0	154045,2	80365,8

Metoprolol IR PK-Gruppen	Quellen	Σn_{Pat}	Dosis [mg]	τ [h]	Δt [h]	$\bar{x}_{k_e,l}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{k_e,m},$ $k_{e,ss,m}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{k_e,h}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{k_a,l}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{k_a,m}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{k_a,h}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{CL}/F,l,$ $CL_{ss}/F,l$ [ml/h]	$\bar{x}_{CL}/F,m,$ $CL_{ss}/F,m$ [ml/h]	$\bar{x}_{CL}/F,h,$ $CL_{ss}/F,h$ [ml/h]
Metoprolol IR 20mg 1x/d	392,393	17	20	24	-	0,41625	0,20290	0,14165	2,46471	1,88838	1,44874	312500,0	250000,0	208333,3
Metoprolol IR 25mg 2x/d	394	10	25	12	-	0,20091	0,18435	0,17031	3,91212	2,96071	2,36153	k.A.	k.A.	k.A.
Metoprolol IR 40mg 1x/d	395	8	40	24	-	0,26660	0,20387	0,16504	3,47675	1,28838	0,74446	493827,2	65789,5	35242,3
Metoprolol IR 50mg 1x/d	396,397,392,398,393,399,1 60,400-402,159,403	124	50	24	-	0,74111	0,16503	0,11615	1,08943	1,69254	1,39699	379065,3	145320,4	104879,3
Metoprolol IR 50mg 2x/d	404,405,389,406	56	50	12	-	0,24868	0,17574	0,13801	2,10768	1,54926	1,21501	524854,9	99916,5	59737,8
Metoprolol IR 50mg 3x/d	407	8	50	8	-	0,24580	0,18683	0,15068	2,42644	1,55319	1,13616	k.A.	k.A.	k.A.
Metoprolol IR 75mg 2x/d	408	1	75	12	-	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Metoprolol IR 80mg 3x/d	407	6	80	8	-	0,30268	0,17504	0,12312	9,66320	1,65174	0,84418	k.A.	k.A.	k.A.
Metoprolol IR 100mg 1x/d	321,409-413,383,414- 421,222,422,392,423- 425,398,426-431,385- 387,432- 437,212,231,388,389,438- 446,403,447,448	704	100	24	-	0,27918	0,19845	0,15914	1,81275	1,29800	0,99272	326564,9	130965,9	92764,2
Metoprolol IR 100mg 2x/d	413,449,416,450,424,451- 456,386,457-461,231,462- 465,447,466	239	100	12	-	0,24230	0,18364	0,15503	1,86488	1,51446	1,24336	208547,9	86028,7	64554,0
Metoprolol IR 100mg 3x/d	386,467,231	37	100	8	-	0,27726	0,16906	0,12160	1,71582	1,58032	1,41161	120045,5	62738,1	42715,9
Metoprolol IR 100mg 4x/d	386,231	36	100	6	-	0,19254	0,15403	0,12836	2,03449	1,62759	1,35632	111530,1	72301,7	54219,4
Metoprolol IR 100mg PM 1x/d	429,439	8	100	24	-	0,10920	0,09218	0,08006	2,33725	1,97943	1,71412	31958,5	26274,7	22336,7
Metoprolol IR 100mg UM 1x/d	429	12	100	24	-	0,30944	0,24755	0,20629	3,24837	2,59869	2,16558	458715,6	366972,5	305810,4
Metoprolol IR 150mg 1x/d	468,229,469	32	150	24	-	0,39411	0,24279	0,19159	2,46287	1,95361	1,53061	265448,9	100009,2	65749,9
Metoprolol IR 150mg PM 1x/d	468	5	150	24	-	0,21133	0,15101	0,11748	0,83694	0,71792	0,62303	79365,1	58915,9	46845,7
Metoprolol IR 200mg 1x/d	470-472,398,473- 476,403,465,477	101	200	24	-	0,27966	0,21629	0,17788	1,76149	1,12951	0,82103	205258,3	103232,0	73935,1
Metoprolol IR 200mg PM 1x/d	470,473,477	10	200	24	-	0,11198	0,09351	0,08120	1,18394	0,92809	0,75817	31407,1	26827,6	23498,8
Metoprolol IR 400mg 1x/d	403	15	400	24	-	0,21004	0,16504	0,13591	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Quelle für die weiteren drei Methoden	229	17	150	24	τ - 1,5	-	0,22005	-	-	-	-	57603,7	46992,5	39682,5

Metoprolol Oros PK-Gruppen	Quellen	Σn_{Pat}	Dosis [mg]	τ [h]	Δt [h]	$\bar{x}_{k_e.l}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{k_e.m},$ $k_{e,ss.m}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{k_e.h}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{k_a.l}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{k_a.m}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{k_a.h}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{CL/F.l},$ $CL_{ss}/F.l$ [ml/h]	$\bar{x}_{CL/F.m},$ $CL_{ss}/F.m$ [ml/h]	$\bar{x}_{CL/F.h},$ $CL_{ss}/F.h$ [ml/h]
Metoprolol Oros 95mg 1x/d	212,231,388	42	100	24	-	0,22360	0,15403	0,11748	0,06509	0,05099	0,04167	202441,4	89678,1	57587,1
Metoprolol Oros 190mg 1x/d	478,479,460,207,216,480,4 81,212,231,476	116	200	24	-	0,13078	0,05059	0,03136	0,13989	0,17475	0,16186	202441,4	89678,1	57587,1
Metoprolol Oros 285mg 1x/d	479,461,212,231	36	300	24	-	0,21004	0,14146	0,10664	0,04954	0,05130	0,04893	202441,4	89678,1	57587,1
Metoprolol Oros 380mg 1x/d	231	18	400	24	-	0,33007	0,11180	0,06730	0,01622	0,06017	0,07164	202441,4	89678,1	57587,1
Quelle für Haen et al. und Haen	229,231	17	150	24	τ - 10,0	-	0,22005	-	-	-	-	57603,7	46992,5	39682,5
Quelle für Hiemke et al.	231	18	100	24	-	-	0,15403	-	-	-	-	413223,1	208768,3	139664,8
Metoprolol SR PK-Gruppen	Quellen	Σn_{Pat}	Dosis [mg]	τ [h]	Δt [h]	$\bar{x}_{k_e.l}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{k_e.m},$ $k_{e,ss.m}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{k_e.h}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{k_a.l}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{k_a.m}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{k_a.h}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{CL/F.l},$ $CL_{ss}/F.l$ [ml/h]	$\bar{x}_{CL/F.m},$ $CL_{ss}/F.m$ [ml/h]	$\bar{x}_{CL/F.h},$ $CL_{ss}/F.h$ [ml/h]
Metoprolol SR 100mg 1x/d	482,483,415,423,484,433,2 13	110	100	24	-	0,21650	0,16364	0,13305	0,61191	0,43388	0,33291	263484,9	144886,8	101233,9
Metoprolol SR 100mg 2x/d	459	12	100	12	-	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Metoprolol SR 200mg 1x/d	485,470,486,471,472,452,2 30,385,214,474,391,207,21 2,475,487,465	204	200	24	-	0,18652	0,14415	0,11887	0,51611	0,41961	0,35032	321525,0	100644,3	77002,4
Metoprolol SR 200mg PM 1x/d	470	4	200	24	-	0,18652	0,14415	0,11887	0,48542	0,39814	0,33427	25016,4	22686,6	20768,9
Quelle für Haen et al. und Haen	229,230	17	150	24	τ - 3,0	-	0,22005	-	-	-	-	57603,7	46992,5	39682,5
Quelle für Hiemke et al.	230	16	200	24	-	-	0,14748	-	-	-	-	235571,3	85873,8	52507,2

Ramipril PK-Gruppen	Quellen	Σn_{Pat}	Dosis [mg]	τ [h]	Δt [h]	$\bar{\kappa}_{e,l}$ [h ⁻¹]	$\bar{\kappa}_{e,m},$ $k_{e,ss,m}$ [h ⁻¹]	$\bar{\kappa}_{e,h}$ [h ⁻¹]	$\bar{\kappa}_{a,l}$ [h ⁻¹]	$\bar{\kappa}_{a,m}$ [h ⁻¹]	$\bar{\kappa}_{a,h}$ [h ⁻¹]	$\bar{\kappa}_{CL}/F,l,$ $CL_{ss}/F,l$ [ml/h]	$\bar{\kappa}_{CL}/F,m,$ $CL_{ss}/F,m$ [ml/h]	$\bar{\kappa}_{CL}/F,h,$ $CL_{ss}/F,h$ [ml/h]
Ramipril 1,25mg NRF 1x/d	488	12	1,25	24	-	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Ramipril 2,5mg CKD4-5 1x/d	489	5	2,5	24	-	0,17773	0,13863	0,11363	2,31783	1,70828	1,35172	11295,9	9679,4	8467,7
Ramipril 2,5mg NRF 1x/d	488,490	24	2,5	24	-	4,01848	0,81814	0,49901	0,53189	1,81226	1,70173	328947,4	238095,2	186567,2
Ramipril 5mg CKD2-3 1x/d	491	6	5	24	-	0,45602	0,36481	0,30401	2,66086	2,12869	1,77391	122850,1	61124,7	40683,5
Ramipril 5mg CKD3-4 1x/d	492,491,493,494	24	5	24	-	0,20750	0,13532	0,10831	3,35975	2,39717	1,80465	70118,8	32406,7	22111,3
Ramipril 5mg CKD5 1x/d	491	10	5	24	-	0,25483	0,20387	0,16989	4,28746	1,73222	1,02640	84745,8	25380,7	14925,4
Ramipril 5mg NRF 1x/d	493,494,488,169,495,496,1 67,497- 501,168,165,326,345	303	5	24	-	4,01848	0,81814	0,49901	0,81867	2,09137	1,82767	847571,6	365813,2	245783,3
Ramipril 10mg CKD2-3 1x/d	502	5	10	24	-	0,57762	0,38508	0,28881	6,70794	3,56386	2,41072	124843,9	46468,4	28547,0
Ramipril 10mg CKD3-4 1x/d	502	7	10	24	-	0,86643	0,53319	0,38508	5,47562	3,00197	2,06405	389559,8	38956,0	18148,8
Ramipril 10mg CKD5 1x/d	502	9	10	24	-	8,35117	0,22360	0,11180	0,89071	3,74728	2,50299	305810,4	30581,0	13986,0
Ramipril 10mg NRF 1x/d	502-506,134,290	144	10	24	-	0,96737	0,66929	0,53260	1,94691	1,45573	1,12529	513525,7	351061,8	274657,9
Ramipril 20mg NRF 1x/d	507	8	20	24	-	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Quelle für die weiteren drei Methoden	165	18	5	24	τ - 1,5	-	0,53319	-	-	-	-	1086956,5	657894,7	471698,1

Ramiprilat PK-Gruppen	Quellen	Σn_{Pat}	Dosis [mg]	τ [h]	Δt [h]	$\bar{x}_{k_e,l}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{k_e,m},$ $k_{e,ss,m}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{k_e,h}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{k_a,l}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{k_a,m}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{k_a,h}$ [h ⁻¹]	$\bar{x}_{CL/F,l},$ $CL_{ss}/F,l$ [ml/h]	$\bar{x}_{CL/F,m},$ $CL_{ss}/F,m$ [ml/h]	$\bar{x}_{CL/F,h},$ $CL_{ss}/F,h$ [ml/h]
Ramiprilat 1,25mg NRF 1x/d	488	12	1,25	24	-	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Ramiprilat 2,5mg CKD4-5 1x/d	489	5	2,5	24	-	0,07296	0,06359	0,05635	0,73163	0,55665	0,44716	5976,7	5081,8	4420,0
Ramiprilat 2,5mg NRF 1x/d	488,490	24	2,5	24	-	0,18806	0,07455	0,04805	4,82283	1,16567	0,64721	39936,1	37764,4	35816,6
Ramiprilat 5mg CKD2-3 1x/d	491	6	5	24	-	0,10830	0,08664	0,07220	1,05795	0,84636	0,70530	39432,2	21276,6	14568,8
Ramiprilat 5mg CKD3-4 1x/d	492,491,493,494	24	5	24	-	0,05567	0,03862	0,03070	0,93493	0,73532	0,59547	69444,4	6944,4	3420,0
Ramiprilat 5mg CKD5 1x/d	491	10	5	24	-	0,05854	0,04683	0,03903	1,37318	0,64173	0,40433	10893,2	6053,3	4191,1
Ramiprilat 5mg NRF 1x/d	493,494,488,169,495,496,1 67,166,497,508,498- 501,168,509,165,170,326	332	5	24	-	0,18806	0,07455	0,04805	0,94615	0,75069	0,57674	48042,7	32280,7	24702,9
Ramiprilat 10mg CKD2-3 1x/d	502	5	10	24	-	0,21661	0,14748	0,11180	2,40498	0,79582	0,45314	25239,8	13541,0	9252,4
Ramiprilat 10mg CKD3-4 1x/d	502	7	10	24	-	0,11363	0,08060	0,06245	0,70023	0,45856	0,34050	11154,5	6632,6	4719,4
Ramiprilat 10mg CKD5 1x/d	502	9	10	24	-	0,10046	0,04501	0,02900	0,52397	0,49887	0,43222	9730,5	5211,0	3558,3
Ramiprilat 10mg NRF 1x/d	502,510,503- 506,511,170,134,290	177	10	24	-	0,10739	0,05953	0,04514	1,15055	1,01468	0,84434	52382,7	36673,8	28589,7
Ramiprilat 20mg NRF 1x/d	507,508,170	25	20	24	-	0,03695	0,02956	0,02463	1,17492	0,93994	0,78328	k.A.	k.A.	k.A.
Ramiprilat 50mg NRF 1x/d	508	12	50	24	-	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Quelle für Haen et al.	166	10	5	24	-	-	-	-	-	-	-	81433,2	43215,2	29411,8
Quelle für Hiemke et al. und Haen	165	18	5	24	τ - 1,5	-	0,05059	-	-	-	-	76804,9	54112,6	41771,1

6.2.6. Berechnung dosisbezogener Referenzbereiche nach der weiterentwickelten Methode

Das unter 6.1.13 beschriebene Prinzip zur Berechnung der Gesamtwirkstoffkonzentration zu jedem Zeitpunkt nach Beginn einer Arzneimitteltherapie mit mehrfacher Einnahme eines Wirkstoffs lässt sich folgendermaßen allgemein darstellen.

$$\begin{aligned} \text{Formel 22: } C(t) &= \frac{D_1 \cdot k_{e1}}{CL/F_1} \cdot \left(\frac{k_{a1}}{(k_{a1} - k_{e1})} \right) \cdot (e^{-k_{e1} \cdot (t-t_{a1})} - e^{-k_{a1} \cdot (t-t_{a1})}) \\ &+ \frac{D_2 \cdot k_{e2}}{CL/F_2} \cdot \left(\frac{k_{a2}}{(k_{a2} - k_{e2})} \right) \cdot (e^{-k_{e2} \cdot (t-t_{a2})} - e^{-k_{a2} \cdot (t-t_{a2})}) \\ &+ \dots + \frac{D_n \cdot k_{en}}{CL/F_n} \cdot \left(\frac{k_{an}}{(k_{an} - k_{en})} \right) \cdot (e^{-k_{en} \cdot (t-t_{an})} - e^{-k_{an} \cdot (t-t_{an})}) \end{aligned}$$

t_a steht für den Zeitpunkt ab Therapiebeginn, zu dem die Einnahme der entsprechenden Dosis stattfand. Die Anzahl der stattgefundenen Einnahmen bis zum Zeitpunkt t , zu dem die Gesamtkonzentration berechnet werden soll, bestimmt die Anzahl der Summanden. Für jede Einnahme sind im entsprechenden Summanden die der Einnahme entsprechenden Pharmakokinetikdaten der PK-Gruppe zu berücksichtigen.

Zur Berechnung von DRR.R2019.l, DRR.R2019.m und DRR.R2019.h wurden die Pharmakokinetikparameter $\bar{x}CL/F.l$, $\bar{x}k_e.l$ und $\bar{x}k_a.l$, $\bar{x}CL/F.m$, $\bar{x}k_e.m$ und $\bar{x}k_a.m$ bzw. $\bar{x}CL/F.h$, $\bar{x}k_e.h$ und $\bar{x}k_a.h$ berücksichtigt.

6.2.7. Softwaretool zur Kalkulation dosisbezogener Referenzbereiche nach der weiterentwickelten Methode

Mit dem programmierten Softwaretool kann der DRR.R2019 sowohl für regelmäßige als auch für unregelmäßige Dosierungen nach dem unter 6.1.13 beschriebenen Prinzip berechnet und als Diagramm dargestellt werden. Das Softwaretool ist mit der genannten Excel-Datei verknüpft und greift selbständig auf deren Daten zu. Zur Berechnung des DRR.R2019 muss das Dosierschema und das gewünschte Berechnungsintervall (z.B. stündlich) eingegeben werden, wobei als Dosierungen die eindeutig bezeichneten PK-Gruppen zur Auswahl stehen. Neben der genannten Funktion können mit der Software für die einzelnen PK-Gruppen Diagramme dargestellt werden, in denen $\bar{x}C_{SS,min}.l$, $\bar{x}C_{SS,min}.m$ und $\bar{x}C_{SS,min}.h$ den nach den vier unterschiedlichen Methoden berechneten DRR.l, DRR.m und DRR.h gegenübergestellt werden.

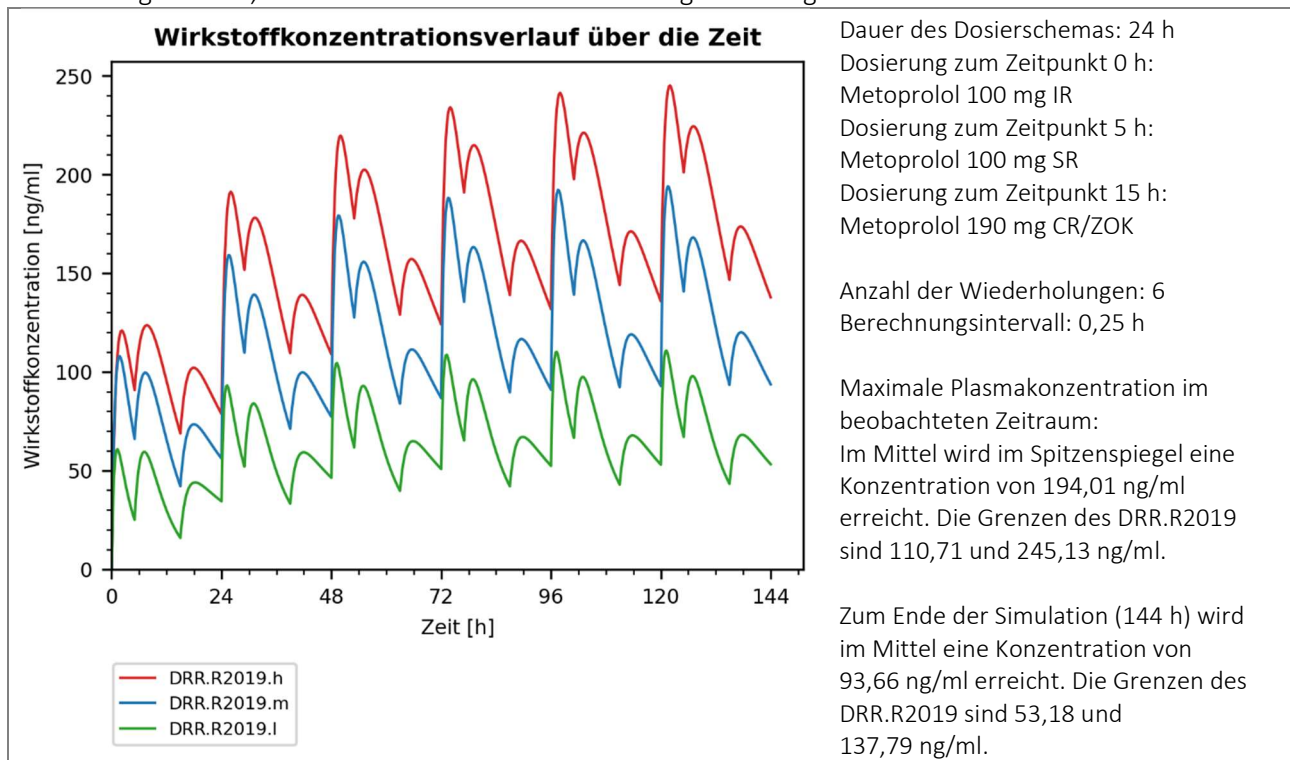
6.2.8. Validierung des Softwaretools

In allen 70 PK-Gruppen zu NPs und nicht-NPs, in denen DRR.R2019 berechnet werden konnten, wichen die mit dem Softwaretool berechneten Konzentrationen von den mit Formel 20 berechneten Konzentrationen um weniger als 1,00 ng/ml ab. Von den insgesamt 210 nach beiden Methoden berechneten Daten waren 208 auf zwei Nachkommastellen identisch. Zwei Werte unterschieden sich um weniger als 0,05 ng/ml. Das Softwaretool galt daraufhin als validiert.

6.2.9. Beispieldiagramm für einen Wirkstoffkonzentrationsverlauf über die Zeit

Einen mit dem Softwaretool zu jedem Zeitpunkt ab Therapiebeginn berechneten und als Diagramm dargestellten DRR.R2019 sowie eine Zusammenfassung der Informationen zur Simulation zeigt Abbildung 25. Es wurde eine dreimal tägliche Gabe von Metoprolol an sechs aufeinander folgenden Tagen angenommen. Die Gaben sollten jeweils in drei unterschiedlichen Darreichungsformen zu unregelmäßig über den Tag verteilten Zeitpunkten stattgefunden haben.

Abbildung 25: Beispieldiagramm des DRR.R2019 als Wirkstoffkonzentrationsverlauf über die Zeit bei einer unregelmäßig über den Tag verteilten Gabe von Metoprolol in verschiedenen Dosierungen und Darreichungsformen, wiederholt an sechs aufeinanderfolgenden Tagen



6.2.10. Dosisbezogene Referenzbereiche nach den vier Methoden

Für alle PK-Gruppen konnten DRR nach den Methoden von Haen et al., Hiemke et al. sowie Haen berechnet werden. Bei 70 PK-Gruppen lagen ausreichend Informationen vor, sodass DRR.R2019 kalkuliert werden konnten. $\bar{C}_{SS,min}$ konnten in 50 PK-Gruppen berechnet werden.

Tabelle 20 gibt die berechneten $\bar{C}_{SS,min}$ und die entsprechenden DRR für alle PK-Gruppen nach den vier Methoden sowie die berechneten $\bar{C}_{SS,max}$ und die entsprechenden DRR.R2019. $C_{SS,max}$ an. Des Weiteren findet sich in der Tabelle, ob die Probanden der PK-Gruppe als NPs angenommen wurden und ob der entsprechende Datensatz zur Berechnung der „Predictive Performance“ herangezogen wurde.

Tabelle 20: $\bar{x}_{C_{SS,min}}$ und dosisbezogene Referenzbereiche für alle PK-Gruppen nach den vier Methoden sowie $\bar{x}_{C_{SS,max}}$ und $DRR.R2019.C_{SS,max}$ für alle PK-Gruppen

(>=65y: Altersgruppe \geq 65 Jahre; <65y: Altersgruppe 18 - < 65 Jahre; HCT: Hydrochlorothiazid; 1x/d: Gabe alle 24 h; 2x/d: Gabe alle 12 h; 3x/d: Gabe alle 8 h; 4x/d: Gabe alle 6 h; Datensätze zu NPs sind hell- oder dunkelblau hinterlegt; Datensätze, welche zur Berechnung der „Predictive Performance“ herangezogen wurden, sind dunkelblau hinterlegt; alle Angaben in ng/ml)

PK-Gruppe		$\bar{x}_{C_{SS,min}}$	DRR. berechnet nach				$\bar{x}_{C_{SS,max}}$	DRR.R2019, $C_{SS,max}$	
			Haen et al.	Hiemke et al.	Haen	DRR.R2019, $C_{SS,min}$			
Amlodipin 2,5mg >=65y 1x/d	h	k.A.	3,68	3,21	3,25	6,38	h	7,50	7,22
	m	k.A.	3,39	2,94	2,99	4,64	m	5,80	5,54
	l	k.A.	3,11	2,71	2,74	2,92	l	4,10	3,83
Amlodipin 2,5mg <65y 1x/d	h	2,89	3,68	3,21	3,25	2,94	h	5,30	3,65
	m	2,54	3,39	2,94	2,99	2,23	m	4,20	2,94
	l	2,19	3,11	2,71	2,74	1,55	l	3,10	2,22
Amlodipin 5mg >=65y 1x/d	h	10,80	7,36	6,43	6,50	9,37	h	12,14	11,28
	m	9,00	6,79	5,88	5,99	7,28	m	10,35	9,22
	l	7,20	6,21	5,42	5,48	4,73	l	8,56	6,67
Amlodipin 5mg <65y 1x/d	h	8,91	7,36	6,43	6,50	5,92	h	13,29	7,28
	m	6,85	6,79	5,88	5,99	4,48	m	10,12	5,88
	l	4,79	6,21	5,42	5,48	3,03	l	6,94	4,51
Amlodipin 10mg >=65y 1x/d	h	k.A.	14,73	12,86	12,99	k.A.	h	k.A.	k.A.
	m	k.A.	13,58	11,77	11,98	k.A.	m	k.A.	k.A.
	l	k.A.	12,43	10,85	10,96	k.A.	l	k.A.	k.A.
Amlodipin 10mg <65y 1x/d	h	21,00	14,73	12,86	12,99	11,82	h	32,04	14,54
	m	15,63	13,58	11,77	11,98	8,95	m	23,34	11,73
	l	11,26	12,43	10,85	10,96	6,12	l	15,40	8,92
Amlodipin 15mg <65y 1x/d	h	17,10	22,09	19,29	19,49	17,79	h	25,20	21,69
	m	11,80	20,36	17,65	17,96	13,50	m	18,10	17,45
	l	6,50	18,64	16,27	16,44	9,32	l	11,00	13,17
Amlodipin 20mg <65y 1x/d	h	k.A.	29,45	25,72	25,98	22,96	h	k.A.	29,65
	m	k.A.	27,15	23,54	23,95	17,37	m	k.A.	23,88
	l	k.A.	24,85	21,70	21,92	11,92	l	k.A.	18,02
Bisoprolol 2,5mg 1x/d	h	k.A.	12,30	7,02	6,64	3,06	h	k.A.	11,65
	m	k.A.	9,08	4,53	4,90	2,09	m	k.A.	10,86
	l	k.A.	5,86	3,35	3,17	1,21	l	k.A.	10,19
Bisoprolol 5mg 1x/d	h	k.A.	24,60	14,04	13,28	6,40	h	k.A.	21,75
	m	k.A.	18,17	9,06	9,81	4,56	m	k.A.	20,35
	l	k.A.	11,73	6,69	6,33	2,91	l	k.A.	19,13
Bisoprolol 10mg 1x/d	h	14,00	49,21	28,07	26,56	13,88	h	73,55	42,09
	m	11,09	36,33	18,12	19,61	9,90	m	62,54	39,05
	l	8,19	23,46	13,38	12,66	5,87	l	51,53	37,34
Bisoprolol 20mg 1x/d	h	k.A.	98,42	56,14	53,12	26,19	h	k.A.	86,29
	m	k.A.	72,67	36,25	39,22	19,25	m	k.A.	79,24
	l	k.A.	46,92	26,77	25,32	12,97	l	k.A.	72,12
Bisoprolol 40mg 1x/d	h	k.A.	196,83	112,29	106,24	51,14	h	k.A.	180,87
	m	k.A.	145,33	72,50	78,44	35,88	m	k.A.	168,36
	l	k.A.	93,83	53,53	50,64	21,92	l	k.A.	157,45
HCT 12,5mg CKD2-3 1x/d	h	10,20	59,27	20,88	20,05	18,49	h	139,62	63,04
	m	8,50	42,46	12,61	14,36	10,81	m	103,77	54,26
	l	6,80	25,65	9,04	8,68	3,15	l	67,92	32,00
HCT 12,5mg CKD3 1x/d	h	k.A.	59,27	20,88	20,05	145,20	h	228,57	217,35
	m	k.A.	42,46	12,61	14,36	97,51	m	191,17	161,85
	l	k.A.	25,65	9,04	8,68	53,28	l	153,77	102,33
HCT 12,5mg NRF 1x/d	h	23,83	59,27	20,88	20,05	9,96	h	86,30	42,51
	m	18,34	42,46	12,61	14,36	5,62	m	78,04	42,25
	l	12,85	25,65	9,04	8,68	2,30	l	69,78	41,40
HCT 12,5mg NRF 2x/d	h	32,10	118,54	118,12	76,76	32,46	h	76,20	65,81
	m	22,90	84,92	71,35	54,99	23,16	m	55,70	57,75
	l	13,70	51,29	51,11	33,21	13,67	l	35,20	51,11

