



Therapeutic Drug Monitoring

Het belang van de standaarddeviatie

Dr. C. Neef
 Medisch Spectrum Twente
 Afdeling Klinische Farmacie
 Postbus 50000
 7500 KA Enschede

Samenvatting

Het doel van therapeutic drug monitoring (TDM) is het op de individuele patiënt afstemmen van een gewenste medicamenteuze therapie. Dit artikel gaat in op een aantal begrippen die van belang zijn bij TDM. De betekenis van een therapeutisch venster wordt besproken, evenals de noodzaak om van de analysemethodieken juiste standaarddeviaties te bepalen en hiervan een algoritme op te stellen. De theorie van de adaptieve controle gebaseerd op de Bayesian fitting en het belang van de Fisher Informatie Index heeft consequenties voor het optimale bloedafname regime.

Summary

The purpose of Therapeutic Drug Monitoring is to individualize a standard drug regimen. In this article several aspects concerning TDM are discussed. What is the meaning of a therapeutic window? It is necessary to formulate an algorithm for the standard deviation of each assay. The role of Bayesian fitting and the Fisher Information Index in adaptive control are discussed.

Trefwoorden

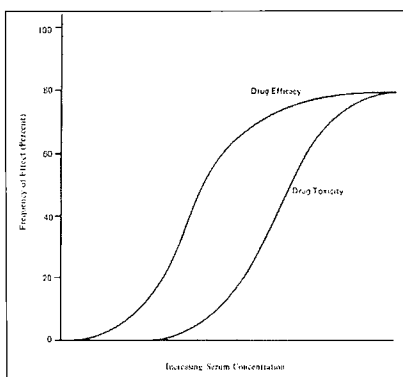
- therapeutic drug monitoring
- farmacokinetiek
- adaptive control

De vertaling van bovengenoemde Engelse titel (TDM) zou kunnen luiden: het volgen van een geneesmiddel in het kader van een ingestelde therapie. De nadruk ligt hierbij op het geneesmiddel. De ingestelde farmacotherapie maakt deel uit van het gestelde medische doel: de genezing van de patiënt, of de palliatie van de (ongeneeslijke) aandoening. Een

aantal aspecten van de gang van een geneesmiddel na toediening aan de patiënt en het belang van een juiste concentratiemeting worden hierna besproken.

Therapeutisch venster

Onder therapeutisch venster verstaan we het traject van plasmaspiegels waarbinnen effect verwacht mag worden en waarboven het effect niet meer toeneemt, zonder toxische verschijnselen. Dat dit niet zonder meer waar is kan geïllustreerd worden met behulp van figuur 1. Hierin zien we het verwachte effect of percentage respons uitgezet tegen de serumconcentratie. Als het therapeutisch venster van 4 tot 12 loopt dan zien we dat bij 4 de respons ruim 60% is, zonder noemenswaardige bijwerkingen (95%), maar bestaat er een aanzienlijke mate van bijwerkingen (+/- 50%). Voor iedere patiënt zijn deze twee curves individueel bepaald en is dus ook het 'venster' individueel bepaald. De consequentie hiervan is dat voor elke patiënt naar een optimale verhouding tussen het gewenste effect en de te accepteren mate van bij-



Figuur 1. De dosis of plasmaconcentratie curve voor effectiviteit en toxiciteit kunnen elkaar overlappen. Bij een bepaalde plasmaspiegel hoort niet alleen een zeker effect, maar ook een zekere mate van toxiciteit. Geen toxiciteit zou kunnen leiden tot een te lage effectiviteit.

werkingen gezocht moet worden. Het is dus beter te spreken over aanvaardbaar risico, dan star de grenzen van een statistisch vastgesteld venster aan te houden. De klinische waarnemingen betreffende de werking en de bijwerkingen per patiënt, vastgelegd met een serumconcentratie, dienen het uitgangspunt te zijn.

