

DMW

Kann die Bestimmung von Medikamentenspiegeln die Therapie verbessern?

Die Bestimmung von Medikamentenspiegeln ist ein noch relativ junges Teilgebiet in der Behandlung kranker Menschen. Sie unterscheidet sich von üblichen klinisch-chemischen Untersuchungen dadurch, daß sie sich nicht mit der Messung und Beurteilung von krankheitsanzeigenden Merkmalen, sondern von krankheitsausgleichenden und krankheitsregulierenden Größen – als solche kann man die Spiegel von Medikamenten bezeichnen – befaßt. Sie ist somit auch nicht notwendigerweise eine alleinige Domäne des klinischen Chemikers, sondern ein Paradebeispiel dafür, daß eine dem aktuellen wissenschaftlichen Stand angepaßte Krankenbehandlung die Zusammenarbeit von behandelndem Arzt, Pharmakologen und klinischem Chemiker verlangt.

Das Messen von Arzneimitteln im Serum, im Urin oder in anderen Körperflüssigkeiten, gelegentlich auch in Geweben, wird mit zunehmendem Eifer seit etwas mehr als 10 Jahren betrieben. Das Spektrum der Methoden zur Bestimmung von Pharmaka konnte durch die enorme technische Weiterentwicklung analytischer Verfahren schnell erweitert werden, und so werden in diesem Bereich heute nahezu alle modernen Techniken angewandt. Hierzu zählen im wesentlichen alle immunologischen Verfahren wie EMIT, RIA, nephelometrische Tests und Chemilumineszenztests, chromatographische Verfahren wie Gaschromatographie-Massenspektroskopie, Hochdruckflüssigkeitschromatographie und Dünnschichtchromatographie wie auch die Fluorometrie, neuerdings die Isotachophorese und Bioassays.

Die Liste häufig gemessener Medikamente läßt sich bereits in größere Gruppen untergliedern. Hier wären zu nennen Antiarrhythmika, Antikonvulsiva, Antibiotika, Bronchospasmolytika, Digitalispräparate, Psychopharmaka, Betäubungsmittel, deren Messung häufig nur als Screening-Untersuchung betrieben wird, und schließlich toxikologische Untersuchungen in einer großen Vielzahl.

Arzneimittel sorgfältig einzusetzen, ist eine der ältesten Forderungen an den Arzt. Sie beruht auf dem allgemeingültigen Prinzip, daß eine ärztliche Handlung nur dann zu geschehen habe, wenn zu erwarten ist, daß das Resul-

tat von größerem Nutzen als Schaden für den Patienten ist, und sie berücksichtigt die alte Erkenntnis der Pharmakologie, daß es kaum Substanzen gibt, die ungeachtet der Menge, mit der sie eingenommen werden, ausschließlich von Nutzen sind und stets ohne unerwünschte Wirkungen bleiben.

Über Hunderte von Jahren wurde die optimale Dosis eines Medikamentes pragmatisch durch die Einnahme einer Anzahl von Substanzen, in einer bestimmten Menge abgepackt, und den daraus resultierenden Erfolg festgelegt. Wenn sich im Einzelfall ein Erfolg nicht einstellte oder die Einnahme einer Substanz wegen Auftretens starker unerwünschter Wirkungen zur Belästigung des Patienten führte, wechselte man das Medikament, und wenn auch das zweite Medikament nicht zum Erfolg führte, kam es zu einem erneuten Wechsel so lange, bis der gewünschte Erfolg endlich sichtbar war oder Patient und Arzt aufgaben.

Die Pharmakologie hat uns an vielen Beispielen bewiesen, daß der menschliche Organismus, so ähnlich ein Körper dem anderen auch sein mag, in höchstem Maße individuell reguliert wird. Das gilt nicht nur für psychische Reaktionen, sondern auch für die biochemischen Regulationen, und gerade auch für jene, auf die der Körper natürlicherweise nicht eingestellt ist, die von ihm Ungebahntes abverlangen, nämlich die Aufnahme, die Ausscheidung und (oder) die Verstoffwechslung von Substanzen, mit denen er normalerweise nicht in Berührung kommt, also von Medikamenten.