PK-Gruppe		$\bar{x}_{C_{SS},min}$	DRR. berechnet nach				$\bar{x}_{C_{SS},max}$	DRR.R2019, $C_{SS,max}$
			Haen et al.	Hiemke et al.	Haen	DRR.R2019, $C_{SS,min}$		
HCT 25mg CKD2 1x/d	h	k.A.	118,54	41,76	40,10	k.A.	h	k.A.
	m	k.A.	84,92	25,23	28,73	k.A.	m	k.A.
	l	k.A.	51,29	18,07	17,35	k.A.	l	k.A.
HCT 25mg CKD3 1x/d	h	58,02	118,54	41,76	40,10	53,14	h	284,00
	m	48,35	84,92	25,23	28,73	32,26	m	209,00
	l	38,68	51,29	18,07	17,35	14,12	l	134,00
HCT 25mg NRF 1x/d	h	35,09	118,54	41,76	40,10	23,34	h	289,49
	m	23,04	84,92	25,23	28,73	15,26	m	231,46
	l	10,99	51,29	18,07	17,35	0,00	l	173,42
HCT 25mg NRF 2x/d	h	55,80	237,08	236,25	153,53	73,22	h	229,64
	m	46,50	169,83	142,70	109,98	55,06	m	191,36
	l	37,20	102,58	102,22	66,43	37,60	l	153,09
HCT 50mg CKD2-3 1x/d	h	196,40	237,08	83,53	80,20	156,96	h	977,00
	m	121,30	169,83	50,45	57,45	101,11	m	651,00
	l	46,20	102,58	36,14	34,70	41,50	l	325,00
HCT 50mg CKD4-5 1x/d	h	k.A.	237,08	83,53	80,20	472,89	h	k.A.
	m	k.A.	169,83	50,45	57,45	346,36	m	k.A.
	l	k.A.	102,58	36,14	34,70	227,25	l	k.A.
HCT 50mg NRF 1x/d	h	38,00	237,08	83,53	80,20	46,45	h	664,36
	m	27,00	169,83	50,45	57,45	30,04	m	490,88
	l	16,00	102,58	36,14	34,70	13,21	l	317,39
HCT 75mg NRF 1x/d	h	51,00	355,63	125,29	120,31	75,01	h	442,00
	m	34,00	254,75	75,68	86,18	45,14	m	319,00
	l	17,00	153,88	54,21	52,05	16,46	l	196,00
HCT 100mg NRF 1x/d	h	k.A.	474,17	167,05	160,41	115,60	h	k.A.
	m	k.A.	339,67	100,90	114,91	71,03	m	k.A.
	l	k.A.	205,17	72,28	69,41	15,02	l	k.A.
Metoprolol CR/ZOK 47,5mg 1x/d	h	22,98	52,50	105,66	4,45	20,72	h	36,75
	m	9,28	44,33	8,79	3,76	13,11	m	19,02
	l	0,00	36,17	4,59	3,07	6,43	l	1,73
Metoprolol CR/ZOK 95mg 1x/d	h	33,84	105,00	211,31	8,90	41,27	h	70,09
	m	20,04	88,67	17,58	7,52	26,33	m	42,72
	l	7,03	72,33	9,17	6,13	13,05	l	15,36
Metoprolol CR/ZOK 190mg 1x/d	h	72,07	210,00	422,62	17,80	77,70	h	156,95
	m	36,84	177,33	35,16	15,04	51,46	m	98,05
	l	4,57	144,67	18,34	12,27	27,46	l	39,15
Metoprolol CR/ZOK 285mg 1x/d	h	155,88	315,00	633,93	26,71	115,58	h	265,50
	m	91,71	266,00	52,74	22,55	76,22	m	177,80
	l	27,54	217,00	27,52	18,40	40,40	l	90,10
Metoprolol CR/ZOK 380mg 1x/d	h	101,07	420,00	845,25	35,61	152,64	h	278,32
	m	74,33	354,67	70,32	30,07	100,66	m	223,78
	l	47,59	289,33	36,69	24,53	53,35	l	169,24
Metoprolol IR 20mg 1x/d	h	k.A.	21,00	0,59	0,79	0,52	h	k.A.
	m	k.A.	17,73	0,48	0,67	0,14	m	k.A.
	l	k.A.	14,47	0,40	0,54	0,00	l	k.A.
Metoprolol IR 25mg 2x/d	h	5,14	52,50	20,57	14,81	k.A.	h	28,87
	m	4,28	44,33	16,78	12,51	k.A.	m	24,06
	l	3,42	36,17	14,17	10,20	k.A.	l	19,25
Metoprolol IR 40mg 1x/d	h	k.A.	42,00	1,17	1,58	4,67	h	k.A.
	m	k.A.	35,47	0,96	1,33	1,11	m	k.A.
	l	k.A.	28,93	0,81	1,09	0,04	l	k.A.
Metoprolol IR 50mg 1x/d	h	5,88	52,50	1,47	1,97	3,96	h	108,04
	m	1,60	44,33	1,20	1,67	1,22	m	76,55
	l	0,00	36,17	1,01	1,36	0,00	l	45,06
Metoprolol IR 50mg 2x/d	h	40,26	105,00	41,15	29,62	30,74	h	124,22
	m	17,62	88,67	33,57	25,01	13,70	m	86,68
	l	0,00	72,33	28,35	20,40	1,43	l	49,13

PK-Gruppe		$\bar{x}_{C_{SS,min}}$	DRR. berechnet nach				$\bar{x}_{C_{SS,max}}$	DRR.R2019, $C_{SS,max}$	
			Haen et al.	Hiemke et al.	Haen	DRR.R2019, $C_{SS,min}$			
Metoprolol IR 50mg 3x/d	h	k.A.	157,50	148,83	80,11	k.A.	h	168,08	k.A.
	m	k.A.	133,00	121,41	67,65	k.A.	m	103,75	k.A.
	l	k.A.	108,50	102,53	55,19	k.A.	l	39,42	k.A.
Metoprolol IR 75mg 2x/d	h	6,00	157,50	61,72	44,43	k.A.	h	64,56	k.A.
	m	5,00	133,00	50,35	37,52	k.A.	m	53,80	k.A.
	l	4,00	108,50	42,52	30,61	k.A.	l	43,04	k.A.
Metoprolol IR 80mg 3x/d	h	k.A.	252,00	238,13	128,17	k.A.	h	203,24	k.A.
	m	k.A.	212,80	194,26	108,23	k.A.	m	161,17	k.A.
	l	k.A.	173,60	164,05	88,30	k.A.	l	119,10	k.A.
Metoprolol IR 100mg 1x/d	h	10,84	105,00	2,93	3,94	4,60	h	274,88	124,55
	m	4,38	88,67	2,39	3,33	1,54	m	200,77	109,22
	l	0,54	72,33	2,02	2,72	0,12	l	126,66	60,33
Metoprolol IR 100mg 2x/d	h	52,97	210,00	82,29	59,24	50,56	h	271,01	216,58
	m	33,37	177,33	67,14	50,03	30,14	m	208,28	182,27
	l	15,77	144,67	56,69	40,81	7,71	l	145,54	91,36
Metoprolol IR 100mg 3x/d	h	187,80	315,00	297,66	160,21	189,32	h	474,82	379,84
	m	111,14	266,00	242,83	135,29	105,25	m	348,17	287,64
	l	34,47	217,00	205,06	110,37	33,64	l	221,53	186,32
Metoprolol IR 100mg 4x/d	h	260,35	420,00	616,30	281,06	225,32	h	534,85	367,42
	m	181,95	354,67	502,77	237,34	154,81	m	392,47	291,04
	l	103,54	289,33	424,56	193,62	87,68	l	250,10	204,68
Metoprolol IR 100mg PM 1x/d	h	k.A.	105,00	2,93	3,94	64,48	h	k.A.	364,16
	m	k.A.	88,67	2,39	3,33	45,22	m	k.A.	340,95
	l	k.A.	72,33	2,02	2,72	28,12	l	k.A.	317,93
Metoprolol IR 100mg UM 1x/d	h	k.A.	105,00	2,93	3,94	0,53	h	k.A.	53,05
	m	k.A.	88,67	2,39	3,33	0,20	m	k.A.	52,82
	l	k.A.	72,33	2,02	2,72	0,04	l	k.A.	52,63
Metoprolol IR 150mg 1x/d	h	k.A.	157,50	4,40	5,92	5,08	h	420,00	328,35
	m	k.A.	133,00	3,59	5,00	1,23	m	350,00	271,72
	l	k.A.	108,50	3,03	4,08	0,02	l	280,00	156,20
Metoprolol IR 150mg PM 1x/d	h	k.A.	157,50	4,40	5,92	29,40	h	k.A.	275,33
	m	k.A.	133,00	3,59	5,00	13,34	m	k.A.	262,62
	l	k.A.	108,50	3,03	4,08	3,37	l	k.A.	252,94
Metoprolol IR 200mg 1x/d	h	11,89	210,00	5,87	7,89	8,72	h	421,63	320,65
	m	5,49	177,33	4,79	6,66	2,90	m	315,78	285,15
	l	1,08	144,67	4,04	5,43	0,39	l	209,93	192,82
Metoprolol IR 200mg PM 1x/d	h	93,88	210,00	5,87	7,89	128,57	h	946,94	627,82
	m	84,75	177,33	4,79	6,66	91,93	m	913,00	610,20
	l	75,62	144,67	4,04	5,43	57,51	l	879,06	601,98
Metoprolol IR 400mg 1x/d	h	k.A.	420,00	11,74	15,78	k.A.	h	k.A.	k.A.
	m	k.A.	354,67	9,58	13,32	k.A.	m	k.A.	k.A.
	l	k.A.	289,33	8,09	10,87	k.A.	l	k.A.	k.A.
Metoprolol Ors 95mg 1x/d	h	27,31	105,00	3,71	25,60	58,14	h	66,77	80,55
	m	13,18	88,67	1,88	21,62	33,25	m	39,95	54,69
	l	0,65	72,33	1,26	17,63	11,82	l	13,13	26,94
Metoprolol Ors 190mg 1x/d	h	80,57	210,00	7,43	51,20	117,49	h	135,67	160,97
	m	45,87	177,33	3,75	43,23	64,64	m	104,24	111,11
	l	11,17	144,67	2,51	35,27	18,29	l	72,81	58,33
Metoprolol Ors 285mg 1x/d	h	157,05	315,00	11,14	76,80	171,17	h	308,25	243,51
	m	92,18	266,00	5,63	64,85	101,67	m	213,15	162,45
	l	34,20	217,00	3,77	52,90	41,44	l	118,05	75,45
Metoprolol Ors 380mg 1x/d	h	218,30	420,00	14,86	102,40	230,82	h	440,80	322,49
	m	124,50	354,67	7,51	86,47	136,85	m	297,80	215,00
	l	30,70	289,33	5,02	70,54	70,81	l	154,80	90,18
Metoprolol SR 100mg 1x/d	h	19,98	105,00	5,02	5,49	9,29	h	135,44	76,49
	m	11,61	88,67	4,01	4,63	3,64	m	102,17	64,61
	l	3,50	72,33	3,34	3,78	0,71	l	68,91	46,88

PK-Gruppe		$\bar{x}_{C_{SS,min}}$	DRR. berechnet nach				$\bar{x}_{C_{SS,max}}$	DRR.R2019, $C_{SS,max}$	
			Haen et al.	Hiemke et al.	Haen	DRR.R2019, $C_{SS,min}$			
Metoprolol SR 100mg 2x/d	h	k.A.	210,00	58,87	82,41	k.A.	h	177,00	k.A.
	m	k.A.	177,33	47,10	69,59	k.A.	m	129,50	k.A.
	l	k.A.	144,67	39,25	56,77	k.A.	l	82,00	k.A.
Metoprolol SR 200mg 1x/d	h	42,81	210,00	10,03	10,97	28,50	h	248,01	193,85
	m	23,16	177,33	8,02	9,27	14,15	m	178,30	171,93
	l	7,28	144,67	6,69	7,56	2,09	l	108,59	66,39
Metoprolol SR 200mg PM 1x/d	h	138,40	210,00	10,03	10,97	108,15	h	708,69	836,05
	m	128,50	177,33	8,02	9,27	64,53	m	650,00	750,24
	l	118,60	144,67	6,69	7,56	27,84	l	591,31	709,33
Ramipril 1,25mg NRF 1x/d	h	k.A.	0,11	0,00	0,00	k.A.	h	k.A.	k.A.
	m	k.A.	0,08	0,00	0,00	k.A.	m	k.A.	k.A.
	l	k.A.	0,05	0,00	0,00	k.A.	l	k.A.	k.A.
Ramipril 2,5mg CKD4-5 1x/d	h	1,68	0,22	0,00	0,00	2,56	h	46,60	32,25
	m	1,40	0,16	0,00	0,00	1,45	m	43,70	29,82
	l	1,12	0,10	0,00	0,00	0,61	l	40,80	28,77
Ramipril 2,5mg NRF 1x/d	h	k.A.	0,22	0,00	0,00	0,00	h	k.A.	4,46
	m	k.A.	0,16	0,00	0,00	0,00	m	k.A.	4,02
	l	k.A.	0,10	0,00	0,00	0,00	l	k.A.	2,95
Ramipril 5mg CKD2-3 1x/d	h	0,90	0,44	0,00	0,00	0,03	h	36,50	25,95
	m	0,30	0,32	0,00	0,00	0,01	m	25,60	20,72
	l	0,00	0,19	0,00	0,00	0,00	l	14,7ß	12,87
Ramipril 5mg CKD3-4 1x/d	h	6,60	0,44	0,00	0,00	2,09	h	63,10	22,19
	m	2,60	0,32	0,00	0,00	0,89	m	41,30	18,33
	l	0,00	0,19	0,00	0,00	0,11	l	19,50	12,36
Ramipril 5mg CKD5 1x/d	h	5,10	0,44	0,00	0,00	1,18	h	81,10	40,64
	m	1,70	0,32	0,00	0,00	0,34	m	43,80	30,39
	l	0,00	0,19	0,00	0,00	0,04	l	6,50	12,59
Ramipril 5mg NRF 1x/d	h	0,14	0,44	0,00	0,00	0,00	h	21,62	6,23
	m	0,00	0,32	0,00	0,00	0,00	m	14,69	6,12
	l	0,00	0,19	0,00	0,00	0,00	l	7,76	3,21
Ramipril 10mg CKD2-3 1x/d	h	k.A.	0,88	0,00	0,00	0,11	h	k.A.	75,88
	m	k.A.	0,63	0,00	0,00	0,01	m	k.A.	63,19
	l	k.A.	0,38	0,00	0,00	0,00	l	k.A.	36,16
Ramipril 10mg CKD3-4 1x/d	h	k.A.	0,88	0,00	0,00	0,03	h	k.A.	144,38
	m	k.A.	0,63	0,00	0,00	0,00	m	k.A.	94,06
	l	k.A.	0,38	0,00	0,00	0,00	l	k.A.	15,42
Ramipril 10mg CKD5 1x/d	h	k.A.	0,88	0,00	0,00	6,14	h	k.A.	74,44
	m	k.A.	0,63	0,00	0,00	0,36	m	k.A.	61,38
	l	k.A.	0,38	0,00	0,00	0,00	l	k.A.	22,05
Ramipril 10mg NRF 1x/d	h	0,00	0,88	0,00	0,00	0,00	h	33,80	9,90
	m	0,00	0,63	0,00	0,00	0,00	m	23,90	9,84
	l	0,00	0,38	0,00	0,00	0,00	l	14,00	9,43
Ramipril 20mg NRF 1x/d	h	k.A.	1,77	0,00	0,00	k.A.	h	k.A.	k.A.
	m	k.A.	1,27	0,00	0,00	k.A.	m	k.A.	k.A.
	l	k.A.	0,77	0,00	0,00	k.A.	l	k.A.	k.A.
Ramiprilat 1,25mg NRF 1x/d	h	k.A.	1,77	0,70	0,69	k.A.	h	k.A.	k.A.
	m	k.A.	1,21	0,49	0,53	k.A.	m	k.A.	k.A.
	l	k.A.	0,64	0,38	0,38	k.A.	l	k.A.	k.A.
Ramiprilat 2,5mg CKD4-5 1x/d	h	11,16	3,54	1,40	1,38	12,72	h	43,50	33,30
	m	9,30	2,41	0,99	1,07	9,81	m	37,50	31,18
	l	7,44	1,28	0,76	0,75	7,12	l	31,50	29,22
Ramiprilat 2,5mg NRF 1x/d	h	k.A.	3,54	1,40	1,38	1,67	h	k.A.	10,43
	m	k.A.	2,41	0,99	1,07	1,06	m	k.A.	4,97
	l	k.A.	1,28	0,76	0,75	0,14	l	k.A.	4,10
Ramiprilat 5mg CKD2-3 1x/d	h	8,30	7,08	2,80	2,76	5,93	h	32,80	23,73
	m	4,70	4,82	1,97	2,13	3,24	m	23,20	18,22
	l	1,10	2,56	1,52	1,50	1,23	l	13,60	11,54

PK-Gruppe		$\bar{x}C_{SS,min}$	DRR. berechnet nach				$\bar{x}C_{SS,max}$	DRR.R2019, $C_{SS,max}$	
			Haen et al.	Hiemke et al.	Haen	DRR.R2019, $C_{SS,min}$			
Ramiprilat	h	37,30	7,08	2,80	2,76	43,45	h	100,80	75,91
5mg CKD3-4 1x/d	m	15,90	4,82	1,97	2,13	19,22	m	56,10	40,19
	l	0,00	2,56	1,52	1,50	1,52	l	11,40	4,64
Ramiprilat	h	30,30	7,08	2,80	2,76	33,21	h	79,90	62,90
5mg CKD5 1x/d	m	19,10	4,82	1,97	2,13	20,09	m	57,30	48,10
	l	7,9ß	2,56	1,52	1,50	9,13	l	34,70	31,33
Ramiprilat 5mg NRF 1x/d	h	3,54	7,08	2,80	2,76	4,89	h	23,29	13,27
	m	2,65	4,82	1,97	2,13	2,57	m	17,38	11,74
	l	1,75	2,56	1,52	1,50	0,27	l	11,47	10,96
Ramiprilat 10mg CKD2-3 1x/d	h	k.A.	14,17	5,60	5,52	11,76	h	k.A.	83,91
	m	k.A.	9,64	3,95	4,26	4,00	m	k.A.	76,94
	l	k.A.	5,12	3,05	3,00	0,52	l	k.A.	67,85
Ramiprilat 10mg CKD3-4 1x/d	h	k.A.	14,17	5,60	5,52	46,57	h	k.A.	123,20
	m	k.A.	9,64	3,95	4,26	24,90	m	k.A.	101,35
	l	k.A.	5,12	3,05	3,00	8,51	l	k.A.	77,65
Ramiprilat 10mg CKD5 1x/d	h	k.A.	14,17	5,60	5,52	86,86	h	k.A.	140,65
	m	k.A.	9,64	3,95	4,26	48,80	m	k.A.	107,33
	l	k.A.	5,12	3,05	3,00	12,59	l	k.A.	78,37
Ramiprilat 10mg NRF 1x/d	h	3,83	14,17	5,60	5,52	8,53	h	39,60	20,70
	m	3,05	9,64	3,95	4,26	5,43	m	33,00	18,19
	l	2,28	5,12	3,05	3,00	1,86	l	26,40	17,52
Ramiprilat 20mg NRF 1x/d	h	8,00	28,33	11,21	11,04	k.A.	h	k.A.	k.A.
	m	5,90	19,28	7,90	8,52	k.A.	m	k.A.	k.A.
	l	3,80	10,23	6,10	6,00	k.A.	l	k.A.	k.A.
Ramiprilat 50mg NRF 1x/d	h	k.A.	70,83	28,02	27,59	k.A.	h	k.A.	k.A.
	m	k.A.	48,21	19,74	21,30	k.A.	m	k.A.	k.A.
	l	k.A.	25,58	15,24	15,01	k.A.	l	k.A.	k.A.

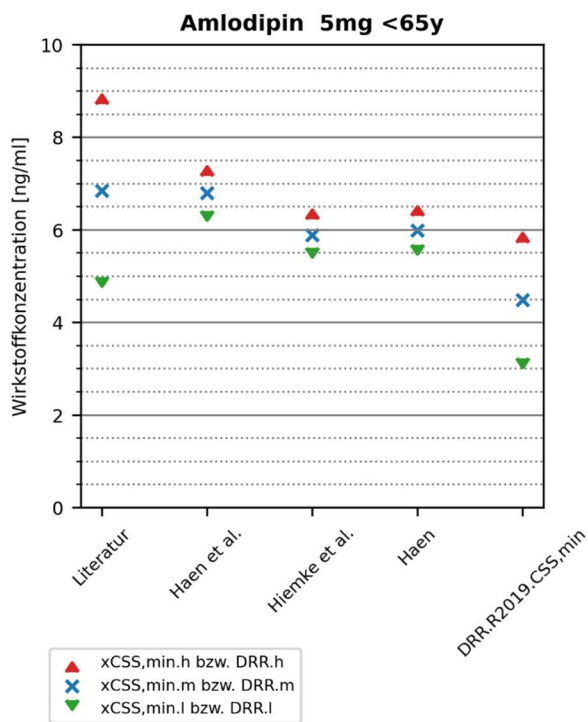
6.2.11. Vergleich der DRR mit den publizierten Talspiegeln im pharmakokinetischen Gleichgewicht

Ein Vergleich zwischen $\bar{x}C_{SS,min}$ und nach den vier Methoden berechneten DRR war in 47 PK-Gruppen möglich, wobei sich 33 auf NPs bezogen (Tabelle 20). Mit der programmierten Software wurden für alle Vergleiche Diagramme erstellt, in denen die $\bar{x}C_{SS,min}$ den berechneten DRR nach Haen et al., Hiemke et al., Haen und DRR.R2019. $C_{SS,min}$ gegenübergestellt werden.

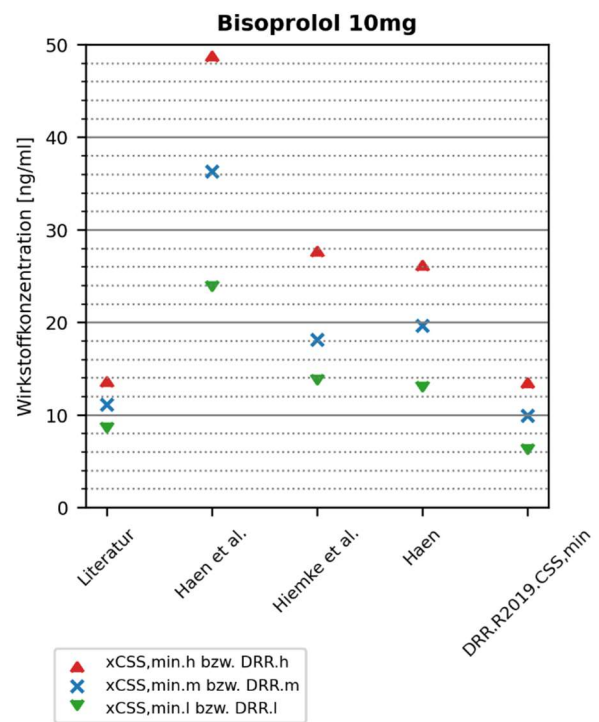
Es folgen ausgewählte Diagramme (Abbildung 26a-h), welche die Vergleiche bei einer Gabe von a) Amlodipin 5 mg einmal täglich bei Patienten in der Altersgruppe 18 – < 65 Jahre, b) Bisoprolol 10 mg einmal täglich, c) Hydrochlorothiazid (HCT) 25 mg einmal täglich bei Patienten mit NRF und d) in derselben Dosierung bei Patienten mit CKD3, e) Metoprolol IR 100 mg einmal täglich und f) in derselben Dosierung alle sechs Stunden (4x/d) bei Patienten mit normalem Metabolisierungsstatus sowie g) 200 mg Metoprolol IR einmal täglich bei Patienten mit normalem Metabolisierungsstatus und h) in derselben Dosierung bei PM-Patienten zeigen.

Abbildung 26a-h: Ausgewählte Diagramme, welche den Vergleich zwischen $\bar{x}_{CSS,min}$ aus der Literatur und den DRR nach den vier Methoden zeigen
 Falls nicht näher bezeichnet, handelt es sich um die einmal tägliche Gabe.

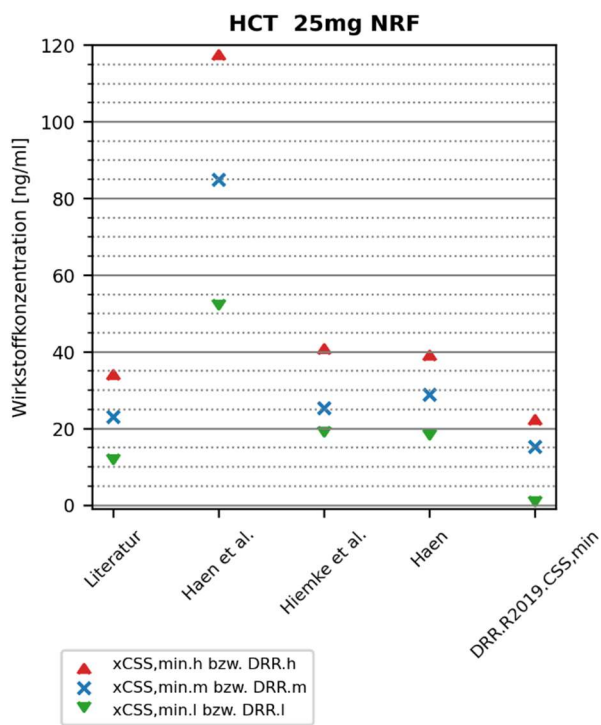
a)



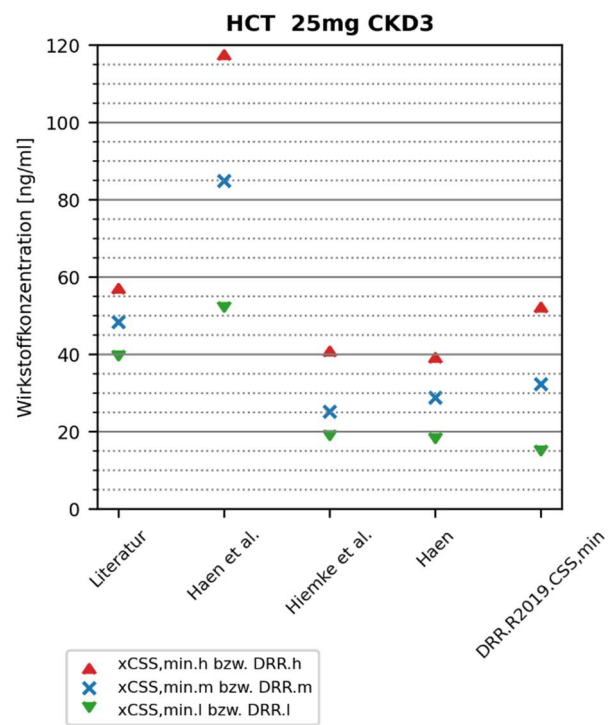
b)



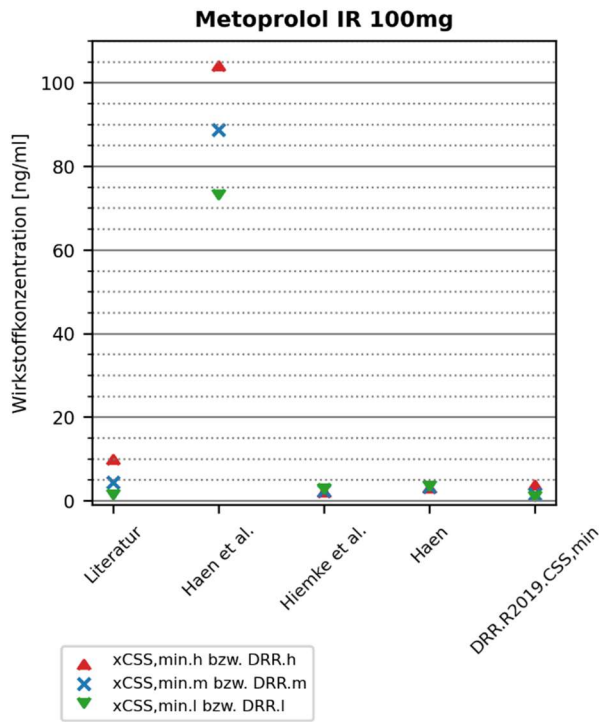
c)



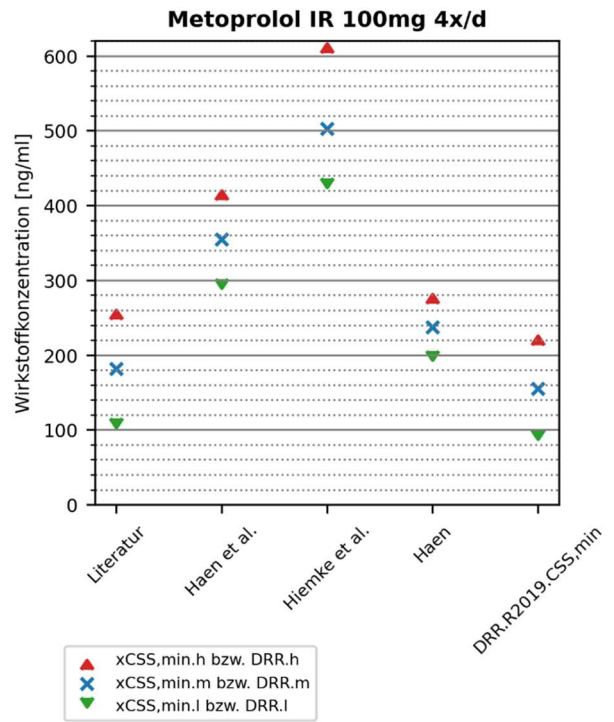
d)



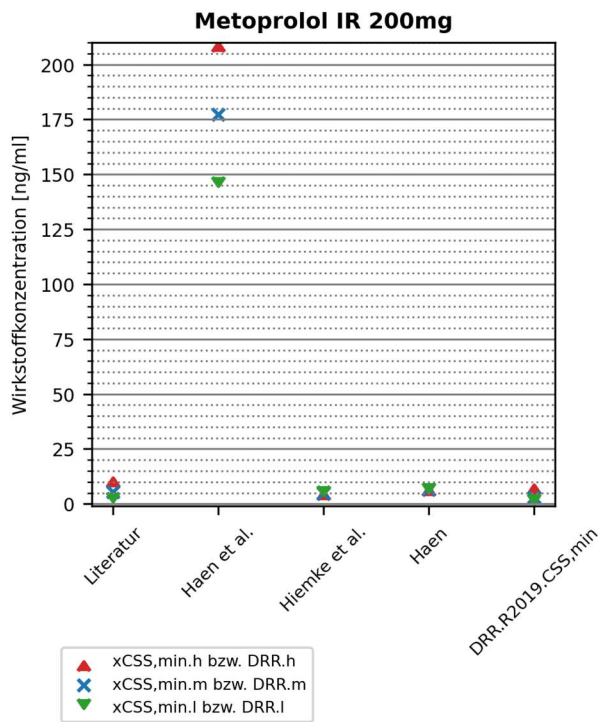
e)



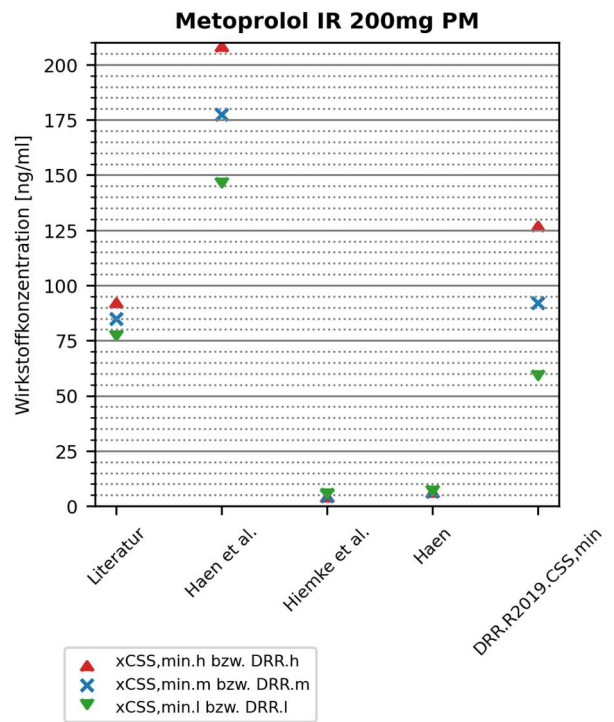
f)



g)



h)



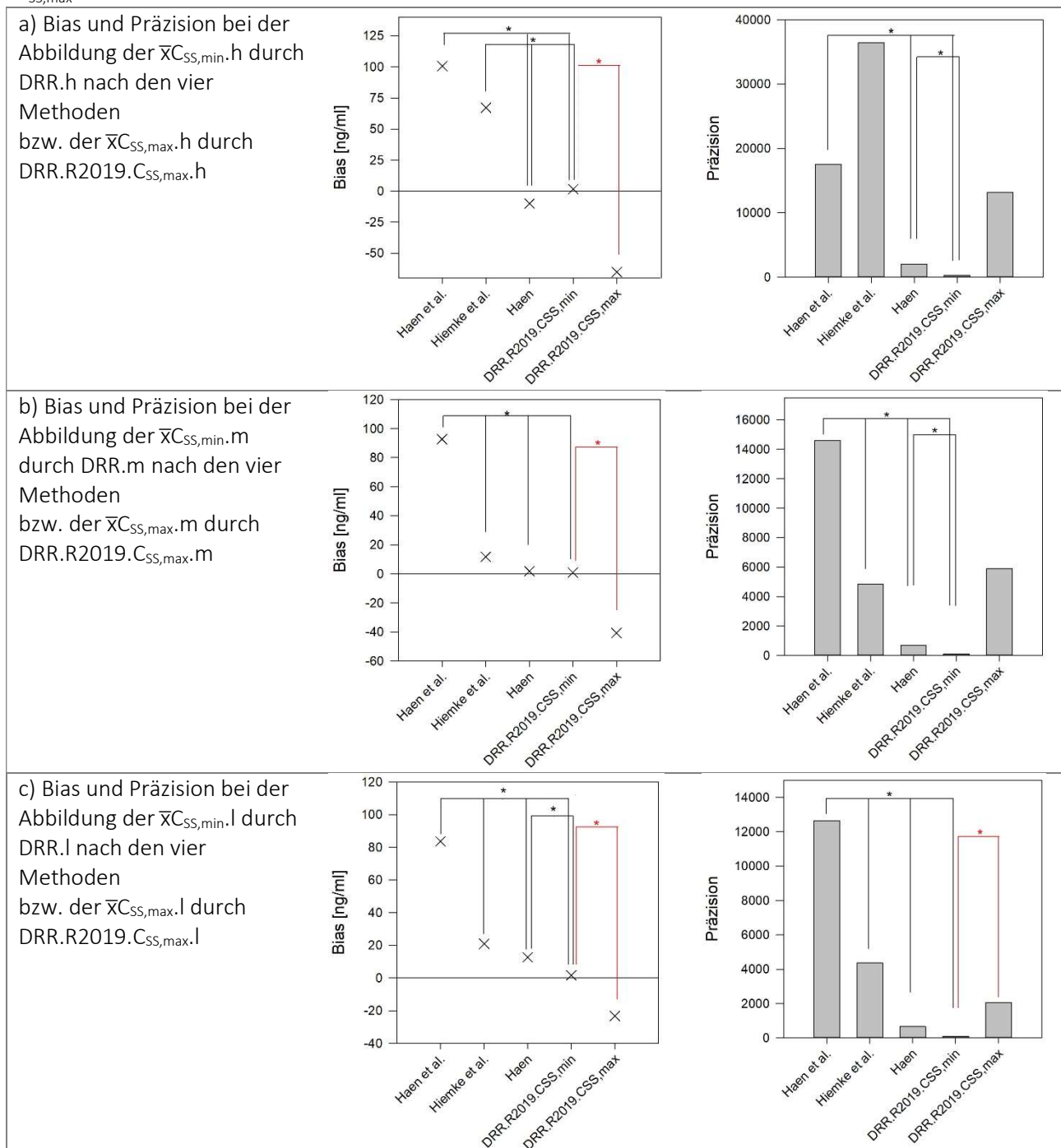
6.2.12. Bestimmung von Bias und Präzision der Methoden zur Berechnung von DRR

Die 33 PK-Gruppen, welche sich auf NPs bezogen und in denen ein Vergleich zwischen $\bar{x}_{\text{CSS,min}}$ und den DRR nach den vier Methoden bzw. ein Vergleich zwischen $\bar{x}_{\text{CSS,max}}$ und dem DRR.R2019.CSS,max möglich war, wurden zur Ermittlung der „Predictive Performance“ herangezogen. Abbildung 27a-c zeigt für jede Methode den systematischen Fehler (Bias) sowie die Präzision bei der Abbildung der $\bar{x}_{\text{CSS,min}}$ sowie außerdem Bias und Präzision bei der Abbildung der $\bar{x}_{\text{CSS,max}}$ durch den DRR.R2019.CSS,max.

