

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) von Aminoglykosiden und Vancomycin: Ein Update

Dr. med. Maria Shipkova

Obwohl es heute immer seltener zum Einsatz von Aminoglykosid-Antibiotika (z.B. Amikacin, Gentamicin und Tobramycin) und dem Glykopeptid Vancomycin kommt, gehören sie, wenn gegeben, zu den Antiinfektiva, für die am häufigsten ein TDM eingesetzt wird. Gründe hierfür sind hauptsächlich deren enger therapeutischer Bereich (wirksame und toxische Konzentrationen liegen nahe beieinander) und das hohe Toxizitätsrisiko sowie interindividuell stark variable Pharmakokinetiken. In den letzten Jahren wurden ständig neue Erkenntnisse über die Wirkungs- und Resistenzmechanismen sowie die Toxizitätsentwicklung mit diesen Medikamenten gewonnen. Die Resistenzlage hat sich verändert und die therapeutischen Strategien haben sich weiterentwickelt. Dadurch waren die etablierten TDM-Strategien nicht mehr adäquat und mussten angepasst werden. Während früher der Akzent stark auf der Vermeidung einer Toxizität lag, gewinnen heutzutage TDM-Zielgrößen, die eine Maximierung der Wirksamkeit anstreben, besonders an Bedeutung.

Die neuen TDM-Strategien verbinden die Pharmakokinetik (PK), welche die Beziehung zwischen Dosis und Konzentration wiedergibt, eng mit der Pharmakodynamik (PD), die den Zusammenhang zwischen Konzentration und Effekt beschreibt. Die therapeutischen Bereiche orientieren sich an einem optimalen PK/PD-Verhältnis hinsichtlich des zu therapierenden Erregers. Da der pharmakodynamische Effekt eines Antibiotikums maßgeblich von der Empfindlichkeit des Keims bestimmt wird, spielt heute die minimale Hemmkonzentration (MHK) eine zentrale Rolle für die Festlegung von therapeutischen Bereichen. Die individuellen Therapieschemata (Dosis und Dosisintervall) sollen so gewählt werden, dass Serum- und Gewebekonzentrationen sicher erreicht werden, die über einem bestimmten Grenzwert im Verhältnis zur konkreten MHK des Keims liegen. Sollte dieser individuelle Grenzwert über der Toxizitätsschwelle liegen, ist eine Alternativtherapie zu überlegen.

Die Aminoglykoside gehören zu der Gruppe der konzentrationsabhängig wirkenden Antibiotika und zeigen einen ausgeprägten postantibiotischen Effekt. Daher ist bei der Therapie das Erreichen von bestimmten Spitzenkonzentrationen wichtig, die dann über das Dosisintervall zu zuverlässig untoxischen Talkonzentrationen abfallen sollen. Für die Praxis bedeutet das konkret, dass die Therapie darauf ausgerichtet werden soll ein Serum-Peakkonzentration¹/MHK-Verhältnis von mindestens 8 (besser 10 -12) zu erreichen, um die Wirksamkeit zu sichern. In diesem Sinne verlieren die über den Peakspiegel ihre Bedeutung.

Tabelle 1:

MHK ≤ mg/L	Enterobac- teriaceae	Pseudomonas	Acinetobacter	Staphylococcus
Amikacin	8	8	8	8
Gentamicin	2	4	4	1
Tobramycin	2	4	4	1

Als Beispiel: Eine Gentamicin-Peakkonzentration von 8 bis 12 soll bei einem Erreger mit einer MHK von 1 mg/L angestrebt werden, während bei einem anderen mit einer MHK von 4 mg/L der Peakspiegel bei mindestens 32 mg/L liegen sollte. Bei der Verwendung von Therapieschemata mit einmal täglicher Dosierung kann in der Regel davon ausgegangen werden, dass die erforderlichen Peakkonzentrationen bei den meisten Patienten erreicht werden und eine Spiegelkontrolle entbehrlich ist. Die Bestimmung von Peakspiegeln ist aber indiziert bei Patienten mit einem stark veränderten Verteilungsvolumen (z.B. kritisch Kranke, Übergewichtige, Patienten mit Verbrennungen). Um eine Toxizität zu vermeiden, soll bei Risikopatienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Kotherapie mit anderen potentiell nephrotoxischen Medikamenten die Talkonzentration² kontrolliert werden, die für Amikacin < 1 mg/L, für Gentamicin und Tobramycin < 0,5 mg/L liegen sollte (einmal tägliche Dosierung). Wenn eine Therapieanpassung notwendig ist, sollte dies durch eine Dosisintervall-veränderung bei Beibehaltung der Einzeldosis vorgenommen werden. Andere Patienten, wie z.B. solche mit großflächigen Verbrennungen, können eine gesteigerte Clearance zeigen und eine häufigere Dosierung benötigen. Eine zusätzliche Zielgröße, die in solchen Fällen der Therapieoptimierung dienen könnte, ist die sogenannte medikamentenfreie Zeit innerhalb eines Dosisintervalls. Diese wird als die Zeit mit einer Amikacinkonzentration von < 2 mg/L, bzw. einer Gentamicin oder Tobramycinkonzentration < 1 mg/L definiert und sollte optimaler-weise zwischen 4h und 16h liegen. Um diese Zeit zu ermitteln, ist allerdings eine weitere Konzentrationsbestimmung (z.B. 6-12h nach der Dosis) notwendig.

