

Pharmakologie und Toxikologie: «Therapeutic Drug Monitoring» (TDM) – der Weg zu einer massgeschneiderten medikamentösen Behandlung

Thierry Buclin, Laurent Arthur Décosterd

Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne

Medikamente werden oft als *Waffen* bezeichnet, man setzt ein therapeutisches *Arsenal* ein, um Krankheiten zu *bekämpfen*, Mikroorganismen *auszurotten*, bösartige Zellen zu *töten* ... Eine solche Kriegsmetaphorik lässt sich auch auf die neuesten Entwicklungen im Bereich der medikamentösen Therapie anwenden: In der Medizin wie im Krieg zielt die Strategie immer mehr in Richtung von stärkeren *und* selektiveren Waffen, das heisst von Waffen mit einem maximalen Effekt bei minimalen Kollateralschäden. Um dies zu erreichen, bedienen sich die Hersteller von Waffen immer raffinierterer Steuersysteme, die in der Lage sind, ein Projektil sehr genau ins Ziel zu lenken, wobei Abweichungen von der vorgesehenen Flugbahn infolge äusserer Störungen laufend korrigiert werden. Die Ballistik wird von der automatischen Lenkung abgelöst.

Die Entsprechung dieser Entwicklung in der Medizin ist eine individuell gesteuerte Therapie, Voraussetzung für die Verwendung immer wirksamerer Medikamente. Auf diesem Gebiet sind in den nächsten Jahrzehnten grosse Fortschritte zu erwarten, während die Zahl der auf dem Markt neu eingeführten Wirkstoffe eher zurückgehen dürfte. Die Pharmafirmen haben allerdings bisher der Entwicklung solcher Systeme für eine individuell gesteuerte Therapie verhältnismässig geringe Aufmerksamkeit geschenkt. Nach wie vor werden Standarddosierungen für Medikamente empfohlen, die Überwachung der Therapie und eine allfällige Anpassung der Dosis werden dem verschreibenden Arzt überlassen. Komplizierte Anwendungsvorschriften werden vermieden, offenbar wird befürchtet, die Ärzte damit von der Verschreibung des Medikaments abzuhalten. Studien zur Frage, wie die Dosierung in verschiedenen Situationen anzupassen ist, werden von der Industrie kaum durchgeführt. Das Hauptgewicht wird auf den Wirksamkeitsnachweis gelegt, wobei vorzugsweise Patienten ohne Begleiterkrankungen in diese Studien eingeschlossen werden. Und von den Geldgebern der öffentlichen Hand wird man ebenfalls kaum erwarten dürfen, dass sie Studien zur Anwendungsoptimierung pharmazeutischer Produkte finanzieren. Dies sind die Gründe, weshalb die Entwicklung von individualisierten Therapiekonzepten der Entwicklung neuer Wirkstoffe hinterherhinkt. Und trotzdem:

Solche Entwicklungen könnten dazu beitragen, den Nutzen der verschriebenen Medikamente zu erhöhen und gleichzeitig die Gefahr von iatrogenen Schäden zu verringern. Das «magic bullet», nach dem man heute im Kampf gegen alle möglichen bisher unheilbaren Krankheiten sucht, wird ein mit hoher Präzision ins Ziel gelenktes Projektil sein.

«Therapeutic Drug Monitoring» (TDM)

Langdauernde Therapien müssen auf irgendeine Weise gesteuert werden. Wo möglich wird man sich dabei auf die klinische Überwachung oder Messung eines zuverlässigen Markers für den Therapieerfolg stützen [1]: Man modifiziert zum Beispiel die Dosierung von Antikoagulantien je nach INR, von Insulin je nach Blutzuckerwert. In vielen Situationen gibt es jedoch keinen so empfindlichen und spezifischen Marker für die Wirkung. In der Onkologie etwa zeigt das erneute Auftreten von malignen Zellen zu spät an, dass der Tumor ausser Kontrolle geraten ist, und dasselbe gilt für die Virämie bei der HIV-Infektion oder für die Abstossung eines Transplantats wegen ungenügender Immunsuppression. Manchmal fehlt es auch an Markern, die früh genug auf eine toxische Reaktion hinweisen könnten: Tritt zum Beispiel eine Niereninsuffizienz auf, liegt bereits eine fortgeschrittene Intoxikation mit Aminoglykosiden vor. In solchen Situationen kann die laufende Kontrolle der Medikamentenkonzentration im Sinn eines «Therapeutic Drug Monitoring» (TDM) für die Steuerung der Therapie von Nutzen sein. Faute de mieux stützt man sich dabei auf eine Expositionsmessung; es wird eine Zielkonzentration für das Medikament definiert, und bei Abweichungen passt man die Dosierung entsprechend an. Ausser dem Fehlen befriedigender Marker für Wirksamkeit oder Toxizität gibt es noch weitere Situationen, in welchen sich ein TDM aufdrängt: so, wenn eine klare Beziehung zwischen Konzentration und Wirkung besteht, ein klarer therapeutischer Konzentrationsbereich besteht, unterhalb dessen die Wirkung zu gering und oberhalb dessen Toxizität zu erwarten ist; oder wenn die Pharmakokinetik von Individuum zu Individuum sehr verschieden sein kann, bei ein

