

## Therapeutisches Drug Monitoring Hartwig Klinker

Als Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) bezeichnet man die Messung der systemischen Wirkkonzentration eines Pharmakons und eine auf dieser Konzentrationsmessung beruhende Dosisanpassung einer Medikation.

Im Bereich der HIV-Therapie hat sich ein TDM von Protease-Inhibitoren und Nicht Nukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitoren als hilfreich erwiesen (Übersichten Aarnoutse et al. 2003, Clevenbergh et al. 2004, Klinker und Langmann 2003, Rendón et al. 2005).

Plasmakonzentrationen von NRTI korrelieren unzureichend mit der virologischen Wirksamkeit, da sie erst intrazellulär in ihre wirksame Form überführt werden müssen. Eine direkte Beziehung des Erfolgs der antiretroviralen Therapie und der systemischen Wirkstoffmenge ist dagegen für PI und NNRTI belegt. Andererseits besteht auch ein Zusammenhang zum Auftreten von toxischen Wirkungen. Daher ist unter klinischen Bedingungen eine Messung von NNRTI- und PI-Plasmakonzentrationen grundsätzlich sinnvoll, nicht jedoch ein TDM von NRTI.

Zum TDM von NNRTI und PI stehen vor allem HPLC-basierte Methoden zur Verfügung.

### Indikationen

Ein TDM von NNRTI und PI sollte immer dann durchgeführt werden, wenn ein Wahrscheinlichkeitsprofil für besonders niedrige oder besonders hohe Wirkstoffkonzentrationen besteht. Es steht somit ein Instrument zur Verfügung, Risikosituationen für ein Therapieversagen oder eine ART-Toxizität frühzeitig zu erkennen und zu reagieren, bevor manifeste klinisch-laborchemische Veränderungen auftreten (Abb. 1).



**Therapeutisches Drug Monitoring  
ermöglicht eine Orientierung über die individuellen  
Wirkspiegel  
einzelner Medikamente und damit einen  
wertvollen Informationsgewinn für die Therapieführung.**

Entsprechend der gültigen nationalen Leitlinien (s. <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1>) ist eine Medikamentenspiegelkontrolle bei folgenden therapeutischen Situationen indiziert:

- *komplexen Wirkstoffkombinationen und Begleitmedikationen, die zu Interaktionen führen können*
- *mangelnder Wirksamkeit eines Wirkstoffes oder einer Wirkstoffkombination (DD Resistenz)*
- *Hinweisen auf eine Absorptionsstörung*
- *dem Auftreten toxischer Effekte*
- *deutlich eingeschränkter Leberfunktion (z. B. bei chronischer Hepatitis)*
- *Umstellungen von Nahrungsgewohnheiten oder Drogengebrauch*

Unterstützend kann ein TDM in der Beurteilung der Therapieadhärenz sein. Sinnvoll erscheint ein TDM darüber hinaus bei der Einführung jeglicher neuer Substanzen in das Behandlungsregime, da in dieser Situation immer mit neuen Wechselwirkungen (auch bisher unbekannt!) zu rechnen ist. Ein Nutzen könnte weiterhin möglich sein im Rahmen einer *HAART bei Kindern* oder in der *Schwangerschaft*.

Ein Drug Monitoring der neuen Substanzen Raltegravir, Etravirin und Maraviroc ist bislang noch nicht etabliert. Aufgrund des Metabolismus und der bisher bekannten pharmakokinetischen Kenngrößen erscheint vornehmlich die Bestimmung von Etravirin und Maraviroc sinnvoll.

Eine besondere Bedeutung kommt einem TDM sicherlich bei der Evaluation pharmakologischer Interaktionen zu. Es sollte daher besonders bei der Integration neuer Substanzen in ein Therapieregime Bestandteil der Therapie-begleitenden Diagnostik sein (s.o.).

## Durchführung

### Abnahmezeitpunkt

Für die Beurteilung der **Wirksamkeit** ist der „**Talspiegel**“ (Blutentnahme am Ende eines Dosierungsintervalls, in der Regel also vor Einnahme der regulären Morgendosis) der wichtigste Parameter. Ein effizienter Plasmaspiegel zu diesem Zeitpunkt zeigt an, dass mutmaßlich über den gesamten Tag eine ausreichende virustatische Wirksamkeit besteht. Diese ist erforderlich, um nicht eine - auch kurzzeitige - Virusreplikation und damit die Entwicklung von Resistenzmutationen zu ermöglichen.