Rationale voor TDM en bloedspiegelbepaling

Het bepalen van plasmaspiegels kan zinvol zijn om diverse redenen. Enkele hiervan zijn:

- controle van een ingestelde therapie (compliance): de patiënt neemt het middel in, maar er is geen effect waarneembaar. Is er voldoende absorptie, wijkt het verdeelvolumen af van het populatiegemiddelde of is de excretie anders dan normaal? Of neemt de patiënt het middel geheel niet in?
- in de toxicologie: heeft de patiënt het middel ingenomen? Zo ja, is de plasmaspiegel kwantificeerbaar, met het oog op de in te stellen therapie
- bij een bekende relatie spiegel-effect: waar op de dosis-responscurve bevindt deze patiënt zich? Het is dan van belang de therapie te kunnen individualiseren. (adaptive control)

Complicance

Het kan van belang zijn bij het beoordelen van de effectiviteit van een therapie te weten of het geneesmiddel in voldoende mate is geabsorbeerd. Het bepalen van de plasmaspiegel is daarvoor een hulpmiddel. Speciaal wanneer er geen duidelijke relatie tussen dosis of plasmaconcentratie en het gewenste effect is kan de bepaling van een enkele plasmaspiegel van nut zijn bij het bepalen van de te volgen therapeutische strategie. Dit komen

we onder andere tegen bij de volgende groepen geneesmiddelen:

- antidepressiva
- antipsychotica
- antibiotica
- digoxine

TDM bij digoxine lijkt overbodig. De plasmaspiegel zelf heeft geen enkele voorspellende waarde voor het succes van de therapie, maar kan in combinatie met een goed farmacokinetisch-farmacodynamisch model en adequate klinische waarnemingen wel ondersteuning geven bij het op te stellen doseerregime. De laatste tijd verschijnen er artikelen waarin gesteld wordt dat een plasmaspiegel tussen de 0,5 en 0,8 µg/L optimaal zou zijn bij de behandeling van hartfalen.

Toxicologie

In de toxicologie is de belangrijkste vraagstelling: is het (genees)middel ingenomen of niet? Deze vraag volgt op aanwijzingen van derden (familie, arts e.d.) dat een bepaald middel ingenomen zou zijn. Een algemene of doelgerichte screening leidt dan, in combinatie met een goede anamnese, meestal wel tot de identificatie van het bewuste agens. Is bekend om welke stof het gaat, dan is voor het instellen van een behandeling een kwantificering nodig. Resultaten zoals "minder dan 2 mg/L" zijn niet acceptabel, zoals hierboven ook al is aangegeven. De uitslag zal een getal moeten bevatten, al dan niet voorzien van een bijbehorende standaard deviatie. Is de spiegel bijvoorbeeld 0.5 mg/L en de SD 1.0 mg/L, dan weten we dat we praten over een kans dat het geneesmiddel aanwezig is. De werkelijke spiegel kan dan liggen tussen 0 mg/L en 3.5 mg/L. Als er echte intoxicaties in het spel zijn, is het zaak de gevonden (hoge) spiegels enkele malen te bepalen ten behoeve van het vaststellen van de bijbehorende SD. Het vaststellen van plasmaspiegels zal altijd de ingestelde therapie moeten ondersteunen.

Adaptive Control

Het proces van Adaptive Control kan

beschreven worden als een continu proces, waarin van de patiënt verkregen informatie gebruikt wordt voor het bijstellen van een ingestelde therapie. De cyclus start met het verzamelen van een aantal individuele patiëntgegevens. Hieruit wordt een populatie data set samengesteld. Populatie parameter bepaling zorgt voor populatie farmacokinetische parameters. De eerste instelling voor de nieuwe patiënt gebeurt op basis van deze populatiegegevens (die overigens ook uit de literatuur gehaald kunnen worden). Met behulp van de Bayesian berekeningsmethode worden de uitgangspopulatie parameters en de (inmiddels) verkregen patiëntgegevens (bijvoorbeeld plasmaspiegels) omgezet in individuele parameters. Deze parameters vormen de grondslag voor een geïndividualiseerd doseerregime.

Het theorema van Bayes vormt de basis voor deze berekening, gegeven in de formule hieronder.

Deze functie wordt met behulp van bepaalde rekentechnieken geminimaliseerd en levert uiteindelijk de meest waarschijnlijke individuele parameters op. Invoeren van meer gegevens leidt weer tot meer precisie en betrouwbare parameters. In de noemer van de tweede term van de bayesiaanse object functie staat de variantie van de gevonden, dan wel de berekende plasmaspiegel. Het kwadraat van de standaarddeviatie blijkt dus een bepalende

factor te zijn voor de uitkomst van de berekening.

