

## Individuell dosiert

**Anja Grüning**

*Shimadzu Europa GmbH*

### Therapeutische Medikamentenüberwachung mittels LC/MS/MS

Unter therapeutischer Medikamentenüberwachung, umgangssprachlich häufig als „Therapeutisches Drug Monitoring“ oder kurz TDM bezeichnet, versteht man allgemein die Überwachung spezieller Medikamentenkonzentrationen im Blut zu festgelegten Zeitintervallen. TDM zielt darauf ab, eine relativ konstante Konzentration, die sogenannte Steady-State-Plasmakonzentration des entsprechenden Medikaments im Blutkreislauf zu erhalten. Viele Bereiche der Medizin nutzen die Methode im Klinikalltag, etwa um die optimale Dosierung von Medikamenten mit relativ geringer therapeutischer Breite zu erreichen. In diesem Fall kann es sein, dass die therapeutisch wirksame und somit erforderliche Blutkonzentration sehr nahe bei den Konzentrationen liegt, die bereits toxisch sind oder zumindest unerwünschte Nebenwirkungen hervorrufen. Zugleich ist das Halten der therapeutisch wirksamen Konzentration (Eindosieren) bei bestimmten Medikamenten nicht so leicht wie das Verabreichen einer Standarddosis. Jeder Mensch absorbiert, metabolisiert, verwertet und eliminiert Medikamente unterschiedlich – hier spielen Faktoren wie Alter, Geschlecht, genereller Gesundheitszustand, das Erbgut oder Interferenzen mit anderen Medikamenten eine Rolle.

### Das Leben ändert sich – und mit ihm die Medikamentierung

Viele Medikamente, die überwacht werden, werden ein Leben lang verabreicht. Da das Leben mit neuen Situationen viele Veränderungen bereithält, kann es sein, dass auch die verabreichte Medikamentendosis von Zeit zu Zeit angepasst werden muss. Die Auswirkungen von veränderten Lebensumständen und damit gegebenenfalls veränderter Pharmakokinetik des Medikaments können durch TDM kontrolliert und Medikamentendosen entsprechend angepasst werden.

Substanzen, die durch therapeutische Medikamentenüberwachung erfasst werden, sind zum Beispiel Analgetika, Antiarrhythmika, Antibiotika, Antidepressiva, Antiepileptika, Immunsuppressiva oder Zytostatika. Im Rahmen der therapeutischen Medikamentenüberwachung ist zu beachten, dass die zeitnahe Verfügbarkeit der Medikamentenspiegel gewährleistet ist. Hier spielen schnelle und zuverlässige analytische Methoden eine wichtige Rolle.

Gleichzeitig müssen die analytischen Methoden für den quantitativen Nachweis der verschiedensten zu überwachenden Medikamente ausreichend empfindlich und selektiv sein. Immunologische Methoden bieten hier eine schnelle und einfache Lösung, da hier häufig keine Trennung des Medikaments von der Matrix (Blut, Plasma, Serum etc.) vonnöten ist. Ein großer Nachteil immunologischer Verfahren ist allerdings die sehr hohe Anfälligkeit für Störsubstanzen, was unter Umständen zu falschen Ergebnissen führen kann, zum Beispiel durch Kreuzreaktivitäten von Metaboliten der eigentlichen Wirksubstanz. So werden hier oft die Konzentrationen von Wirksubstanz und aktiven Metaboliten als Summe angegeben.

## Hochselektives Analyseverfahren: Multi Reaction Monitoring

Daher bietet der Einsatz von Flüssigchromatographie gekoppelt an Tandem-Massenspektrometrie (LC/MS/MS) eine sehr gute Alternative. Durch die hier zugrunde liegende Methodik des „Multi Reaction Monitoring“ (Selektieren der gewünschten Muttersubstanz durch den ersten Quadrupol (Q1), Fragmentieren dieser Substanz in der Kollisionszelle (Q2), Auslesen eines oder mehrerer spezifischer Fragmente mittels des dritten Quadrupols (Q3) [Abbildung 1: Schema Triple Quadrupole]) ist dieses Analysenverfahren anderen Methoden in puncto Selektivität hochgradig überlegen. Auch ohne aufwändige Probenvorbereitungsschritte können häufig viele Verbindungen mit der gleichen Methode analysiert werden.