Abbildung 27a-c: „Predictive Performance“ der vier Methoden zur Berechnung DRR

*: Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen den Methoden

*: Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen der Abbildung der $\bar{x}_{\text{CSS,min}}$ und der $\bar{x}_{\text{CSS,max}}$ nach dem DRR.R2019



6.3. Diskussion

6.3.1. Literaturrecherche und allgemeine Informationen zu den Wirkstoffen

Pharmakokinetikparameter unterliegen einer großen Streuung zwischen einzelnen Personen. In Studien können jedoch, vor allem aus finanziellen Gründen, nur Stichproben aller Personen untersucht werden, die prinzipiell die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen würden. Entsprechend ist die Aussagekraft von in Publikationen angegebenen Mittelwerten eingeschränkt, insbesondere wenn in den Studien nur wenige Probanden eingeschlossen wurden.²²⁵ Nach den bisher publizierten Methoden zur Berechnung der DRR soll daher für jeden Wirkstoff die Publikation möglichst zu einer Phase II-Studie mit den meisten untersuchten Probanden als Quelle für Pharmakokinetikdaten herangezogen werden.⁷⁰ Um die am besten geeignete Publikation zu finden, ist zunächst eine umfassende Literaturrecherche nötig. Diese war auch der erste Arbeitsschritt zur Festlegung von DRR nach der weiterentwickelten Methode DRR.R2019. Die Ein- und Ausschlusskriterien für Publikationen wurden dabei sehr großzügig gewählt, um möglichst einen guten Überblick über die verfügbaren Daten gewinnen zu können. Dies schlug sich in den verhältnismäßig großen Zahlen der gefundenen und eingeschlossenen Primär- und Sekundärliteraturstellen nieder. Zur Berechnung der DRR nach den bisher publizierten Methoden wurde für jeden Wirkstoff und ggf. jede Darreichungsform die am besten geeignete Primärliteraturstelle aus den gefundenen Quellen ausgewählt. Auf diese Weise wurde jedoch ein großer Teil der Ergebnisse der aufwendigen Literaturrecherche nach den bisherigen Methoden nicht genutzt.

Die Recherche nach grundsätzlichen Informationen zur Pharmakokinetik der ausgewählten Wirkstoffe ermöglichte bei der weiterentwickelten Methodik zum ersten Mal, dass bei der Berechnung der DRR.R2019 auf das Vorliegen einer nicht-linearen Pharmakokinetik sowie auf weitere wesentliche Faktoren mit signifikantem Einfluss auf die Pharmakokinetik eingegangen werden konnte.

6.3.2. Erfassung der Pharmakokinetikdaten

Durch die Prämisse, die publizierten Pharmakokinetikdaten möglichst vollständig zur Berechnung der DRR.R2019 zu berücksichtigen, ergab sich ein vergleichsweise großer Aufwand bei der Erfassung der Informationen aus den eingeschlossenen Primärliteraturstellen in der Access-Datenbank. Im Vergleich zu den bisher publizierten Methoden wurde außerdem nicht nur die CL/F mit SD und ggf. die t_{\max} und $t_{1/2}$ erhoben, sondern eine Vielzahl weiterer Informationen. Die Erhebung der SD der $t_{1/2}$ bzw. der $t_{1/2,SS}$ sowie der t_{\max} bzw. $t_{\max,SS}$, jeweils zusammen mit der SD, war die Grundlage zur zusätzlichen Berücksichtigung der Streuung um diese Parameter bei der Berechnung des DRR.R2019 im Vergleich zu den bisher beschriebenen Methoden. Die Erfassung der tatsächlich in den Studien gemessenen $C_{SS,\min} \pm SD$ und $C_{SS,\max} \pm SD$ ermöglichte in einem späteren Schritt die Validierung der DRR nach den verschiedenen Methoden.

Durch die großzügigen Auswahlkriterien bei der Literaturrecherche war die Qualität der aus den Publikationen erhobenen Daten sehr heterogen. In einigen Veröffentlichungen wurden Messwerte mit SD zu allen

relevanten Pharmakokinetikparametern im SS angegeben. Da die von publizierten Daten abgeleiteten DRR möglichst präzise die in der Realität resultierenden Wirkstoffkonzentrationen, insbesondere im SS, abbilden sollen, wurden diese Publikationen als hochwertig betrachtet. In anderen Veröffentlichungen hingegen fanden sich lediglich Messwerte nach Einmalgabe, oder auch nur einzelne Angaben, wie $C(t)$, $t_{1/2}$ oder AUC. In manchen Fällen erfolgte die Angabe der Mittelwerte ohne SD. In Hinblick auf die erwartete große interindividuelle Schwankung der Pharmakokinetikparameter sowie der Wirkstoffkonzentrationen erschien es dennoch gerechtfertigt, bevorzugt Daten aus möglichst vielen Veröffentlichungen zu verwenden, als zu stringente Ein- und Ausschlusskriterien bei der Erfassung der Pharmakokinetikdaten festzulegen.

Neben suboptimalen Angaben zu Pharmakokinetikparametern war außerdem problematisch, dass bei Wirkstoffen, die peroral in Form ihrer Salze gegeben werden, oft lediglich eine Dosis angegeben wurde, ohne Hinweis, ob diese für ein bestimmtes Salz oder die Säure bzw. Base gilt. Um diese Publikationen trotzdem einschließen zu können, wurde davon ausgegangen, dass sich die Dosisangabe bei einer Darreichungsform immer auf dieselbe Form eines Wirkstoffs bezieht. Betrachtet man Formel 13 und Formel 18 wird klar, dass es gleichgültig ist, ob die Wirkstoffmasse als Säure bzw. Base oder Salz erhoben wird, da sich die Dosis über die beiden Berechnungsschritte herauskürzt, wenn sie sich immer auf dieselbe Form bezieht. Bei der Anwendung der Methoden nach Haen et al. sowie Haen musste beachtet werden, dass zur Berechnung der DRR bei Darreichungsformen mit verzögerter Wirkstofffreisetzung auf Daten, insbesondere die CL_{SS}/F , zurückgegriffen wird, die bei schnellfreisetzenden Arzneiformen gemessen wurden. In diesen Fällen war wichtig, dass sich die erhobenen Dosisangaben immer auf dasselbe Salz, oder besser auf die Base bzw. Säure beziehen. Für die ausgewählten Wirkstoffe traf dies insbesondere auf Metoprolol zu, dessen Dosierung daher immer in Bezug auf das Tartrat erhoben wurde.

Bezüglich der Angaben zum CYP2D6-Genotyp bzw. metabolischen Phänotyp der Probanden, welcher einen wesentlichen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Metoprolol hat, fielen bei den Veröffentlichungen große Unterschiede auf. Diese lassen sich mit dem wissenschaftlichen Fortschritt erklären. CYP2D6 und dessen Genetik wurden erst ab Mitte der 1980er erforscht, wohingegen die ersten Untersuchungen zu Metoprolol bereits in den 1970ern stattfanden.^{512,217} Zu diesem Zeitpunkt waren nur Probanden mit besonders hohen oder geringen Metoprololkonzentrationen auffällig, die heute als PM und UM bezeichnet werden. Eine weitere Differenzierung, wie die heute mögliche genetische Unterscheidung zwischen Trägern von Allelen mit geringer, abgeschwächter, normaler oder hoher Aktivität, war noch nicht möglich.⁴²⁹ Um dennoch ältere Publikationen sowie Publikationen ohne Angaben zum Geno- oder Phänotyp der Probanden berücksichtigen zu können, wurden Personen ohne spezielle Informationen zum Metabolisierungstyp sowie mit EM- oder IM-Status als eine Gruppe betrachtet.

Neben Publikationen mit vergleichsweise wenigen Daten, gab es auch Literaturstellen, in denen Pharmakokinetikdaten zu einem Wirkstoff in einer bestimmten Dosierung und Darreichungsform bei einer

Gruppe von Probanden sowohl nach Einmalgabe als auch im SS angegeben wurden. Zum Teil wurden auch vergleichende Pharmakokinetikdaten an einer Gruppe von Probanden publiziert, welche einmal das Originalpräparat sowie einmal ein Generikum erhielten bzw. die Medikation als Monotherapie und im Vergleich als Kombinationstherapie. Um die Pharmakokinetikdaten der Probanden dieser Veröffentlichungen im Verhältnis zu den Daten anderer Studienteilnehmer nicht zu überbewerten und eine Verzerrung der gewichteten Mittelwerte zu verhindern, wurde für solche Fälle die Regel festgelegt, jeweils nur die Daten im SS bzw. nach Gabe des Originalpräparats oder der Monotherapie zu erheben und auf die Vergleichsdaten zu verzichten.

Der Umgang mit den Literaturstellen zur Erhebung der Pharmakokinetikdaten wurde damit pragmatisch gelöst. Die hier angewandten Regeln sind jedoch nicht unumstößlich. Zur Festlegung von DRR.R2019 für weitere Wirkstoffe müssen die Bestimmungen kritisch hinterfragt und gegebenenfalls geändert und ergänzt werden.

6.3.3. Prozessierung der Pharmakokinetikdaten

Zur Kalkulation der $X.h$ und $X.l$ der Pharmakokinetikparameter sowie der $C_{SS,min}.h$, $C_{SS,min}.l$, $C_{SS,max}.h$ und $C_{SS,max}.l$ wurde in der Regel die einfache SD berücksichtigt, wie es auch zur Berechnung der DRR.h und DRR.l bei den bisher publizierten Methoden mit Hilfe der $CL_{SS}/F \pm SD$ der Fall ist. Unter Voraussetzung einer Normalverteilung ergibt sich mathematisch, dass innerhalb dieser Spanne allerdings nur ca. zwei Drittel der Messwerte liegen.⁵¹³ Es ist davon auszugehen, dass die daraus berechneten Konzentrationsbereiche der $\bar{x}.C_{SS,min}$ und der $\bar{x}.C_{SS,max}$ sowie die DRR nur relativ enge Konzentrationsspannen einschließen. Damit können gemessene Wirkstoffkonzentrationen bei therapietreuen Patienten, welche vergleichbare Eigenschaften aufweisen wie die Probanden der zitierten Studie oder der PK-Gruppe, auch außerhalb des DRR liegen. Dies sollte bei der Interpretation von gemessenen Wirkstoffkonzentrationen bei individuellen Patienten berücksichtigt werden.

Um mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eine richtige Einschätzung treffen zu können, sollte bei einer zukünftigen Weiterentwicklung der Methode die Spanne auf das 95%-KI ausgedehnt werden. Anhand angegebener $X.m$, SD sowie n_{Pat} ließen sich für alle in der Literatur entsprechend angegebenen Pharmakokinetikdaten die 95%-KI berechnen. Die Grenzen des 95%-KI würden dann statt der $X.m \pm SD$ bei der Berechnung der gewichteten Mittelwerte $\bar{x}.l$ und $\bar{x}.h$ eingehen. Eine weitere Möglichkeit wäre, lediglich die $X.m$ der Pharmakokinetikdaten zu erheben und daraus für jede PK-Gruppe $\bar{x}.m$ sowie das 95%-KI zu berechnen. Diese Berechnungen sollten möglichst automatisiert durch eine Software geschehen, um den händischen Rechenaufwand und das damit eingehende Fehlerpotenzial zu minimieren.

Um $X.h$ und $X.l$ auch für Werte ohne Angaben zur SD berechnen zu können sowie Daten aus Publikationen zur Pharmakokinetik nach Einmalgabe einschließen zu können, wurden standardisierte Vorgehensweisen definiert. Diese wurden ebenfalls relativ frei festgelegt und müssen zur Kalkulation von DRR in Zukunft kritisch

hinterfragt und allenfalls angepasst werden. Es wurde davon ausgegangen, dass der mit dieser Vorgehensweise verbundene Vorteil, dass DRR.R2019 aufbauend auf einer wesentlich größeren Datenbasis festgelegt werden konnten als nach den bisher publizierten Methoden, dem Nachteil der Annahme bestimmter Schwankungen oder Voraussetzungen dennoch überwiegt.

6.3.4. Zusammenfassung der Pharmakokinetikdaten in PK-Gruppen

Nachdem Mittelwerte aus Studien mit geringer Probandenzahl nur eingeschränkt aussagekräftig sind, wurden die Daten aus vergleichbaren Untersuchungen in PK-Gruppen zusammengefasst.²²⁵ Damit sollten die der Berechnung des DRR.R2019 einer PK-Gruppe zugrundeliegenden Pharmakokinetikdaten den unbekanntem wahren Werten der Grundgesamtheit aller vergleichbaren Patienten näherkommen. Über die n_{Pat} als Gewichtungsfaktor gingen die Daten aus den einzelnen Studien zusätzlich in Abhängigkeit von der Probandenzahl in die Berechnung der \bar{x}_h , \bar{x}_m und \bar{x}_l der Pharmakokinetikparameter sowie der $\bar{x}_{C_{SS,min},h}$, $\bar{x}_{C_{SS,min},m}$, $\bar{x}_{C_{SS,min},l}$, $\bar{x}_{C_{SS,max},h}$, $\bar{x}_{C_{SS,max},m}$ und $\bar{x}_{C_{SS,max},l}$ ein.

In diesem Zusammenhang muss berücksichtigt werden, dass die zugrundeliegende Datenbasis je nach gebildeter PK-Gruppe unterschiedlich groß war. Zum Teil lagen sehr viele Publikationen zu einer bestimmten Dosierung vor. Insbesondere beim überwiegenden Teil der PK-Gruppen zu NPs war die Summe der n_{Pat} größer als die n_{Pat} in den Referenzquellen für die Festlegung der DRR nach den bisher publizierten Methoden. In anderen Fällen konnten nur Daten aus einer Studie mit wenigen n_{Pat} zur Berechnung der gewichteten Mittelwerte der Pharmakokinetikparameter herangezogen werden. Da die Datenbasis in den PK-Gruppen zu jeder Zeit erweitert werden kann, wenn weitere Pharmakokinetikdaten aus vergleichbaren Studien verfügbar werden, stellt die begrenzte Datenlage jedoch immer nur eine Momentaufnahme dar. Die Dynamik bei der Datenbasis könnte außerdem bewusst bei der Übertragung des DRR.R2019 auf weitere Wirkstoffe genutzt werden. Zunächst könnten so relativ rasch DRR.R2019 aufbauend auf wenigen Quellen berechnet werden, wie es nach den bisher publizierten Methoden zur Festlegung von DRR der Fall ist, und im Anschluss die Datenbasis längerfristig ausgebaut werden.

Ein Nachteil der gewählten, eher pragmatischen Vorgehensweise ist, dass die Qualität der Pharmakokinetikdaten bei der Berechnung nicht einging. So hatten Messwerte ohne SD aus einer Studie, bei der ein Präparat vielen Probanden einmalig gegeben wurde, ein höheres Gewicht als Daten mit SD aus einer Untersuchung, bei der dasselbe Präparat zwar wenigen Probanden, jedoch über einen längeren Zeitraum bis zum Erreichen von SS verabreicht wurde. Durch eine komplexere Gewichtung hätte dieser Nachteil zwar ausgeglichen werden können, jedoch nur unter Inkaufnahme eines höheren Arbeitsaufwands.

Die generierten Pharmakokinetikdatensätze wurden nicht nur nach Wirkstoff, Dosis und ggf. Darreichungsform, Alter, Nierenfunktion oder Metabolisierungstyp der Probanden, sondern auch nach τ gruppiert. Da für jede PK-Gruppe nach der weiterentwickelten Methode gewichtete Mittelwerte der

Pharmakokinetikparameter berechnet werden sollten und fehlende Angaben bei Vorliegen einer nicht-linearen Pharmakokinetik nicht von einer vergleichbaren PK-Gruppe übernommen werden durften, lagen in einem Fall bei Metoprolol IR keine vollständigen Pharmakokinetikdaten bei mehrfach täglicher Gabe vor, obwohl vollständige Pharmakokinetikdaten für eine einmal tägliche Gabe derselben Einzeldosis bei einer vergleichbaren Patientengruppe vorhanden waren. In Zukunft sollte erwogen werden, PK-Gruppen in solchen Fällen zusammenzufassen. Es wäre dann insbesondere zu prüfen, ob die DRR.R2019 auf der erweiterten Datenbasis für alle Fälle, das heißt bei Gabe einmal oder mehrfach täglich, eine akzeptable „Predictive Performance“ aufweisen. Durch die zuvor festgelegte Regel kam es außerdem zu insgesamt 11 unvollständigen PK-Gruppen zu NPs und Wirkstoffen mit nicht-linearer Pharmakokinetik. Für eine Weiterentwicklung der Methodik zur Festlegung von DRR sollte für solche Fälle geprüft werden, ob durch eine Übernahme der fehlenden Daten aus vergleichbaren PK-Gruppen richtige und präzise DRR berechnet werden können.

Bei Haen et al., Hiemke et al. sowie Haen stellte sich die Frage nach Vollständigkeit der Pharmakokinetikdaten bei bestimmten PK-Gruppen mit nicht-linearer Pharmakokinetik dagegen nicht, da bei diesen Methoden nicht zwischen nicht-linearer und linearer Pharmakokinetik unterschieden wird. Damit verbunden ist jedoch der Nachteil, dass bei Fällen mit nicht-linearer Pharmakokinetik in höheren Dosierungen wahrscheinlich zu niedrige DRR berechnet werden, was bereits in der Einleitung in Kapitel 1.5.4.4 erläutert wurde.

6.3.5. Berücksichtigung einer linearen bzw. nicht-linearen Pharmakokinetik

Durch die weiterentwickelte Methode zur Festlegung von DRR konnte zum ersten Mal bei jedem Wirkstoff und in jeder Darreichungsform das Vorliegen einer linearen bzw. nicht-linearen Pharmakokinetik individuell berücksichtigt werden und somit der Nachteil der bisherigen Methoden überwunden werden. Bei der Berücksichtigung einer linearen Pharmakokinetik wurde außerdem im Gegensatz zu den bereits publizierten Methoden nicht nur die CL/F einer Publikation herangezogen. Durch die lineare Regression zwischen den Dosierungen und den $\bar{x}.AUC.l$, $\bar{x}.AUC.m$ sowie $\bar{x}.AUC.h$ über alle vergleichbaren PK-Gruppen beruhten die von den korrigierten $\bar{x}.AUC.l$, $\bar{x}.AUC.m$ und $\bar{x}.AUC.h$ abgeleiteten $\bar{x}CL/F$ -Werte, die zur Berechnung der DRR.R2019 verwendet wurden, auf der vergleichsweise größten Datenbasis.

6.3.6. Berücksichtigung der Absorption bei der Berechnung des DRR.R2019

Ein weiterer Nachteil der bisherigen Methoden ist die Vernachlässigung des Prozesses der Absorption bei der Berechnung der DRR für extravasal applizierte Arzneimittel. Durch die zusätzliche Erhebung der t_{max} bzw. $t_{max,SS}$ aus den Publikationen war es möglich, die Absorptionskonstanten k_a iterativ zu bestimmen und erstmals zur Berechnung von DRR heranzuziehen. Welche Bedeutung die Berücksichtigung der Absorption auf den berechneten DRR.R2019 hat, lässt sich an dem Beispiel in Abbildung 25 ablesen. Bei Darreichungsformen mit verzögerter Wirkstofffreigabe und ggf. „Flip-Flop“-Kinetik, bei der die Absorption als geschwindigkeitsbestimmender Schritt einen Einfluss auf die biologische Halbwertszeit hat, verzögert sich das Erreichen des

DRR.R2019.C_{max} und verläuft die Abnahme des DRR.R2019 über die Zeit je nach Grad der Retardierung weniger steil. Wie sich aus Tabelle 20 ablesen lässt, resultierten so nach Gabe derselben Dosis Metoprolol-Base mit zunehmender Retardierung wie erwartet niedrigere DRR.R2019.C_{SS,max} und $\bar{x}C_{SS,max}$ sowie höhere DRR.R2019.C_{SS,min} und $\bar{x}C_{SS,min}$.

6.3.7. Berechnung des dosisbezogenen Referenzbereichs nach der weiterentwickelten Methode

Die Berechnung des DRR.R2019 beruhte grundsätzlich auf der allgemeinen Bateman-Funktion. Damit bot sich im Vergleich zu den bisher publizierten Methoden der Vorteil, dass bei der Kalkulation zusätzlich die Wirkstoffabsorption mit der Absorptionskonstante berücksichtigt werden konnte. Die Bedeutung dessen wurde bereits im vorhergehenden Kapitel 6.3.6 erläutert.

Einschränkend muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Formel noch immer eine Vereinfachung darstellt. Die Bateman-Funktion gilt nur unter der Voraussetzung eines Ein-Kompartiment-Modells und einer Kinetik 1. Ordnung bei den Prozessen Absorption und Elimination. Damit hätte sie streng genommen nicht in allen Fällen angewandt werden dürfen. So wird Metoprolol bei der CR/ZOK-Darreichungsform nach einer Kinetik 0. Ordnung freigesetzt und verlaufen die terminalen Phasen von Hydrochlorothiazid und Ramiprilat biphasisch.^{215,203,226} Diese Besonderheiten hätten lediglich unter Verwendung komplexerer mathematischer Modelle und detaillierterer Pharmakokinetikdaten abgebildet werden können.

Aus der allgemeinen Bateman-Funktion wurde bei der Weiterentwicklung der Methodik Formel 22 abgeleitet, mit der sich zum ersten Mal unter Berücksichtigung der Pharmakokinetikdaten der PK-Gruppen eines Wirkstoffs DRR für jeden Zeitpunkt ab Therapiebeginn berechnen ließen. Dabei war es darüber hinaus irrelevant, in welchen Dosierungen, Darreichungsformen und Dosierschemata ein Wirkstoff appliziert wurde, solange eine entsprechende PK-Gruppe für die einzelne Gabe vorlag. Zwei weitere wesentliche Nachteile der bisherigen Methoden zur Berechnung von DRR konnten damit überwunden werden.

Das vorgestellte Vorgehen brachte jedoch den Nachteil eines enormen Rechenaufwands mit sich, insbesondere wenn bei Wirkstoffen mit langer Halbwertszeit DRR.R2019 im SS oder für mehrere Zeitpunkte nach Therapiebeginn berechnet werden sollten. Außerdem bestand ein Risiko für Fehler bei der Übertragung der Pharmakokinetikdaten aus Tabelle 19 in Formel 22, was folglich zu fehlerhaften DRR.R2019 führen würde.

Das Problem möglicher Übertragungsfehler besteht jedoch auch bei den bisher publizierten Methoden, da zur Berechnung der DRR zumindest in Tabellen publizierte Faktoren mit der verordneten Tagesdosis multipliziert werden müssen.^{69,58,72} Eine bequemere und weniger fehleranfällige Vorgehensweise ist die Verwendung eines Softwaretools, in dem die zur Kalkulation erforderlichen Daten und Formeln hinterlegt sind. Auf diese Weise ist kein Abschreiben von Faktoren notwendig und müssen keine eigenen Berechnungen durchgeführt werden. Das speziell für diesen Zweck programmierte und erfolgreich validierte Softwaretool bot diese Vorteile.

Außerdem ließen sich mit der Software bequem DRR.R2019 für jeden Zeitpunkt ab Therapiebeginn für patientenindividuelle, ggf. unregelmäßige Dosierungen berechnen.

Die zu jedem Zeitpunkt berechneten DRR.R2019 für individuelle Dosierschemata konnten nicht nur als Konzentrationsangaben zu bestimmten Zeitpunkten ausgelesen werden, sondern wurden automatisch visuell als Diagramme dargestellt, wie Abbildung 25 zeigt. Diese Diagramme bieten im Vergleich zur einfachen Angabe einer Wirkstoffkonzentrationsspanne einen wesentlichen Vorteil. Bisher gestaltete sich die Interpretation einer gemessenen Wirkstoffkonzentration als sehr diffizil, wenn eine Blutabnahme aus organisatorischen Gründen im Talspiegel nicht möglich war und insbesondere die Konzentration eines Wirkstoffs mit kurzer Halbwertszeit gemessen wurde. Anhand der Diagramme des DRR.R2019 kann nun auf einen Blick abgeschätzt werden, ob die Konzentration sowohl zur Dosierung als auch zum Zeitpunkt der Blutabnahme in Relation zum ungefähren Zeitpunkt der letzten Einnahme passt.

6.3.8. Berechnete dosisbezogene Referenzbereiche nach der weiterentwickelten Methode

Bei der Weiterentwicklung der Methodik zur Festlegung von DRR wurden einerseits, wie bei den bisher vorgestellten Methoden, DRR für NPs berechnet. Durch die Interpretation der bei individuellen Patienten gemessenen Wirkstoffkonzentrationen anhand dieser DRR können Personen mit von NPs abweichenden pharmakokinetischen Eigenschaften oder Complianceproblemen identifiziert werden und die weitere Behandlung an das Ergebnis des TDM angepasst werden.⁸⁶ Dieser Vorteil stieß bei Patienten mit bekannten, von NPs abweichenden pharmakokinetischen Eigenschaften bisher an seine Grenzen. So konnten bei Patienten mit einem von NPs abweichenden Alter, einem nachgewiesenen PM- oder UM-Status oder einer nachgewiesenen eingeschränkten Leber- oder Nierenfunktion oft lediglich die bereits bekannten pharmakokinetischen Besonderheiten als Ursache für eine vom DRR für NPs abweichende Wirkstoffkonzentration angegeben werden. Ob darüber hinaus weitere Besonderheiten, wie eine Interaktion mit Xenobiotika oder Complianceprobleme bei dem individuellen Patienten einen Einfluss hatten, konnte nicht abgeschätzt werden.

Um bei diesen Patienten eine differenziertere Interpretation zu ermöglichen, wurden je nach Wirkstoff DRR.R2019 auch für bestimmte Patienten berechnet, die objektiv feststellbare, von NPs abweichende pharmakokinetische Eigenschaften aufweisen. So kann nun beispielsweise für einen bekannten CYP2D6-PM, der Metoprolol IR 200 mg einnimmt, anhand des entsprechenden DRR.R2019 (siehe Abbildung 26h), abgeschätzt werden, ob die gemessene Konzentration für einen PM adäquat ist, oder ob sich darüber hinaus Induktions- oder Hemmeffekte durch gleichzeitig konsumierte Xenobiotika oder Complianceprobleme zeigen.

Betrachtet man die einzelnen berechneten DRR.R2019, ergaben sich in den meisten Fällen plausible Konzentrationsbereiche. So umschlossen die Grenzen des DRR.R2019 zu Dosierungen mit zunehmender Wirkstoffmasse in der Regel auch zunehmend höhere Konzentrationsbereiche.

Bei älteren Probanden wurden bei Amlodipin zudem, wie erwartet, höhere Konzentrationen nach $DRR.R2019.C_{SS,min}$ sowie $DRR.R2019.C_{SS,max}$ erreicht als bei denselben Dosierungen bei jüngeren Patienten.

Bei Hydrochlorothiazid fielen die $DRR.R2019.C_{SS,min,l}$ bei Patienten mit NRF auf. Trotz Berücksichtigung einer linearen Pharmakokinetik wurde bei einmal täglicher Gabe von 25 mg bzw. 100 mg eine geringere Wirkstoffkonzentration erwartet als nach Gabe der jeweils nächstkleineren Dosis. Dies lässt sich durch die Einberechnung unterschiedlicher Werte für $\bar{x}k_a$ und $\bar{x}k_e$ erklären. Auch bei der Bewertung der Plausibilität der $DRR.R2019.C_{SS,max}$ fielen in wenigen Fällen Ungereimtheiten auf. Da die Differenzen zwischen den Angaben jedoch nur gering waren, wurde ihnen keine Relevanz beigemessen.

