

Zusammenfassung zur Dissertationsschrift

Beurteilung der Therapietreue in der antihypertensiven Therapie basierend auf Therapeutischem Drug Monitoring (TDM)

Sabrina Ritscher

Institut für Rechtsmedizin, Forensische Toxikologie, Universitätsklinikum, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main

Hypertonie ist in der westlichen Welt die Haupttodesursache, obwohl sie im Hinblick auf die pharmakologischen Therapieoptionen gut behandelbar ist. Hauptursächlich ist hierfür eine, vor allem durch eine Non-Adhärenz (u. a. bedingt durch den asymptomatischen Charakter) und in selteneren Fällen eine aufgrund einer therapieresistenten Hypertonie (TRH) verursachte, unzureichende Blutdruckkontrolle. Eine Möglichkeit zur Überprüfung der Therapietreue in der antihypertensiven Therapie ist der qualitative Nachweis der Arzneistoffe im Blut oder Urin. Unklar ist, inwiefern die Substanzen in einer biologischen Probe innerhalb des Dosierungsintervalls oder darüber hinaus nachweisbar sind und ob es zu einer Falschbeurteilung kommen kann.

Daher wurde eine quantitative chromatographisch-tandem-massenspektrometrische Methode für das Therapeutische Drug Monitoring von blutdrucksenkenden Arzneistoffen entwickelt und analytisch vollständig validiert.

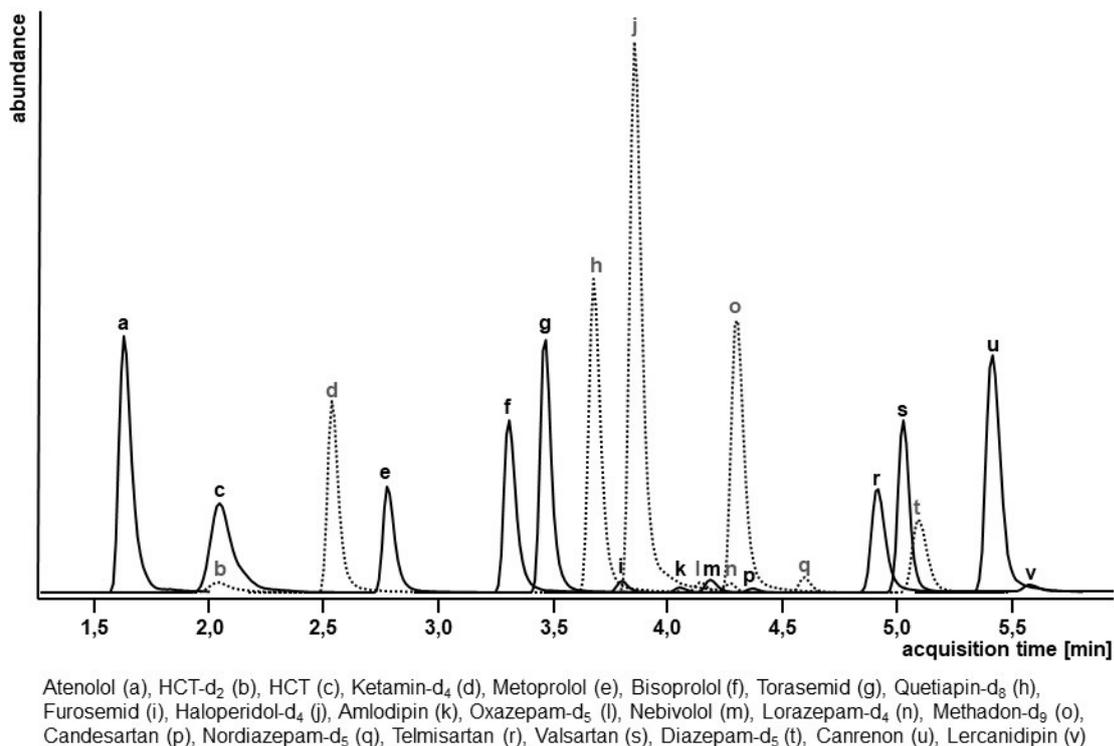


Abb. 1. Chromatogramm der extrahierten Ionen von allen quantifizierten Analyten (—) und den verwendeten internen Standards (---) der TDM-Methodik.