Selbst wenn man davon ausgehen könnte, daß eine bestimmte Konzentration einer chemischen Substanz im Blut oder in einem Zielorgan bei allen Menschen eine identische pharmakologische Wirkung auslöst, was durchaus nicht immer der Fall ist, muß man sich dessen bewußt sein, daß es eine Vielzahl schwer abschätzbarer Faktoren auf dem Weg zwischen der Verschreibung eines Medikamentes und der endgültigen Plasma- oder Organkonzentration gibt, die eine bedeutende Rolle spielen, beispielsweise die Zuverlässigkeit der Substanzeinnahme, interindividuelle Unterschiede in der Pharmakologie einer Substanz, die oft nicht-lineare Pharmakokinetik einer Substanz, die sich zusätzlich durch häufige Anwendung verändern kann, sowie Erkrankungen, die Absorption, Proteinbindung und Elimination einer Substanz

beeinflussen. Es würde zu weit führen, diesen wichtigen Aspekt hier zu vertiefen, wenngleich er deutlicher als vieles andere die Notwendigkeit der Diskussion um den Sinn der therapeutischen Medikamentenmessung aufzeigt.

Man sollte sich bei solchen Überlegungen klar darüber sein, daß selbst ein so häufig angewandtes Medikament wie etwa das Theophyllin in nahezu der Hälfte aller Fälle falsch, nämlich entweder unterdosiert, also für den Patienten ohne Effekt, oder bis in den toxischen Bereich überdosiert und dann für den Patienten lebensbedrohlich, verabreicht wird. Die ärztliche Kunst in der Chemotherapie liegt im sorgfältigen Abwägen zwischen Verbesserung der Heilungschancen durch ein Medikament und dem zu erwartenden Risiko für den Patienten. Jede Arzneimitteltherapie hat daher, um ein Bild von R. Groß zu verwenden, einen Januskopf: Das eine Gesicht blickt auf die unerwünschten, das andere auf die erwünschten Wirkungen. Wenn der Arzt seine Therapie mit einiger Sicherheit praktizieren will, wird er nicht umhinkönnen, sich auf der Grundlage experimenteller, klinischer und pharmakologischer Untersuchungen dem sogenannten chemotherapeutischen Index zu nähern. Dieser Quotient ist im Idealfalle klein gegen Null, wobei im Zähler die minimal wirksame und im Nenner die maximal tolerable Dosis steht. Je mehr der Quotient gegen Eins strebt, desto geringer ist der therapeutische Spielraum. Ein solcher Wert kann als Leitschiene einer sorgfältigen Medikamententherapie dienen, wenngleich das Meßergebnis den behandelnden Arzt nicht von der Pflicht entbindet, seinen Patienten auf dem Weg zur angestrebten Genesung zu beobachten und mit Sensitivität alle möglichen Hinweise auf Unerwartetes aufzunehmen.

Es steht also heute nicht mehr zur Diskussion, ob in bestimmten Bereichen der Chemotherapie das Messen von Medikamentenspiegeln notwendig, wünschenswert und für manche Patienten segensreich sein kann. Die Frage ist vielmehr, wann und unter welchen Voraussetzungen dies geschehen sollte. Sinnvoll kann die Spiegelmessung eines Medikamentes sein bei bekannt geringer therapeutischer Breite, also bei einem therapeutischen Index, der sich 1 nähert, ferner bei Ausbleiben der erwarteten Wirkung oder bei Auftreten unerwarteter Wirkungen, mitunter auch bei einer Dauertherapie, da man gerade hier die minimal wirksame Dosis fordern muß.

Die Indikation zur therapeutischen Medikamentenmessung muß aus vielerlei Gründen noch überaus sorgfältig bedacht werden, weil sonst die Gefahr besteht, daß es durch Manipulation verschiedener Interessengruppen und durch unkritische Anwendung zu einem Verlust wertvollen ärztlichen Terrains kommt, bevor es ausreichend gepflegt werden konnte, um der Medizin und dem einzelnen Patienten zu nutzen.