Het belang van de standaard deviatie van de bepaling

De volgende stellingen zullen dan ook worden toegelicht:

- één enkele Standaard Deviatie (SD) of Variatie Coëfficiënt (CV) voor een bepaalde geneesmiddel bepalingsmethode geeft niet de juiste spreiding voor de gehele concentratie range.
- het gebruik van plasmaconcentraties voor het bepalen van farmacokinetische parameters en het gebruik van de Bayesian methode voor het ontwerpen van een geneesmiddel doseeradvies, zonder de standaard deviatie van die concentratie te gebruiken leidt tot minder betrouwbare adviezen.

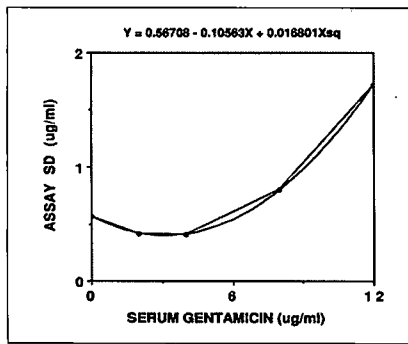
Deze stellingen geven aan dat er eisen gesteld worden aan de bepaling van de parameters en de concentratie van het geneesmiddel, aan de specificiteit en de reproduceerbaarheid.

De standaarddeviatie van de bepaling is een tot op heden onderschatte parameter met betrekking tot de informatiewaarde van de plasmaspiegel en de op grond hiervan berekende farmacokinetische parameters. De spreiding van de parameters en de concentraties heeft diverse oorzaken. Zo is er de biologische variatie, de variabiliteit van de metingen en de nauwkeurigheid van de bepaling zelf.

BAYESIAN FITTING PROCEDURE
objective function

$$\text{SUM of all } \frac{(P_{\text{pop}} - P_{\text{mod}})^2}{SD^2_{P_{\text{pop}}}} + \text{SUM of all } \frac{(C_{\text{pop}} - C_{\text{mod}})^2}{SD^2_{C_{\text{obs}}}}$$

P_{pop} = de populatie parameter
 P_{mod} = de parameters berekend uit het model
 C_{pop} = de verwachte concentratie op basis van het populatiemodel
 C_{mod} = de gevonden concentratie
 $SD^2_{P_{\text{pop}}}$ = de variantie van de populatie parameter
 $SD^2_{C_{\text{obs}}}$ = de variantie van de gevonden concentratie



Figuur 2. Deze curve geeft de verandering van de standaarddeviatie weer bij oplopende plasmaconcentratie van gentamicine, gemeten met behulp van EMIT. De gefitte polynoom voldoet aan de vergelijking $y = 0.56708 - 0.10563 X + 0.016801 X^2$.

In figuur 2 is het verloop van een standaarddeviatie tegen de bijbehorende plasmaconcentratie weergegeven. Aangezien de curve in het geval van een immuno-assay geen rechte is mag er niet met één standaarddeviatie gewerkt worden, maar moet voor elke concentratie de SD uit de bijbehorende polynoom berekend worden.

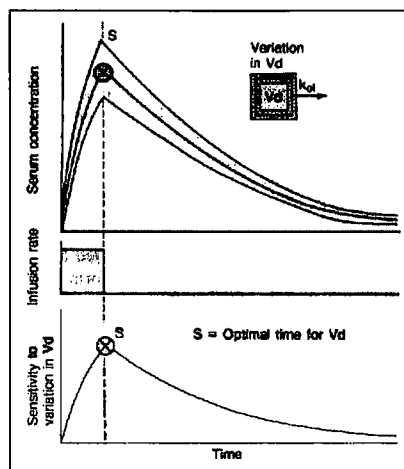
Elk laboratorium behoort van zijn bepalingen deze polynoom te bepalen als onderdeel van de validatie van de bepaling. Dit kan op eenvoudige wijze door gebruik te maken van de eigen uitslagen van de KKG-test-programma's. Het is zaak van (te) hoge spiegels direct een SD te bepalen (voer de bepaling in drie- of viervoud uit) en deze waarde aan de (eigen) polynoom toe te voegen.