Auffällig bei Hydrochlorothiazid war zudem der $DRR.R2019$ bei Personen mit CKD3. Unter einmal täglicher Gabe von 12,5 mg wurden wesentlich höhere Wirkstoffkonzentrationen erwartet, als nach 25 mg. Da in beiden Fällen lediglich Pharmakokinetikparameter aus nur einer Publikation herangezogen werden konnten, war die Datenbasis für diese $DRR.R2019$ sehr klein. In Zukunft sollten weitere Daten an Probanden mit CKD3 erhoben und zur Kalkulation des $DRR.R2019$ berücksichtigt werden. Bis dahin sollten gemessene Wirkstoffkonzentrationen von Hydrochlorothiazid bei Personen mit CKD3 nur vorsichtig in Relation zum $DRR.R2019$ bei nicht-NPs interpretiert werden.

Bei IR-Metoprolol war auffällig, dass bei einmal täglicher Gabe von 40, 50, 100 und 150 mg zum Teil bei höheren Dosierungen geringere $DRR.R2019.C_{SS,min}$ erwartet wurden als bei kleineren Dosierungen. Diesen Ungereimtheiten wurde keine Bedeutung beigemessen, da sich alle Werte im Bereich von 0 - 5 ng/ml bewegten. Auch beim $DRR.R2019.C_{SS,max}$ bei IR-Metoprolol zeigten sich zum Teil unplausible Konzentrationsbereiche, was insbesondere PK-Gruppen betraf, die nur auf wenigen Quellen und wenigen nPat basierten. Die $DRR.R2019$ zu CR/ZOK-, Oros- und SR-Metoprolol waren hingegen jeweils konsistent.

Für Ramipril und Ramiprilat waren die $DRR.R2019$ in den verschiedenen Fällen in der Regel plausibel. Von Ramipril bauten sich nach den $DRR.R2019.C_{SS,min}$ allerdings keine nennenswerten Konzentrationen auf, was auch weitestgehend für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion galt. Lediglich bei Patienten mit CKD5 und täglich 10 mg Ramipril wurde ein $DRR.R2019.C_{SS,min,h}$ von 6 ng/ml erwartet.

Bei Ramiprilat wurden bei Patienten mit NRF im Vergleich zu Ramipril etwas höhere $DRR.R2019.C_{SS,min}$ erwartet, wobei $DRR.R2019.C_{SS,min,l}$ bei allen Dosierungen nur knapp über 0 ng/ml lag. Bei Patienten mit CKD lagen die Werte, wie erwartet, etwas höher als bei Probanden mit NRF. Durch die überlappenden $DRR.R2019.C_{SS,min}$ wäre ein Rückschluss auf eine bestimmte Einschränkung der Nierenfunktion jedoch kaum möglich.

Um Wirkstoffkonzentrationen insbesondere von Ramipril und Ramiprilat zunächst quantifizieren und anschließend interpretieren zu können, scheint es anhand dieser Daten vorteilhaft, die Blutabnahme zum

Zeitpunkt der $C_{SS,max}$ durchzuführen. Davon sollte jedoch abgesehen werden, da der genaue $t_{max,SS}$ und damit der optimale Zeitpunkt der Blutabnahme bei einem individuellen Patienten kaum abgeschätzt werden kann und Spitzenspiegel durch die sehr kurze $t_{1/2}$ schnell wieder abfallen.

Bei der Interpretation von patientenindividuellen Wirkstoffkonzentrationen sollten Anwender der Software zur Kalkulation von DRR.R2019 die Auffälligkeiten bei den einzelnen Arzneistoffen berücksichtigen.

6.3.9. Tal- und Spitzenspiegelkonzentrationen im pharmakokinetischen Gleichgewicht

Neben inkonsistenten Werten bei den DRR.R2019 ergaben sich in einigen PK-Gruppen auch auffällige Konzentrationsbereiche für $\bar{C}_{SS,min}$ und $\bar{C}_{SS,max}$.

Bei Amlodipin wurden bei Probanden unter 65 Jahren jeweils um etwa 4 ng/ml geringere Spiegel nach Gabe von 15 mg einmal täglich erreicht als nach 10 mg einmal täglich. Die Unterschiede waren zwar relativ gering und die berechneten Werte basierten auf einer sehr unterschiedlich großen Datenbasis, dennoch würde man bei einer höheren Dosierung durchschnittlich auch höhere Konzentration erwarten.

Wurden Probanden mit NRF einmal täglich mit 25 mg Hydrochlorothiazid behandelt, lag der $\bar{C}_{SS,min}$ unter dem Wert, der bei einer Dosis von 12,5 mg erreicht wurde. Des Weiteren war der Vergleich zwischen Patienten mit NRF und mit CKD2-3 bei einer Dosierung von 12,5 mg auffällig. Entgegen der Erwartung bauten Probanden mit CKD nur halb so hohe $\bar{C}_{SS,min}$ auf wie Nierengesunde. Bei $\bar{C}_{SS,max}$ fielen vor allem Diskrepanzen beim Vergleich der Werte nach einmal und zweimal täglicher Gabe derselben Dosis auf.

Auch bei Metoprolol wichen einige Werte bei der IR-Darreichungsform von den im Vergleich erwarteten Konzentrationen ab. Bei CR/ZOK-, Oros- und SR-Metoprolol hingegen waren $\bar{C}_{SS,min}$ und $\bar{C}_{SS,max}$ weitestgehend konsistent.

Bei Ramipril fiel bei $\bar{C}_{SS,max}$ lediglich der Wert des $\bar{C}_{SS,max}$ bei Patienten mit CKD5 und 5 mg Ramipril auf, der geringer war als bei Personen mit NRF und derselben Dosierung. Bezogen auf $\bar{C}_{SS,min}$ waren zwar mehrere Werte inkonsistent, wobei die erzielten Konzentrationen sowie die Unterschiede sehr gering waren.

Bei dem aktiven Metaboliten Ramiprilat fielen unplausible Konzentrationen vor allem bei PK-Gruppen zu Patienten mit CKD auf.

Im Vergleich zur Datenbasis der Pharmakokinetikparameter muss berücksichtigt werden, dass zur Berechnung der $\bar{C}_{SS,min}$ und $\bar{C}_{SS,max}$ wesentlich weniger Daten vorlagen. In vielen PK-Gruppen war daher zwar eine Kalkulation von DRR möglich, jedoch nicht von $\bar{C}_{SS,min}$ oder $\bar{C}_{SS,max}$. Für die Zukunft wäre wünschenswert, wenn $C_{SS,min}$ und $C_{SS,max}$ häufiger erhoben und publiziert werden würden.

Die zum Teil unplausiblen Konzentrationsbereiche beim DRR.R2019 sowie bei den $\bar{C}_{SS,min}$ und $\bar{C}_{SS,max}$ sollten nicht überbewertet werden, sondern als Ausdruck der stark interindividuell schwankenden Konzentration interpretiert werden. Es ist bekannt, dass nach Gabe ein und derselben Dosis Wirkstoffkonzentrationen im pharmakokinetischen Gleichgewicht je nach Patient um mehr als das Zwanzigfache schwanken können.⁵⁸ Dies sollte auch bei der Bewertung patientenindividueller Wirkstoffkonzentrationen berücksichtigt werden.

6.3.10. Richtigkeit und Präzision der Methoden zur Festlegung dosisbezogener Referenzbereiche

Richtige und präzise DRR bilden die Grundlage für eine korrekte Interpretation der bei individuellen Patienten gemessenen Wirkstoffkonzentrationen. Trotz der im Vergleich auffallenden Ungereimtheiten bei den einzelnen $\bar{C}_{SS,min}$ und $\bar{C}_{SS,max}$ spiegeln diese Konzentrationsbereiche dennoch die in der Realität bei Probanden und Patienten bei bestimmten Dosierungen im Mittel gemessene Wirkstoffkonzentrationen wider. Aus diesem Grund wurde die Annahme der $\bar{C}_{SS,min}$ und $\bar{C}_{SS,max}$ als Referenzkonzentrationen, um die Validität der DRR nach den verschiedenen Methoden zu beurteilen, als prinzipiell zulässig bewertet.

Betrachtet man die Beispieldiagramme in Abbildung 26a-h erkennt man, dass die Berechnungsmethode nach Haen et al. bei den meisten Wirkstoffen bei NPs zu hohe DRR lieferte. Darüber hinaus konnten anhand dieser DRR Patienten mit CKD bei Hydrochlorothiazid oder PM-Status bei IR-Metoprolol nicht von NPs differenziert werden. Die Berechnungsmethoden nach Hiemke et al. und Haen lieferten außer bei täglicher Mehrfachgabe sehr vergleichbare DRR, die auch besser zu den beobachteten $\bar{C}_{SS,min}$ passten. Das Beispiel zu viermal täglicher Einnahme von Metoprolol IR zeigte eindrücklich, dass die Vorgehensweise nach Hiemke et al. bei der Berechnung des DRR in Fällen von Mehrfachgabe in einem τ von 24 Stunden nicht geeignet war, adäquate Konzentrationsbereiche festzulegen. Dies wurde nach den mathematischen Überlegungen im Abschnitt 1.5.4.6 bereits erwartet. In Bezug auf die DRR.R2019 kann aus den Diagrammen abgelesen werden, dass diese in der Regel gut zu den beobachteten $\bar{C}_{SS,min}$ passten, diese jedoch auch nicht in allen Fällen ideal abbildeten.

Eine zusammenfassende, Wirkstoff-übergreifende Betrachtung und Bewertung der Methoden zur Festlegung DRR hinsichtlich der Richtigkeit und Präzision bei der Abbildung der als wahr angenommenen $\bar{C}_{SS,min}$ gelang durch die Ermittlung der „Predictive Performance“, wobei lediglich Daten zu NPs herangezogen wurden. Da die bisher publizierten Methoden lediglich zur Kalkulation von DRR bei NPs gültig sind, wäre die Bewertung über alle PK-Gruppen unzulässig gewesen, da bei nicht-NPs eine vom DRR für NPs abweichende Konzentration erwartet wird.

Die Bestimmung der „Predictive Performance“ in Bezug auf den $\bar{C}_{SS,min,m}$ bei NPs zeigte, dass durch den DRR.R2019.C_{SS,min,m} durchschnittlich die geringsten systematischen und absoluten Abweichungen resultierten. Auch bezogen auf $\bar{C}_{SS,min,l}$ und $\bar{C}_{SS,min,h}$ zeigte der DRR.R2019.C_{SS,min} im Vergleich die höchste Präzision sowie den geringsten Bias. Zum Teil lagen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Methoden vor. Da unabhängig von dem Vorliegen statistisch signifikanter Unterschiede die Methode zu

bevorzugen ist, welche die höchste Präzision bei der Abbildung der wahren Werte zeigte, ist die weiterentwickelte Methode DRR.R2019 zur Festlegung von DRR zu favorisieren.¹⁸²

Beim Vergleich der „Predictive Performance“ des DRR.R2019. $C_{SS,min}$ mit der des DRR.R2019. $C_{SS,max}$, fielen die wesentlich höheren systematischen und absoluten Fehler des Letzteren auf. Präzision und Bias des DRR.R2019. $C_{SS,max}$ bei Vorhersage der $\bar{C}_{SS,max}$ waren jedoch den Werten der bisher publizierten Methoden bei der Abbildung der $\bar{C}_{SS,min}$ nicht unterlegen. Da diese Methoden bisher in der Praxis angewandt wurden, wird eine Verwendung der berechneten DRR.R2019. $C_{SS,max}$ zur Bewertung einer patientenindividuellen Wirkstoffkonzentration als prinzipiell zulässig bewertet. Aus den Ergebnissen lässt sich jedoch die klare Empfehlung ableiten, die Blutabnahme im Talspiegel durchzuführen, um eine möglichst valide Interpretation der Messwerte zu ermöglichen.

Kritisch bei den durchgeführten Vergleichen ist jedoch, dass Veröffentlichungen mit Angaben zu Pharmakokinetikparametern sowie zur $C_{SS,min}$ bzw. $C_{SS,max}$ sowohl zur Kalkulation der $\bar{C}_{SS,min}$ bzw. der $\bar{C}_{SS,max}$ als auch zur Berechnung der DRR herangezogen wurden. Bei Vorliegen nur weniger Quellen ist dadurch zu erwarten, dass die kalkulierten DRR nur kaum von den publizierten Konzentrationen abweichen. Durch eine separate Zusammenfassung der Daten aus den Publikationen mit Angaben zu $C_{SS,min}$ bzw. $C_{SS,max}$ als „Testset“ und die der übrigen Veröffentlichungen als „Trainingsset“ hätte diese Problematik umgangen werden können. Der Vergleich hätte dann zwischen den $\bar{C}_{SS,min}$ sowie den $\bar{C}_{SS,max}$ aus dem „Testset“ mit den DRR, basierend auf den Pharmakokinetikparametern des „Trainingssets“ stattfinden können. Auf diese Weise hätte sich jedoch die Datenbasis zur Kalkulation der DRR.R2019 wesentlich verringert und wäre die Verwendung einiger Veröffentlichungen zur Kalkulation der DRR nach den bisher publizierten Methoden nicht möglich gewesen. In einigen PK-Gruppen hätten auf diese Weise auch keine DRR.R2019 kalkuliert werden können, da nur eine Publikation verfügbar war, in der sowohl Pharmakokinetikdaten als auch $C_{SS,min}$ und $C_{SS,max}$ angegeben wurden.

6.3.11. Ausblick

Das programmierte Softwaretool bildet eine gute Grundlage für die weitere Automatisierung der Methodik zur Festlegung von DRR.R2019. In Zukunft sollten Pharmakokinetikparameter aus der Literatur direkt in ein Datenbank-Modul der Software eingegeben werden können und das Programm die anschließenden Schritte von der Gruppierung und Prozessierung der Daten, bis hin zur Kalkulation der DRR nach den verschiedenen Methoden sowie die Bestimmung der „Predictive Performance“ selbständig durchführen. Auf diese Weise wäre es mit einem vertretbaren Aufwand möglich zu zeigen, ob sich mit dem DRR.R2019 auch bei weiteren Wirkstoffen eine verbesserte „Predictive Performance“ im Vergleich zu den bisher publizierten Methoden erzielen lässt.

7. Zusammenfassung

7.1. Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit durch Begrenzung von Tagesmaximaldosen

In Studien wurde ein Zusammenhang zwischen der Wirkstoffkonzentration von Citalopram bzw. Escitalopram im Blut und der resultierenden QTc-Intervallverlängerung beobachtet. Um die Arzneimitteltherapiesicherheit zu verbessern, wurden bislang insbesondere die maximal zulässigen Tagesdosierungen der Wirkstoffe begrenzt. Oberhalb welcher Wirkstoffkonzentrationen der Antidepressiva mit einem klinisch relevanten Risiko für kardiale Nebenwirkungen wie QTc-Intervallverlängerung, Torsade de pointes-Tachykardien oder einem plötzlichen Herztod gerechnet werden muss, ist bislang unklar. Mit Hilfe des Konzeptes des dosisbezogenen Referenzbereichs, respektive der ATEC wurden obere Grenzkonzentrationen für Citalopram und Escitalopram von den maximal zulässigen Tagesdosierungen bei Patienten unter 65 Jahren abgeleitet. Es wurde davon ausgegangen, dass oberhalb dieser Grenzkonzentrationen ein klinisch relevantes Risiko für eine QTc-Intervallverlängerung oder Torsade de pointes-Tachykardien besteht.

Die Auswertung von 1316 Datensätzen der KONBEST-Datenbank zu Wirkstoffkonzentrationsmessungen von Citalopram und von 752 Datensätzen zu Escitalopram zeigte, dass in 20,4 % der Fälle zu Citalopram bzw. 29,0 % der Fälle zu Escitalopram Dosierungen oberhalb der empfohlenen Tagesmaximaldosen verordnet wurden. Insbesondere Patienten ab 65 Jahre, welche ohnehin als Risikogruppe für QTc-Intervallverlängerungen und Torsade de pointes-Tachykardien gelten, wurden mit einer formalen Überdosis behandelt. Die Wirkstoffkonzentrationen sowohl bei Citalopram als auch bei Escitalopram streuten bei ein und derselben Dosis interindividuell innerhalb des Interdezilbereichs um das Acht- bis Dreizehnfache. Eine große Streuung konnte dabei nicht nur bei Patienten ab 65 Jahren, sondern auch bei jüngeren Patienten beobachtet werden.

Trotz der Einhaltung der empfohlenen Tagesmaximaldosierungen erreichten 27,1 % der Patienten mit Citalopram und 23,4 % der Patienten mit Escitalopram eine Wirkstoffkonzentration oberhalb der definierten Grenzkonzentrationen. Es ist davon auszugehen, dass diese Patienten einem erhöhten Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen ausgesetzt waren, obwohl zugelassene Dosierungen verordnet wurden.

Andererseits bauten von den formal überdosierten Patienten in 38,8 % der Fälle mit einer Pharmakotherapie mit Citalopram und in 45,4 % der Fälle mit einer Escitalopram-Arzneimitteltherapie Wirkstoffkonzentrationen unterhalb der entsprechenden Grenzkonzentrationen auf.

Durch Einhaltung der neuen Dosierungsempfehlungen kann das absolute Risiko einer Überschreitung der Grenzkonzentration bei Citalopram um 34,1 % und bei Escitalopram um 31,2 % gesenkt werden. Entsprechend würde statistisch bei Citalopram nur jeder dritte und bei Escitalopram nur jeder vierte Patient, der bisher mit einer formalen Überdosis behandelt wurde, von einer Dosisreduktion profitieren und vor einer Überschreitung der Grenzkonzentrationen bewahrt werden. Eine pauschale Begrenzung von Tagesmaximaldosen kann daher nicht als zuverlässige Maßnahme zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit bewertet werden.

7.2. Ermittlung der Bedeutung der Antihypertensiva bei psychisch kranken Patienten

Gut ein Viertel der erwachsenen psychiatrischen Patienten im deutschsprachigen Raum wurde nach der vorliegenden Auswertung der AGATE "Stichtags"-Datenbank mit Antihypertensiva behandelt, wobei dieser Anteil stark altersabhängig war und auf über 70 % bei über 80-Jährigen anstieg. In den untersuchten Subgruppen fiel auf, dass in den meisten Altersgruppen Männer häufiger als Frauen und Patienten mit ICD-10 F2-Hauptdiagnose seltener als Patienten mit anderer Arbeitsdiagnose mit Antihypertensiva behandelt wurden. Patienten mit bzw. ohne ICD-10 F3-Hauptdiagnose zeigten in den meisten Altersgruppen eine vergleichbare relative Häufigkeit der Patienten, die mit mindestens einem Antihypertensivum behandelt wurden.

Die meisten psychisch Erkrankten erhielten eine blutdrucksenkende Kombinationstherapie, die in der Regel aus zwei bis drei Antihypertensiva bestand und deren Bedeutung mit dem Alter der Patienten zunahm. In den weiteren untersuchten Subgruppen zeigten sich nur geringe Unterschiede.

Im Median lagen bei den antihypertensiv behandelten Patienten sieben Wirkstoffverordnungen aus allen Arzneistoffklassen vor, was auf ein hohes Interaktionspotenzial schließen lässt. Mit zunehmendem Alter nahm der Median der Anzahl verordneter Wirkstoffe zu, wodurch gerade geriatrische Patienten einem höheren Risiko für Arzneimittelinteraktionen ausgesetzt waren. Zwischen den verschiedenen Subgruppen waren keine wesentlichen Unterschiede zu verzeichnen.

Unter den 10 am häufigsten verordneten Arzneistoffen bei allen eingeschlossenen psychiatrischen Patienten, sowie in den meisten Subgruppen war mit Ramipril ein Blutdrucksenker. Darüber hinaus fielen viele Psychopharmaka auf, die einerseits zu einer Blutdrucksenkung bzw. orthostatischen Dysregulation, aber auch zu einer Gewichtszunahme, Dyslipidämie, Blutdrucksteigerung sowie Diabetes mellitus führen können. Bei antihypertensiv behandelten Patienten sowie in den entsprechenden Subgruppen waren unter den 10 am häufigsten verordneten Wirkstoffen jeweils vier bis fünf Blutdrucksenker.

Weitestgehend unabhängig von Alter, Geschlecht sowie psychiatrischer Hauptdiagnose führten Ramipril, Bisoprolol, Metoprolol, Hydrochlorothiazid und Amlodipin die Listen der am häufigsten verordneten Antihypertensiva an.

Die Prüfung auf Arzneimittelwechselwirkungen mit der Interaktionsdatenbank PSIAC zeigte, dass insbesondere mit einer verminderten oder gesteigerten Blutdrucksenkung zu rechnen ist, wenn Patienten gleichzeitig mit Psychopharmaka und Antihypertensiva behandelt werden müssen. Bei Kombination mit bestimmten Blutdrucksenkern muss außerdem mit einem erhöhten Risiko für QTc-Intervallverlängerung, zentralnervöse Dämpfung und unerwünschten Arzneimittelwirkungen durch Psychopharmaka gerechnet werden.

7.3. Quantifizierung der am häufigsten in der Psychiatrie eingesetzten Antihypertensiva aus Humanserum mittels Hochleistungs-Flüssigchromatografie mit UV/Vis-Detektion

Es wurde eine HPLC-UV/Vis-Methode entwickelt, mit der die am häufigsten bei psychiatrischen Patienten im deutschsprachigen Raum verordneten Antihypertensiva Amlodipin, Bisoprolol, Metoprolol, Hydrochlorothiazid und Ramipril sowie dessen aktiver Metabolit Ramiprilat trotz ihrer heterogenen physikochemischen Eigenschaften innerhalb eines Laufs getrennt und analysiert werden konnten.

Durch Übertragung der Methode auf eine UHPLC-Anlage mit Diodenarray-Detektor gelang es, die Empfindlichkeit der Methodik zu verbessern.

Zur Aufbereitung der Serumproben wurde eine Festphasenextraktionsmethode unter Verwendung von Oasis PRiME MCX-Kartuschen entwickelt. Mit dieser Methode war es möglich, alle Analyten sowie die internen Standards sukzessive durch mehrere Wasch- und Elutionsschritte aus einem Milliliter Humanserum in ausreichender Selektivität zu extrahieren. Eine Anreicherung der Analyten konnte nicht reproduzierbar durchgeführt werden.

Bezüglich der erwarteten Konzentrationen der Wirkstoffe bei NPs im SS bei Einnahme einer geringen, aber üblichen Dosierung zeigte sich, dass die Methoden nicht über die erforderliche Empfindlichkeit verfügten. Damit kann die entwickelte Festphasenextraktionsmethode sowie die chromatografische Analysenmethode nicht zur Quantifizierung der Wirkstoffe aus Blut antihypertensiv behandelter Patienten eingesetzt werden. Beide Methoden können jedoch als Ausgangspunkt für die Entwicklung einer flüssigchromatografischen Methode mit einem empfindlicheren Detektor genutzt werden.

7.4. Weiterentwicklung der Methodik zur Festlegung dosisbezogener Referenzbereiche

Die Voraussetzung für eine korrekte Interpretation einer bei einem individuellen Patienten gemessenen Wirkstoffkonzentration stellen richtige und präzise Referenzbereiche dar. Nur unter validen Referenzbereichen können wiederum richtige Empfehlungen zur Anpassung der Pharmakotherapie individueller Patienten abgeleitet werden. Mit der vorliegenden Arbeit gelang es, die Methodik zur Kalkulation von DRR unter der Berücksichtigung der Nachteile der bisher publizierten Berechnungsmethoden weiterzuentwickeln und dabei DRR mit verbesserter Richtigkeit und Präzision zu berechnen.

Im Gegensatz zu den bisherigen Methoden basierten die berechneten DRR.R2019 nicht nur auf den Pharmakokinetikdaten aus ein bis vier Primärliteraturstellen pro Wirkstoff, sondern auf den Daten aus 25 bis 121 Quellen. Es wurde davon ausgegangen, dass die größere Datenbasis zu DRR führt, welche die unbekannteren, sich unter einer bestimmten Medikation aufbauenden Wirkstoffkonzentrationen bei der Grundgesamtheit vergleichbarer Probanden, z.B. NPs, besser abbilden.

Neben der $CL_{SS}/F \pm SD$, der $t_{max,SS}$ und der $t_{1/2,SS}$ wurde eine Vielzahl weiterer Informationen aus der Primärliteratur erhoben. Insbesondere durch die Erfassung der SD der t_{max} , $t_{max,SS}$, $t_{1/2}$ und der $t_{1/2,SS}$ konnten die Schwankungen um diese Parameter bei der Berechnung der Grenzen der DRR.R2019 berücksichtigt werden. Die Pharmakokinetikdaten aus mehreren vergleichbaren Publikationen wurden über die Berechnung gewichteter Mittelwerte zusammengefasst, wobei die Daten aus den einzelnen Publikationen in Abhängigkeit der nPat eingingen.

Durch die zusätzliche Erhebung der t_{max} bzw. $t_{max,SS}$ war zusammen mit der, von der $t_{1/2}$ abgeleiteten, k_e die Absorptionskonstante k_a ermittelbar. Durch die Berechnung der DRR.R2019 basierend auf der allgemeinen Bateman-Funktion wurden nun zum ersten Mal DRR unter der Berücksichtigung, der sich bei extravasal applizierten Arzneistoffen überlagernden Prozesse der Elimination und der Absorption kalkuliert.

Durch die weiterentwickelte Methode war es außerdem erstmalig möglich, für jeden Wirkstoff und jede Darreichungsform das Vorliegen einer linearen bzw. nicht-linearen Pharmakokinetik individuell bei der Berechnung der DRR.R2019 zu berücksichtigen. Damit wurde insbesondere ein Vorteil bei der Berechnung von DRR für Wirkstoffe und Darreichungsformen mit nicht-linearer Pharmakokinetik erwartet, da in solchen Fällen in höheren Dosierungen unverhältnismäßig größere Wirkstoffkonzentrationen resultieren. Andererseits gelang durch die weiterentwickelte Vorgehensweise mit der Regression über mehrere Dosierungen bei Wirkstoffen und Darreichungsformen mit linearer Pharmakokinetik, dass die zur Berechnung der DRR.R2019 herangezogenen CL/F-Daten auf der verhältnismäßig größten Datenbasis beruhen.

Die weiterentwickelte, von der allgemeinen Bateman-Funktion abgeleitete Formel zur Berechnung des DRR.R2019 ermöglichte im Gegensatz zu den bisher vorgestellten Methoden, die Berechnung von DRR für jeden Zeitpunkt ab Therapiebeginn für patientenindividuelle, regelmäßige oder unregelmäßige Dosierschemata.

Mit dem programmierten und validierten Softwaretool ließen sich DRR.R2019 unter geringem Arbeitsaufwand für alle Zeitpunkte ab Therapiebeginn für individuelle, regelmäßige oder unregelmäßige Dosierschemata berechnen und visuell darstellen. Dabei wurden Fehler bei der Übertragung der Pharmakokinetikdaten aus den Tabellen in die weiterentwickelte Formel sowie Berechnungsfehler verhindert, indem in das Softwaretool sowohl die Pharmakokinetikdaten als auch die Berechnungsmethode hinterlegt wurden. Die visuelle Darstellung des DRR.R2019 als Kurve über die Zeit ermöglicht insbesondere eine schnelle und einfache Beantwortung der Frage, ob die bei einem individuellen Patienten gemessene Wirkstoffkonzentration sowohl zur Dosis als auch zum Zeitpunkt der Blutabnahme passt. Diese Möglichkeit ist insbesondere von Vorteil, wenn die Blutabnahme beispielsweise aus organisatorischen Gründen nicht im Talspiegel möglich war oder der Zeitraum zwischen der letzten Einnahme und der Blutabnahme nicht genau bestimmt werden konnte.

Neben der Kalkulation DRR.R2019 für sogenannte NPs wurden mit der weiterentwickelten Methode zudem DRR.R2019 für nicht-NPs berechnet, welche objektiv feststellbare, von NPs abweichende pharmakokinetische Eigenschaften aufweisen, die einen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik eines Wirkstoffs haben. Da nach den bisherigen Methoden nur DRR für NPs vorlagen, stieß man bei der Interpretation der gemessenen Wirkstoffkonzentrationen bei Patienten mit bekannten, von NPs abweichenden pharmakokinetischen Eigenschaften oft an Grenzen. Eine vom DRR für NPs abweichende Wirkstoffkonzentration konnte lediglich mit der bekannten pharmakokinetischen Besonderheit begründet werden. Weitere Einflussfaktoren konnten häufig nicht diskutiert werden. Durch die Festlegung von DRR.R2019 auch für bestimmte nicht-NPs ist nun erstmals eine differenziertere Beurteilung bei solchen Patienten möglich. Eine bei einem nicht-NPs gemessene Wirkstoffkonzentration außerhalb des speziellen DRR.R2019 für nicht-NPs kann nun ein Hinweis für beispielsweise eine zusätzlich bestehende Interaktion mit Xenobiotika oder ein Complianceproblem sein.

In Bezug auf die am häufigsten verordneten Antihypertensiva konnten mit der weiterentwickelten Methode für streng konstante Dosierschemata in den übliche Dosierungen, Darreichungsformen und Dosierintervallen DRR.R2019 sowohl für NPs als auch für Patientengruppen mit bestimmten, von NPs abweichenden Eigenschaften berechnet werden. Diese DRR.R2019 waren im Vergleich zueinander in der Regel plausibel.

Zum ersten Mal wurden mit dieser Arbeit Richtigkeit und Präzision der bisher publizierten Methoden sowie der weiterentwickelten Methode zur Festlegung von DRR bestimmt und verglichen. Die Auswertung zeigte, dass die als wahre Werte angenommenen $\bar{x}C_{SS,min}$ von NPs mit der weiterentwickelten Methode, im Vergleich zu den bisherigen Methoden, mit dem geringsten systematischen Fehler und der höchsten Präzision abgebildet werden konnten. Entsprechend sollten gemessene Wirkstoffkonzentrationen anhand des DRR.R2019 interpretiert werden und die weiterentwickelte Methode auf weitere Wirkstoffe angewandt werden.

Auch der DRR.R2019. $C_{SS,max}$ zeigte eine im Vergleich akzeptable Richtigkeit und Präzision. Damit ist auch der DRR.R2019. $C_{SS,max}$ zur Bewertung einer bei einem individuellen Patienten gemessenen Wirkstoffkonzentration geeignet. Da der DRR.R2019. $C_{SS,min}$ allerdings im Vergleich eine höhere Richtigkeit und Präzision aufweist als der DRR.R2019. $C_{SS,max}$ sollte eine Blutabnahme möglichst zum Zeitpunkt des Talspiegels stattfinden.

8. Schriftenverzeichnis

Im Zeitraum der Erstellung dieser Arbeit wurden folgende Manuskripte, Abstracts und Poster publiziert sowie zu deren Entstehung beigetragen:

Verbessert eine Begrenzung der Tagesmaximaldosen die Patientensicherheit bei einer Therapie mit Citalopram oder Escitalopram?

Endres, Katharina; Haen, Ekkehard

Poster bei der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Pharmazie am 8. Oktober 2017 in Heidelberg.

