

Daniel Müller<sup>1</sup>

# Neuigkeiten beim therapeutischen Drug Monitoring

**In mehreren Bereichen hat sich das therapeutische Drug Monitoring (TDM) als gutes Hilfsmittel zur Dosisfindung von Medikamenten bereits etabliert, so z.B. in der Neuro-Psychopharmakotherapie, auch dank den AGNP-Guidelines [1]. Dieser Artikel beleuchtet zwei Beispiele, bei denen das TDM bislang noch nicht so gut etabliert ist, die uns im Labor in Zukunft aber vermehrt beschäftigen werden: einerseits Antibiotika, insbesondere beta-Laktame, andererseits Busulfan.**

Die Verbreitung bakterieller Resistenzen wird zunehmend problematisch, es könnte eine «post-antibiotische Ära» auf uns zukommen. Und auch angesichts der Tatsache, dass die Entwicklungs-Pipeline der pharmazeutischen Industrie für neue Antibiotikaklassen spärlich gefüllt ist, ist es wichtig, die aktuell verfügbaren Antibiotika optimal einzusetzen [2]. Bei septischen Patienten sind massive Änderungen in der Pharmakokinetik möglich, ein optimaler Einsatz von Antibiotika ist in der Praxis deshalb häufig schwierig. Beispiele für Faktoren, die zu einer veränderten Pharmakokinetik führen, sind einerseits die Nierenfunktion, die sowohl zunehmen (Augmented Renal Clearance) als auch abnehmen kann, evtl. mit der Konsequenz einer Dialyse, und andererseits Änderungen der Ver-

vermehrt auch für die Sicherstellung der klinischen Wirksamkeit eingesetzt werden. Risiken sind hier vor allem zu tiefe Expositionen, da dadurch sowohl das Risiko für ein Therapieversagen als auch dasjenige für die Resistenzentwicklung zunimmt. In einer Studie von Taccone et al. [4] bei septischen Patienten erreichten bei Meropenem nur 57% der Patienten Zielkonzentrationen, bei Ceftazidim 45%, bei Cefepim 34% und bei Piperacillin 33%. Dass TDM-gesteuerte Dosisanpassungen sinnvoll sind, wurde in einigen Publikationen gezeigt. Scaglione et al. [5] konnten nachweisen, dass bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie unter Aminoglykosiden, beta-Laktamen oder Fluorchinolonen die Mortalität gesenkt werden konnte. Roberts et al. [6] konnten in der DALI-Studie zeigen, dass ein positives Outcome bei Patienten unter acht untersuchten beta-Laktamen mit zunehmender Exposition wahrscheinlicher wurde, jedoch mit ungenügender Exposition 32% weniger wahrscheinlich war.

Was für Zielgrössen sollen nun angestrebt werden? Aktuelle Empfehlungen werden bei Heffernan et al. [7] oder Muller et al. [8] zusammengefasst. So wird z.B. für beta-Lactame empfohlen, dass die Zeit, während derer die freie Konzentration oberhalb der minimalen Hemmkonzentration des jeweiligen Keimes liegt, 50–100% des Dosierungsintervalls betragen sollte (50–100% fT > MIC). Wie Heffernan et al. [7] beschreiben, könnten für die Unterdrückung der Resistenzbildung sogar noch höhere Konzentrationen notwendig sein.

Beim TDM von Antibiotika ergeben sich einige praktische Probleme: Die Resultate müssen schnell verfügbar

sein, um schnell reagieren und die Dosis anpassen zu können. Idealerweise wird die freie Konzentration bestimmt, da die Berechnung der freien Konzentration vor allem bei Substanzen mit höherer Proteinbindung problematisch ist [9]. Vor allem beta-Lactame sind ausserdem sehr instabil, auch bei Lagerung bei –80°C ist die Stabilität begrenzt.