Is er eenmaal een uitslag geproduceerd, dan kan niet volstaan worden met een beleid dat aangeeft: spiegel onder het therapeutisch venster, dosering omhoog of spiegel boven de grens, dus dosering omlaag. Er zal een relatie gelegd moeten worden met het klinisch gedrag van de patiënt. Is er een adequate respons bij een (te) lage spiegel? Het doseerregime is dan kennelijk adequaat en kan gehandhaafd blijven. Is er nog geen effect bij een te hoge spiegel? Verhoog de dosering tot een aanvaardbaar niveau van de

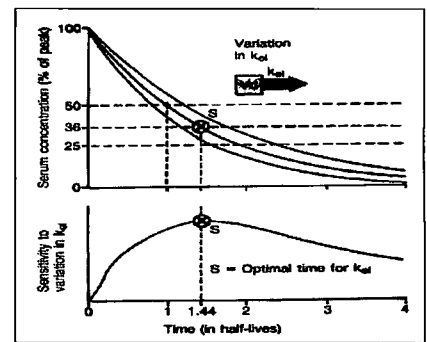
bijwerkingen. Het devies hierbij is: behandel de patiënt, niet de getallen.

De uitslag voor de arts, zoals we die vaak geven, $< x$ mg/L is niet acceptabel als het gaat om therapie-begeleiding. In het ziekenhuis weten we zeker dat de patiënt het geneesmiddel gehad heeft. Op grond van de monoexponentiële uitscheiding weten we ook dat de patiënt theoretisch nooit van het laatste molecuul afkomt. Er kan dus altijd een getal geproduceerd worden. Technische beperkingen zijn er de oorzaak van dat beneden een zekere grens de betrouwbaarheid van het exacte getal laag wordt: het aangeven van de bijbehorende standaarddeviatie is dan noodzaak. Bestaande software, in gebruik bij TDM, houdt hier rekening mee bij het toekennen van het gewicht aan deze uitslag. Dit geldt overigens ook voor waarden in het 'normale' gebied. Het is (nood)zaak de spreiding te kennen van elk getal dat we afleveren. Het vermelden van één variatie-coëfficiënt voor de gehele range van de ijklijn is onvoldoende. Zeker bij enzymatische bepalingen, waar de relatie tussen plasmaspiegel en standaarddeviatie niet lineair is.

Optimal Sampling Times



Figuur 3. Optimale begeleiding van plasmaspiegels. Een verandering in het distributievolume veroorzaakt de grootste verandering in de plasmaspiegel als de afgenomen spiegel het hoogst is (de werkelijke topspiegel).



Figuur 4. Optimale begeleiding van plasmaspiegels. Een verandering in de eliminatiesnelheidsconstante (K_{el}) veroorzaakt de grootste verandering in de plasmaspiegel 1.44 halfwaardetijden na het beëindigen van de i.v.-infusie, indien de spiegel afgenomen is in hetzelfde dosis-interval als de topspiegel.

Hoe sneller informatie verkregen kan worden over plasmaspiegels bij een patiënt hoe eerder er gecorrigeerd kan worden. Om het verdelingsvolume te berekenen kan de topspiegel van de eerste gift dienen. Voor de uitscheidingsnelheidsconstante is de meeste informatie te halen uit een spiegel na de derde gift en wel 1.44 x de halfwaardetijd na start van de derde gift. Aan deze uitspraken ligt het gebruik van de Fisher Informatie Index (FII) ten grondslag.

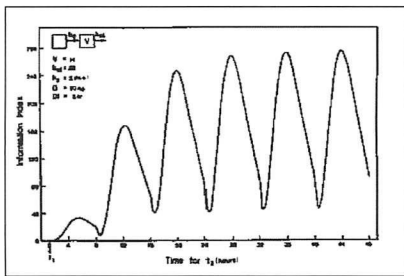
Deze index wordt gegeven door de volgende formules:

FISHER INFORMATION INDEX

$$\text{SUM of all } \frac{P_i}{SD^2 P_i}$$

$$\text{SUM of all } \frac{C_i}{SD^2 C_i}$$

Deze index wordt gevormd door de som van alle parameters gedeeld door hun varianties of de concentraties en hun bijbehorende varianties. Ook hier blijkt weer het belang van de standaarddeviatie van de plasmaspiegel of de farmacokinetische parameter: hoe groter de SD, hoe kleiner de informatiewaarde. Uit figuur 3 blijkt dat de meeste



