

2. PLASMASPIEGELÜBERWACHUNG VON ARZNEIMITTELN

2.1. GRÜNDE DER PLASMASPIEGELÜBERWACHUNG VON ARZNEIMITTELN

Die Gründe, die für ein Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) von Arzneistoffen sprechen, können wie folgt aufgelistet werden [66]: Als allgemeine Indikation werden eine große pharmakokinetische Variabilität (bei gleicher Dosis kommt es bei verschiedenen Patienten zu sehr unterschiedlichen Serumspiegeln) und eine kleine pharmakodynamische Variabilität (geringer Einfluss pharmakodynamischer Variablen auf den therapeutischen Effekt) genannt. Des weiteren sprechen bestimmte Indikationsgruppen von Arzneistoffen (Dosis nicht oder schlecht aus klinischem Bild oder medizinischen Parametern abzuleiten, geringe therapeutische Breite) für ein TDM. Dies trifft z.B. für trizyklische Antidepressiva zu, wo ein therapeutischer Effekt oft erst nach zwei bis drei Wochen zu beobachten ist und der Quotient aus oberer und unterer Konzentrationsgrenze des Arzneistoffes im therapeutischen Bereich oft < 3 ist [67]. Auch erfordern bestimmte Therapiesituationen, z.B. Nonresponder bei Normdosis und das Auftreten von konzentrationsabhängigen Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen, eine Serumspiegelüberwachung. Ein TDM von Arzneistoffen empfiehlt sich auch bei Risikopatienten, zu denen Frühgeborene, Neugeborene und Kinder; ältere Patienten (> 65 Jahre); Patienten mit Nieren-, Leber-, Herz- und Schilddrüsenfunktionsstörungen; Patienten mit Fett- und Magersucht sowie Schwangere zählen. Hier kommt aus den verschiedensten Gründen zu Abweichungen in der Metabolisierung und Ausscheidung der Arzneistoffe.

Das TDM kann das therapeutische Ansprechen verbessern, einer arzneimittelbedingten Morbidität vorbeugen und Kosten sparen. Das TDM wird in einigen Fachgebieten der Medizin genutzt, um die Dosierung von verschiedenen Arzneistoffen zu optimieren und toxische Arzneistoffreaktionen zu reduzieren. Aus diesem Grund wird das TDM als „Sicherheitsstandard“ auch in der Psychiatrie diskutiert [68].

2.2. METHODEN ZUR BESTIMMUNG UND ZUM NACHWEIS VON ARZNEIMITTELN IM BLUT

Bevor die eigentliche Bestimmung von Arzneistoffspiegeln in Serum- bzw. Plasmaproben erfolgen kann, müssen die Proben meist einer Probenaufarbeitung unterzogen werden. Häufig werden dafür die Flüssig-Flüssig-Extraktion (LLE) und die Festphasenextraktion (SPE) eingesetzt. Diese Verfahren erlauben die Herstellung angereicherter und sehr reiner Extrakte. Sie bewirken eine hohe Empfindlichkeit für die nachfolgende chromatographische Trennung und Bestimmung. Störungen durch endogene Substanzen werden weitgehend vermieden. Dafür werden meist die Gaschromatographie (GC) und die Hochdruckflüssigchromatographie (HPLC) eingesetzt, die mit den unterschiedlichsten Detektoren gekoppelt werden können [67, 69-92]. Nachteile sind ein hoher Zeit- und manueller Arbeitsaufwand und der Einsatz von zum Teil größeren Mengen an organischen Lösungsmitteln. Auch die Automatisierung der beiden Verfahren ist oft noch recht unbefriedigend, da sie sich nur bei hohem Probenaufkommen rentiert. Die vorgenommenen Aussagen über LLE und SPE treffen ebenso für die Supercritical Fluid Extraction (SFE) zu.

Weitere, noch wenig untersuchte Verfahren der Probenaufarbeitung sind die Dialyse, Elektrodialyse und Ultrafiltration [93-98]. Diese Membrantechniken sind gut automatisierbar.

Um die Probenaufarbeitung weniger aufwendig zu gestalten, wurden in den letzten Jahren verschiedene Methoden zur Arzneimittelanalytik in Plasmaproben entwickelt. Dazu zählt die Direkteinspritzung des Plasmawassers in die HPLC nach erfolgter Eiweißfällung. Eine Weiterentwicklung dieser Methode ist die Direkteinspritzung von Plasma. Diese kann mit on-line-Eiweißfällung mit Filterung und Säulenschalttechnik [99], mit selektiver Abtrennung der Proteine durch eine Vorsäule und nachgeschalteter analytischer Säule (Säulenumschaltung) oder mit vorhergehender Abtrennung der Eiweiße an RAM-Phasen (Restricted Access Materials) und nachfolgender Analyse an RP-Phasen (Reversed Phase) nach Säulenschaltung [100-103] gekoppelt werden. Die fehlende Anreicherung, die schlechte Abtrennung von endogenen Substanzen sowie die chromatographische Auflösung sind oft nicht befriedigend, so dass diese Methoden nur für einige Analyten eingesetzt werden können.

Immunologische Verfahren (Fluoreszenzpolarisationsimmunoassay, FPIA; Enzyme-Multiplied Immunoassay, EMIT; Radioimmunoassay, RIA) können gegebenenfalls auch ohne Probenaufarbeitung auskommen und sind relativ schnell [67, 72, 76, 104-106]. Mängel dieser Verfahren sind jedoch die Beschränkung auf wenige Arzneimittel, die oft geringe Selektivität (Kreuzreaktivität) sowie in einigen Fällen eine ungenügende Sensitivität.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass aufgrund mangelnder Alternativen in bestehenden Probenaufarbeitungsmethoden die LLE und SPE trotz ihres hohen materiellen und finanziellen Aufwandes die am häufigsten genutzten Verfahren in der Arzneimittelanalytik sind [107].