Bei **Vancomycin** handelt es sich um ein Antibiotikum, dessen PD-Effekte sowohl konzentrations- als auch zeitabhängig sind. Das bedeutet, dass unter der Therapie nicht nur Konzentrationen, die über den entsprechenden PK/PD Ratios liegen, erreicht werden sollen, sondern dass diese Schwelle auch über das Dosisintervall nicht unterschritten werden darf. Das therapeutische Schema richtet sich nach dem Verhältnis zwischen der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve von 0 bis 24h für das ungebundene Medikament und der MHK (AUC_{0-24h}/MHK). Als Ziel wird bei Infektionen mit *S. aureus* ein Verhältnis $AUC_{0-24h}/MHK \geq 400$ angestrebt. Da die Untersuchung der AUC_{0-24h} im klinischen Alltag äußerst schwierig ist, wird für das TDM die Talkonzentration, die gut mit der AUC korreliert, als Surrogatmarker eingesetzt. Ein Verhältnis zwischen der ungebundenen Vancomycintalkonzentration (Proteinbindung von ca. 30 – 55% zu berücksichtigen) und der MHK von ca. 4-5 ist das Ziel. Die Bestimmung von Peakspiegeln, die keinen Vorteil für die Therapiesteuerung von Vancomycin gegenüber den Talkonzentrationen bieten und gleichzeitig mit einem größeren präanalytischen Fehler (schwer einzuhaltende Abnahmezeit) einhergehen, werden nicht mehr empfohlen. Die in den letzten Jahren gestiegenen Vancomycin MHKs insbesondere für Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Stämme (MRSA), aber teilweise auch für Methicillin-empfindliche *S. aureus*- und Methicillin-resistente *S. epidermidis*-Stämme (MRSE), haben zu einer Revision des empfohlenen therapeutischen Talspiegels geführt, der jetzt zwischen 5 – 15 mg/L definiert ist.

LabTOPs

Wissenswertes aus der Laboratoriumsmedizin

14. Ausgabe – Juli 2013

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) von Aminoglykosiden und Vancomycin: Ein Update

Dr. med. Maria Shipkova

Laboranalytik bei klinischen Studien

Prof. Dr. med. Eberhard Wieland

Katharinenhospital

Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin mit Laborpraxis, Zentrum für Klinische Pathologie, Pharmazie und Hygiene

Dabei sollen die Spiegel bei grampositiven Keimen (außer *S. aureus*) mit einer MHK von ca. 1 mg/L bei mindestens 8 – 10 mg/L liegen, bei unkomplizierten *S. aureus* Infektionen bei 10 – 15 mg/L. Die höheren als bisher üblich angestrebten Serumspiegel sind unter anderem auch für die Vermeidung der Resistenzentwicklung wichtig. Bei komplizierten *S. aureus*-Infektionen (Bakteriämie, Endokarditis, Osteomyelitis, Meningitis, im Krankenhaus erworbene Pneumonie, schwereren Hautinfektionen, MRSA) werden Konzentrationen von 15 bis 20 mg/L, die über dem üblichen therapeutischen Bereich liegen, angestrebt. Ein hoch frequentes TDM soll die Therapie begleiten. Da bei Erregern mit MHKs > 2.0 mg/L das Erreichen von ausreichend effektiven Vancomycinkonzentrationen (unter Berücksichtigung des parallel steigenden Toxizitätsrisikos) nicht möglich ist, soll hier ein infektiologisches Konsil eingeholt und über Alternativtherapien nachgedacht werden. Die Nephrotoxizität von Vancomycin steigt mit Spiegeln über 15 mg/L (insbesondere bei gleichzeitiger Gabe anderer nephrotoxischer Substanzen, blutdrucksteigernder Wirkstoffe, Komorbidität, Langzeittherapie) an und beträgt bei Talspiegeln > 20 mg/L ca. 30%. Daher ist es wichtig, im konkreten Fall das Nebenwirkungsrisiko gegen den Vorteil der Therapie abzuwägen. Bei zu hohen Talspiegeln werden das Pausieren der Gabe und die Verlängerung des Dosisintervalls empfohlen.