und demselben Patienten aber mehr oder weniger konstant bleibt. Die Kinetik zahlreicher Substanzen variiert aufgrund genetischer Polymorphismen, was die Expositionsunterschiede bei einer Standarddosierung zum Teil erklärt. Könnte man in diesen Situationen nicht statt eines TDM die Dosis aufgrund pharmakogenetischer Tests anpassen? In der Tat dürften solche Tests bald zur Auswahl eines Medikaments und dessen Initialdosis beitragen. Weitere beeinflussende Faktoren wie die unterschiedliche Funktion der Ausscheidungsorgane, Interaktionen mit anderen Medikamenten oder Nahrungsmitteln und viele andere mehr lassen sich damit

aber nicht feststellen, und so dürften sie ein therapeutisches «Drug Monitoring» kaum überflüssig machen.

Für die Überwachung der Compliance wird der Wert des TDM im allgemeinen als gering angesehen. Die Medikamentenkonzentration im Blut widerspiegelt in erster Linie die Medikamenteneinnahme vom Vortag. Trotz dieser Unzulänglichkeit erlaubt es aber doch, die krassen Fälle von Noncompliance festzustellen und kann mit Hilfe, den Patienten davon zu überzeugen, dass er eine wirksame Medikamentenkonzentration erreichen und entsprechend sein Medikament einnehmen muss.

Die im TDM verwendeten Analysemethoden (Hochleistungsflüssigchromatographie, Radio- oder Enzymimmunoassay, Fluoreszenzpolarisation) sind sensitiv, spezifisch und genau, die allerneuesten (Massenspektrometrie) erzielen noch bessere Resultate in noch kürzerer Zeit. Man sucht nach Möglichkeiten, in Zukunft die Untersuchung im Speichel oder direkt transkutan vorzunehmen. Auch die Interpretation der Resultate macht Fortschritte: Dank der Populationspharmakokinetik, welche die Verteilung der Konzentrationsprofile in der Gesamtpopulation der Patienten untersucht, kann deren Variabilität quantifiziert und erklärt werden. Sie stellt die Anpassung der Medikamentendosierung auf eine streng rationale Basis, wobei sie sich auf immer bessere Informatiktools stützen kann.

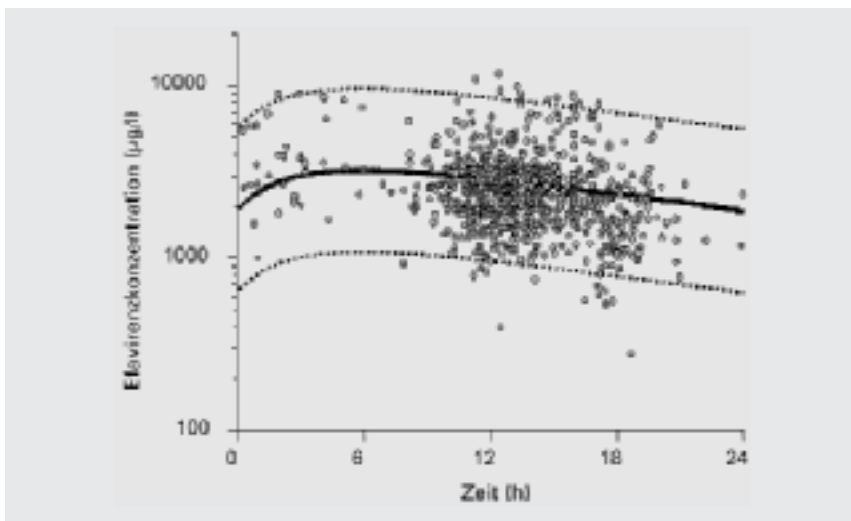


Abbildung 1. Streuung der Konzentrationen von Efavirenz in Abhängigkeit von der Zeit nach Applikation der letzten Dosis bei einer Standarddosierung von 600 mg/d bei 235 Patienten. Die ausgezogene Linie zeigt die durchschnittliche Konzentration bei diesen Patienten, die gepunkteten Linien das 90%-Vertrauensintervall [2].