Abstract veröffentlicht in: Medizinische Monatszeitschrift für Pharmazeuten 2017; 40 (11), S. 1

Gentests für die Individualisierung der Depressionstherapie

Sicklinger, Matthias; Fay, Bianca; Endres, Katharina; Ridders, Florian; Haen, Ekkehard

NeuroTransmitter 2018; 29 (4), S. 32–35. DOI: 10.1007/s15016-018-6357-1

Cariprazin — ein neues Antipsychotikum

Knorr, Roman; van Loon, Amy; Endres, Katharina; Ridders, Florian; Haen, Ekkehard

NeuroTransmitter 2018; 29 (9), S. 24–28. DOI: 10.1007/s15016-018-6473-y

Importance of antihypertensive drugs in psychiatry

Endres, Katharina; Haen, Ekkehard

Poster beim XIIIth Symposium of the Task Force Therapeutic Drug Monitoring of the AGNP. Alpbach, Austria, 6/13/2018

- 6/15/2018. Abstract veröffentlicht in: Pharmacopsychiatry 2018; 51 (03), S. 110. DOI: 10.1055/s-0038-1649529

Bedeutung der Antihypertensiva bei der medikamentösen Behandlung psychisch kranker Patienten

Endres, Katharina; Haen, Ekkehard

Poster beim DGPPN Kongress 2018 (28.11. – 01.12.2018) in Berlin

Der dosisbezogene Referenzbereich – ein neuer Ansatz mit verbesserter Vorhersagegüte

Endres, Katharina; Haen, Ekkehard

Poster beim DGPPN Kongress 2019 (27.11. – 30.11.2019) in Berlin

Cytochrome P450-mediated inhibition of venlafaxine metabolism by trimipramine

Kowalewski, Christoph; Haen, Ekkehard; Hiemke, Christoph; Ridders, Florian; Endres, Katharina; Gründer, Gerhard; Paulzen, Michael; Schoretsanitis, Georgios

International clinical psychopharmacology 2019; 34 (5), S. 241–246. DOI: 10.1097/YIC.0000000000000268

Pharmacokinetics of venlafaxine in treatment responders and non-responders: a retrospective analysis of a large naturalistic database

Schoretsanitis, Georgios; Haen, Ekkehard; Gründer, Gerhard; Hiemke, Christoph; Endres, Katharina; Ridders, Florian; Correll, Christoph U.; Paulzen, Michael

European journal of clinical pharmacology 2019; 75 (8), S. 1109–1116. DOI: 10.1007/s00228-019-02675-4

Pharmacokinetic correlates of venlafaxine: associated adverse reactions

Schoretsanitis, Georgios; Haen, Ekkehard; Hiemke, Christoph; Endres, Katharina; Ridders, Florian;

Veselinovic, Tanja; Gründer, Gerhard; Paulzen, Michael

European archives of psychiatry and clinical neuroscience 2019, 269 (7), S. 851–857. DOI: 10.1007/s00406-019-01005-0

The dose-related reference range – a new approach with improved predictive quality

Endres, Katharina; Haen, Ekkehard

Poster beim XIVth Symposium of the Task Force Therapeutic Drug Monitoring of the AGNP. Mannheim, Germany, 5/13/2020 - 5/15/2020 (abgesagt durch die COVID-19 Pandemie).

Abstract veröffentlicht in Pharmacopsychiatry 2020; 53 (03), S. 140–141

The dose-related reference range - a new approach with improved predictive quality

Endres, Katharina; Haen, Ekkehard

Poster beim Virtual IATDMCT 2020 Congress (14.09. – 16.09.2020)

Nebenwirkungen und Interaktionen von Neuropsychopharmaka

Weih, Markus; Haen, Ekkehard; Geiben, Ann-Kathrin; Endres, Katharina

NeuroTransmitter 2021, 32 (1-2), S. 50–59. DOI: 10.1007/s15016-020-9043-z

Metamizole but not ibuprofen reduces the plasma concentration of sertraline: Implications for the concurrent treatment of pain and depression/anxiety disorders

Gaebler, Arnim Johannes; Schoretsanitis, Georgios; Ben Omar, Nagia; Haen, Ekkehard; Endres, Katharina; Hiemke, Christoph; Paulzen, Michael

British journal of clinical pharmacology 2021, 87 (3), S. 1111–1119. DOI: 10.1111/bcp.14471

Antihypertensiva in der Psychiatrie: Verordnungsverhalten und Interaktionspotenzial

Endres, Katharina; Schiller, Ernst; Haen, Ekkehard

Der Nervenarzt 2021, 92 (5), S. 487-493. DOI: 10.1007/s00115-020-00996-9

Clinical response in patients treated with once-monthly paliperidone palmitate: analysis of a therapeutic drug monitoring (TDM) database

Schoretsanitis, Georgios; Haen, Ekkehard; Piacentino, Daria; Conca, Andreas; Endres, Katharina; Hiemke, Christoph; Gründer, Gerhard; Paulzen, Michael

European archives of psychiatry and clinical neuroscience 2021, 271 (8), S. 1437–1443. DOI: 10.1007/s00406-021-01257-9

Der dosisbezogene Referenzbereich für individuelle Dosierschemata

Endres, Katharina; Haen, Ekkehard

Poster beim DGPPN Kongress 2021 (24.11. – 27.11.2021) in Berlin

Pharmacokinetic Correlates of Once-Monthly Paliperidone Palmitate-Related Adverse Drug Reactions

Schoretsanitis, Georgios; Haen, Ekkehard; Piacentino, Daria; Conca, Andreas; Endres, Katharina; Carpi, Fabio; Hiemke, Christoph; Gründer, Gerhard; Paulzen, Michael

Clinical Pharmacokinetics 2021, 60 (12), S. 1583 – 1589. DOI: 10.1007/s40262-021-01044-8

Effects of body weight, smoking status and sex on plasma concentrations of once-monthly paliperidone palmitate

Schoretsanitis Georgios, Haen Ekkehard, Piacentino Daria, Conca Andreas, Endres Katharina, Hiemke Christoph, Gründer Gerhard, Paulzen Michael

Expert review of clinical pharmacology, online verfügbar ab 17.12.2021. DOI: 10.1080/17512433.2022.2020641

9. Literaturverzeichnis

1. Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World Psychiatry*. 2014;13(2):153-160. doi:10.1002/wps.20128
2. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(4):334-341. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.2502
3. Lawrence D, Kisely S, Pais J. The epidemiology of excess mortality in people with mental illness. *Can J Psychiatry*. 2010;55(12):752-760. doi:10.1177/070674371005501202
4. Correll CU, Solmi M, Veronese N, et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: A large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry*. 2017;16(2):163-180. doi:10.1002/wps.20420
5. National Heart, Lung, and Blood Institute. Assessing Cardiovascular Risk: Report From the Risk Assessment Work Group National Heart, Lung, and Blood Institute: Systematic Evidence Review From the Risk Assessment Work Group, 2013. Accessed May 4, 2017.
6. Osborn DPJ, Hardoon S, Omar RZ, et al. Cardiovascular risk prediction models for people with severe mental illness: Results from the prediction and management of cardiovascular risk in people with severe mental illnesses (PRIMROSE) research program. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(2):143-151. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.2133
7. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106
8. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*. 2018;36(10):1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940
9. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2019. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
10. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210
11. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128
12. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteriesEndorsed by: the European Stroke Organization (ESO)The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9):763-816. doi:10.1093/eurheartj/ehx095

13. Hert M de, Correll CU, BOBES J, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry*. 2011;10(1):52-77. doi:10.1002/j.2051-5545.2011.tb00014.x
14. Häfner S, Wolff-Menzler C, Schulz M, et al. Diagnostik metabolischer Risikofaktoren bei stationär-psychiatrischen Patienten: Analyse des VIPP-Datensatzes. *Psychiatr Prax*. 2016;43(6):312-317. doi:10.1055/s-0034-1387623
15. Hamer M, Batty GD, Stamatakis E, Kivimaki M. The combined influence of hypertension and common mental disorder on all-cause and cardiovascular disease mortality. *Journal of Hypertension*. 2010;28(12):2401-2406. doi:10.1097/HJH.0b013e32833e9d7c
16. Hartz SM, Pato CN, Medeiros H, et al. Comorbidity of severe psychotic disorders with measures of substance use. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(3):248-254. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.3726
17. Lawrence D, Mitrou F, Zubrick SR. Smoking and mental illness: Results from population surveys in Australia and the United States. *BMC Public Health*. 2009;9:285. doi:10.1186/1471-2458-9-285
18. Parletta N, Aljeesh Y, Baune BT. Health Behaviors, Knowledge, Life Satisfaction, and Wellbeing in People with Mental Illness across Four Countries and Comparisons with Normative Sample. *Front Psychiatry*. 2016;7:145. doi:10.3389/fpsy.2016.00145
19. Vancampfort D, Firth J, Schuch FB, et al. Sedentary behavior and physical activity levels in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: A global systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry*. 2017;16(3):308-315. doi:10.1002/wps.20458
20. Gladigau EL, Fazio TN, Hannam JP, Dawson LM, Jones SG. Increased cardiovascular risk in patients with severe mental illness. *Intern Med J*. 2014;44(1):65-69. doi:10.1111/imj.12319
21. Fridthjofsdottir HG, Geirsdottir OG, Jonsdottir H, et al. Dietary intake of young Icelanders with psychotic disorders and weight development over an 8-12 months period. *Laeknabladid*. 2017;103(6):281-286. doi:10.17992/lbl.2017.06.141
22. Vancampfort D, Correll CU, Wampers M, et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in patients with major depressive disorder: A meta-analysis of prevalences and moderating variables. *Psychol Med*. 2014;44(10):2017-2028. doi:10.1017/S0033291713002778
23. Cogle JR, Hakes JK, Macatee RJ, Zvolensky MJ, Chavarria J. Probability and correlates of dependence among regular users of alcohol, nicotine, cannabis, and cocaine: Concurrent and prospective analyses of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(4):e444-50. doi:10.4088/JCP.14m09469
24. Åhlin J, Hallgren M, Öjehagen A, Källmén H, Forsell Y. Adults with mild to moderate depression exhibit more alcohol related problems compared to the general adult population: A cross sectional study. *BMC Public Health*. 2015;15:542. doi:10.1186/s12889-015-1837-8
25. Feiler G, Chen RC-Y, Pantelis C, Lambert T. Health behaviours of community-treated patients with psychosis. *Australas Psychiatry*. 2012;20(3):208-213. doi:10.1177/1039856211432459
26. Domecq JP, Prutsky G, Leppin A, et al. Clinical review: Drugs commonly associated with weight change: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):363-370. doi:10.1210/jc.2014-3421
27. Tek C, Kucukgoncu S, Guloksuz S, Woods SW, Srihari VH, Annamalai A. Antipsychotic-induced weight gain in first-episode psychosis patients: A meta-analysis of differential effects of antipsychotic medications. *Early Interv Psychiatry*. 2016;10(3):193-202. doi:10.1111/eip.12251
28. Khatib R, Schwalm J-D, Yusuf S, et al. Patient and healthcare provider barriers to hypertension awareness, treatment and follow up: A systematic review and meta-analysis of qualitative and quantitative studies. *PLoS One*. 2014;9(1):e84238. doi:10.1371/journal.pone.0084238
29. Gaye B, Prugger C, Perier MC, et al. High level of depressive symptoms as a barrier to reach an ideal cardiovascular health. The Paris Prospective Study III. *Sci Rep*. 2016;6:18951. doi:10.1038/srep18951

30. Foppe van Mil. PCNE-classification V 8.01. Accessed November 7, 2017.
31. Huffman JC, Stern TA. Neuropsychiatric consequences of cardiovascular medications. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9(1):29-45. doi:10.31887/DCNS.2007.9.1/jchuffman
32. Taddei S, Bruno RM, Ghiadoni L. The correct administration of antihypertensive drugs according to the principles of clinical pharmacology. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2011;11(1):13-20. doi:10.2165/11586670-000000000-00000
33. van Dijk EA, Drabbe NRG, Kruijtbosch M, Smet PAGM de. Drug dosage adjustments according to renal function at hospital discharge. *Ann Pharmacother*. 2006;40(7-8):1254-1260. doi:10.1345/aph.1G742
34. Markota NP, Markota I, Tomic M, Zelenika A. Inappropriate drug dosage adjustments in patients with renal impairment. *J Nephrol*. 2009;22(4):497-501. Accessed October 26, 2017.
35. Drenth-van Maanen AC, van Marum RJ, Jansen PAF, Zwart JEF, van Solinge WW, Egberts TCG. Adherence with Dosing Guideline in Patients with Impaired Renal Function at Hospital Discharge. *PLoS One*. 2015;10(6):e0128237. doi:10.1371/journal.pone.0128237
36. Sander K, Laux G, Schiller E, Wittmann M, Haen E. Verordnungsmuster psychotroper Medikamente in der stationären Psychiatrie: Analyse der AGATE-Stichtagserhebungen 2008 bis 2010. Teil 1: Überblick. *Psychopharmakotherapie*. 2012;19(4):154-162. Accessed November 10, 2017.
37. Weiß C. 7.1.2 Binomialverteilung. In: Weiß C, ed. *Basiswissen Medizinische Statistik: Mit 20 Tabellen*. 6., überarbeitete Auflage. Springer; 2013:117-121.
38. Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord*. 2014;16(4):409-431. doi:10.1684/epd.2014.0714
39. Frangos Lordos E, Trombert V, Kuzmanovic I, Vogt-Ferrier N, Perrenoud J-J. Hypertension artérielle résistant au traitement: Une cause médicamenteuse. *Rev Med Suisse*. 2005;1(39):2522, 2525-6.
40. Downey C P, Fajuri N A, Valdés S G. Hipertensión arterial refractaria y uso de drogas anticonvulsivantes: Caso clínico. *Rev Med Chil*. 2001;129(11):1325-1327. doi:10.4067/S0034-98872001001100014
41. Akamine Y, Uehara H, Miura M, Yasui-Furukori N, Uno T. Multiple inductive effects of carbamazepine on combined therapy with paliperidone and amlodipine. *J Clin Pharm Ther*. 2015;40(4):480-482. doi:10.1111/jcpt.12286
42. Wenzel-Seifert K, Ostermeier C-P, Ben Omar N, Haen E. Unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen von Psychopharmaka: Pathophysiologie und Risikominimierung. *Psychopharmakotherapie*. 2013;20(4):148-157. Accessed June 6, 2017.
43. Freudenmann RW, Freudenmann N, Zurowski B, et al. Arterielle Hyper- und Hypotonie assoziiert mit Psychopharmaka: Eine Risikobewertung basierend auf den Fachinformationen. *Dtsch Med Wochenschr*. 2017;142(16):e100-e107. doi:10.1055/s-0043-111739
44. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Revised recommendations for Celexa (citalopram hydrobromide) related to a potential risk of abnormal heart rhythms with high doses. Accessed March 12, 2018. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-revised-recommendations-celexa-citalopram-hydrobromide-related>
45. Lundbeck GmbH vom 31.10.2011. Rote-Hand-Brief zu Cipramil® (Citalopramhydrobromid/Citalopramhydrochlorid). Accessed December 16, 2021.
46. Lundbeck GmbH vom 05.12.2011. Rote-Hand-Brief zu Cipraler® (Escitalopram). Accessed December 16, 2021.
47. Chatterjee JS. From compliance to concordance in diabetes. *J Med Ethics*. 2006;32(9):507-510. doi:10.1136/jme.2005.012138

48. Yiannakopoulou EC, Papadopoulos JS, Cokkinos DV, Mountokalakis TD. Adherence to antihypertensive treatment: A critical factor for blood pressure control. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2005;12(3):243-249. Accessed November 14, 2017.
49. van Wijk BLG, Klungel OH, Heerdink ER, Boer A de. Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs. *Journal of Hypertension*. 2005;23(11):2101-2107. doi:10.1097/01.hjh.0000187261.40190.2e
50. Jung O, Gechter JL, Wunder C, et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *Journal of Hypertension*. 2013;31(4):766-774. doi:10.1097/HJH.0b013e32835e2286
51. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Elnour AA. Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(4):e5641. doi:10.1097/MD.0000000000005641
52. Hansen RA, Maciejewski M, Yu-Isenberg K, Farley JF. Adherence to antipsychotics and cardiometabolic medication: Association with health care utilization and costs. *Psychiatr Serv*. 2012;63(9):920-928. doi:10.1176/appi.ps.201100328
53. Piette JD, Heisler M, Ganoczy D, McCarthy JF, Valenstein M. Differential medication adherence among patients with schizophrenia and comorbid diabetes and hypertension. *Psychiatric Services*. 2007;58(2):207-212. doi:10.1176/ps.2007.58.2.207
54. Dolder CR, Lacro JP, Jeste DV. Adherence to Antipsychotic and Nonpsychiatric Medications in Middle-Aged and Older Patients With Psychotic Disorders. *Psychosomatic Medicine*. 2003;65(1):156-162. doi:10.1097/01.PSY.0000040951.22044.59
55. Dolder CR, Furtek K, Lacro JP, Jeste DV. Antihypertensive medication adherence and blood pressure control in patients with psychotic disorders compared to persons without psychiatric illness. *Psychosomatics*. 2005;46(2):135-141. doi:10.1176/appi.psy.46.2.135
56. Bautista LE, Vera-Cala LM, Colombo C, Smith P. Symptoms of depression and anxiety and adherence to antihypertensive medication. *Am J Hypertens*. 2012;25(4):505-511. doi:10.1038/ajh.2011.256
57. Hallworth M. Therapeutic Drug Monitoring. In: Jickells S, ed. *Clarke's analytical forensic toxicology*. Pharmaceutical Pr; 2008:59-72.
58. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51(1-02):9-62. doi:10.1055/s-0043-116492
59. Chung O, Vongpatanasin W, Bonaventura K, et al. Potential cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring in patients with resistant hypertension. *Journal of Hypertension*. 2014;32(12):2411-21; discussion 2421. doi:10.1097/HJH.0000000000000346
60. Tomaszewski M, White C, Patel P, et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart*. 2014;100(11):855-861. doi:10.1136/heartjnl-2013-305063
61. Ewen S, Meyer MR, Cremers B, et al. Blood pressure reductions following catheter-based renal denervation are not related to improvements in adherence to antihypertensive drugs measured by urine/plasma toxicological analysis. *Clin Res Cardiol*. 2015;104(12):1097-1105. doi:10.1007/s00392-015-0905-5
62. Ceral J, Habrdova V, Vorisek V, Bima M, Pelouch R, Solar M. Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy. *Hypertens Res*. 2011;34(1):87-90. doi:10.1038/hr.2010.183
63. Brinker S, Pandey A, Ayers C, et al. Therapeutic drug monitoring facilitates blood pressure control in resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(8):834-835. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.067

64. Patel P, Gupta PKC, White CMJ, Stanley AG, Williams B, Tomaszewski M. Screening for non-adherence to antihypertensive treatment as a part of the diagnostic pathway to renal denervation. *J Hum Hypertens*. 2016;30(6):368-373. doi:10.1038/jhh.2015.103
65. Strauch B, Petrák O, Zelinka T, et al. Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. *Journal of Hypertension*. 2013;31(12):2455-2461. doi:10.1097/HJH.0b013e3283652c61
66. Schmieder RE, Ott C, Schmid A, et al. Adherence to Antihypertensive Medication in Treatment-Resistant Hypertension Undergoing Renal Denervation. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(2). doi:10.1161/JAHA.115.002343
67. Florczak E, Tokarczyk B, Warchoń-Celińska E, et al. Assessment of adherence to treatment in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. A subgroup evaluation of the RESIST-POL study. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(1-2):65-72.
68. Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, et al. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: Therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. 2004;37(6):243-265. doi:10.1055/s-2004-832687
69. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011: Update 2011. *Pharmacopsychiatry*. 2011;44(6):195-235.
70. Haen E, Greiner C, Bader W, Wittmann M. Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen zur Therapieleitung. Ergänzung therapeutischer Referenzbereiche durch dosisbezogene Referenzbereiche. *Nervenarzt*. 2008;79(5):558-566. doi:10.1007/s00115-008-2471-9
71. Haen E. Bedeutung der klinisch-pharmakologischen Befundung von Wirkstoffkonzentrationsmessungen zur Therapieleitung. *Psychopharmakotherapie*. 2005;12(4):138-142. Accessed December 5, 2018.
72. Haen E. 1.7.7.3 Der klinisch-pharmakologische Befund zu Wirkstoffkonzentrationen (TDM-Befund). In: Klein H-G, Haen E, eds. *Pharmakogenetik und Therapeutisches Drug Monitoring: Diagnostische Bausteine für die individualisierte Therapie*. de Gruyter; 2017:131-148.
73. Wunderli-Allenspach H. 4 Grundlagen der Pharmakokinetik. In: Langguth P, Fricker G, Wunderli-Allenspach H, eds. *Biopharmazie*. Wiley; 2004:79-162.
74. Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE, Balant LP. Therapeutic drug monitoring of olanzapine: The combined effect of age, gender, smoking, and comedication. *Ther Drug Monit*. 2003;25(1):46-53.
75. Davies SJ, Nutt D. Pharmacokinetics for psychiatrists. *Psychiatry*. 2007;6(7):268-272. doi:10.1016/j.mppsy.2007.04.003
76. Kaye CM, Haddock RE, Langley PF, et al. A review of the metabolism and pharmacokinetics of paroxetine in man. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1989;350:60-75. doi:10.1111/j.1600-0447.1989.tb07176.x
77. Altamura AC, Moro AR, Percudani M. Clinical pharmacokinetics of fluoxetine. *Clinical pharmacokinetics*. 1994;26(3):201-214. doi:10.2165/00003088-199426030-00004
78. Haefeli WE. DOSING: Tool for drug utilization. www.dosing.de
79. Haen E. 1.3 Pharmakokinetik. In: Klein H-G, Haen E, eds. *Pharmakogenetik und Therapeutisches Drug Monitoring: Diagnostische Bausteine für die individualisierte Therapie*. de Gruyter; 2017:6-20.
80. ROBERTS D, EASTER D, O'BRYAN-TEAR G. EPILIM® CHRONO: A MULTIDOSE, CROSSOVER COMPARISON OF TWO FORMULATIONS OF VALPROATE IN HEALTHY VOLUNTEERS. *Biopharm Drug Dispos*. 1996;17(2):175-182. doi:10.1002/(SICI)1099-081X(199603)17:2<175:AID-BDD946>3.0.CO;2-J
81. Vogel L, Baumann J. 1 Bioanalytik. In: Jaehde U, Radziwill R, Kloft C, Baumann J, eds. *Klinische Pharmazie: Grundlagen und Anwendung ; mit 171 Tabellen*. 3., völlig neu bearb. Aufl. Wiss. Verl.-Ges; 2010:11-23.

82. Neugebauer M. Chromatographische Analysenmethoden. In: Rücker G, Neugebauer M, Willems GG, eds. *Instrumentelle Analytik für Pharmazeuten: Lehrbuch zu spektroskopischen, chromatographischen, elektrochemischen und thermischen Analysenmethoden*. 4., durchges. und aktualisierte Aufl. Wiss. Verl.-Ges; 2008:390-492.
83. Neue UD, Grumbach ES, Kele M, Mazzeo JR, Sievers D. 2.7.3 UPLC: Ultra-Performance Liquid Chromatography. In: Kromidas S, ed. *HPLC richtig optimiert: Ein Handbuch für Praktiker*. Wiley-VCH; 2006:520-528.
84. Blasius H, Neugebauer M, Rücker G. Charakterisierung von Analysenmethoden. In: Rücker G, Neugebauer M, Willems GG, eds. *Instrumentelle Analytik für Pharmazeuten: Lehrbuch zu spektroskopischen, chromatographischen, elektrochemischen und thermischen Analysenmethoden*. 4., durchges. und aktualisierte Aufl. Wiss. Verl.-Ges; 2008:2-38.
85. Haen E, Laux G. Arzneimitteltherapiesicherheit / Pharmakovigilanz in der klinischen Psychopharmakotherapie: Das Kliniknetzwerk AGATE. *Psychopharmakotherapie*. 2011;18(6):238-243. Accessed May 23, 2017.
86. Haen E. Der TDM-Befund. *Psychopharmakotherapie*. 2012;19(3):129-134.
87. Boehr S, Haen E. Development of an UHPLC-UV-Method for Quantification of Direct Oral Anticoagulants: Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran, and its Prodrug Dabigatran Etxilate in Human Serum. *Ther Drug Monit*. 2017;39(1):66-76. doi:10.1097/FTD.0000000000000355
88. Weiß C. 4.3.4 Weitere Streuungsmaße. In: Weiß C, ed. *Basiswissen Medizinische Statistik: Mit 20 Tabellen*. 6., überarbeitete Auflage. Springer; 2013:64-65.
89. Hedderich J, Sachs L. *Angewandte Statistik*. Springer Berlin Heidelberg; 2018.
90. Unterecker S, Warrings B, Pfuhlmann B. Konzentrationsabhängige QT-Zeit-Verlängerung bei Citalopram-Intoxikation und Einflussgrößen auf die Citalopram-Konzentration im klinischen Alltag. *Psychopharmakotherapie*. 2012;19(03). Accessed December 16, 2021. <https://www.ppt-online.de/heftarchiv/2012/03/konzentrationsabhangige-qt-zeit-verlangerung-bei-citalopram-intoxikation-und-einflussgrossen-auf-die-citalopram-konzentration-im-klinischen-alltag-fallbericht-und-ergebnisse-eines-therapeutischen-drug-monitorings-tdm-unter-naturalistischen-bedingungen.html>
91. Singh P, Maldonado-Duran JM. Drug-Induced QT Prolongation as a Result of an Escitalopram Overdose in a Patient with Previously Undiagnosed Congenital Long QT Syndrome. *Case Rep Med*. 2014;2014:917846. doi:10.1155/2014/917846
92. Kim A, Lim KS, Lee H, et al. A thorough QT study to evaluate the QTc prolongation potential of two neuropsychiatric drugs, quetiapine and escitalopram, in healthy volunteers. *Int Clin Psychopharmacol*. 2016;31(4):210-217. doi:10.1097/YIC.000000000000124
93. Friberg LE, Isbister GK, Duffull SB. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of QT interval prolongation following citalopram overdoses. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;61(2):177-190. doi:10.1111/j.1365-2125.2005.02546.x
94. Trinkley KE, Page RL, Lien H, Yamanouye K, Tisdale JE. QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essentials for clinicians. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(12):1719-1726. doi:10.1185/03007995.2013.840568
95. *Arzneimittelgesetz in Der Fassung Der Bekanntmachung Vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), Das Zuletzt Durch Artikel 3 Des Gesetzes Vom 27. September 2021 (BGBl. I S. 4530) Geändert Worden Ist*.
96. Hayashi M, Shimizu W, Albert CM. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. *Circ Res*. 2015;116(12):1887-1906. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.304521
97. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. THE CLINICAL EVALUATION OF QT/QTc

INTERVAL PROLONGATION AND PROARRHYTHMIC POTENTIAL FOR NON-ANTIARRHYTHMIC DRUGS: E14. [Current Step 4 version dated 12 May 2005].

98. Konrad T, Theis C, Sonnenschein S, Rostock T, Mollnau H. Verlängerung der QT-Zeit durch Arzneimittel: Was gibt es zu beachten? *Arzneimitteltherapie*. 2015;33(04):91-95. <https://www.arzneimitteltherapie.de/heftarchiv/2015/04/verlangerung-der-qt-zeit-durch-arzneimittel-was-gibt-es-zu-beachten.html>
99. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation*. 1991;84(3):1136-1144. doi:10.1161/01.CIR.84.3.1136
100. Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, et al. Influence of the genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. *N Engl J Med*. 1998;339(14):960-965. doi:10.1056/NEJM199810013391404
101. Zeltser D, Justo D, Halkin A, Prokhorov V, Heller K, Viskin S. Torsade de pointes due to noncardiac drugs: most patients have easily identifiable risk factors. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(4):282-290. doi:10.1097/01.md.0000085057.63483.9b
102. Ou J-J, Xun G-L, Wu R-R, et al. Efficacy and safety of escitalopram versus citalopram in major depressive disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, flexible-dose study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;213(2-3):639-646. doi:10.1007/s00213-010-1822-y
103. Spigset O, Hägg S, Stegmayr B, Dahlqvist R. Citalopram pharmacokinetics in patients with chronic renal failure and the effect of haemodialysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000;56(9-10):699-703. doi:10.1007/s002280000205
104. Søggaard B, Mengel H, Rao N, Larsen F. The pharmacokinetics of escitalopram after oral and intravenous administration of single and multiple doses to healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2005;45(12):1400-1406. doi:10.1177/0091270005280860
105. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev*. 2009;41(2):67-76. doi:10.1080/03602530902722679
106. Rao N. The clinical pharmacokinetics of escitalopram. *Clinical pharmacokinetics*. 2007;46(4):281-290. doi:10.2165/00003088-200746040-00002
107. Janzen RWC. Off-Label-Use im Behandlungsalltag. *Arzneiverordnung in der Praxis*. 2016;43(3):127-132. <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201603/127.pdf>
108. Hiemke C, Dobmeier M, Haen E, Haas A, Eckermann G, Köstlbacher A. PSIAC. www.psiac.de
109. Sarganas G, Knopf H, Grams D, Neuhauser HK. Trends in Antihypertensive Medication Use and Blood Pressure Control Among Adults With Hypertension in Germany. *Am J Hypertens*. 2016;29(1):104-113. doi:10.1093/ajh/hpv067
110. Wenzel-Seifert K, Ostermeier C-P, Ben Omar N, Haen E. Unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen von Psychopharmaka: Pathophysiologie und Risikominimierung. *Psychopharmakotherapie*. 2013;20(4):148-157. Accessed June 6, 2017.
111. Dhar AK, Barton DA. Depression and the Link with Cardiovascular Disease. *Front Psychiatry*. 2016;7:33. doi:10.3389/fpsy.2016.00033
112. Kornischka J, Cordes J, Agelink MW. 40 Jahre Beta-Blocker in der Psychiatrie. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2007;75(4):199-210. doi:10.1055/s-2006-944295
113. Mann K, Hoch E, Batra A, eds. *S3-Leitlinie Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen*. Springer Berlin Heidelberg; 2015.
114. Knopf H, Grams D. Arzneimittelanwendung von Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;56(5-6):868-877. doi:10.1007/s00103-013-1667-8