Auf ein TDM kann bei Patienten mit Kurzzeittherapie (<3 Tage für Aminoglykoside und < 5 Tage für Vancomycin) verzichtet werden. Bei längeren Therapieverläufen, sind nach dem ersten im Steady State (nach 3 - 4 Dosen) gemessenen Spiegel, weitere Kontrollen alle 3-4 Tage für die Aminoglykoside und wöchentlich bei Vancomycin sinnvoll. Bei klinischen Fällen mit veränderter Pharmakokinetik (Nierenfunktion, Verteilungsvolumen, ggf. Albuminkonzentration bei Vancomycin) sollen kurzfristige Kontrollen durchgeführt werden. In einzelnen Hochrisikofällen kann ggf. auch eine Spiegelbestimmung vor dem Erreichen des Steady State hilfreiche Information liefern. Deren Interpretation erfordert allerdings Erfahrung, insbesondere die Berücksichtigung des zu erwartenden Konzentrationsanstieges. Tabelle 2 listet Patientengruppen auf, für die ein TDM empfohlen wird.

Angaben zu den aktuellen MHKs können im Mikrobiologielabor des KCI angefragt werden. ¹Peakspiegel: Blutentnahme 30 min nach Ende der Infusion ²Talspiegel: Blutentnahme unmittelbar vor der nächsten Dosis

Tabelle 2:

- Nierenfunktionseinschränkung oder instabile Nierenfunktion
- Zustände mit aktivierter Hämodynamik (z.B. Fieber, Sepsis, zystische Fibrose),
- großflächige Verbrennungen,
- Kinder und Neugeborene,
- ältere Patienten,
- Patienten mit gleichzeitiger Verabreichung anderer potenziell nephrotoxischer Substanzen (z. B. Schleifendiuretika, Amphotericin B, Calcineurininhibitoren)
- Dehydratation, Hyperhydratation (nur für Aminoglykoside)

Laboranalytik bei klinischen Studien

Prof. Dr.med. Eberhard Wieland

Klinische Studien sind für die Zulassung neuer Arzneimittel unverzichtbar. In den letzten Jahren haben sich die Regeln weltweit und damit auch die gesetzlichen Vorgaben in Deutschland verschärft. Das Arzneimittelgesetz (AMG) hat die Inhalte der international harmonisierten Leitlinie zur Guten Klinischen Praxis (ICH-GCP) übernommen, welche die ethischen und qualitativen Bedingungen zur Durchführung klinischer Studien beschreiben. Da Laboruntersuchungen Bestandteil fast aller klinischen Studien zur Arzneimittelprüfung sind, gelten diese Normen auch für die Laboranalytik. Die ICH-GCP-Leitlinie geht auf die Deklaration von Helsinki zurück und stellt Anforderungen an die Qualität und Ethik bei der Durchführung klinischer Studien mit den Zielen Patienten- bzw. Probandensicherheit, hervorragende Datenqualität, Transparenz und Standardisierung.

Für klinische Studien werden vom Sponsor meist kommerzielle Laboratorien, die professionell auf die Analytik für klinische Studien ausgerichtet sind, beauftragt. Dort werden in der Regel Zielgrößen der Studie oder pharmakokinetische Parameter der Prüfmedikation zentral gemessen. In den lokalen Krankenhauslaboratorien, werden dagegen oft nur sogenannte Sicherheitsparameter (Safety Parameter) bestimmt. Während zwischen den erst genannten Laboratorien und dem Sponsor Verträge geschlossen werden müssen, weiß das lokale Labor häufig nichts von den Studienproben oder wird vom Prüfer manchmal erst nachträglich über eine Studie informiert.