## Ein Blick auf Busulfan

Als zweites Beispiel möchte ich noch auf das TDM von Busulfan eingehen. Das bifunktionelle Alkylans Busulfan wird heute in vielen Therapieschemata zur Konditionierung vor einer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (SZT) eingesetzt [10]. Mit einer SZT können diverse onkologische, hämatologische, immunologische und metabolische Erkrankungen geheilt werden [11]. Die Pharmakokinetik von Busulfan ist hoch variabel. Bei der oralen Gabe kann die Variabilität zwischen Patienten bis zu 50% betragen, bei intravenöser Gabe immer noch 20–30% [12]. Die Clearance von Busulfan ist ausserdem auch altersabhängig [12], die Variabilität ist bei Kindern höher als bei Erwachsenen [13]. Malär et al. [14] berichten, dass in einer Studie mit 34 Kindern 68% mindestens eine Dosisanpassung benötigten, um das Expositionsziel zu erreichen. Die Toxizität von Busulfan ist expositionsabhängig: Es konnte z.B. gezeigt werden, dass das Risiko einer schweren hepatotoxischen unerwünschten Arzneimittelwirkung, des sog. sinusoidalen Obstruktionsyndroms, mit zunehmender Busulfan-Exposition ansteigt [12]. Durch TDM konnte eine Reduktion der Hepatotoxizität von 75% auf 18% der Fälle erreicht wer-

**Beiden Substanzklassen gemeinsam ist, dass gut etablierte Guidelines für die praktische Umsetzung von TDM im Alltag noch nicht existieren.**

teilung durch Capillary Leakage oder Hypoalbuminämie [3]. Hier kann TDM wertvolle Hilfestellungen bieten, um die Therapie dem individuellen Patienten anzupassen. Aktuell wird TDM bei Antibiotika vor allem bei Aminoglykosiden (z.B. Amikacin) oder Glycopeptiden (z.B. Vancomycin) eingesetzt, am häufigsten mit dem Ziel, Toxizität zu vermeiden. Bei anderen Substanzklassen wie z.B. beta-Lactamen kann TDM

<sup>1</sup> Dr.sc. Daniel Müller, Institut für klinische Chemie, Universitätsspital Zürich

den. Gleichzeitig konnte die Rate erfolgreicher Engraftments nach SZT von 74% auf 96% der Fälle gesteigert werden [15]. Bartelink et al. [16] verglichen orales Busulfan ohne TDM mit intravenösem Busulfan mit TDM. In der TDM-Gruppe war das ereignisfreie Überleben höher (83% versus 30%), ebenfalls das Gesamtüberleben (83% versus 53%).

Als Mass für die Exposition dient die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve (Area under the Curve [AUC]) bzw. die Steady State-Konzentration (css). Der angestrebte quantitative Zielwert variiert je nach eingesetztem Therapieschema und gewünschter Intensität der Konditionierung, hier sei auf spezialisierte Literatur verwiesen [15].

### Fazit

Auch beim TDM von Busulfan stellen sich einige praktische Herausforderungen. Busulfan ist bei Raumtemperatur nicht stabil, für längeren Probentransport ist eine lückenlose Tiefkühlkette notwendig. Wie bei den Antibiotika müssen die Resultate auch hier schnell verfügbar sein, damit die Dosierung angepasst werden kann. In vielen Fällen umfasst die Dosisanpassung einen Zubereitungsschritt des Medikaments in der Spitalapotheke. D.h., dass die Resultate der gesamten Kinetik (häufig

5–7 Zeitpunkte) innerhalb weniger Stunden verfügbar sein müssen. Die Konditionierung mit Busulfan erfolgt über mehrere Tage [12], deshalb sollten die Resultate optimalerweise auch an Wochenenden innerhalb weniger Stunden verfügbar sein. Da ganze Kinetiken auch bei Kindern an mehreren Tagen gemessen werden, ist die Minimierung des Probenvolumens wichtig. Für die Analytik wird in den meisten Fällen mit Inhouse-LC-MS-Methoden gearbeitet [17], die speziell geschultes Personal erfordern. Die Anforderungen an das ausführende Labor sind deshalb nicht unerheblich, auch bez. Ausfallsicherheit.

Beiden Substanzklassen gemeinsam ist, dass gut etablierte Guidelines für die praktische Umsetzung von TDM im Alltag, wie z. B. von der AGNP auf dem Gebiet der Neuro-Psychopharmakologie [1], noch nicht existieren. Hier sind wir im Labor gefordert, um für die Kliniker im Alltag gute Lösungen anbieten zu können, die auch wissenschaftlich auf dem aktuellsten Stand sind. Nur dadurch kann ermöglicht werden, dass die Erkenntnisse aus den verschiedenen Studien im Spitalalltag zu einer besseren Behandlung der Patienten führen.