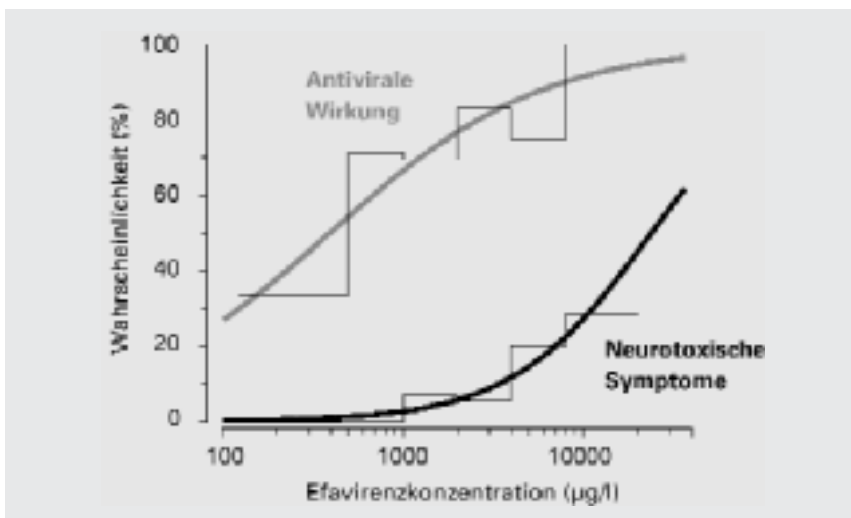


Abbildung 2. Konzentrations-Wirkungs-Beziehung bei Efavirenz für die antivirale Wirkung (graue Linie) und für das Auftreten neuropsychischer Symptome (schwarze Linie). Die Treppennlinien zeigen die beobachteten Prozentanteile am Ende jeder Konzentrationsstufe, die Kurven eine Modellierung der Wahrscheinlichkeit als Funktion der Konzentration. Aufgrund dieser Resultate wurde die Zielkonzentration für die Therapie mit Efavirenz zwischen 1000 und 4000 µg/L festgelegt [3].

Neue Anwendungsbereiche des TDM

Diese Entwicklungen haben eine Ausweitung des TDM auf neue therapeutische Wirkstoffe ermöglicht. Efavirenz (Stocrin®) zum Beispiel, ein Nukleosidnukleotid-Reverse-Transkriptase-Hemmer gegen HIV, wurde in einer Standarddosierung von 600 mg/d auf den Markt gebracht. Die unter dieser Dosierung beobachteten Konzentrationen streuten ausserordentlich weit (Abb. 1 [2]): Während die Ausscheidung von Patient zu Patient bis 60% variieren kann, gehen die Unterschiede bei ein und demselben Patienten nicht über 25% hinaus [2]. Die Konzentration ist einerseits bestimmend für das Auftreten einer Virämie, andererseits auch für neurotoxische Komplikationen (Abb. 2 [3]) [3]. Es spricht hier somit alles für ein TDM, und ein solches ist nun für die Patienten in der Schweiz auch verfügbar. Allerdings fehlt zurzeit der formelle Beweis für dessen Wirksamkeit durch eine kontrollierte klinische Prüfung, denn ein entsprechendes, der schweizerischen HIV-Kohorte unterbreitetes Studienprotokoll wurde mit der Begründung, eine Kontrollgruppe ohne TDM sei unethisch, abgelehnt! Der Zeitraum, während dessen derartige Studien überhaupt möglich sind, ist also beschränkt, und das erklärt wohl, weshalb der klinische Nutzen und das

positive Kosten/Nutzen-Verhältnis für das TDM bisher nur bei Aminoglykosiden, Digitalispräparaten, Cyclosporin, Lithium und einigen auf das ZNS wirkenden Substanzen formell nachgewiesen worden ist [4]. Bislang ist Nelfinavir das einzige antiretrovirale Medikament, für das eine solche Studie existiert, und diese hat bestätigt, dass ein TDM von klinischem Nutzen ist. Dadurch lässt sich die Versagerquote der antiviralen Wirkung von 45 auf 22% pro Jahr reduzieren, und dies bei besserer Verträglichkeit [5]. Man kann sich fragen, weshalb der Hersteller von Stocrin® nicht von sich aus eine solche Studie initialisiert hat. Die Behandlungskosten übersteigen 6000 Franken pro Jahr. Dank einer Strategie, nicht die Tagesdosis, sondern die tatsächliche Exposition zu standardisieren, liesse sich doch eine zuverlässigere Virensuppression bei gleichzeitiger Vermeidung einer Neurotoxizität erreichen, und so würde Stocrin® auch länger verwendet. Die Erklärung dürfte zum einen in der grossen Eile liegen, mit der das Medikament auf den Markt gebracht wurde (dies auch wegen der Erwartungen von Ärzten und Patienten, die so bald als möglich über dieses neue Präparat verfügen wollten), zum anderen in gewissen Bedenken, eine Empfehlung für ein TDM könnte von der Verschreibung von Stocrin® abhalten, solange das bei den anderen antiretroviralen Medikamenten nicht verlangt wird. Die Konsequenz ist, dass wohl weder die einzelnen Patienten noch das Gesundheitssystem als Ganzes bisher den optimalen Nutzen aus diesem Medikament gezogen haben.