Klare Regelungen für die Laboranalytik gab es bis vor kurzem international nur für die präklinischen Prüfungen im Rahmen der Arzneimittelentwicklung. Dies muss seit 1990 auch in Deutschland nach den Regularien der Good-Laboratory-Practice (GLP) erfolgen. Die GLP regelt allerdings nur die nicht klinischen experimentellen Prüfungen von chemischen Stoffen oder Zubereitungen. Damit gelten die GLP-Regeln nicht für klinische Studien am Menschen. Die Lücke zwischen GLP und ICH-GCP ist kürzlich durch die europäische Zulassungsbehörde EMA geschlossen worden. Es wurde eine Leitlinie für die Laboranalytik, das „Reflection paper for laboratories that perform the analysis or evaluation of clinical trial samples“ publiziert, das auf den sogenannten Good Clinical Laboratory Practice (GCLP)- Prinzipien beruht. Der Begriff GCLP wurde vom klinischen Komitee der British Association of Research Quality Assurance (BARQA) im Jahr 2003 geprägt. Die Einhaltung der GCLP-Standards soll z.B. dazu führen, dass Laboraten länderübergreifend von Zulassungsbehörden akzeptiert werden. Die GCLP-Regeln fordern vom Labor u.a. ein strenges Qualitätsmanagement (QM), die Definition klarer Verantwortlichkeiten und Kommunikationswege, die Information des Labors über den Studienplan, die Patientenaufklärung und, ob eine Einwilligungserklärung für die Blutentnahmen sowie die studienspezifische Laboranalytik vorliegt.

In der europaweit gültigen EU Clinical Trials Directive 2001/20/EC heißt es: „Zur Prüfung der Übereinstimmung mit den Bestimmungen zur klinischen Prüfung beteiligten Stellen, insbesondere in der Prüfstelle

guten klinischen Praxis und zur Herstellungspraxis benennen die Mitgliedsstaaten Inspektoren, die die Aufgabe haben, in den an einer bzw. den Prüfstellen, am Herstellungsort des Prüfpräparates, in allen an der Prüfung beteiligten Laboratorien und/oder Einrichtungen des Sponsors, Inspektionen durchzuführen.“

Krankenhauslaboratorien, die Routineanalytik durchführen und dabei auch Blutproben von Studienpatienten analysieren, sind zwar nicht der primäre Focus der GCLP-Leitlinie der EMA, aber im Kontext der europäischen Gesetzgebung und des AMGs auch betroffen. Die Clinical Trials Directive, GCP- und GCLP-Prinzipien gelten prinzipiell für alle Laboratorien, die an einer klinischen Studie beteiligt sind. Es ist daher wichtig, dass das Labor vorab über einer Studie informiert wird und sichergestellt ist, dass die Laboruntersuchungen durch ein Ethikvotum und die Einwilligungserklärung der Patienten abgedeckt sowie Fragen des Laborbudgets geklärt sind. Am besten wird ein Kontakt mit dem Sponsor hergestellt, damit der die Chance hat das Labor zu auditieren und umgekehrt das Labor Gelegenheit erhält zumindest die laborspezifischen Teile des Studienprotokolls zu prüfen. Das Labor im KH ist nach der Norm DIN EN ISO 15189 akkreditiert, nach DIN EN ISO 17025 anerkannt und nach den GCLP-Prinzipien durch die pharmazeutische Industrie auditiert. Um gesetzeskonform handeln zu können, bitten wir vor Beginn einer Studie, für die von uns Laborwerte benötigt werden, einen Fragebogen auszufüllen, der über unser Sekretariat (a.otterbach@klinikum-stuttgart.de) angefordert werden kann. Für unsere Bemühungen erlauben wir uns bei industriegesponserten Studien für die Bereitstellung und Herausgabe von QM-Zertifikaten eine Bearbeitungsgebühr zu erheben.

Weitere Informationen und Literaturquellen können bei den Autoren erfragt werden.

Die Zusammenstellung aller Inhalte wurde mit Sorgfalt vorgenommen. Eine Haftung, auch für eventuelle Fehler kann nicht übernommen werden.

Kontakt:

Redaktion: Dr. med. Maria Shipkova

Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin mit Laborpraxis,
Ärztlicher Direktor Prof. Dr. med. Eberhard Wieland
Zentrum für Klinische Pathologie, Pharmazie und Hygiene
Klinikum Stuttgart
Kriegsbergstraße 60
70174 Stuttgart
Tel. 0711 278-34801
E-Mail: e.wieland@klinikum-stuttgart.de

www.klinikum-stuttgart.de
www.labor-wieland.de