Für die Einschätzung des **Toxizitätspotentials** muss eher der Gesamtverlauf der Medikamentenspiegel betrachtet werden. Die Durchführung einer kompletten Pharmakokinetik ist wegen der notwendigen, häufigen Blutentnahmen über 24 Stunden allerdings sehr aufwendig und im ambulanten Setting kaum durchführbar.

Ein Anhaltspunkt ergibt sich aus einer Bestimmung des **Spitzenspiegels**.

Diese Information ist zu erhalten aus der zusätzlichen Bestimmung einer PI-/NNRTI-Plasmakonzentration **1-3 Stunden nach Einnahme** der Medikation, was in der Regel auch unter den Bedingungen eines Ambulanzbetriebes möglich ist. Zusätzlich kann diese Untersuchung auch Aufschluss über evtl. vorliegende Resorptionsstörungen als Ursache sehr niedriger Talspiegel geben ("**Resorptionstest**").

Nach Neubeginn einer Medikation oder Therapieumstellung/-ergänzung dauert es einige Zeit, bis sich ein Konzentrationsgleichgewicht ("**steady state**") eingestellt hat. Dies beträgt ca. 4 - 5 Halbwertszeiten der betreffenden Substanz (bei NNRTI also durchaus 7 -12 Tage!). Dies ist bei der Wahl des Zeitpunktes einer Spiegelmessung zu berücksichtigen, da ein TDM in der Regel nur im steady state sinnvoll zu beurteilen ist.

### Technische Durchführung

Entnahme von ca. 8 ml Vollblut. Zentrifugation bei ca. 4.000 U/min. Überführen des Serums (mindestens 2 -3 ml) in ein bruchsicheres, eindeutig beschriftetes Probenröhrchen. Dieses Probenröhrchen einfrieren oder direkt **im Sicherheitscontainer** auf dem normalen Postweg einsenden.

Bei der Anforderung sollten neben der Fragestellung die gesamte Medikation, die Dosierung, der letzte Einnahmezeitpunkt und der genaue Zeitpunkt der Blutentnahme **unbedingt** angegeben werden!

Weitere Informationen und Anforderungsformulare sind z. B. zu erhalten unter:

- [www.medpoli.uni-wuerzburg.de/hepinf](http://www.medpoli.uni-wuerzburg.de/hepinf), Wiss. Labor Infektiologie/Therapeutisches Drug Monitoring, Prof. Dr. Klinker, Dr. W. Heinz, **Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg**, Zentrum Innere Medizin (ZIM), Haus A 4, Oberdürrbacherstr. 6, 97080 Würzburg. Tel.: 0931/201-40734, Fax: 0931/201-640734

## Interpretation

Über die notwendige Höhe ausreichend wirksamer PI- und NNRTI-Plasmaspiegel herrscht noch keine vollständige Einigkeit.

o In vitro-Daten zur notwendigen minimalen Höhe von PI-Plasmakonzentrationen können nur sehr bedingt auf die Situation in vivo übertragen werden. Zu berücksichtigen ist insbesondere, dass bei HIV-Infizierten in der Regel nicht allein HI-Wildvirus, sondern eine **heterogene Viruspopulation** vorliegt mit entsprechend eingeschränkter Sensitivität gegenüber einer antiretroviralen Therapie. Die notwendige Wirkstoffkonzentration kann also je nach individueller Resistenzsituation unterschiedlich sein (ggf. zusätzliche Durchführung eines Resistenztestes!).

o Therapieziel ist ferner eine Absenkung der HI-Viruslast unter die Nachweisgrenze von 10-20 Kopien/ml, im Idealfall eine vollständige Hemmung der Virusreplikation. Aus diesem Grund ist die Angabe einer IC<sub>95</sub> (erforderliche Konzentration eines Medikamentes, um die Virusreplikation um 95% zu reduzieren) nur von begrenzter Aussagekraft.

