

Therapeutisches Drug Monitoring

Heutzutage stehen den Ärzten über 200 Medikamente zur Behandlung von psychiatrischen und neurologischen Störungen zur Verfügung, von denen ein grosser Teil effektiv in der Behandlung eingesetzt wird. Dennoch sind die Resultate weit davon entfernt, zufriedenstellend für Patienten und behandelnde Ärzte zu sein. Dies liegt häufig daran, dass viele Studien sowie Produktinformationen ihre Wirkung nur auf die Dosis eines Medikamentes beziehen, nicht aber auf den tatsächlichen Spiegel, der im Blut, geschweige denn im ZNS erreicht wird. Individuelle pharmakokinetische Eigenschaften haben allerdings einen grossen Einfluss auf den Wirkspiegel und erklären, warum für manche Patienten ein Medikament den gewünschten Effekt ausübt, bei anderen aber keine Wirkungen festzustellen sind oder es aber zu schweren Nebenwirkungen kommt. Ein geeignetes Werkzeug zur Unterstützung der Ärzte in der Behandlung ihrer Patienten ist das Therapeutische Drug Monitoring (TDM) (zu dt. Medikamentenspiegelüberwachung). Das TDM beschäftigt sich mit der Bestimmung und Interpretation von Medikamentenspiegeln im Blut, um eine möglichst ideale Pharmakotherapie des Patienten zu gewährleisten. Dies gilt insbesondere für Medikamente, welche einen engen therapeutischen Bereich aufweisen, die leicht über- oder unterdosiert werden können oder welche ab einer bestimmten Konzentration toxisch wirken können.

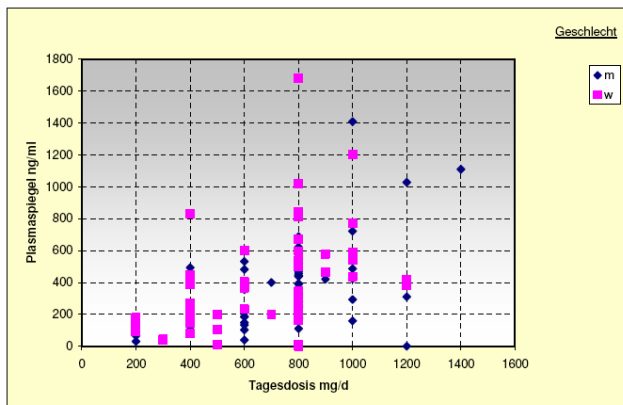


Abbildung 1: Interindividuelle Variabilität der gemessenen Plasmaspiegel bei definierter Tagesdosis von Amisulprid. Bei gleicher Tagesdosis sind die interindividuellen Plasmaspiegel bis um den Faktor 20 auseinander. Aus der Dissertation "Klinische Relevanz des therapeutischen Drug Monitoring von modernen Antipsychotika und Antidepressiva an einer psychiatrischen Versorgungsklinik" von Stefanie Schwander, 2007

Krankheitsbedingte Veränderungen in der Verstoffwechslung der Pharmaka z.B. durch Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, genetische Polymorphismen

(z.B. poor oder ultra-rapid metabolizer), Alter und Geschlecht, Komedikationen oder auch schlicht Non-Compliance sind entscheidende Faktoren, die einen Einfluss auf den Medikamentenspiegel haben können (Bsp. Abbildung 1).

Ziel des TDM ist das Erreichen des optimalen individuellen Wirkspiegels, unter Anpassung der Dosis und Berücksichtigung der gewünschten Wirkung.

Um die behandelnden Ärzte und Laboratorien mit hilfreichen Informationen im TDM zu unterstützen, hat die Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie, kurz AGNP, seit 2004 bereits die dritte Auflage ihrer Konsensus-Leitlinien "Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring" in Neuropsychopharmacology Update 2017, Pharmacopsychiatry, 2017 von Hiemke et al. (www.agnp.de) veröffentlicht. Ziel dieser Richtlinien ist, das Potential der Neuropsychopharmakotherapie besser auszuschöpfen, den Genesungsprozess der zu behandelnden Patienten zu beschleunigen und somit auch die Gesundheitskosten zu reduzieren.

Indikationen und Empfehlungen für das TDM:

- Dosisanpassung/-optimierung
- aus Sicherheitsgründen obligat (Bsp. Lithium, Carbamazepin)
- Nebenwirkungen unter empfohlener Dosis
- kein oder nur ungenügendes Ansprechen
- Rückfallprävention unter Langzeittherapie
- Wiederauftreten von Symptomen unter adäquater Dosis
- Kombinationstherapie mit Medikamenten mit Interaktionspotential
- pharmakokinetisch relevante Komorbidität (Leber-/Niereninsuffizienz, Herz-Kreislauferkrankungen)
- akute oder chronisch-entzündliche Erkrankungen und Infektionen
- bekannte genetische Besonderheiten (poor metabolizer, ultra-rapid metabolizer etc.)
- Verdacht auf Non-Compliance
- Medikamentenumstellung auf Generika oder andere galenische Form
- Kinder und Heranwachsende
- Patienten >65 Jahre
- Schwangere und stillende Mütter
- Patienten mit anormal hohem oder niedrigem BMI
- Patienten unterschiedlicher Ethnien
- Patienten mit geistiger Beeinträchtigung
- Forensisch-psychiatrische Patienten
- TDM in Pharmakovigilanz-Programmen
- Verwendung frei erhältlicher Medikamente



Blutentnahme:

Im Normalfall wird die Spiegelbestimmung immer im steady-state Zustand, der etwa nach 4-5 Halbwertszeiten erreicht ist, durchgeführt. Für die meisten Medikamente wird dieser nach etwa 1 Woche erreicht. Die Blutentnahme sollte am Morgen vor der Einnahme der ersten Dosis oder Injektion durchgeführt werden. Bei Medikamenten mit kurzer Halbwertszeit (Bsp. Agomelatin oder Methylphenidat) empfiehlt es sich allerdings davon abzuweichen.

Probenlagerung und –Versand:

Idealerweise sollte nach der Abnahme das Blut zentrifugiert und das Serum/Plasma vom Blutkuchen abgetrennt werden. Abweichend hiervon sind die Immunsuppressiva, bei denen EDTA-Blut benötigt wird. Für den Versand am gleichen Tag können die Proben ungekühlt versendet werden. Bei folgenden Analyten sollten die Proben allerdings immer gefroren eingeschickt werden: Bupropion, Retigabin, Methylphenidat, Zopiclon, Cabergolin, Carbidopa und Levodopa. Hier kann es sonst zu falsch tiefen Resultaten kommen.

Methoden:

Alle In-House-Methoden werden mit LC-MS/MS (Tandem-Massenspektrometrie) durchgeführt.

Literatur:

[1] Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017, Hiemke et. al, 2017, Pharmacopsychiatry