Figuur 5. Illustratie van de waarde van het wachten tot de tweede spiegel afgenomen moet worden. Intramusculaire therapie van gentamicine i.m. 3 maal daags in een gesimuleerde patiënt met een creatinine klaring van 100 ml/min. Op de verticale as: de index van de hoeveelheid informatie uit een spiegel, die op dat moment afgenomen is. Horizontaal de tijd. Elk dosisinterval heeft een optimaal moment om de spiegel af te nemen. De informatie die elk monster bevat neemt toe bij elk volgend doseerinterval, totdat de steady state is bereikt. (na ongeveer het vierde dosisinterval).

informatie over het verdelingsvolume verkregen kan worden aan het einde van de intraveneuze infusie. Naarmate we verder van de top af zitten wordt de betrouwbaarheid van deze parameter geringer. Zo is uit figuur 4 af te lezen dat dit punt voor de uitscheidingsnelheidsconstante ligt op het tijdstip 1,44 maal de halfwaardetijd na start van de toediening.

Voor de TDM van aminoglycosiden heeft dit als consequentie, dat de afname van top-dal spiegels niet de meest optimale strategie is. De topspiegel kan wel blijven, maar het afnametijdstip van de tweede spiegel zal verschoven moeten worden naar een tijdstip, enkele uren voor de nieuwe gift. Naar de praktijk vertaald betekent dit dat de tweede spiegel in bijvoorbeeld de 8-uurs ochtendronde van het laboratorium geprikt kan worden, indien het toedientijdstip tussen tien en twee uur 's ochtends of 's avonds gekozen wordt (2-3 uur voor de volgende gift). De keuze na welke gift een spiegel geprikt moet worden kan gemaakt worden met behulp van figuur 5.

Hierin is voor een drie maal daags 80 mg gentamicine regime aangegeven hoe de FII verloopt voor de eliminatieconstante. Na elke 8 uur is de FII minimaal (dalspiegels). Halverwege het doseerinterval is de FII maximaal ($1,44 \times T_{1/2}$). Tevens is te zien dat de informatie verkregen uit een plasmaspiegel van de eerste gift vele malen lager is dan uit de derde of vierde gift. Met andere woorden: het meest ideale afnametijdstip van de tweede spiegel is na de derde of vierde gift. Een later afgenomen spiegel levert niet meer informatie op. Dit betekent niet dat er ook tot de derde of vierde gift gewacht moet

worden. De eerste hoofdwet van de TDM luidt namelijk: hoe sneller de informatie verkregen kan worden hoe eerder een onjuiste koers gecorrigeerd kan worden.

De figuren 2 t/m 5 zijn welwillend ter beschikking gesteld door R.W.Jelliffe, USC, Los Angeles

Aanbevolen literatuur

Jelliffe R.W., Schumitzky A., Guilder M. van Nonpharmacokinetic Clinical Factors Affecting Aminoglycoside Therapeutic Precision. A simulation study. *Drug Invest* 4 (1); 1992; 20-29

Jelliffe R.W., Iglesias T., Hurst A.K., Foo K.A., Rodriguez J. Individualising gentamicin dosage regimens. A comparative review of selected models, data fitting methods and monitoring strategies. *Clin. Pharmacokin.* 21(6); 1991; 461-478

Jelliffe R.W. Explicit Determination of laboratory Assay Error Pattern - A useful aid in Therapeutic Drug Monitoring. *Drug Monitoring and Toxicology* 1989 (10), DM 89-4; pg 1-5

Jelliffe R.W., Schumitzky A. Modelling, adaptive control and optimal drug therapy. *Medical Progress Through Technology* 16; 1990; 95-110 (Kluwer Academic Publishers, The Netherlands)

Lenert L.A., Markowitz D.R., Blaske T.F.

Primum non nocere? Valuing the risk of drug toxicity in therapeutic decision making. *Clin. Pharmacol & Therapeut.* 53; 1993; 285-291

Thomson A.H., Whiting B. Bayesian Parameter Estimation and Population Pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinetics* 22(6); 1992; 447-46