115. Haen E. Arzneimittelinteraktionen: Interaktionen zwischen korperfremden Substanzen. *Nervenarzt*. 2014;85(4):417-426. doi:10.1007/s00115-013-3935-0
116. Benner JS, Chapman RH, Petrilla AA, Tang SSK, Rosenberg N, Schwartz JS. Association between prescription burden and medication adherence in patients initiating antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66(16):1471-1477. doi:10.2146/ajhp080238
117. Pittrow D, Kirch W, Bramlage P, et al. Patterns of antihypertensive drug utilization in primary care. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;60(2):135-142. doi:10.1007/s00228-004-0731-6
118. Schwabe U, Paffrath D, eds. *Arzneiverordnungs-Report 2013: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Springer; 2013.
119. Schwabe U, Paffrath D, eds. *Arzneiverordnungs-Report 2014: Aktuelle Daten, Kosten, Trends Und Kommentare*. Springer Science and Business Media; 2014.
120. Schwabe U, Paffrath D, eds. *Arzneiverordnungs-Report 2015: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Springer; 2015.
121. Schwabe U, Paffrath D, eds. *Arzneiverordnungs-Report 2016: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Springer Berlin Heidelberg; 2016.
122. Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J, eds. *Arzneiverordnungs-Report 2017: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Springer Berlin Heidelberg; 2017.
123. Abosi O, Lopes S, Schmitz S, Fiedorowicz JG. Cardiometabolic Effects of Psychotropic Medications. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2018;36(1). doi:10.1515/hmbci-2017-0065
124. Benkert O, Hippus H, eds. *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. 12., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Springer Berlin Heidelberg; 2019.
125. Brodde O-E, Kroemer HK. Drug-drug interactions of beta-adrenoceptor blockers. *Arzneimittelforschung*. 2003;53(12):814-822. doi:10.1055/s-0031-1299835
126. Diener H-C, Gaul C, Kropp P. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1- Leitlinie. Accessed July 1, 2018. www.dgn.org/leitlinien
127. Kiefer F, Benkert O. 7 Medikamente zur Behandlung von Abhängigkeits-erkrankungen und abhängigem Verhalten. In: Benkert O, Hippus H, eds. *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. 12., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Springer Berlin Heidelberg; 2019:695-781.
128. Kirschbaum KM, Müller MJ, Malevani J, et al. Serum levels of aripiprazole and dehydroaripiprazole, clinical response and side effects. *World J Biol Psychiatry*. 2008;9(3):212-218. doi:10.1080/15622970701361255
129. Hahn M, Roll SC. Validierung von Interaktionsdatenbanken in der Psychopharmakotherapie. *Nervenarzt*. 2018;89(3):319-326. doi:10.1007/s00115-017-0385-0
130. PubChem Database. Esmolol Hydrochlorid, CID = 104769. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/104769>
131. PubChem Database. Esmolol, CID = 59768. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/59768>
132. *European Pharmacopoeia*. Ninth edition. Council of Europe; European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare; 2016.
133. Uderman HD, Much DR, Brennan J, et al. Fosinopril and hydrochlorothiazide combination versus individual components: Lack of a pharmacokinetic interaction. *Ann Pharmacother*. 1999;33(5):525-530. doi:10.1345/aph.18228
134. Yuan B, Wang X, Zhang F, Jia J, Tang F. Simultaneous Determination of Ramipril and Its Active Metabolite Ramiprilat in Human Plasma by LC–MS–MS. *Chroma*. 2008;68(7-8):533-539. doi:10.1365/s10337-008-0757-5

135. Buś-Kwaśnik K, Rudzki PJ, Ksycińska H, et al. Bioequivalence study of 2.5 mg film-coated bisoprolol tablets in healthy volunteers. *Kardiol Pol.* 2017;75(1):48-54. doi:10.5603/KP.a2016.0106
136. Lay L, Bjorksten AR, Stainsby GV, Blake DW. Effect of amlodipine on cardiopulmonary performance in volunteers. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2001;28(1-2):25-27.
137. Kromidas S. 3.9 Nachweis-, Bestimmungs- und Erfassungsgrenze. In: Kromidas S, Ermer J, eds. *Handbuch Validierung in der Analytik: Wirtschaftlichkeit, praktische Fallbeispiele, Alternativen, Checklisten.* Wiley-VCH; 2000:189-195.
138. Kuss H-J. 1.5 Optimierung der Auswertung in der Chromatographie. In: Kromidas S, ed. *HPLC richtig optimiert: Ein Handbuch für Praktiker.* Wiley-VCH; 2006:113-124.
139. Monographie 2.2.46 Chromatographische Trennmethode: 9.2/2.02.46.00. In: Hartke K, ed. *Arzneibuch-Kommentar: Wissenschaftliche Erläuterungen zum Europäischen und zum Deutschen Arzneibuch.* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 1997 -:1-27.
140. Stauffer D. 1.2.4.1 Ermitteln der Nachweis-, Erfassungs- Entscheidungs- und Bestimmungsgrenze. In: Kromidas S, Kuss H-J, eds. *Chromatogramme richtig integrieren und bewerten: Ein Praxishandbuch für die HPLC und GC.* Wiley-VCH; 2008:13-15.
141. Jickells S, ed. *Clarke's Analytical Forensic Toxicology.* Pharmaceutical Pr; 2008.
142. Monographie Amlodipinbesilat: 8.7/1491. In: Hartke K, ed. *Arzneibuch-Kommentar: Wissenschaftliche Erläuterungen zum Europäischen und zum Deutschen Arzneibuch.* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 1997 -:1-8.
143. PFIZER PHARMA PFE GmbH. Fachinformation zu Norvasc®. Accessed January 2018. <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/007631>
144. Webster J, Robb OJ, Jeffers TA, Scott AK, Petrie JC, Towler HM. Once daily amlodipine in the treatment of mild to moderate hypertension. *Br J Clin Pharmacol.* 1987;24(6):713-719.
145. Abernethy DR, Gutkowska J, Winterbottom LM. Effects of amlodipine, a long-acting dihydropyridine calcium antagonist in aging hypertension: Pharmacodynamics in relation to disposition. *Clin Pharmacol Ther.* 1990;48(1):76-86.
146. Monographie Bisoprololfumarat: 7.3/1710. In: Hartke K, ed. *Arzneibuch-Kommentar: Wissenschaftliche Erläuterungen zum Europäischen und zum Deutschen Arzneibuch.* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 1997 -:1-7.
147. Merck Serono GmbH. Fachinformation Concor 5 mg/10 mg. 2018. Accessed June 2018. <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/003991>
148. Dixon MS, Thomas P, Sheridan DJ. A randomized double-blind study of bisoprolol versus atenolol in mild to moderate essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990;38(1):21-24.
149. Kirch W, Rose I, Klingmann I, Pabst J, Ohnhaus EE. Interaction of bisoprolol with cimetidine and rifampicin. *Eur J Clin Pharmacol.* 1986;31(1):59-62.
150. Kirch W, Rose I, Demers HG, Leopold G, Pabst J, Ohnhaus EE. Pharmacokinetics of bisoprolol during repeated oral administration to healthy volunteers and patients with kidney or liver disease. *Clinical pharmacokinetics.* 1987;13(2):110-117. Accessed March 15, 2018.
151. Pfannenstiel P, Rummeny E, Baew-Christow T, et al. Pharmacokinetics of bisoprolol and influence on serum thyroid hormones in hyperthyroid patients. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1986;8 Suppl 11:S100-5.
152. Monographie Hydrochlorothiazid: 9.0/0394. In: Hartke K, ed. *Arzneibuch-Kommentar: Wissenschaftliche Erläuterungen zum Europäischen und zum Deutschen Arzneibuch.* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 1997 -:1-7.
153. Laboratoires Juvisé Pharmaceuticals. Fachinformation Esidrix®. 2019. Accessed July 2019.

154. Much DR, Uderman HD, Ameer B, et al. Pharmacokinetics of Fosinopril and Hydrochlorothiazide in Healthy Elderly and Young Men. *Clin Drug Investig.* 1999;17(3):225-231. doi:10.2165/00044011-199917030-00007
155. Beermann B, Groschinsky-Grind M. Antihypertensive effect of various doses of hydrochlorothiazide and its relation to the plasma level of the drug. *Eur J Clin Pharmacol.* 1978;13(3):195-201. doi:10.1007/BF00609982
156. Fogari R, Zoppi A, Mugellini A, et al. Hydrochlorothiazide added to valsartan is more effective than when added to olmesartan in reducing blood pressure in moderately hypertensive patients inadequately controlled by monotherapy. *Adv Ther.* 2006;23(5):680-695.
157. Monographie Metoprololtartrat: 8.4/1028. In: Hartke K, ed. *Arzneibuch-Kommentar: Wissenschaftliche Erläuterungen zum Europäischen und zum Deutschen Arzneibuch.* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 1997 -:1-10.
158. ratiopharm GmbH. Fachinformation Metoprolol-ratiopharm®. <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/>
159. Wieselgren I, Lundborg P, Sandberg A, Olofsson B, Bergstrand R. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of Metoprolol Controlled Release (CR/ZOK) 50 mg in Young Subjects. *The Journal of Clinical Pharmacology.* 1990;30(S2):S28-S32. doi:10.1002/j.1552-4604.1990.tb03492.x
160. Rigby JW, Scott AK, Hawksworth GM, Petrie JC. A comparison of the pharmacokinetics of atenolol, metoprolol, oxprenolol and propranolol in elderly hypertensive and young healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 1985;20(4):327-331. doi:10.1111/j.1365-2125.1985.tb05072.x
161. RECORDATI Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A. Fachinformation Beloc-ZOK®. <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/003404>
162. Dimenäs ES, Dahlöf CG, Heibel B, et al. Subjective symptoms and pharmacokinetics/dynamics of metoprolol CR in elderly subjects--a comparison with atenolol. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990;38(6):571-578. doi:10.1007/BF00278584
163. Monographie Ramipril: 9.8/1368. In: Hartke K, ed. *Arzneibuch-Kommentar: Wissenschaftliche Erläuterungen zum Europäischen und zum Deutschen Arzneibuch.* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 1997 -:1-12.
164. ratiopharm GmbH. Fachinformation Ramipril-ratiopharm®. Accessed June 2019. <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/008227>
165. He Y-L, Ligueros-Saylan M, Sunkara G, et al. Vildagliptin, a novel dipeptidyl peptidase IV inhibitor, has no pharmacokinetic interactions with the antihypertensive agents amlodipine, valsartan, and ramipril in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2008;48(1):85-95. doi:10.1177/0091270007307880
166. Hosie J, Meredith P. The pharmacokinetics of ramipril in a group of ten elderly patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1991;18 Suppl 2:S125-7. Accessed July 11, 2018.
167. Heintz B, Verho M, Brockmeier D, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of ramipril in patients with chronic congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993;22 Suppl 9:S36-42. Accessed July 11, 2018.
168. van Griensven JM, Seibert-Grafe M, Schoemaker HC, Frölich M, Cohen AF. The pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of ramipril with propranolol. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993;45(3):255-260.
169. Doering W, Maass L, Irmisch R, König E. Pharmacokinetic interaction study with ramipril and digoxin in healthy volunteers. *The American Journal of Cardiology.* 1987;59(10):D60-D64. doi:10.1016/0002-9149(87)90055-5
170. Meisel S, Shamiss A, Verho M, Rosenthal T. RAMIPRIL IN THE TREATMENT OF SEVERE HYPERTENSION - PHARMACOKINETICS AND CLINICAL EFFICACY. *Current Therapeutic Research-Clinical And Experimental.* 1991;49(6):998-1003.

171. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Menzel S, Ruth P. *Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie, der klinischen Pharmakologie und Toxikologie : mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie*. 10., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. WVG Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2013.
172. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Nimotop. <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/001480>
173. Monograph AMLODIPINE BESILATE: Version Date 04/2016. In: *European Pharmacopoeia, 10th edition 2020, English*. Deutscher Apotheker Verlag; 2020:1827-1829.
174. Baxter Deutschland GmbH. Fachinformation Brevibloc 10 mg/ml Infusionslösung. Stand: 2018. Accessed February 4, 2020. <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/014150>
175. aniMedica GmbH. Fachinformation Naquadem.
176. Stimpfl T. Extraction. In: Jickells S, ed. *Clarke's analytical forensic toxicology*. Pharmaceutical Pr; 2008:458-470.
177. Waters Corporation. Oasis Cartridges and 96-Well Plates: Care And Use Manual.
178. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Köln, im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG), unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen. ICD-10-GM Version 2020, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Stand: 21.September 2019.
179. FDA/CDER. Bioanalytical Method Validation: Guidance for Industry. 2018.
180. Bateman H. The solution of a system of differential equations occurring in the theory of radio-active transformations. *Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*. 1910;(15):423-427.
181. McKinney W. *Datenanalyse mit Python: Python for data analysis*. O'Reilly; 2015.
182. Sheiner LB, Beal SL. Some suggestions for measuring predictive performance. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. 1981;9(4):503-512. doi:10.1007/BF01060893
183. Weiß C. 8.3.2 Konfidenzintervalle für einen Erwartungswert. In: Weiß C, ed. *Basiswissen Medizinische Statistik: Mit 20 Tabellen*. 6., überarbeitete Auflage. Springer; 2013:152-154.
184. Weiß C. Tabellen. In: Weiß C, ed. *Basiswissen Medizinische Statistik: Mit 20 Tabellen*. 6., überarbeitete Auflage. Springer; 2013:296-307.
185. Reid JL, Meredith PA, Donnelly R, Elliott HL. Pharmacokinetics of calcium antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1988;12 Suppl 7:S22-6.
186. Kim B-H, Kim J-R, Kim M-G, et al. Pharmacodynamic (hemodynamic) and pharmacokinetic comparisons of S-amlodipine gentisate and racemate amlodipine besylate in healthy Korean male volunteers: Two double-blind, randomized, two-period, two-treatment, two-sequence, double-dummy, single-dose crossover studies. *Clin Ther*. 2010;32(1):193-205. doi:10.1016/j.clinthera.2010.01.017
187. Abernethy DR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine. *Cardiology*. 1992;80 Suppl 1:31-36. doi:10.1159/000175050
188. Williams DM, Cubeddu LX. Amlodipine Pharmacokinetics in Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacol*. 1988;28(11):990-994. doi:10.1002/j.1552-4604.1988.tb03119.x
189. Meredith PA, Elliott HL. Clinical pharmacokinetics of amlodipine. *Clinical pharmacokinetics*. 1992;22(1):22-31. doi:10.2165/00003088-199222010-00003
190. Abernethy DR. The pharmacokinetic profile of amlodipine. *Am Heart J*. 1989;118(5 Pt 2):1100-1103.
191. Abernethy DR, Gutkowska J, Lambert MD. Amlodipine in elderly hypertensive patients: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1988;12 Suppl 7:S67-71. Accessed January 7, 2019.

192. Elliott HL, Green ST, Vincent J, Meredith PA. An assessment of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of amlodipine in elderly normotensives. *Pharmacological Research*. 1992;26(1):33-39.
193. Haeusler G, Schliep HJ, Schelling P, et al. High beta 1-selectivity and favourable pharmacokinetics as the outstanding properties of bisoprolol. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1986;8 Suppl 11:S2-15.
194. Monograph BISOPROLOL FUMARATE: Version Date 01/2012. In: *European Pharmacopoeia, 10th edition 2020, English*. Deutscher Apotheker Verlag; 2020:1986-1988.
195. Horikiri Y, Suzuki T, Mizobe M. Pharmacokinetics and metabolism of bisoprolol enantiomers in humans. *J Pharm Sci*. 1998;87(3):289-294. doi:10.1021/js970316d
196. Leopold G. Balanced pharmacokinetics and metabolism of bisoprolol. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1986;8 Suppl 11:S16-20.
197. Taguchi M, Nozawa T, Igawa A, et al. Pharmacokinetic variability of routinely administered bisoprolol in middle-aged and elderly Japanese patients. *Biol Pharm Bull*. 2005;28(5):876-881. doi:10.1248/bpb.28.876
198. Leopold G. Bisoprolol: pharmacokinetic profile. *Reviews in Contemporary Pharmacotherapy*. 1997;8(1):35-44.
199. Cvan Trobec K, Grabnar I, Kerec Kos M, et al. Bisoprolol pharmacokinetics and body composition in patients with chronic heart failure: A longitudinal study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(7):813-822. doi:10.1007/s00228-016-2041-1
200. Ford RV. The clinical pharmacology of hydrochlorothiazide. *South Med J*. 1959;52(1):40-45. doi:10.1097/00007611-195901000-00007
201. Monograph HYDROCHLOROTHIAZIDE: Version Date 01/2013. In: *European Pharmacopoeia, 10th edition 2020, English*. Deutscher Apotheker Verlag; 2020:2879-2881.
202. Beermann B, Groschinsky-Grind M. Pharmacokinetics of hydrochlorothiazide in man. *Eur J Clin Pharmacol*. 1977;12(4):297-303. doi:10.1007/BF00607430
203. Beermann B, Groschinsky-Grind M. Clinical pharmacokinetics of diuretics. *Clinical pharmacokinetics*. 1980;5(3):221-245. doi:10.2165/00003088-198005030-00003
204. Niemeyer C, Hasenfuss G, Wais U, Knauf H, Schäfer-Korting M, Mutschler E. Pharmacokinetics of hydrochlorothiazide in relation to renal function. *Eur J Clin Pharmacol*. 1983;24(5):661-665.
205. Langtry HD, McClellan KJ. Valsartan/hydrochlorothiazide. *Drugs*. 1999;57(5):751-5; discussion 756-8. doi:10.2165/00003495-199957050-00008
206. Kendall MJ, Maxwell SR, Sandberg A, Westergren G. Controlled release metoprolol. Clinical pharmacokinetic and therapeutic implications. *Clinical pharmacokinetics*. 1991;21(5):319-330. doi:10.2165/00003088-199121050-00001
207. Kendall MJ, Jack DB, Woods KL, Laughner SJ, Quarterman CP, John VA. Comparison of the pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles of single and multiple doses of a commercial slow-release metoprolol formulation with a new Oros delivery system. *Br J Clin Pharmacol*. 1982;13(3):393-398. doi:10.1111/j.1365-2125.1982.tb01391.x
208. Monograph METOPROLOL SUCCINATE: Version Date 01/2017. In: *European Pharmacopoeia, 10th edition 2020, English*. Deutscher Apotheker Verlag; 2020:3256-3258.
209. Monograph METOPROLOL TARTRATE: Version Date 01/2017. In: *European Pharmacopoeia, 10th edition 2020, English*. Deutscher Apotheker Verlag; 2020:3258-3259.
210. Lennard MS, Tucker GT, Silas JH, Freestone S, Ramsay LE, Woods HF. Differential stereoselective metabolism of metoprolol in extensive and poor debrisoquin metabolizers. *Clin Pharmacol Ther*. 1983;34(6):732-737. doi:10.1038/clpt.1983.242

211. Sandberg A, Abrahamsson B, Regårdh C-G, Wieselgren I, Bergstrand R. Pharmacokinetic and Biopharmaceutic Aspects of Once Daily Treatment with Metoprolol CR/ZOK: A Review Article. *J Clin Pharmacol*. 1990;30(S2):S2-S16. doi:10.1002/j.1552-4604.1990.tb03490.x
212. Richard J, Cardot JM, Godbillon J. Stable isotope methodology for studying the performance of metoprolol Oros tablets in comparison to conventional and slow release formulations. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1994;19(4):375-380. doi:10.1007/BF03188865
213. Oosterhuis B, Jonkman JHG, Kerkhof FA. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of a new controlled-release formulation of metoprolol with a traditional slow-release formulation. *Eur J Clin Pharmacol*. 1988;33(S1):S15-S18. doi:10.1007/BF00578407
214. Oosterhuis B, Jonkman J, Zuiderwijk P, Sollie F. A pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of metoprolol CR/ZOK with a conventional slow release preparation. *J Clin Pharmacol*. 1990;30(S2):S33-8. doi:10.1002/j.1552-4604.1990.tb03493.x
215. Kendall MJ. Metoprolol-controlled release, zero order kinetics. *J Clin Pharm Ther*. 1989;14(3):159-179.
216. Lecaillon JB, Massias P, Schoeller JP, Abadie F. Influence of food on the absorption of metoprolol administered as an Oros drug delivery system to man. *Br J Clin Pharmacol*. 1985;19 Suppl 2:245S-249S. doi:10.1111/j.1365-2125.1985.tb02770.x
217. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Metoprolol: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in hypertension and angina pectoris. *Drugs*. 1977;14(5):321-348. doi:10.2165/00003495-197714050-00001
218. Arcavi L, Benowitz NL. Clinical significance of genetic influences on cardiovascular drug metabolism. *Cardiovasc Drug Ther*. 1993;7(3):311-324.
219. Blake CM, Kharasch ED, Schwab M, Nagele P. A meta-analysis of CYP2D6 metabolizer phenotype and metoprolol pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;94(3):394-399. doi:10.1038/clpt.2013.96
220. Benfield P, Clissold SP, Brogden RN. Metoprolol. An updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in hypertension, ischaemic heart disease and related cardiovascular disorders. *Drugs*. 1986;31(5):376-429. doi:10.2165/00003495-198631050-00002
221. Plosker GL, Clissold SP. Controlled release metoprolol formulations. A review of their pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension and ischaemic heart disease. *Drugs*. 1992;43(3):382-414. doi:10.2165/00003495-199243030-00006
222. Jack DB, Quarterman CP, Zaman R, Kendall MJ. Variability of beta-blocker pharmacokinetics in young volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 1982;23(1):37-42.
223. Johnsson G, Regårdh CG. Clinical pharmacokinetics of beta-adrenoreceptor blocking drugs. *Clinical pharmacokinetics*. 1976;1(4):233-263. doi:10.2165/00003088-197601040-00001
224. Monograph RAMIRIL: Version Date 07/2019. In: *European Pharmacopoeia, 10th edition 2020, English*. Deutscher Apotheker Verlag; 2020:3705-3707.
225. Todd PA, Benfield P. Ramipril. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in cardiovascular disorders. *Drugs*. 1990;39(1):110-135. doi:10.2165/00003495-199039010-00009
226. Meisel S, Shamiss A, Rosenthal T. Clinical pharmacokinetics of ramipril. *Clinical pharmacokinetics*. 1994;26(1):7-15. doi:10.2165/00003088-199426010-00002
227. Leenen FHH, Coletta E. Pharmacokinetic and antihypertensive profile of amlodipine and felodipine-ER in younger versus older patients with hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2010;56(6):669-675. doi:10.1097/FJC.0b013e3181fc45bb
228. Giudicelli JF, Richer C, Mattei A. Pharmacokinetics and biological effects of captopril and hydrochlorothiazide after acute and chronic administration either alone or in combination in hypertensive patients. *Br J Clin Pharmacol*. 1987;23 Suppl 1:51S-63S.

229. Gengo FM, Huntoon L, McHugh WB. Lipid-soluble and water-soluble beta-blockers. Comparison of the central nervous system depressant effect. *Arch Intern Med*. 1987;147(1):39-43.
230. Koytchev R, Alken RG, Vlahov V, et al. Influence of the cytochrome P4502D6*4 allele on the pharmacokinetics of controlled-release metoprolol. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;54(6):469-474.
231. Feliciano NR, Bouvet AA, Redalieu E, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of an osmotic release oral metoprolol tablet and the metoprolol conventional tablet. *Am Heart J*. 1990;120(2):483-489.
232. Blomqvist I, Westergren G, Sandberg A, Jonsson UE, Lundborg P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of controlled-release metoprolol: A comparison with atenolol. *Eur J Clin Pharmacol*. 1988;33(S1):S19-S24. doi:10.1007/BF00578408
233. Nirogi RVS, Kandikere VN, Mudigonda K, Shukla M, Maurya S. Sensitive and rapid liquid chromatography/tandem mass spectrometry assay for the quantification of amlodipine in human plasma. *Biomed Chromatogr*. 2006;20(9):833-842. doi:10.1002/bmc.600
234. Bainbridge AD, Herlihy O, Meredith PA, Elliott HL. A comparative assessment of amlodipine and felodipine ER: Pharmacokinetic and pharmacodynamic indices. *Eur J Clin Pharmacol*. 1993;45(5):425-430.
235. Elliott HL, Meredith PA, Reid JL, Faulkner JK. A comparison of the disposition of single oral doses of amlodipine in young and elderly subjects. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1988;12 Suppl 7:S64-6. Accessed January 7, 2019.
236. Sasaki M, Maeda A, Fujimura A. Influence of diltiazem on the pharmacokinetics of amlodipine in elderly hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;57(1):85-86. doi:10.1007/s002280000241
237. Bolbrinker J, Huber M, Scholze J, Kreutz R. Pharmacokinetics and safety of olmesartan medoxomil in combination with either amlodipine or atenolol compared to respective monotherapies in healthy subjects. *Fundam Clin Pharmacol*. 2009;23(6):767-774. doi:10.1111/j.1472-8206.2009.00720.x
238. Carvalho M, Oliveira CH, Mendes GD, Sucupira M, Moraes ME, Nucci G de. Amlodipine bioequivalence study: Quantification by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *Biopharm Drug Dispos*. 2001;22(9):383-390.
239. Chen X, Hu P, Jiang J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of a fixed-dose combination of olmesartan medoxomil and amlodipine in healthy Chinese males and females. *Clin Drug Investig*. 2012;32(12):783-790. doi:10.1007/s40261-012-0026-0
240. Choi Y, Lee S, Cho S-M, et al. Comparisons of the pharmacokinetics and tolerability of fixed-dose combinations of amlodipine besylate/losartan and amlodipine camsylate/losartan in healthy subjects: A randomized, open-label, single-dose, two-period, two-sequence crossover study. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:3021-3028. doi:10.2147/DDDT.S113891
241. Chung M, Calcagni A, Glue P, Bramson C. Bioavailability of amlodipine besylate/atorvastatin calcium combination tablet. *J Clin Pharmacol*. 2006;46(9):1030-1037. doi:10.1177/0091270006291031
242. Chung M, Garza D, Gaffney M, Glue P. Bioavailability of amlodipine besylate following oral administration as a tablet dispersed in applesauce. *J Clin Pharmacol*. 2005;45(6):695-698. doi:10.1177/0091270005276203
243. Doyle GD, Donohue J, Carmody M, Laher M, Greb H, Volz M. Pharmacokinetics of amlodipine in renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol*. 1989;36(2):205-208.
244. Josefsson M, Zackrisson AL, Ahlner J. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of amlodipine in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 1996;51(2):189-193.
245. Kuramoto K, Ichikawa S, Hirai A, Kanada S, Nakachi T, Ogihara T. Azelnidipine and amlodipine: A comparison of their pharmacokinetics and effects on ambulatory blood pressure. *Hypertens Res*. 2003;26(3):201-208. Accessed January 6, 2019.

246. Laher MS, Kelly JG, Doyle GD, et al. Pharmacokinetics of amlodipine in renal impairment. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1988;12 Suppl 7:S60-3. Accessed January 19, 2019.
247. Lee JE, van Heeswijk R, Alves K, Smith F, Garg V. Effect of the hepatitis C virus protease inhibitor telaprevir on the pharmacokinetics of amlodipine and atorvastatin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(10):4569-4574. doi:10.1128/AAC.00653-11
248. Preston RA, Chung M, Gaffney M, Alonso A, Baltodano NM, Epstein M. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine in hypertensive patients with and without type II diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol*. 2001;41(11):1215-1224.
249. Suarez-Kurtz G, Vicente FL, Ponte CG, Buy VL, Struchiner CJ. Limited-sampling strategy models for estimating the area under the plasma concentration-time curve for amlodipine. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999;55(9):651-657.
250. Sun JX, Cipriano A, Chan K, John VA. Pharmacokinetic interaction study between benazepril and amlodipine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 1994;47(3):285-289.
251. Zimmermann T, Laufen H, Yeates R, Scharpf F, Riedel KD, Schumacher T. The pharmacokinetics of extended-release formulations of calcium antagonists and of amlodipine in subjects with different gastrointestinal transit times. *J Clin Pharmacol*. 1999;39(10):1021-1031.
252. Zuo X, Zhang W, Yuan H, et al. ABCB1 Polymorphism and Gender Affect the Pharmacokinetics of Amlodipine in Chinese Patients with Essential Hypertension: A Population Analysis. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2014;29(4):305-311. doi:10.2133/dmpk.DMPK-13-RG-127
253. Zuo X, Zhou Y, Zhang B, et al. Effect of CYP3A5*3 polymorphism on pharmacokinetic drug interaction between tacrolimus and amlodipine. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2013;28(5):398-405.
254. Hu C, Hu X, Wang C, et al. Bioequivalence and Pharmacokinetics of Bisoprolol-Amlodipine 5 mg/5 mg Combination Tablet versus Bisoprolol 5 mg Tablet and Amlodipine 5 mg Tablet: An Open-Label, Randomized, Two-Sequence Crossover Study in Healthy Chinese Subjects. *Clin Drug Investig*. 2018;38(12):1145-1154. doi:10.1007/s40261-018-0700-y
255. Donnelly R, Meredith PA, Miller SH, Howie CA, Elliott HL. Pharmacodynamic modeling of the antihypertensive response to amlodipine. *Clin Pharmacol Ther*. 1993;54(3):303-310.
256. Park J-Y, Kim K-A, Park P-W, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of a new S-amlodipine formulation in healthy Korean male subjects: A randomized, open-label, two-period, comparative, crossover study. *Clin Ther*. 2006;28(11):1837-1847. doi:10.1016/j.clinthera.2006.11.008
257. Choi HY, Kim YH, Kim MJ, et al. Pharmacokinetics, tolerability, and safety of the single oral administration of AGSAV301 vs Exforge: A randomized crossover study of healthy male volunteers. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14(1):63-72. doi:10.1007/s40256-013-0051-2
258. Schwartz JB. Effects of amlodipine on steady-state digoxin concentrations and renal digoxin clearance. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1988;12(1):1-5.
259. Darnis F, Poupon R. Pharmacokinetics and safety of single oral doses of amlodipine in patients with and without hepatic impairment: An open study. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1993;13(1):29-33.
260. Fujiwara T, li Y, Hatsuzawa J, et al. The Phase III, double-blind, parallel-group controlled study of amlodipine 10 mg once daily in Japanese patients with essential hypertension who insufficiently responded to amlodipine 5 mg once daily. *J Hum Hypertens*. 2009;23(8):521-529. doi:10.1038/jhh.2008.161
261. Guo C, Pei QI, Tan H, Huang Z, Yuan H, Yang G. Effects of genetic factors on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine in primary hypertensive patients. *Biomed Rep*. 2015;3(2):195-200. doi:10.3892/br.2014.395
262. Kang WY, Seong SJ, Ohk B, et al. Pharmacokinetic and bioequivalence study of a telmisartan/S-amlodipine fixed-dose combination (CKD-828) formulation and coadministered telmisartan and S-amlodipine in healthy subjects. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:545-553. doi:10.2147/DDDT.S156492