Korrespondenz:  
daniel.mueller@usz.ch

## Nouveautés en matière de contrôle des concentrations de substances thérapeutiques (TDM)

Deux exemples qui vont nous occuper de plus en plus à l'avenir dans les laboratoires TDM sont les antibiotiques, en particulier le bêta-lactame et le busulfan. La progression rapide des résistances nous oblige à utiliser les antibiotiques efficaces restants de manière optimale. En particulier chez les patients septiques, cette utilisation optimale est difficile, car la septicémie peut entraîner des modifications importantes de la pharmacocinétique. Des études cliniques ont permis de montrer que les adaptations des doses peuvent conduire à de meilleurs résultats avec l'aide du TDM. Le busulfan est utilisé comme traitement avant la transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Il a pu être démontré que le TDM provoque moins d'effets indésirables de la part des médicaments tout en offrant une meilleure efficacité. Les deux exemples cités posent des défis pratiques importants au laboratoire concerné. Il n'existe pas encore de principes directeurs globalement reconnus utilisables en pratique. Nous sommes sollicités afin d'offrir de bonnes solutions pour la pratique journalière des cliniciens.

### Referenzen

- Hiemke, C., et al., Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*, 2018. 51(1–02): p. 9–62.
- Zander, J., M. Paal, and M. Vogeser, The role of mass spectrometry in antibiotic stewardship. *Clinical Mass Spectrometry*, 2018. Article in press.
- Wong, G., et al., How do we use therapeutic drug monitoring to improve outcomes from severe infections in critically ill patients? *BMC Infectious Diseases*, 2014. 14: p. 288.
- Taccone, F.S., et al., Insufficient beta-lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Critical Care*, 2010. 14(4): p. R126.
- Scaglione, F., et al., Feedback dose alteration significantly affects probability of pathogen eradication in nosocomial pneumonia. *European Respiratory Journal*, 2009. 34(2): p. 394–400.
- Roberts, J.A., et al., DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clinical Infectious Diseases*, 2014. 58(8): p. 1072–83.
- Heffernan, A.J., et al., Individualising Therapy to Minimize Bacterial Multi-drug Resistance. *Drugs*, 2018. 78(6): p. 621–641.
- Muller, A.E., B. Huttner, and A. Huttner, Therapeutic Drug Monitoring of Beta-Lactams and Other Antibiotics in the Intensive Care Unit: Which Agents, Which Patients and Which Infections? *Drugs*, 2018. 78(4): p. 439–451.
- Wong, G., et al., Protein binding of beta-lactam antibiotics in critically ill patients: can we successfully predict unbound concentrations? *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2013. 57(12): p. 6165–70.
- Myers, A.L., et al., Clarifying busulfan metabolism and drug interactions to support new therapeutic drug monitoring strategies: a comprehensive review. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, 2017. 13(9): p. 901–923.
- Zeilhofer, U., and T. Güngör, Transplantation von hämatopoietischen Stammzellen bei Kindern und Jugendlichen. *Paediatrica*, 2013. 24(5): p. 31–40.
- ten Brink, M.H., et al., Personalized busulfan and treosulfan conditioning for pediatric stem cell transplantation: the role of pharmacogenetics and pharmacokinetics. *Drug Discovery Today*, 2014. 19(10): p. 1572–86.
- Gungor, T., et al., Reduced-intensity conditioning and HLA-matched haemopoietic stem-cell transplantation in patients with chronic granulomatous disease: a prospective multicentre study. *Lancet*, 2014. 383(9915): p. 436–448.
- Malar, R., et al., Therapeutic drug monitoring is essential for intravenous busulfan therapy in pediatric hematopoietic stem cell recipients. *Pediatric Transplantation*, 2011. 15(6): p. 580–8.
- Palmer, J., et al., Personalizing Busulfan-Based Conditioning: Considerations from the American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines Committee. *Biology of Blood Marrow Transplantation*, 2016. 22(11): p. 1915–1925.
- Bartelink, I.H., et al., Once-daily intravenous busulfan with therapeutic drug monitoring compared to conventional oral busulfan improves survival and engraftment in children undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2008. 14(1): p. 88–98.
- Choong, E., et al., Therapeutic Drug Monitoring of Busulfan for the Management of Pediatric Patients: Cross-Validation of Methods and Long-Term Performance. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2018. 40(1): p. 84–92.