Der Nutzen des TDM sollte für zahlreiche weitere Medikamente geprüft werden. Neben Cyclosporin sind die neuen Immunsuppressiva (Tacrolimus, Mycophenolat, Sirolimus) Topkandidaten hierfür. Auch antituberkulöse und antimykotische Medikamente gehören dazu, seit die Resistenzentwicklung zu einem Public-Health-Problem geworden ist. Ein TDM bei neuen psychotropen Medikamenten und Antiepileptika wird gegenwärtig untersucht [6]. Schliesslich wird das TDM vermutlich auch bei der Behandlung mit neuen Krebsmitteln wie Imatinib (Glivec®), Gefitinib (Iressa®), Bortezomib (Velcade®) und anderen einen wesentlichen Beitrag zur Ver-

besserung der Wirksamkeit und Verträglichkeit leisten können.

Schlussfolgerung

Dank einer Steuerung der medikamentösen Therapie mittels «Therapeutic Drug Monitoring» gelingt es in vielen Fällen, die klinische Wirksamkeit und Sicherheit in der Anwendung zu verbessern. Dies hat einen positiven Einfluss auf die Behandlungskosten und auf die Patienten-Compliance. Die Überprüfung des möglichen Nutzens des TDM sollte von den Zulassungsbehörden (Swissmedic) systematisch verlangt werden, bei Bedarf auch nach der Einführung auf dem Markt.

Es sei betont, dass es beim TDM nicht damit getan ist, Medikamentenkonzentrationen zu messen, sondern auch eine qualifizierte Interpretation der Messresultate, die Identifikation der Ursachen unerwarteter Messergebnisse, Vorschläge für eine geeignete Dosisanpassung, um die Exposition auf das gewünschte Niveau zu bringen, dazugehören. Das Messresultat ist nur die Hälfte der Arbeit (ähnlich wie wenn man ein Röntgenbild oder einen histologischen Schnitt herstellt). Ohne richtige Interpretation helfen die Messungen nichts, sondern sind reine Ressourcenverschwendung. Um richtige Messungen durchführen zu können, sind teure Apparate und sorgfältige Qualitätskontrollen nötig. Für die Interpretation braucht es darüber hinaus das Spezialwissen im Gebiet der Pharmakokinetik, und solche Expertisen sind wohl noch schwerer verfügbar zu machen. In einer kürzlich durchgeführten Qualitätsstudie bei im Bereich des TDM antiretroviraler Medikamente tätigen europäischen Laboratorien lieferten 90% der teilnehmenden Labors ein zuverlässiges Analyseresultat, aber nur bei 44% wurde dieses von einem adäquaten Kommentar begleitet [7]. Das TDM kann den Patienten nur dann helfen, den grösstmöglichen Nutzen aus der Medikamentenbehandlung zu ziehen, wenn die behandelnden Ärzte ihrerseits den grösstmöglichen Nutzen aus dem TDM zu ziehen verstehen. Erst damit können wir uns unsere therapeutischen Waffen richtig dienstbar machen.

Literatur

- 1 Glasziou P, Irwig L, Mant D. Monitoring in chronic disease. A rational approach *BMJ* 2005;330:644-8.
- 2 Csajka C, Marzolini C, Fattinger K, Decosterd LA, Fellay J, Telenti A, et al. Population pharmacokinetics and effects of efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:20-30.
- 3 Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2001;15:71-5.
- 4 Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA, and the Committee of the International Association for Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: a systematic review. *Ther Drug Monit* 2005;27:10-7.
- 5 Burger D, Hugen P, Reiss P, Gyssens I, Schneider M, Kroon F, and the ATHENA Cohort Study Group. Therapeutic drug monitoring of nelfinavir and indinavir in treatment-naïve HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2003;17:1157-65.
- 6 Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gaertner I, Gerlach M and die Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines. Therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:243-65.
- 7 Droste JA, Koopmans PP, Hekster YA, Burger DM. TDM. Therapeutic drug measuring or therapeutic drug monitoring? *Ther Drug Monit* 2005;27:412-6.

Korrespondenz:
 PD Dr Thierry Buclin
 Division de Pharmacologie
 et Toxicologie cliniques
 Département de Médecine
 Centre Hospitalier Universitaire
 Vaudois (CHUV)
 Hôpital Beaumont 6
 CH-1011 Lausanne
thierry.buclin@chuv.ch