263. Kim K-A, Park P-W, Park J-Y. Effect of ABCB1 (MDR1) haplotypes derived from G2677T/C3435T on the pharmacokinetics of amlodipine in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(1):53-58. doi:10.1111/j.1365-2125.2006.02733.x
264. Matalka K, El-Thaher T, Saleem M, Arafat T, Jehanli A, Badwan A. Enzyme linked immunosorbent assay for determination of amlodipine in plasma. *J Clin Lab Anal*. 2001;15(1):47-53.
265. Oh M, Park S-E, Ghim J-L, et al. Comparative pharmacokinetics of a fixed-dose combination vs concomitant administration of telmisartan and S-amlodipine in healthy adult volunteers. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:3543-3550. doi:10.2147/DDDT.S148534
266. Prasad PP, Stypinski D, Vyas KH, Gonasun L. Lack of Interaction between Modified-Release Fluvastatin and Amlodipine in Healthy Subjects. *Clin Drug Investig*. 2004;24(6):323-331. doi:10.2165/00044011-200424060-00002
267. Singh GJ, Jackson A, D'Avolio A, et al. No pharmacokinetic interaction between raltegravir and amlodipine: Importance for co-prescribing in ageing HIV-infected individuals. *AIDS*. 2014;28(13):1993-1995. doi:10.1097/QAD.0000000000000356
268. Tanaka C, Ohtani H, Tsujimoto M, et al. Effects of dosing interval on the pharmacokinetic interaction between oral small spherical activated charcoal and amlodipine in humans. *J Clin Pharmacol*. 2007;47(7):904-908. doi:10.1177/0091270007301622
269. Kishida H, Hata N, Kunimi T, Miyagawa H, Nishiyama H, Katoh K. Antianginal effects of amlodipine at a single dose on exertional angina patients using treadmill exercise testing?: A randomized crossover study in comparison with placebo. *Cardiovasc Drug Ther*. 1992;6(5):481-487. doi:10.1007/BF00055605
270. Faulkner JK, McGibney D, Chasseaud LF, Perry JL, Taylor IW. The pharmacokinetics of amlodipine in healthy volunteers after single intravenous and oral doses and after 14 repeated oral doses given once daily. *Br J Clin Pharmacol*. 1986;22(1):21-25. doi:10.1111/j.1365-2125.1986.tb02874.x
271. Bhad P, Ayalasomayajula S, Karan R, et al. Evaluation of pharmacokinetic interactions between amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide in patients with hypertension. *J Clin Pharmacol*. 2011;51(6):933-942. doi:10.1177/0091270010376963
272. Chung M, Calcagni A, Glue P, Bramson C. Effect of food on the bioavailability of amlodipine besylate/atorvastatin calcium combination tablet. *J Clin Pharmacol*. 2006;46(10):1212-1216. doi:10.1177/0091270006291097
273. Kim J-R, Kim S, Huh W, Ko J-W. No pharmacokinetic interactions between candesartan and amlodipine following multiple oral administrations in healthy subjects. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:2475-2483. doi:10.2147/DDDT.S172568
274. Kim Y, Son M, Lee D, et al. Pharmacokinetic comparison of 2 fixed-dose combination tablets of amlodipine and valsartan in healthy male Korean volunteers: A randomized, open-label, 2-period, single-dose, crossover study. *Clin Ther*. 2013;35(7):934-940. doi:10.1016/j.clinthera.2013.05.021
275. Laine K, Kivistö KT, Laakso I, Neuvonen PJ. Prevention of amlodipine absorption by activated charcoal: Effect of delay in charcoal administration. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;43(1):29-33. Accessed January 6, 2019.
276. Lee S-Y, Kim J-R, Jung JA, Huh W, Bahng MY, Ko J-W. Bioequivalence evaluation of two amlodipine salts, besylate and orotate, each in a fixed-dose combination with olmesartan in healthy subjects. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:2811-2817. doi:10.2147/DDDT.S82820
277. Marzo A, Dal Bo L, Mazzucchelli P, et al. Amlodipine bioequivalence achieved with a very sensitive liquid chromatography tandem mass spectrometric bioassay. *Arzneimittelforschung*. 2000;50(8):688-694. doi:10.1055/s-0031-1300274
278. Mignini F, Tomassoni D, Traini E, Amenta F. Single-dose, randomized, crossover bioequivalence study of amlodipine maleate versus amlodipine besylate in healthy volunteers. *Clin Exp Hypertens*. 2007;29(8):539-552. doi:10.1080/10641960701744046

279. Oh M, Ghim J-L, Park S-E, Kim E-Y, Shin J-G. Pharmacokinetic comparison of a fixed-dose combination versus concomitant administration of fimasartan, amlodipine, and rosuvastatin using partial replicated design in healthy adult subjects. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:1157-1164. doi:10.2147/DDDT.S164215
280. Stangier J, Su CA. Pharmacokinetics of repeated oral doses of amlodipine and amlodipine plus telmisartan in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2000;40(12 Pt 1):1347-1354.
281. Vincent J, Harris SI, Foulds G, Dogolo LC, Willavize S, Friedman HL. Lack of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;50(5):455-463.
282. Yi S, Kim T-E, Yoon SH, et al. Pharmacokinetic interaction of fimasartan, a new angiotensin II receptor antagonist, with amlodipine in healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011;57(6):682-689. doi:10.1097/FJC.0b013e31821795d0
283. Liu Y, Jia J, Liu G, et al. Pharmacokinetics and bioequivalence evaluation of two formulations of 10-mg amlodipine besylate: An open-label, single-dose, randomized, two-way crossover study in healthy Chinese male volunteers. *Clin Ther.* 2009;31(4):777-783. doi:10.1016/j.clinthera.2009.04.013
284. Lehmann G, Reiniger G, Beyerle A, Rudolph W. Pharmacokinetics and additional anti-ischaemic effectiveness of amlodipine, a once-daily calcium antagonist, during acute and long-term therapy of stable angina pectoris in patients pre-treated with a beta-blocker. *Eur Heart J.* 1993;14(11):1531-1535.
285. Faulkner JK, Hayden ML, Chasseaud LF, Taylor T. Absorption of amlodipine unaffected by food. Solid dose equivalent to solution dose. *Arzneimittelforschung.* 1989;39(7):799-801.
286. Bompadre S, Bedetta C, Capone P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine in comparison with nifedipine in patients with mild to moderate hypertension. *Current Therapeutic Research-Clinical And Experimental.* 1991;49(5):832-842. Accessed January 28, 2019.
287. Hsiao H-L, Langenickel TH, Greeley M, et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction assessment between LCZ696, an angiotensin receptor neprilysin inhibitor, and hydrochlorothiazide, amlodipine, or carvedilol. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2015;4(6):407-417. doi:10.1002/cpdd.183
288. Mascoli V. Pharmacokinetics of a Novel Orodispersible Tablet of Amlodipine in Healthy Subjects. *J Bioequiv Availab.* 2013;05(02):76-79. doi:10.4172/jbb.100013
289. Rezk MR, Badr KA. Quantification of amlodipine and atorvastatin in human plasma by UPLC-MS/MS method and its application to a bioequivalence study. *Biomed Chromatogr.* 2018;32(7):e4224. doi:10.1002/bmc.4224
290. Vaidyanathan S, Valencia J, Kemp C, et al. Lack of pharmacokinetic interactions of aliskiren, a novel direct renin inhibitor for the treatment of hypertension, with the antihypertensives amlodipine, valsartan, hydrochlorothiazide (HCTZ) and ramipril in healthy volunteers. *Int J Clin Pract.* 2006;60(11):1343-1356. doi:10.1111/j.1742-1241.2006.01164.x
291. Sunkara G, Jiang X, Reynolds C, et al. Effect of food on the oral bioavailability of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide fixed dose combination tablets in healthy subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2014;3(6):487-492. doi:10.1002/cpdd.131
292. Tatar S, Atmaca S. Determination of amlodipine in human plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 2001;758(2):305-310.
293. Laufen H, Leitold M. Enantioselective disposition of oral amlodipine in healthy volunteers. *Chirality.* 1994;6(7):531-536. doi:10.1002/chir.530060704
294. Stopher DA, Beresford AP, Macrae PV, Humphrey MJ. The metabolism and pharmacokinetics of amlodipine in humans and animals. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1988;12 Suppl 7:S55-9. Accessed January 3, 2019.
295. Beresford AP, McGibney D, Humphrey MJ, Macrae PV, Stopher DA. Metabolism and kinetics of amlodipine in man. *Xenobiotica.* 1988;18(2):245-254. doi:10.3109/00498258809041660

296. Kanegae K, Hiroshige K, Suda T, et al. Pharmacokinetics of bisoprolol and its effect on dialysis refractory hypertension. *Int J Artif Organs*. 1999;22(12):798-804.
297. Breithaupt-Grögler K, Ungethüm W, Meurer-Witt B, Belz GG. Pharmacokinetic and dynamic interactions of the angiotensin-converting enzyme inhibitor imidapril with hydrochlorothiazide, bisoprolol and nilvadipine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;57(4):275-284.
298. Dutta A, Lanc R, Begg E, et al. Dose proportionality of bisoprolol enantiomers in humans after oral administration of the racemate. *J Clin Pharmacol*. 1994;34(8):829-836. Accessed January 14, 2019.
299. Liu M, Zhang D, Sun Y, Wang Y, Liu Z, Gu J. Liquid chromatographic-electrospray tandem mass spectrometric determination of bisoprolol in human plasma. *Biomed Chromatogr*. 2007;21(5):508-513. doi:10.1002/bmc.785
300. Tjandrawinata RR, Setiawati E, Yunaidi DA, Santoso ID, Setiawati A, Susanto LW. Bioequivalence study of two formulations of bisoprolol fumarate film-coated tablets in healthy subjects. *Drug Des Devel Ther*. 2012;6:311-316. doi:10.2147/DDDT.S36567
301. Ulu ST, Aydoğmuş Z. An HPLC method for the determination of bisoprolol in human plasma and its application to a pharmacokinetic study. *J Chromatogr Sci*. 2012;50(7):615-619. doi:10.1093/chromsci/bms056
302. Tutunji MF, Ibrahim HM, Khabbas MH, Tutunji LF. Simultaneous determination of bisoprolol and hydrochlorothiazide in human plasma by HPLC coupled with tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2009;877(16-17):1689-1697. doi:10.1016/j.jchromb.2009.04.021
303. Cheung WK, Begg E, Dutta A, et al. Dose proportionality of bisoprolol in man. *Pharmaceutical Research*. 1988;5(Supplement):S159.
304. Hayes PC, Jenkins D, Vavianos P, et al. Single oral dose pharmacokinetics of bisoprolol 10 mg in liver disease. *Eur Heart J*. 1987;8 Suppl M:23-29.
305. Jovanović D, Cusić S, Rancić D, Srnić D, Perković-Vukčević N. A pharmacokinetic comparison of generic tablets containing bisoprolol with the innovator formulation in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2006;46(10):1217-1222. doi:10.1177/0091270006291626
306. Leopold G, Pabst J, Ungethüm W, Bühring K-U. Basic Pharmacokinetics of Bisoprolol, a New Highly Beta 1 -selective Adrenoceptor Antagonist. *J Clin Pharmacol*. 1986;26(8):616-621. doi:10.1002/j.1552-4604.1986.tb02959.x
307. Lewis R, Maclean D, Ioannides C, Johnston A, McDevitt DG. A comparison of bisoprolol and atenolol in the treatment of mild to moderate hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 1988;26(1):53-59.
308. Payton CD, Fox JG, Pauleau NF, et al. The single dose pharmacokinetics of bisoprolol (10 mg) in renal insufficiency: The clinical significance of balanced clearance. *Eur Heart J*. 1987;8 Suppl M:15-22. Accessed July 11, 2018.
309. Dutta A, Cheung WK, Greene DS, et al. Pharmacokinetics of bisoprolol in the fasted and fed state. *Pharmaceutical Research*. 1988;5(Supplement):S169.
310. Le Coz F, Sauleman P, Poirier JM, et al. Oral pharmacokinetics of bisoprolol in resting and exercising healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991;18(1):28-34.
311. Leopold G, Pabst J, Winkler H, Schwarze P, Böhring K. D. Abstracts: PHARMACOKINETICS OF THE NEW ANTIHYPERTENSIVE COMBINATION: BISOPROLOL (BISO) AND TRICHLORMETHIAZIDE (TCM). *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1988;337(S1). doi:10.1007/BF00285541
312. Soons PA, Grib C, Breimer DD, Kirch W. Effects of acute febrile infectious diseases on the oral pharmacokinetics and effects of nitrendipine enantiomers and of bisoprolol. *Clinical pharmacokinetics*. 1992;23(3):238-248. doi:10.2165/00003088-199223030-00006
313. Leopold G, Pabst J, Ungethüm W, Bühring KU. Phase I studies on EMD 33 512, a new β 1-selective-adrenoceptor blocking agent: Abstracts of papers, * Eighty-third Annual Meeting, March 17-20, 1982,

- Contemporary Hotel, Walt Disney World, Lake Buena Vista, Florida. *Clin Pharmacol Ther.* 1982;31(2):243. doi:10.1038/clpt.1982.33
314. Dickson TZ, Zagrobelny J, Lin CC, et al. Pharmacokinetics, safety, and antihypertensive efficacy of losartan in combination with hydrochlorothiazide in hypertensive patients with renal impairment. *J Clin Pharmacol.* 2003;43(6):591-603.
315. Hersh AD, Kelly JG, Laher MS, Carmody M, Doyle GD. Effect of hydrochlorothiazide on the pharmacokinetics of enalapril in hypertensive patients with varying renal function. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1996;27(1):7-11.
316. McCrea JB, Lo M-W, Tomasko L, et al. Absence of a Pharmacokinetic Interaction between Losartan and Hydrochlorothiazide // Absence of a pharmacokinetic interaction between losartan and hydrochlorothiazide. *The Journal of Clinical Pharmacology.* 1995;35(12):1200-1206. doi:10.1002/j.1552-4604.1995.tb04047.x
317. O'Grady P, Yee K-F, Lins R, et al. Fosinopril/hydrochlorothiazide: Single dose and steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;48(3):375-381. doi:10.1046/j.1365-2125.1999.00013.x
318. Bharathi DV, Hotha KK, Chatki PK, Satyanarayana V, Venkateswarlu V. LC-MS/MS method for simultaneous estimation of candesartan and hydrochlorothiazide in human plasma and its use in clinical pharmacokinetics. *Bioanalysis.* 2012;4(10):1195-1204. doi:10.4155/bio.12.83
319. Foda NH, Naeem O, Adb ELbary A, Abd ELbary G. Simultaneous HPLC determination of Enalapril and Hydrochlorothiazide in Human Plasma and its pharmacokinetic application. *journal of pharmaceutical sciences and research.* 2010;2(11):786-794. Accessed February 17, 2019.
320. Idkaidek N, Agha H, Arafat T. Saliva versus Plasma Bioequivalence of Valsartan/Hydrochlorothiazide in Humans: Validation of Classes II and IV Drugs of the Salivary Excretion Classification System. *Drug Res (Stuttg).* 2018;68(1):54-59. doi:10.1055/s-0043-117775
321. Jordö L, Johnsson G, Lundborg P, Persson BA, Regårdh CG, Rönn O. Bioavailability and disposition of metoprolol and hydrochlorothiazide combined in one tablet and of separate doses of hydrochlorothiazide. *Br J Clin Pharmacol.* 1979;7(6):563-567.
322. Koytchev R, Ozalp Y, Erenmemisoglu A, van der Meer MJ, Alpan RS. Combination of losartan and hydrochlorothiazide: In vivo bioequivalence. *Arzneimittelforschung.* 2004;54(9A):611-617. doi:10.1055/s-0031-1297058
323. Koytchev R, Ozalp Y, Erenmemisoglu A, van der Meer MJ, Alpan RS. Effect of the combination of lisinopril and hydrochlorothiazide on the bioequivalence of tablet formulations. *Arzneimittelforschung.* 2004;54(9A):605-610. doi:10.1055/s-0031-1297057
324. Maya MT, Goncalves NJ, Silva NE, et al. Comparative bioavailability of two immediate release tablets of enalapril/hydrochlorothiazide in healthy volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2002;27(2):91-99. doi:10.1007/BF03190422
325. Niopas I, Daftsiros AC, Nikolaidis N. Evaluation of the bioequivalence of two tablet formulations of enalapril/hydrochlorothiazide after single oral administration to healthy volunteers. *Arzneimittelforschung.* 2004;54(3):160-165. doi:10.1055/s-0031-1296953
326. Patel A, Shah T, Shah G, et al. Preservation of bioavailability of ingredients and lack of drug-drug interactions in a novel five-ingredient polypill (polycap): A five-arm phase I crossover trial in healthy volunteers. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2010;10(2):95-103. doi:10.2165/11532170-000000000-00000
327. Qiu X, Wang Z, Wang B, Zhan H, Pan X, Xu R. Simultaneous determination of irbesartan and hydrochlorothiazide in human plasma by ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry and its application to a bioequivalence study. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2014;957:110-115. doi:10.1016/j.jchromb.2014.03.002

328. Shah JV, Shah PA, Shah PV, Sanyal M, Shrivastav PS. Fast and sensitive LC-MS/MS method for the simultaneous determination of lisinopril and hydrochlorothiazide in human plasma. *J Pharm Anal.* 2017;7(3):163-169. doi:10.1016/j.jpha.2016.11.004
329. Vachharajani NN, Shyu WC, Greene DS, Uderman HD. Effects of Food on the Pharmacokinetics of Irbesartan/Hydrochlorothiazide Combination Tablet. *Clin Drug Investig.* 1998;16(5):399-404. doi:10.2165/00044011-199816050-00008
330. Yan J-H, Jarugula V, Sabo R, Papst CC, Zhang J, Dole WP. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of aliskiren/hydrochlorothiazide single-pill combination tablets and free combination of aliskiren and hydrochlorothiazide. *J Clin Pharmacol.* 2012;52(5):645-655. doi:10.1177/0091270011405499
331. Zheng R, Hwang HM, Kim B-H. COMPARATIVE BIOAVAILABILITY OF A FIXED-DOSE COMBINATION TABLET OF OLMESARTAN MEDOXOMIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE IN HEALTHY KOREAN VOLUNTEERS. *Acta Pol Pharm.* 2016;73(2):509-516.
332. Felder K, Geissler HE, Hiemstra S, Mutschler E, Schäfer M, Ziegler E. Pharmacokinetics of a fixed combination with propranolol, hydrochlorothiazide and triamterene. *Arzneimittelforschung.* 1979;29(11):1746-1752.
333. Shah PA, Sharma P, Shah JV, Sanyal M, Shrivastav PS. Simultaneous analysis of losartan, its active metabolite, and hydrochlorothiazide in human plasma by a UPLC-MS/MS method. *Turk J Chem.* 2015;39:714-733. doi:10.3906/kim-1502-4
334. Hasselgren B, Johansson P. Natriuretic and diuretic effects of felodipine and hydrochlorothiazide after single and repeated doses. *Eur J Clin Pharmacol.* 1995;47(5):395-400.
335. Fliser D, Bischoff I, Hanses A, et al. Renal handling of drugs in the healthy elderly. Creatinine clearance underestimates renal function and pharmacokinetics remain virtually unchanged. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999;55(3):205-211.
336. Karara AH, Hanes V, Alonso A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drospirenone-estradiol combination hormone therapy product coadministered with hydrochlorothiazide in hypertensive postmenopausal women. *J Clin Pharmacol.* 2007;47(10):1292-1302. doi:10.1177/0091270007306560
337. Devineni D, Vaccaro N, Polidori D, Rusch S, Wajs E. Effects of hydrochlorothiazide on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in healthy participants. *Clin Ther.* 2014;36(5):698-710. doi:10.1016/j.clinthera.2014.02.022
338. Goswami D, Kumar A, Khuroo AH, et al. Pharmacokinetic Estimation of Losartan, Losartan Carboxylic Acid and Hydrochlorothiazide in Human Plasma by LC/MS/MS Validated Method. *Clinical Research and Regulatory Affairs.* 2008;25(4):235-258. doi:10.1080/10601330802600901
339. Harron D, Liddle J, Devine S, et al. Pharmacokinetics and dynamics of a new formulation of slow release oxprenolol combined with triamterene and hydrochlorothiazide in healthy man. *International Journal of Pharmaceutics.* 1989;57(1):9-15. doi:10.1016/0378-5173(89)90257-3
340. Hedaya MA, Helmy SA. Modeling of the pharmacokinetic/pharmacodynamic interaction between irbesartan and hydrochlorothiazide in normotensive subjects. *Biopharm Drug Dispos.* 2015;36(4):216-231. doi:10.1002/bdd.1935
341. Howes LG, Conway EL, Phillips PA, Broadbear J, Drummer OH, Louis WJ. Pharmacokinetic comparison of a combination tablet of enalapril and hydrochlorothiazide with enalapril and hydrochlorothiazide tablets administered together and separately. *Biopharm Drug Dispos.* 1991;12(6):447-455.
342. Jeon H, Lim KS, Shin K-H, et al. Assessment of the drug-drug interactions between fimasartan and hydrochlorothiazide in healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2012;59(1):84-91. doi:10.1097/FJC.0b013e318237389e

343. Kreutz R, Bolbrinker J, Huber M. Pharmacokinetics of olmesartan medoxomil plus hydrochlorothiazide combination in healthy subjects. *Clin Drug Investig.* 2006;26(1):29-34. doi:10.2165/00044011-200626010-00004
344. Manitpisitkul P, Curtin CR, Shalayda K, Wang S-S, Ford L, Heald D. Pharmacokinetic interactions between topiramate and diltiazem, hydrochlorothiazide, or propranolol. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2014;3(5):378-387. doi:10.1002/cpdd.107
345. Patel B, Jangid AG, Suhagia BN, Desai N. Challenges in Simultaneous Determination of Hydrochlorothiazide and Ramipril in Human Plasma: Application to a Bioequivalence Study. *J Chromatogr Sci.* 2018;56(10):867-878. doi:10.1093/chromsci/bmy055
346. Patel RB, Patel UR, Rogge MC, et al. Bioavailability of Hydrochlorothiazide from Tablets and Suspensions. *J Pharm Sci.* 1984;73(3):359-361. doi:10.1002/jps.2600730317
347. Roux A, Le Liboux A, Delhotal B, Gaillot J, Flouvat B. Pharmacokinetics in man of acebutolol and hydrochlorothiazide as single agents and in combination. *Eur J Clin Pharmacol.* 1983;24(6):801-806.
348. Sabanathan K, Castleden CM, Adam HK, Ryan J, Fitzsimons TJ. A comparative study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of atenolol, hydrochlorothiazide and amiloride in normal young and elderly subjects and elderly hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1987;32(1):53-60.
349. Salvadori MC, Moreira RF, Borges BC, et al. Simultaneous determination of losartan and hydrochlorothiazide in human plasma by LC/MS/MS with electrospray ionization and its application to pharmacokinetics. *Clin Exp Hypertens.* 2009;31(5):415-427. doi:10.1080/10641960802668714
350. Singh B, Lokhandae RS, Dwivedi A, Sharma S, Dubey N. Improved simultaneous quantitation of candesartan and hydrochlorothiazide in human plasma by UPLC-MS/MS and its application in bioequivalence studies. *J Pharm Anal.* 2014;4(2):144-152. doi:10.1016/j.jpha.2013.05.003
351. Sundquist H, Anttila M, Simon A, Reich JW. Comparative bioavailability and pharmacokinetics of sotalol administered alone and in combination with hydrochlorothiazide. *J Clin Pharmacol.* 1979;19(8-9 Pt 2):557-564. doi:10.1002/j.1552-4604.1979.tb02522.x
352. Vespasiano CFP, Laurito TL, Iwamoto RD, Moreno RA, Mendes GD, Nucci G de. Bioequivalence study between a fixed-dose single-pill formulation of nebivolol plus hydrochlorothiazide and separate formulations in healthy subjects using high-performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *Biomed Chromatogr.* 2017;31(5). doi:10.1002/bmc.3884
353. Shah HJ, Kataria NB, Subbaiah G, Patel CN. Simultaneous LC-MS-MS Analysis of Valsartan and Hydrochlorothiazide in Human Plasma. *Chroma.* 2009;69(9-10):1055-1060. doi:10.1365/s10337-009-0950-1
354. Yong CL, Dias VC, Stangier J. Multiple-dose pharmacokinetics of telmisartan and of hydrochlorothiazide following concurrent administration in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2000;40(12 Pt 1):1323-1330. Accessed January 16, 2019.
355. Medvedovici A, Mircioiu C, David V, Miron DS. Liquid extraction and HPLC-DAD assay of hydrochlorothiazide from plasma for a bioequivalence study at the lowest therapeutic dose. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2000;25(2):91-96. doi:10.1007/BF03190073
356. Weimann HJ, Pabst G, Weber W. Lack of pharmacokinetic interaction between moxonidine and hydrochlorothiazide. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992;43(2):209-210. doi:10.1007/BF01740675
357. Weir SJ, Dimmitt DC, Lanman RC, et al. Steady-state pharmacokinetics of diltiazem and hydrochlorothiazide administered alone and in combination. *Biopharm Drug Dispos.* 1998;19(6):365-371. doi:10.1002/(SICI)1099-081X(199809)19:6<365:AID-BDD112>3.3.CO;2-I
358. Beermann B, Groschinsky-Grind M. Pharmacokinetics of hydrochlorothiazide in patients with congestive heart failure. *Br J Clin Pharmacol.* 1979;7(6):579-583. doi:10.1111/j.1365-2125.1979.tb04646.x

359. Ismail Z, Triggs EJ, Smithurst BA, Parke W. The pharmacokinetics of amiloride-hydrochlorothiazide combination in the young and elderly. *Eur J Clin Pharmacol.* 1989;37(2):167-171. doi:10.1007/BF00558226
360. Barbhaiya RH, Phillips TA, Welling PG. High-pressure Liquid Chromatographic Determination of Chlorothiazide and Hydrochlorothiazide in Plasma and Urine: Preliminary Results of Clinical Studies. *J Pharm Sci.* 1981;70(3):291-295. doi:10.1002/jps.2600700317
361. Barbhaiya RH, Craig WA, Corrick-West HP, Welling PG. Pharmacokinetics of hydrochlorothiazide in fasted and nonfasted subjects: a comparison of plasma level and urinary excretion methods. *J Pharm Sci.* 1982;71(2):245-248.
362. Herman J, Remon JP, Lefebvre R, Bogaert M, Klinger GH, Schwartz JB. The dissolution rate and bioavailability of hydrochlorothiazide in pellet formulations. *J Pharm Pharmacol.* 1988;40(3):157-160.
363. Ndindayino F, Vervaet C, van den Mooter G, Remon JP. Bioavailability of hydrochlorothiazide from isomalt-based moulded tablets. *International Journal of Pharmaceutics.* 2002;246(1-2):199-202. doi:10.1016/S0378-5173(02)00354-X
364. Barbhaiya RH, Patel RB, Corrick-West HP, Joslin RS, Welling PG. Comparative bioavailability and pharmacokinetics of hydrochlorothiazide from oral tablet dosage forms, determined by plasma level and urinary excretion methods. *Biopharm Drug Dispos.* 1982;3(4):329-336.
365. Kraml M, Dubuc J, Dvornik D, et al. Biopharmaceutical characteristics of a new propranolol/hydrochlorothiazide tablet combination. *Biopharm Drug Dispos.* 1982;3(1):55-65. doi:10.1002/bdd.2510030108
366. Redalieu E, Tipnis VV, Wagner WE. Determination of Plasma Hydrochlorothiazide Levels in Humans. *J Pharm Sci.* 1978;67(5):726-728. doi:10.1002/jps.2600670549
367. Upton RA, Williams RL, Lin ET, Gee WL, Blume CD, Benet LZ. Absence of a significant pharmacokinetic interaction between hydrochlorothiazide and triamterene when coadministered. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics.* 1984;12(6):575-586.
368. van der Meer MJ, Brown LW. Simultaneous determination of amiloride and hydrochlorothiazide in plasma by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr.* 1987;423:351-357.
369. Vervaet C, Remon JP. Bioavailability of hydrochlorothiazide from pellets, made by extrusion/spheronisation, containing polyethylene glycol 400 as a dissolution enhancer. *Pharmaceutical Research.* 1997;14(11):1644-1646.
370. Vries JX de, Voss A, Ittensohn A, et al. Interaction of allopurinol and hydrochlorothiazide during prolonged oral administration of both drugs in normal subjects. II. Kinetics of allopurinol, oxipurinol, and hydrochlorothiazide. *Clin Investig.* 1994;72(12):1076-1081.
371. Williams RL, Davies RO, Berman RS, et al. Hydrochlorothiazide pharmacokinetics and pharmacologic effect: the influence of indomethacin. *J Clin Pharmacol.* 1982;22(1):32-41.
372. Williams RL, Thornhill MD, Upton RA, et al. Absorption and disposition of two combination formulations of hydrochlorothiazide and triamterene: influence of age and renal function. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 1986;40(2):226-232.
373. Beermann B, Groschinsky-Grind M, Lindström B. Bioavailability of two hydrochlorothiazide preparations. *Eur J Clin Pharmacol.* 1977;11(3):203-205. doi:10.1007/BF00606411
374. Beermann B, Groschinsky-Grind M. Enhancement of the gastrointestinal absorption of hydrochlorothiazide by propantheline. *Eur J Clin Pharmacol.* 1978;13(5):385-387. doi:10.1007/BF00644613
375. Beermann B, Groschinsky-Grind M. Gastrointestinal absorption of hydrochlorothiazide enhanced by concomitant intake of food. *Eur J Clin Pharmacol.* 1978;13(2):125-128. doi:10.1007/BF00609756

376. Backman L, Beerman B, Groschinsky-Grind M, Hallberg D. Malabsorption of hydrochlorothiazide following intestinal shunt surgery. *Clinical pharmacokinetics*. 1979;4(1):63-68. doi:10.2165/00003088-197904010-00006
377. Schürer M, Erb K, Junge K, et al. Drug interaction of spirapril hydrochloride monohydrate and hydrochlorothiazide. A clinical study to compare the pharmacokinetics after administration of spirapril hydrochloride monohydrate tablets, hydrochlorothiazide tablets and fixed combination bi-layer tablets. *Arzneimittelforschung*. 2003;53(6):414-419. doi:10.1055/s-0031-1297129
378. Redalieu E, Chan KK, Tipnis V, et al. Kinetics of hydrochlorothiazide absorption in humans. *J Pharm Sci*. 1985;74(7):765-767. doi:10.1002/jps.2600740714
379. Shoaf SE, Bramer SL, Bricmont P, Zimmer CA. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between tolvaptan, a non-peptide AVP antagonist, and furosemide or hydrochlorothiazide. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007;50(2):213-222. doi:10.1097/FJC.0b013e318074f934
380. Nakahama H, Orita Y, Yamazaki M, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between furosemide and hydrochlorothiazide in nephrotic patients. *Nephron*. 1988;49(3):223-227. doi:10.1159/000185059
381. Aberg J, Abrahamsson B, Grind M, Nyberg G, Olofsson B. Bioequivalence, pharmacokinetic and pharmacodynamic response to combined extended release formulations of felodipine and metoprolol in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997;52(6):471-477.
382. McLay JS, MacDonald TM, Hosie J, Elliott HL. The pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles of controlled-release formulations of felodipine and metoprolol in free and fixed combinations in elderly hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000;56(8):529-535. doi:10.1007/s002280000198
383. Darmansjah I, Wong E, Setiawati A, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Controlled Release (CR/ZOK) Metoprolol in Healthy Oriental Subjects: A Comparison with Conventional Formulations of Metoprolol and Atenolol. *J Clin Pharmacol*. 1990;30(S2):S39-S45. doi:10.1002/j.1552-4604.1990.tb03494.x
384. Dimenäs E, Kerr D, Macdonald I. Beta-Adrenoceptor Blockade and CNS-Related Subjective Symptoms: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Comparison of Metoprolol CR/ZOK, Atenolol and Propranolol LA in Healthy Subjects. *J Clin Pharmacol*. 1990;30(S2):S103-S107. doi:10.1002/j.1552-4604.1990.tb03506.x
385. Lee Y-T, Liao C-S, Wong ECK, Chen W-J, Chen M-F, Chen C-C. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of conventional and controlled release formulations of metoprolol in healthy Chinese subjects. *Cardiovasc Drug Ther*. 1989;3(4):529-533. doi:10.1007/BF01865512
386. Lückner P, Moore G, Wieselgren I, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Comparison of Metoprolol CR/ZOK Once Daily with Conventional Tablets Once Daily and in Divided Doses. *J Clin Pharmacol*. 1990;30(S2):S17-27. doi:10.1002/j.1552-4604.1990.tb03491.x
387. Lundborg P, Abrahamsson B, Wieselgren I, Walter M. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of metoprolol after conventional and controlled-release administration in combination with hydrochlorothiazide in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 1993;45(2):161-163. doi:10.1007/BF00315499
388. Sandberg A, Abrahamsson B, Svenheden A, Olofsson B, Bergstrand R. Steady-state bioavailability and day-to-day variability of a multiple-unit (CR/ZOK) and a single-unit (OROS) delivery system of metoprolol after once-daily dosing. *Pharmaceutical Research*. 1993;10(1):28-34. doi:10.1023/A:1018960626925
389. Sandberg A, Blomqvist I, Jonsson UE, Lundborg P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of a new controlled-release formulation of metoprolol: a comparison with conventional tablets. *Eur J Clin Pharmacol*. 1988;33 Suppl:S9-14.