Wiederholt wurde zur Beurteilung der "Potenz" eines antiretroviralen Pharmakons die Angabe des "IQ" = **Inhibitorischer Quotient** vorgeschlagen. Dieser stellt den Quotienten aus der im Konzentrations-Zeit-Verlauf minimalen Plasmakonzentration (C<sub>min</sub>) und der notwendigen inhibitorischen Konzentration (IC<sub>50</sub>, 90 oder 95) dar.

Die konkrete Verwendung des inhibitorischen Quotienten ist allerdings aus mehreren Gründen problematisch. So ist die Bestimmung von C<sub>min</sub> und IC<sub>50-95</sub> abhängig von den angenommenen Voraussetzungen, der Methode und den statistischen Verfahren. Es kann daher für ein Medikament eine Vielzahl verschiedener Annahmen zum C<sub>min</sub>/IC<sub>50-95</sub>-Verhältnis gemacht werden. Da bislang keine Standardisierung der Daten erfolgte, können "best case" und "worst case" erheblich differieren (z. T. bis zum Faktor 120!!). Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass von den Pharmafirmen der IQ "ihres" Medikamentes jeweils als mit Abstand am besten dargestellt wird.

o Aufgrund der obigen Ausführungen sollten Plasmakonzentrationen angestrebt werden, die um ein mehrfaches über der aus in vitro Versuchen ermittelten IC<sub>95</sub> liegen. Im Falle von PI-Therapien ist dies in der Regel nur mit einer Ritonavir-haltigen Kombination erreichbar.

Allerdings bestehen noch einige Limitationen bei der Interpretation von NNRTI- und PI-Plasmakonzentrationen.

Hier sind die erheblichen intraindividuellen Schwankungen der Plasmakonzentrationen trotz gleich bleibender Medikation, die noch nicht hinreichend definierten therapeutischen Bereiche und auch die Variation der Plasmaeiweiß-Bindung zu nennen.

Daher sind Dosisanpassungen aufgrund von Plasmakonzentrationsmessungen von PI und NNRTI noch mit Vorsicht durchzuführen.

Aufgrund der publizierten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Daten und der Auswertung eigener Ergebnisse (ca. 30.000 untersuchte Proben) halten wir derzeit folgende minimale **PI/NNRTI - Konzentrationen** (Talspiegel) unter klinischen Bedingungen für **erreichbar** und ausreichend **effizient**:

PI/NNRTI	Untere Grenze (ng/ml)	Obere Grenze (ng/ml)
PI		
Amprenavir (APV)	750	2.500
Atazanavir (ATV)	150	1.000
Darunavir (DRV)	2.400	4.600
Indinavir (IDV)	300	800
Lopinavir (LPV)	3.500	6.000
Nelfinavir (NLV)	1.000	2.500
Saquinavir (SQV)	100	800
Tipranavir (TPV)	20.000	45.000
NNRTI		
Efavirenz (EFV)	1.000	4.000
Etravirin	100	300
Nevirapin (NVP)	3.000	5.000

Diese Angaben sind als Richtwerte zu verstehen. Bei Plasmakonzentrationen im angegebenen Bereich sind eine ausreichende Wirksamkeit bei Vorliegen von HI-Wildvirus und ein 'normales' Nebenwirkungsprofil zu erwarten.

Bei Plasmakonzentrationen unterhalb des als 'untere Grenze' angegebenen Wertes ist mit häufigerem Therapieversagen zu rechnen. Plasmakonzentrationen oberhalb des als 'obere Grenze' angegebenen Wertes erhöhen die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von unerwünschten Wirkungen.

Bei Vorliegen von Resistenzmutationen können erheblich höhere Plasmakonzentrationen erforderlich sein. Hier ist im Einzelfall abzuwägen, ob eine Dosiserhöhung die Wirksamkeit wiederherstellen kann und vom Nebenwirkungsprofil her vertretbar ist oder ein Umsetzen der Medikation erfolgen muss.

Weitere Erfahrungen, insbesondere mit komplexen und/oder neuen Substanz-Kombinationen, können durchaus eine Korrektur der angegebenen Werte erforderlich machen. Derzeit erlaubt es die Datenlage noch nicht, PI-Plasmakonzentrationen auf bestimmte Werte 'einzustellen', wie es z. B. bei Immunsuppressiva- oder Antibiotika-Spiegeln möglich ist.