Bei 38 Patienten mit überwachter Medikamenteneinnahme wurde die Aussagekraft der Methode hinsichtlich der Bestätigung einer Adhärenz zunächst mittels zweier Wirkstoffkonzentrationen

im Serum (Tal- und Spitzenspiegel) überprüft. Zur Bewertung der Konzentrationen wurden zwei Konzepte evaluiert. Einerseits wurde die untere Grenze des therapeutischen Referenzbereiches (TRR, Literaturdaten) und andererseits die mittels Rechenmodell (Daten pharmakokinetischer Studien) individuell ermittelte, dosisbezogene Arzneimittelkonzentration (DRC) evaluiert. In einem zweiten Studienansatz wurde diese neue quantitative Methode an einem Kollektiv von 36 ambulanten Patienten (ohne überwachte Medikamenteneinnahme) angewendet und zur Überprüfung der Aussagekraft mit Ergebnissen des etablierten Urinscreenings verglichen.

Die gemessenen Wirkstoffkonzentrationen von Atenolol (64 bis 564 ng/ml), Bisoprolol (2,5 bis 53 ng/ml), Metoprolol (5,8 bis 110 ng/ml), Nebivolol (0,32 bis 3,4 ng/ml), Hydrochlorothiazid (15 bis 606 ng/ml), Furosemid (22 ng/ml), Torasemid (17 bis 1829 ng/ml), Canrenon (25 bis 221 ng/ml), Amlodipin (2,4 bis 35 ng/ml), Lercanidipin (0,24 bis 21 ng/ml), Candesartan (6,0 bis 268 ng/ml), Telmisartan (22 bis 375 ng/ml) und Valsartan (115 bis 7962 ng/ml) haben gezeigt, dass die quantitative Analyse von Antihypertensiva in Serumproben und deren Auswertung auf Basis der individuell berechneten unteren DRC in der Beurteilung einer Adhärenz vielversprechend ist.

Die Auswertung auf Basis der unteren Grenze des TRR signalisierte bei den stationären Patienten (überwachte Einnahme) innerhalb der Substanzklasse der Diuretika (ohne Torasemid) bei 16,7 %, der β -Blocker bei 29,4 %, der Calciumkanal-Blocker bei 14,8 % und der AT1-Antagonisten bei 25 % fälschlicherweise eine Non-Adhärenz.

Die rein qualitative Urinanalyse zeigte im Falle der β -Blocker Atenolol, Bisoprolol und des Diuretikums Hydrochlorothiazid aufgrund einer hohen Bioverfügbarkeit, einer langen Halbwertszeit oder einer überwiegend renalen Ausscheidung der Muttersubstanz ein Nachweisfenster über das Dosierungsintervall hinaus, was bedingt, dass einige Patienten fälschlicherweise als adhärenz gewertet wurden.

Ein anderes Problem zeigte sich bei einigen Patienten, die mit dem AT1-Antagonist Candesartan oder dem Calciumkanal-Blocker Lercanidipin behandelt wurden und die als non-adhärenz eingestuft wurden. Eine geringe Bioverfügbarkeit, eine hohe Metabolisierungsrate oder geringe renale Ausscheidung der unveränderten Arzneistoffe lies auf eine mangelhafte Nachweisbarkeit innerhalb des Dosierungsintervalls und damit auf eine eingeschränkte Beurteilbarkeit schließen.

Aus den Untersuchungen ergibt sich, dass es bei Anwendung qualitativer Nachweismethoden aufgrund besonderer Pharmakokinetiken einzelner antihypertensiver Wirkstoffe zur Fehleinschätzung der Adhärenz kommen kann. Die neu entwickelte Methodik in Form einer quantitativen Serumanalyse ist unter Verwendung patientenindividueller Bewertungskriterien bei dieser Fragestellung überlegen.

Publikationen

Ritscher S, Hoyer M, Wunder C, Obermüller N, Toennes SW. Evaluation of the dose-related concentration approach in therapeutic drug monitoring of diuretics and β -blockers - drug classes with low adherence in antihypertensive therapy. *Sci Rep.* 2019 Oct 30;9(1):15652. doi: 10.1038/s41598-019-52164-y

Ritscher S, Georges C, Wunder C, Wallemacq P, Persu A, Toennes SW. Assessment of adherence to diuretics and β -blockers by serum drug monitoring in comparison to urine analysis. *Blood Press.* 2020 Oct;29(5):291-298. doi: 10.1080/08037051.2020.1763775

Ritscher S, Hoyer M, Georges C, Wunder C, Wallemacq P, Persu A, Obermüller N, Toennes SW. Benefit of serum drug monitoring complementing urine analysis to assess adherence to antihypertensive drugs in first-line therapy. *PLoS One.* 2020 Aug 10;15(8):e0237383. doi: 10.1371/journal.pone.0237383