Auf dem Gebiet der Messung von Medikamentenspiegeln besteht noch eine enorme Diskrepanz zwischen der Forschung und der ausgewogenen Übersetzung ihrer wesentlichen Ergebnisse in die Routine. Eine solche

Übersetzung ist aber für die praktisch-ärztliche Tätigkeit von größter Bedeutung und kann nur gewährleistet werden, wenn diejenige Disziplin, die sich dieses Gebietes annehmen will, bereit ist, ihr Feld aufzubauen. Das setzt ein konstantes, produktives und durch viel persönlichen Einsatz getragenes Engagement voraus, ebenso wie die Verständigung zwischen behandelndem Arzt und jenem, der dazu verhelfen soll, den diagnostischen und therapeutischen Weg sicherer zu gestalten.

Eine schnelle und generelle Verbreitung der Medikamentenmessung würde gefährliches Wunschdenken nähren. Selbst eine weitere Vertiefung der Kenntnis biologisch-kinetischer Profile von Substanzen, die aufgrund immer besserer mathematischer und analytischer Methoden zu erhoffen ist, erfordert die Antwort aus dem individuellen Krankheitsverlauf. Sie zu ermitteln, gehört noch eindeutig zur Phase der Forschung auf dem Gebiet der Medikamentenbestimmung und dient erst der Vorbereitung ihres Einsatzes in der praktischen Medizin. Es wäre fatal, den zweiten Schritt vor dem ersten zu tun. Das ist nicht ohne Bedeutung im Hinblick auf die klinische Rolle dieser neuen Disziplin und mehr noch im Hinblick auf ihre Rolle in der ärztlichen Praxis. Es ist interessant, daß es auch für so naturwissenschaftliche Bereiche wie die Medikamentenmessung keine goldene Regel für die Übersetzung in die ärztliche Handlung gibt. Der bekannte und engagierte Wissenschaftler und Arzt Ingelfinger, bis zu seinem Tode vor wenigen Jahren Herausgeber des *New England Journal of Medicine*, konstatierte nach Analyse von 27 Publikationen zum Problem der Messung von Digitoxin: »It is impossible to determine whether knowledge of the serum digitalis concentration allowed the toxic and non-toxic subjects under investigation to be distinguished more accurately than could have been done on clinical grounds alone.« Gerade die Digitoxinmessung aber gilt vielerorts als ein Paradebeispiel einer sinnvollen Medikamentenbestimmung.

Die therapeutische Medikamentenbestimmung ist noch ein junges Gebiet mit einer überaus vielschichtigen Palette interessanter Aufgaben, deren Bearbeitung jedmögliche Förderung verdient. Diese Forschung hat sich zu einem großen Teil an der Klinik zu orientieren, und ihre Ergebnisse müssen den Arzt erst weiterbilden, bevor sie Verbreitung finden können. Ein zwar möglicher, aber gefährlicher Weg wäre, daß der Arzt durch den hyperaktiven Analytiker oder durch euphorische Literatur auf ein neues Ziel hin orientiert wird, das nicht geeignet sein kann, die medizinischen Kenntnisse zu vermehren und damit die Hilfe für den Patienten zu verbessern. Im Gegenteil, das Beschreiten eines solchen Weges würde durch Übererwartung der Allgemeinheit schaden. Dergleichen ist aus der klinischen Chemie bereits bekannt, die phasenweise einen solchen Weg gegangen ist und sich dann mühselig durch Rückbesinnung auf die Pathophysiologie und Pathobiochemie, die hinter der Messung eines jeden Krankheitsmerkmals stehen müssen, den

richtigen Standort schaffen mußte. Ich will gern zugeben, daß das noch nicht überall gelungen ist.

Die Medikamentenmessung wird ebenso wie das Verfolgen klinisch-chemischer Merkmale erst dann ihren Platz gefunden haben, wenn sie methodisch so weit entwickelt ist, daß der Arzt dem Meßwert gegenüber verpflichtet ist und die Bewertung des Meßwertes der ärztlichen Logik und Strategie folgen kann.

Die Forderung nach Zuverlässigkeit des Analyseergebnisses muß so hoch wie möglich angesetzt werden. Die Erfüllung dieser Forderung setzt ein hohes Maß an Organisationstalent, Einfallsreichtum, methodischer Sorgfalt und uneingeschränkte Bereitschaft zur internen wie externen Qualitätssicherung voraus. Das sind ohne Frage Bereiche, in denen die klinische Chemie auf lange Erfahrung und beachtliche Erfolge verweisen und Rat geben kann.