**Die Interpretation von Plasmakonzentrationen erfordert immer eine Gesamt-betrachtung des Krankheitsgeschehens, der Komedikation, der (mutmaßlichen) Compliance und der Resistenzsituation.**

Es ist wird von großem Nutzen sein, TDM in der antiretroviralen Therapie in Verbindung mit virologischen und klinischen Endpunkten in weiteren Studien zu untersuchen.

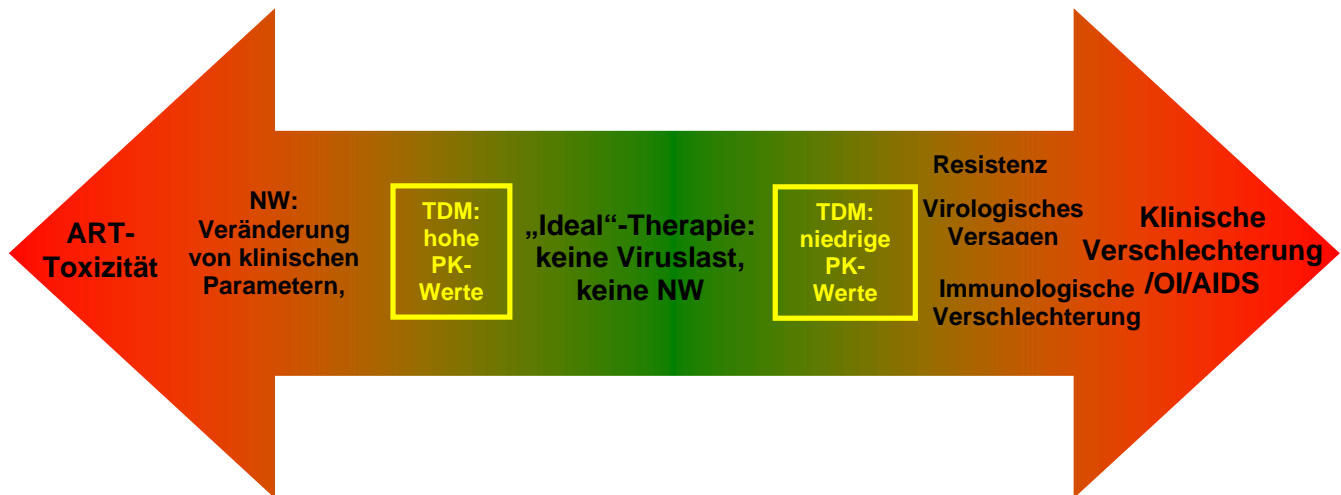


Abb. 1: Klinische Einsatzmöglichkeiten von TDM

#### Literatur:

Aarnoutse RE, Schapiro JM, Boucher CA et al.. Therapeutic drug monitoring: an aid to optimising response to antiretroviral drugs? *Drugs* 2003; 741-753

Clevenbergh P, Mouly S, Sellier P et al.. Improving HIV infection management using antiretroviral plasma drug levels monitoring: a clinicians point of view. *Curr HIV Res* 2004; 2: 309-321

Kappelhoff BS, Crommentuyn KM, de Maat MM et al.. Practical guidelines to interpret plasma concentrations of antiretroviral drugs. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 845-853

Klinker H, Langmann P. Therapeutisches Drug Monitoring in der HIV-Therapie. In: H. Jäger (Hrsg.): *AIDS und HIV-Infektionen. Handbuch und Atlas für Klinik und Praxis*. Ecomed Verlagsgesellschaft 1987ff (2003), II – 5.3, 1-18

Rendón AL, Núñez M, Jiménez-Nácher I et al.. Clinical benefit of interventions driven by therapeutic drug monitoring. *HIV Medicine* 2005; 6: 360-365

E. Pretorius, H. Klinker, B. Rosenkranz. The role of therapeutic drug monitoring in the management of patients with human immunodeficiency virus infection. *Ther Drug Monit* 2011; 33: 265-274