390. Sandberg A, Abrahamsson B, Sjögren J. Influence of dissolution rate on the extent and rate of bioavailability of metoprolol. *International Journal of Pharmaceutics*. 1991;68(1-3):167-177. doi:10.1016/0378-5173(91)90139-F
391. Rasool F, Ahmad M, Murtaza G, Khan HM, Khan SA. Pharmacokinetic Studies on Metoprolol - Eudragit Matrix Tablets and Bioequivalence Consideration with Mepressor®. *Trop J Pharm Res*. 2012;11(2). doi:10.4314/tjpr.v11i2.16
392. Johnsson G, Regårdh CG, Sölvell L. Combined pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in man of the adrenergic beta1-receptor antagonist metoprolol. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*. 1975;36(Suppl 5):31-44.
393. Lundborg P, Steen B. Plasma levels and effect on heart rate and blood pressure of metoprolol after acute oral administration in 12 geriatric patients. *Acta Med Scand*. 1976;200(5):397-402.
394. Regårdh CG, Landahl S, Larsson M, et al. Pharmacokinetics of metoprolol and its metabolite alpha-OH-metoprolol in healthy, non-smoking, elderly individuals. *Eur J Clin Pharmacol*. 1983;24(2):221-226.
395. Tateishi T, Nakashima H, Shitou T, et al. Effect of diltiazem on the pharmacokinetics of propranolol, metoprolol and atenolol. *Eur J Clin Pharmacol*. 1989;36(1):67-70. doi:10.1007/BF00561026
396. Bauer LA, Horn JR, Maxon MS, Easterling TR, Shen DD, Strandness DE. Effect of Metoprolol and Verapamil Administered Separately and Concurrently after Single Doses on Liver Blood Flow and Drug Disposition. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2000;40(5):533-543. doi:10.1177/00912700022009152
397. Garimella T, Tao X, Sims K, et al. Effects of a Fixed-Dose Co-Formulation of Daclatasvir, Asunaprevir, and Beclabuvir on the Pharmacokinetics of a Cocktail of Cytochrome P450 and Drug Transporter Substrates in Healthy Subjects. *Drugs R D*. 2018;18(1):55-65. doi:10.1007/s40268-017-0222-8
398. Kendall MJ, Brown D, Grieve A, John VA. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of single oral doses of metoprolol in normal volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1977;2(2):73-80. doi:10.1007/BF03189287
399. Regårdh CG, Jordö L, Ervik M, Lundborg P, Olsson R, Rönn O. Pharmacokinetics of metoprolol in patients with hepatic cirrhosis. *Clinical pharmacokinetics*. 1981;6(5):375-388. doi:10.2165/00003088-198106050-00004
400. Swaisland HC, Ranson M, Smith RP, et al. Pharmacokinetic drug interactions of gefitinib with rifampicin, itraconazole and metoprolol. *Clinical pharmacokinetics*. 2005;44(10):1067-1081. doi:10.2165/00003088-200544100-00005
401. Wagner F, Kalusche D, Trenk D, Jähnchen E, Roskamm H. Drug interaction between propafenone and metoprolol. *Br J Clin Pharmacol*. 1987;24(2):213-220.
402. Werner U, Werner D, Rau T, Fromm MF, Hinz B, Brune K. Celecoxib inhibits metabolism of cytochrome P450 2D6 substrate metoprolol in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;74(2):130-137. doi:10.1016/S0009-9236(03)00120-6
403. Harron DW, Balnave K, Kinney CD, Wilson R, Russell CJ, Shanks RG. Effects on exercise tachycardia during forty-eight hours of a series of doses of atenolol, sotalol, and metoprolol. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;29(3):295-302. doi:10.1038/clpt.1981.39
404. Jordö L, Attman PO, Aurell M, Johansson L, Johnsson G, Regårdh CG. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of metoprolol in patients with impaired renal function. *Clinical pharmacokinetics*. 1980;5(2):169-180. doi:10.2165/00003088-198005020-00004
405. Larsson M, Landahl S, Lundborg P, Regårdh CG. Pharmacokinetics of metoprolol in healthy, elderly, non-smoking individuals after a single dose and two weeks of treatment. *Eur J Clin Pharmacol*. 1984;27(2):217-222.
406. Ledermann H, Bippi H, Boekens H, Frölich JC, Herrmann H, Schmitt-Landherr K. Variability in the pharmacokinetics of atenolol and metoprolol. *Arzneimittelforschung*. 1985;35(5):848-851.

407. Bengtsson C, Johnsson G, Regårdh CG. Plasma levels and effects of metoprolol on blood pressure and heart rate in hypertensive patients after an acute dose and between two doses during long-term treatment. *Clin Pharmacol Ther.* 1975;17(4):400-408.
408. Gengo FM, Ziemniak MA, Kinkel WR, McHugh WB. High-performance liquid chromatographic determination of metoprolol and alpha-hydroxymetoprolol concentrations in human serum, urine, and cerebrospinal fluid. *J Pharm Sci.* 1984;73(7):961-963.
409. Achterbergh R, Lammers LA, van Nierop S, et al. A short-term high fat diet increases exposure to midazolam and omeprazole in healthy subjects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(7):715-720. doi:10.1080/17425255.2016.1192126
410. Aqil M, Ali A, Sultana Y, Saha N. Comparative bioavailability of metoprolol tartrate after oral and transdermal administration in healthy male volunteers. *Clin Drug Investig.* 2007;27(12):833-839. doi:10.2165/00044011-200727120-00005
411. Bennett PN, John VA, Whitmarsh VB. Effect of rifampicin on metoprolol and antipyrine kinetics. *Br J Clin Pharmacol.* 1982;13(3):387-391.
412. Burke SK, Amin NS, Incerti C, Plone MA, Lee JW. Sevelamer hydrochloride (Renagel), a phosphate-binding polymer, does not alter the pharmacokinetics of two commonly used antihypertensives in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2001;41(2):199-205. doi:10.1177/00912700122009881
413. Chellingsworth MC, Laughler S, Akhlaghi S, Jack DB, Kendall MJ. The effects of ranitidine and cimetidine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of metoprolol. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 1988;2(6):521-527. doi:10.1111/j.1365-2036.1988.tb00726.x
414. Davis JD, Bansal A, Hassman D, et al. Evaluation of Potential Disease-Mediated Drug-Drug Interaction in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Receiving Dupilumab. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;104(6):1146-1154. doi:10.1002/cpt.1058
415. Eddington ND, Marroum P, Uppoor R, Hussain A, Augsburg L. Development and internal validation of an in vitro-in vivo correlation for a hydrophilic metoprolol tartrate extended release tablet formulation. *Pharmaceutical Research.* 1998;15(3):466-473.
416. Godbillon J, Gerardin A, John VA, Theobald W. Comparative pharmacokinetic profiles of metoprolol and chlorthalidone administered alone or in combination to healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1983;24(5):655-660. doi:10.1007/BF00542217
417. Haglund K, Seideman P, Collste P, Borg KO, Bahr C von. Influence of pentobarbital on metoprolol plasma levels. *Clin Pharmacol Ther.* 1979;26(3):326-329.
418. Hamelin BA, Bouayad A, Méthot J, et al. Significant interaction between the nonprescription antihistamine diphenhydramine and the CYP2D6 substrate metoprolol in healthy men with high or low CYP2D6 activity. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;67(5):466-477. doi:10.1067/mcp.2000.106464
419. Hallengren B, Nilsson OR, Karlberg BE, Melander A, Tegler L, Wåhlin-Boll E. Influence of hyperthyroidism on the kinetics of methimazole, propranolol, metoprolol and atenolol. *Eur J Clin Pharmacol.* 1982;21(5):379-384.
420. Houtzagers JJ, Streurman O, Regårdh CG. The effect of pretreatment with cimetidine on the bioavailability and disposition of atenolol and metoprolol. *Br J Clin Pharmacol.* 1982;14(1):67-72.
421. Jack DB, Kendall MJ, Dean S, Laughler SJ, Zaman R, Tenneson ME. The effect of hydralazine on the pharmacokinetics of three different beta adrenoceptor antagonists: metoprolol, nadolol, and acebutolol. *Biopharm Drug Dispos.* 1982;3(1):47-54.
422. Jin SK, Chung HJ, Chung MW, et al. Influence of CYP2D6*10 on the pharmacokinetics of metoprolol in healthy Korean volunteers. *J Clin Pharm Ther.* 2008;33(5):567-573. doi:10.1111/j.1365-2710.2008.00945.x

423. Kaila T, Roivas L, Neuvonen PJ. Receptor binding assays in analysing the bioavailability and pharmacodynamic bioequivalence of active drug moieties. A study of metoprolol. *Eur J Clin Pharmacol*. 1994;46(3):237-242.
424. Kelly JG, Salem SA, Kinney CD, Shanks RG, McDevitt DG. Effects of ranitidine on the disposition of metoprolol. *Br J Clin Pharmacol*. 1985;19(2):219-224.
425. Kendall MJ, Brown D, Yates RA. Plasma metoprolol concentrations in young, old and hypertensive subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1977;4(4):497-499.
426. Kendall MJ, Jack DB, Quarterman CP, Smith SR, Zaman R. Beta-adrenoceptor blocker pharmacokinetics and the oral contraceptive pill. *Br J Clin Pharmacol*. 1984;17 Suppl 1:87S-89S.
427. Kendall MJ, Quarterman CP, Jack DB, Beeley L. Metoprolol pharmacokinetics and the oral contraceptive pill. *Br J Clin Pharmacol*. 1982;14(1):120-122. doi:10.1111/j.1365-2125.1982.tb04948.x
428. Kirch W, Spahn H, Ohnhaus EE, Köhler H, Heinz U, Mutschler E. Influence of inflammatory disease on the clinical pharmacokinetics of atenolol and metoprolol. *Biopharm Drug Dispos*. 1983;4(1):73-81. doi:10.1002/bdd.2510040110
429. Kirchheiner J, Heesch C, Bauer S, et al. Impact of the ultrarapid metabolizer genotype of cytochrome P450 2D6 on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76(4):302-312. doi:10.1016/j.clpt.2004.07.002
430. Krauwinkel W, Dickinson J, Schaddelee M, et al. The effect of mirabegron, a potent and selective β_3 -adrenoceptor agonist, on the pharmacokinetics of CYP2D6 substrates desipramine and metoprolol. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2014;39(1):43-52. doi:10.1007/s13318-013-0133-1
431. Krösser S, Neugebauer R, Dolgos H, Fluck M, Rost K-L, Kovar A. Investigation of sarizotan's impact on the pharmacokinetics of probe drugs for major cytochrome P450 isoenzymes: A combined cocktail trial. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62(4):277-284. doi:10.1007/s00228-006-0101-7
432. Melander A, Danielson K, Scherstén B, Wåhlin E. Enhancement of the bioavailability of propranolol and metoprolol by food. *Clin Pharmacol Ther*. 1977;22(1):108-112.
433. Mistry B, Leslie JL, Eddington ND. Influence of input rate on the stereospecific and nonstereospecific first pass metabolism and pharmacokinetics of metoprolol extended release formulations. *Chirality*. 2002;14(4):297-304. doi:10.1002/chir.10045
434. Morris CA, Pokorny R, Lopez-Lazaro L, et al. Pharmacokinetic interaction between pyronaridine-artesunate and metoprolol. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(10):5900-5908. doi:10.1128/AAC.02716-14
435. Preskorn SH, Greenblatt DJ, Flockhart D, et al. Comparison of Duloxetine, Escitalopram, and Sertraline Effects on Cytochrome P450 2D6 Function in Healthy Volunteers. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2007;27(1):28-34. doi:10.1097/00004714-200702000-00005
436. Regårdh CG, Lundborg P, Persson BA. The effect of antacid, metoclopramide, and propantheline on the bioavailability of metoprolol and atenolol. *Biopharm Drug Dispos*. 1981;2(1):79-87.
437. Rekhi GS, Eddington ND, Fossler MJ, Schwartz P, Lesko LJ, Augsburg LL. Evaluation of in vitro release rate and in vivo absorption characteristics of four metoprolol tartrate immediate-release tablet formulations. *Pharm Dev Technol*. 1997;2(1):11-24. doi:10.3109/10837459709022605
438. Briant RH, Dorrington RE, Ferry DG, Paxton JW. Bioavailability of metoprolol in young adults and the elderly, with additional studies on the effects of metoclopramide and propanthine. *Eur J Clin Pharmacol*. 1983;25(3):353-356.
439. Sharma A, Pibarot P, Pilote S, et al. Modulation of metoprolol pharmacokinetics and hemodynamics by diphenhydramine coadministration during exercise testing in healthy premenopausal women. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;313(3):1172-1181. doi:10.1124/jpet.104.081109

440. Somer M, Kallio J, Pesonen U, Pyykkö K, Huupponen R, Scheinin M. Influence of hydroxychloroquine on the bioavailability of oral metoprolol. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;49(6):549-554.
441. Spahn H, Kirch W, Mutschler E, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between phenprocoumon and atenolol or metoprolol. *Br J Clin Pharmacol*. 1984;17 Suppl 1:97S-102S. doi:10.1111/j.1365-2125.1984.tb02439.x
442. Turpault S, Brian W, van Horn R, et al. Pharmacokinetic assessment of a five-probe cocktail for CYPs 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 and 3A. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68(6):928-935. doi:10.1111/j.1365-2125.2009.03548.x
443. Wang Y, Zhou L, Dutreix C, et al. Effects of imatinib (Glivec) on the pharmacokinetics of metoprolol, a CYP2D6 substrate, in Chinese patients with chronic myelogenous leukaemia. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(6):885-892. doi:10.1111/j.1365-2125.2008.03150.x
444. Williams FM, Singh BN, Ambler PK, Dorrington R. The effects of propranolol, practolol and metoprolol on exercise-induced tachycardia in relation to plasma levels in man. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1976;3(5):473-482.
445. Yuen KH, Chan KL, Toh WT, Peh KK, Ang HH, Ong BL. Pharmacokinetics and Comparative Bioavailability of Two Metoprolol Tablet Preparations. *Drug Dev Ind Pharm*. 1996;22(4):329-333. doi:10.3109/03639049609041997
446. Yuen KH, Peh KK, Chan KL, Toh WT. Pharmacokinetic and bioequivalent study of a generic Metoprolol tablet preparation. *Drug Dev Ind Pharm*. 1998;24(10):955-959. doi:10.3109/03639049809097275
447. Myers MG, Thiessen JJ. Metoprolol kinetics and dose response in hypertensive patients. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1980;27(6):756-762. doi:10.1038/clpt.1980.106
448. Schneider RE, Bishop H, Kendall MJ, Quarterman CP. Effect of inflammatory disease on plasma concentrations of three beta-adrenoceptor blocking agents. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1981;19(4):158-162.
449. Gangji D, Juvent M, Niset G, et al. Study of the influence of nifedipine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of propranolol, metoprolol and atenolol. *Br J Clin Pharmacol*. 1984;17 Suppl 1:29S-35S. doi:10.1111/j.1365-2125.1984.tb02425.x
450. Haglund K, Collste P. Time course of blood pressure, pulse rate, plasma renin and metoprolol during treatment of hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 1980;17(5):321-328.
451. Kendall MJ, Jack DB, Laughler SJ, Lobo J, Rolf Smith S. Lack of a pharmacokinetic interaction between nifedipine and the beta-adrenoceptor blockers metoprolol and atenolol. *Br J Clin Pharmacol*. 1984;18(3):331-335. doi:10.1111/j.1365-2125.1984.tb02472.x
452. Kendall MJ, John VA, Quarterman CP, Welling PG. A single and multiple dose pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of conventional and slow-release metoprolol. *Eur J Clin Pharmacol*. 1980;17(2):87-92.
453. Kirch W, Köhler H, Spahn H, Mutschler E. Interaction of cimetidine with metoprolol, propranolol, or atenolol. *Lancet*. 1981;2(8245):531-532.
454. Kirch W, Santos SR, Geller M, Mönig H, Stenzel J, Ohnhaus EE. Influence of nitrendipine and verapamil on plasma levels, urinary excretion, and beta-blocking effect of metoprolol. *Cardiovasc Drug Ther*. 1988;2(2):205-209. doi:10.1007/BF00051235
455. Kirch W, Spahn H, Kitteringham NR, Hutt HJ, Mutschler E, Ohnhaus EE. Interaction between the beta-adrenoceptor blockers metoprolol and atenolol with amitriptyline and their effects on oxidative liver metabolism. *Br J Clin Pharmacol*. 1984;17 Suppl 1:65S-68S. doi:10.1111/j.1365-2125.1984.tb02430.x
456. Kirch W, Spahn H, Köhler H, Ohnhaus EE, Mutschler E. Interaction of metoprolol, propranolol and atenolol with concurrent administration of cimetidine. *Klin Wochenschr*. 1982;60(22):1401-1407.

457. Mutschler E, Spahn H, Kirch W. The interaction between H₂-receptor antagonists and beta-adrenoceptor blockers. *Br J Clin Pharmacol*. 1984;17 Suppl 1:51S-57S.
458. Quarterman CP, Kendall MJ, Jack DB. The effect of age on the pharmacokinetics of metoprolol and its metabolites. *Br J Clin Pharmacol*. 1981;11(3):287-294. doi:10.1111/j.1365-2125.1981.tb00536.x
459. Regårdh C-G, Johnsson G, Jordö L, Sölvell L. Comparative bioavailability and effect studies on metoprolol* administered as ordinary and slow-release tablets in single and multiple doses. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*. 1975;36(Suppl. V):45-58. doi:10.1111/j.1600-0773.1975.tb03321.x
460. Good W, Leeson LJ, Zak SL, Wagner WE, Meeker JB, Arnold JD. Oros controlled-release formulations of metoprolol: an approach to the development of a system for once daily administration. *Br J Clin Pharmacol*. 1985;19 Suppl 2:231S-238S. doi:10.1111/j.1365-2125.1985.tb02768.x
461. Grainger SL, John VA, Shotton PA, Smith SE. A multiple dose pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of conventional and 19/285 Oros formulations of metoprolol in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1985;19 Suppl 2:239S-244S. doi:10.1111/j.1365-2125.1985.tb02769.x
462. Smith SR, Wilkins MR, Jack DB, Kendall MJ, Laughler S. Pharmacokinetic interactions between felodipine and metoprolol. *Eur J Clin Pharmacol*. 1987;31(5):575-578.
463. Spahn H, Langguth P, Krauss D, Kirch W, Mutschler E. Pharmacokinetics of atenolol and metoprolol administered together with piroxicam. *Arch Pharm (Weinheim)*. 1987;320(2):103-107.
464. Spahn H, Mutschler E, Kirch W, Ohnhaus EE, Janisch HD. Influence of ranitidine on plasma metoprolol and atenolol concentrations. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;286(6377):1546-1547. doi:10.1136/bmj.286.6377.1546
465. Johnsson G, Jordö L, Lundborg P, Regårdh CG, Rönn O. Plasma levels and pharmacological effects of metoprolol administered as controlled release (Durules) and ordinary tablets in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1980;18(7):292-297.
466. Toon S, Davidson EM, Garstang FM, Batra H, Bowes RJ, Rowland M. The racemic metoprolol H₂-antagonist interaction. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1988;43(3):283-289. doi:10.1038/clpt.1988.34
467. McLean AJ, Knight R, Harrison PM, Harper RW. Clearance-based oral drug interaction between verapamil and metoprolol and comparison with atenolol. *The American Journal of Cardiology*. 1985;55(13 Pt 1):1628-1629.
468. Jonkers RE, Koopmans RP, Portier EJ, van Boxtel CJ. Debrisoquine phenotype and the pharmacokinetics and beta-2 receptor pharmacodynamics of metoprolol and its enantiomers. *J Pharmacol Exp Ther*. 1991;256(3):959-966.
469. Gengo FM, Ermer JC, Carey C, Kalonaros GC, McHugh WB. The relationship between serum concentrations and central nervous system actions of metoprolol. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985;48(2):101-106. doi:10.1136/jnnp.48.2.101
470. Freestone S, Silas JH, Lennard MS, Ramsay LE. Comparison of two long-acting preparations of metoprolol with conventional metoprolol and atenolol in healthy men during chronic dosing. *Br J Clin Pharmacol*. 1982;14(5):713-718.
471. Gesquiere I, Darwich AS, van der Schueren B, et al. Drug disposition and modelling before and after gastric bypass: Immediate and controlled-release metoprolol formulations. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(5):1021-1030. doi:10.1111/bcp.12666
472. Johansson SR, McCall M, Wilhelmsson C, Vedin JA. Duration of action of beta blockers. *Clin Pharmacol Ther*. 1980;27(5):593-601.
473. Lennard MS, Silas JH, Freestone S, Trevethick J. Defective metabolism of metoprolol in poor hydroxylators of debrisoquine. *Br J Clin Pharmacol*. 1982;14(2):301-303.

474. Quarterman CP, Kendall MJ, Welling PG. Plasma levels and negative chronotropic effect of metoprolol following single doses of a conventional and sustained-release formulation. *Eur J Clin Pharmacol*. 1979;15(2):97-103.
475. Silas JH, Freestone S, Lennard MS, Ramsay LE. Comparison of two slow-release formulations of metoprolol with conventional metoprolol and atenolol in hypertensive patients. *Br J Clin Pharmacol*. 1985;20(4):387-391. doi:10.1111/j.1365-2125.1985.tb05082.x
476. van den Berg G, van Steveninck F, Gubbens-Stibbe JM, Schoemaker HC, Boer AG de, Cohen AF. Influence of food on the bioavailability of metoprolol from an OROS system; a study in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 1990;39(3):315-316.
477. Lennard MS, Silas JH, Freestone S, Ramsay LE, Tucker GT, Woods HF. Oxidation phenotype--a major determinant of metoprolol metabolism and response. *N Engl J Med*. 1982;307(25):1558-1560. doi:10.1056/NEJM198212163072505
478. Lloyd P, John VA, Signy M, Smith SE. The effect of impaired renal function on the pharmacokinetics of metoprolol after single administration of a 14/190 metoprolol OROS system. *Am Heart J*. 1990;120(2):478-482.
479. Godbillon J, Gerardin A, Richard J, Leroy D, Moppert J. Osmotically controlled-delivery of metoprolol in man: in vivo performance of Oros systems with different durations of drug release. *Br J Clin Pharmacol*. 1985;19 Suppl 2:213S-218S. doi:10.1111/j.1365-2125.1985.tb02765.x
480. Warrington SJ, Barclay SP, John VA, Shotton PA, Good W. Comparison of single-dose pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of two metoprolol Oros systems with different initial zero-order release rates. *Br J Clin Pharmacol*. 1985;19 Suppl 2:225S-230S. doi:10.1111/j.1365-2125.1985.tb02767.x
481. Warrington SJ, Barclay SP, John VA, Shotton PA, Wardle HM, Good W. Influence of site of drug delivery on the systemic availability of metoprolol: comparison of intragastric infusion and 14/190 Oros administration. *Br J Clin Pharmacol*. 1985;19 Suppl 2:219S-224S. doi:10.1111/j.1365-2125.1985.tb02766.x
482. Diao Y, Li L. Pharmacokinetics of sustained-release tablets of metoprolol in Chinese. *Zhongguo Yao Li Xue Bao*. 1993;14(3):232-234.
483. Eddington ND, Rekhi GS, Lesko LJ, Augsburger LL. Scale-up effects on dissolution and bioavailability of propranolol hydrochloride and metoprolol tartrate tablet formulations. *AAPS PharmSciTech*. 2000;1(2):E14. doi:10.1208/pt010214
484. Mahayni H, Rekhi GS, Uppoor RS, et al. Evaluation of "external" predictability of an in vitro-in vivo correlation for an extended-release formulation containing metoprolol tartrate. *J Pharm Sci*. 2000;89(10):1354-1361.
485. Damy T, Pousset F, Caplain H, Hulot J-S, Lechat P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between metoprolol and dronedarone in extensive and poor CYP2D6 metabolizers healthy subjects. *Fundam Clin Pharmacol*. 2004;18(1):113-123. doi:10.1046/j.1472-8206.2003.00216.x
486. Galletti F, Fasano ML, Ferrara LA, Groppi A, Montagna M, Mancini M. Obesity and beta-blockers: Influence of body fat on their kinetics and cardiovascular effects. *J Clin Pharmacol*. 1989;29(3):212-216. doi:10.1002/j.1552-4604.1989.tb03315.x
487. Browning RC, John VA, Till RJ, Theobald W. A pharmacokinetic comparison between different slow-release formulations of metoprolol (Lopresor SR and Betaloc SA). *Br J Clin Pharmacol*. 1981;12(4):600-602. doi:10.1111/j.1365-2125.1981.tb01277.x
488. Beermann B, Nyquist O, Höglund C, Jacobsson KA, Näslund U, Jensen-Urstad M. Acute haemodynamic effects and pharmacokinetics of ramipril in patients with heart failure. A placebo controlled three-dose study. *Eur J Clin Pharmacol*. 1993;45(3):241-246. doi:10.1007/BF00315390

489. Harada A., Inenaga T., Washio M. Pharmacokinetics of ramipril in chronic renal failure. *Current Therapeutic Research-Clinical And Experimental*. 1988;44:200-212.
490. van Griensven JMT, Schoemaker RC, Cohen AF, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and bioavailability of the ACE inhibitor ramipril. *Eur J Clin Pharmacol*. 1995;47(6):513-518. doi:10.1007/BF00193704
491. Schunkert H, Kindler J, Gassmann M, et al. Pharmacokinetics of ramipril in hypertensive patients with renal insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol*. 1989;37(3):249-256. doi:10.1007/BF00679779
492. Aurell M, Delin K, Herlitz H, Ljungman S, Witte PU, Irmisch R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ramipril in renal failure. *The American Journal of Cardiology*. 1987;59(10):D65-D69. doi:10.1016/0002-9149(87)90056-7
493. Shionoiri H, Miyakawa T, Yasuda G, et al. Pharmacokinetics of a single dose of ramipril in patients with renal dysfunction: Comparison with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1987;10 Suppl 7(2-3):S145-7. Accessed December 16, 2018.
494. Shionoiri, H., Ikeda, Y., Kimura, K., Miyakawa, T., & Kaneko, Y. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of single-dose ramipril in hypertensive patients with various degrees of renal function. *Current therapeutic research*. 1986;40(1):74-85. Accessed January 8, 2019.
495. Gerckens U, Grube E, Mengden T, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of ramipril in patients with congestive heart failure (NYHA III-IV). *J Cardiovasc Pharmacol*. 1989;13 Suppl 3:S49-51. Accessed July 25, 2018.
496. Gupta VK, Jain R, Lukram O, Agarwal S, Dwivedi A. Simultaneous determination of ramipril, ramiprilat and telmisartan in human plasma using liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Talanta*. 2011;83(3):709-716. doi:10.1016/j.talanta.2010.10.011
497. Lee ID, Hunt TL, Bradley CR, Copp C, Griffiths L, Brobst-Kromer J. Effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly of coadministering ramipril with water, apple juice, and applesauce. *Pharmaceutical Research*. 1996;13(4):639-642. Accessed July 11, 2018.
498. Ruf G, Gera S, Luus HG, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ramipril and piretanide administered alone and in combination. *Eur J Clin Pharmacol*. 1994;46(6):545-550. doi:10.1007/BF00196113
499. Verho M, Luck C, Stelter WJ, Rangoonwala B, Bender N. Pharmacokinetics, metabolism and biliary and urinary excretion of oral ramipril in man. *Curr Med Res Opin*. 1995;13(5):264-273. doi:10.1185/03007999509111551
500. Vree TB, Dammers E, Ulc I, Horkovics-Kovats S, Ryska M, Merckx I. Lack of Male-Female Differences in Disposition and Esterase Hydrolysis of Ramipril to Ramiprilat in Healthy Volunteers after a Single Oral Dose. *ScientificWorldJournal*. 2003;3:1344-1358. doi:10.1100/tsw.2003.122
501. Meyer BH, Scholtz HE, Müller FO, et al. Lack of interaction between ramipril and simvastatin. *Eur J Clin Pharmacol*. 1994;47(4):373-375.
502. Debusmann ER, Pujadas JO, Lahn W, et al. Influence of renal function on the pharmacokinetics of ramipril (HOE 498). *The American Journal of Cardiology*. 1987;59(10):D70-D78. doi:10.1016/0002-9149(87)90057-9
503. Lu X-Y, Shen-Tu J-Z, Liu J. High-performance liquid chromatography-mass spectrometric analysis of ramipril and its active metabolite ramiprilat in human serum: Application to a pharmacokinetic study in the Chinese volunteers. *J Pharm Biomed Anal*. 2006;40(2):478-483. doi:10.1016/j.jpba.2005.07.054
504. Meyer BH, Müller F, Badian M, et al. Pharmacokinetics of ramipril in the elderly. *The American Journal of Cardiology*. 1987;59(10):D33-D37. doi:10.1016/0002-9149(87)90050-6
505. Pudage A, Kamat S. Development and validation of UPLC tandem mass spectrometry assay for separation of a phase II metabolite of ramipril using actual study samples and its application to a bioequivalence study. *Biomed Chromatogr*. 2011;25(6):664-673. doi:10.1002/bmc.1500

506. Thuillez C, Richer C, Giudicelli J-F. Pharmacokinetics, converting enzyme inhibition and peripheral arterial hemodynamics of ramipril in healthy volunteers. *The American Journal of Cardiology*. 1987;59(10):D38-D44. doi:10.1016/0002-9149(87)90051-8
507. Gilchrist WJ, Beard K, Manhem P, Thomas EM, Robertson JS, Ball SG. Pharmacokinetics and effects on the renin-angiotensin system of ramipril in elderly patients. *The American Journal of Cardiology*. 1987;59(10):D28-D32. doi:10.1016/0002-9149(87)90049-X
508. Manhem PJ, Ball SG, Morton JJ, et al. A dose-response study of HOE 498, a new non-sulphydryl converting enzyme inhibitor, on blood pressure, pulse rate and the renin- angiotensin-aldosterone system in normal man. *Br J Clin Pharmacol*. 1985;20(1):27-35. doi:10.1111/j.1365-2125.1985.tb02794.x
509. Bainbridge AD, MacFadyen RJ, Lees KR, Reid JL. A study of the acute pharmacodynamic interaction of ramipril and felodipine in normotensive subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1991;31(2):148-153.
510. Azizi M, Blanchard A, Charbit B, et al. Effect of contrasted sodium diets on the pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of renin-angiotensin system blockers. *Hypertension*. 2013;61(6):1239-1245. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01196
511. Witte PU, Irmisch R, Hajdú P, Metzger H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a novel orally active angiotensin converting enzyme inhibitor (HOE 498) in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 1984;27(5):577-581. doi:10.1007/BF00556895
512. Owen RP, Sangkuhl K, Klein TE, Altman RB. Cytochrome P450 2D6. *Pharmacogenet Genomics*. 2009;19(7):559-562. doi:10.1097/FPC.0b013e32832e0e97
513. Weiß C. 4.3.1 Varianz und Standardabweichung. In: Weiß C, ed. *Basiswissen Medizinische Statistik: Mit 20 Tabellen*. 6., überarbeitete Auflage. Springer; 2013:61-62.