Da die ärztliche Entscheidung in immer stärkerem Maße einem konsiliarischen und dialogischen Ablauf folgen wird, in den natürlich auch die naturwissenschaftliche Medizin einbezogen ist, sollte auch für die Medikamentenbestimmung, ebenso wie bereits für die Laboratoriumsmedizin geschehen, eine Strategie gefordert werden, die der ärztlichen Logik folgt. Das setzt eine Reihe von A-priori-Gegebenheiten und Informationen voraus, die für bestimmte Bereiche bereits vorhanden sein mögen, für andere noch zu erstellen wären. Sie lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Es muß ein geeigneter Test zur Messung des Medikamentes zur Verfügung stehen.
2. Die präinstrumentelle wie auch die instrumentelle Fehlerrate des Tests müssen bekannt sein.
3. Die Intraindividualfaktoren des Patienten, zum Beispiel genetisch fixierte Determinanten, zeitabhängige Variablen, regionale Durchblutung und zusätzliche Gabe anderer Pharmaka, sollten bekannt sein.
4. Es sollte eine möglichst genaue Kenntnis über den chemotherapeutischen Index bestehen.
5. Es muß eine logische Beziehung zwischen der gewählten Untersuchung und der ärztlichen Fragestellung erkennbar sein.
6. Es muß eine geeignete, allgemein anerkannte und gesicherte klinische Bewertung des Meßwertes vorliegen.

Nur unter Beachtung dieser Regeln können Analyseergebnisse Informationen zur Feststellung eines Erwartungswertes liefern. Ihre Bewertungen können dann zusammen mit dem klinischen Bild und bei fundierter Kenntnis der pharmakokinetischen und pharmakologischen Zusammenhänge zwischen Krankheit und Wir-

kungsmechanismus des Medikamentes entweder zu einer bestmöglichen Therapie oder zu einer neuen Formulierung des therapeutischen Vorgehens führen.

Nur wenn Untersuchungen dieser Art im geeigneten Fall und gezielt gewählt werden, ist zu erwarten, daß auch die erhobenen Befunde zu einer sicheren und (oder) weniger belastenden Therapie führen können. Eine unkontrollierte, in Wahrheit keiner ärztlichen Strategie folgende Analytik auf diesem Sektor würde, das kann man vorhersagen, nicht nur eine viel geringere Aussage als die gezielte Messung erlauben, sondern auch zu einer unangemessenen Anzahl von schwer interpretierbaren Folgetests führen. Das ist für die klinisch-chemische Analytik bewiesen und würde mit Wahrscheinlichkeit auch bei der Medikamentenbestimmung eintreten. Die die Allgemeinheit belastenden Kosten einer indiskriminierten und unkritischen Anforderung ergeben sich nicht so sehr aus den Analysen selbst als vielmehr aus den ärztlichen Handlungen, die vor und hinter einer nicht sorgfältig indizierten und durchgeführten Analyse liegen. Bei allem Respekt vor der naturwissenschaftlichen Genauigkeit, mit der die Medikamentenbestimmung bei richtiger Organisation dienen kann, bleibt es notwendig zu erkennen, daß das erhaltene Meßergebnis nicht nur richtig, sondern auch geeignet sein muß, dem Arzt zu einer korrekten Therapie des kranken Menschen zu verhelfen, das heißt, der Erfolg der Therapie und die Sicherheit im Verlauf der Therapie müssen durch die Messung erhöht werden.

Der Umfang und die Grenzen der therapeutischen Medikamentenmessung werden in hohem Maße von der Leistungsfähigkeit allgemein-ärztlichen Handelns abhängen.

In einem Aphorismus des Hippokrates heißt es, daß alle Erfahrungen, auch Wissen in der Medizin, zweideutig und daher im Einzelfalle die Entscheidung schwierig ist. Eine scheinbar leichte Entscheidung in der Medizin muß also suspekt sein, sie ist meist voreilig und oft falsch. Das gilt sowohl bei der Überlegung zur Standortfindung der therapeutischen Medikamentenbestimmung als auch bei der Bemessung des Umfangs ihrer Anwendung im Rahmen einer ärztlichen Handlung.

Prof. Dr. D. Seidel
Abteilung Klinische Chemie der Universitätskliniken
3400 Göttingen, Robert-Koch-Str. 40