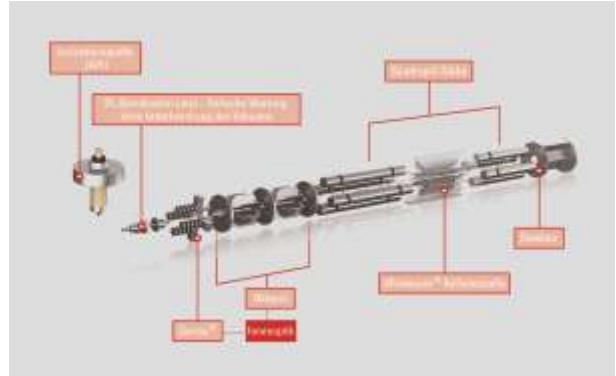


Abbildung 1 Das Schema des Triple Quadrupols

## LC/MS/MS-Anwenderkits für die Routinediagnostik

Shimadzu bietet hier mit dem LCMS-8030 ein Triple Quadrupole Massenspektrometer (Abbildung 2), das den heutigen Anforderungen der therapeutischen Medikamentenüberwachung in allen Belangen gerecht wird. Da TDM heute zur klinischen Routine-Diagnostik gehört, bieten verschiedenste Hersteller komplette Anwender-Kits zur Analyse von zum Beispiel Immunsuppressiva, Neuroleptika, Antidepressiva, Benzodiazepine und so weiter an. Aufwändige Methodenentwicklungs- und Validierungsarbeit entfällt bei Anwendung eines solchen Kits, daher können schnell auch relativ unerfahrene Anwender zuverlässige Analysenmethoden mittels LC/MS/MS für die Routinediagnostik aufsetzen.



Abbildung 2 Das LCMS-8030 ist eines der schnellsten Systeme auf dem Markt mit nur 15 msec Zeit für Polaritätswechsel, einer Scan-Geschwindigkeit von 15.000 u/sec und Dwellzeiten von Minimum 1 msec

Ein Kit beinhaltet normalerweise Kalibratoren sowie Kontrollen mit den zu analysierenden Substanzen, die notwendigen mobilen Phasen und Spüllösungen für die HPLC, eine analytische Säule (je nach Kit auch noch eine Trapoder SPE-Säule [Solid Phase Extraction]), sowie alle nötigen Lösungen zur Probenvorbereitung, die häufig aus einer wenig aufwändigen Proteinfällung besteht. Desweiteren wird den Proben in der Regel noch ein interner Standard zugefügt – das sind idealerweise deuterierte Standards der eigentlichen Analysesubstanz oder Analoge mit ähnlichen chemischen Eigenschaften. Sie werden den Proben üblicherweise zugesetzt, um mögliche Extraktionsverluste oder Einflüsse auszugleichen, die das Analysenergebnis verfälschen könnten.

**Wenn’s schnell gehen muss ...**

Natürlich tragen Shimadzus LCMS-8030, sowie die Hersteller der analytischen Kitsysteme den Anforderungen an schnelle Analysenzeiten Rechnung. So ist es beispielsweise möglich 33 Benzodiazepine beziehungsweise deren Metaboliten samt 20 interner Standards (Abbildung 3: Beispielchromatogramm) in nur elf Minuten zu bestimmen oder aber die vier häufigsten Immunsuppressiva (Sirolimus, Tacrolimus, Everolimus und Cyclosporin A) in 4,5 Minuten – für ganz Eilige geht’s sogar in 1,3 Minuten! Die schnelle quantitative Auswertung erfolgt dann mit der flexiblen wie anwenderfreundlichen Shimadzu- Software LabSolution.

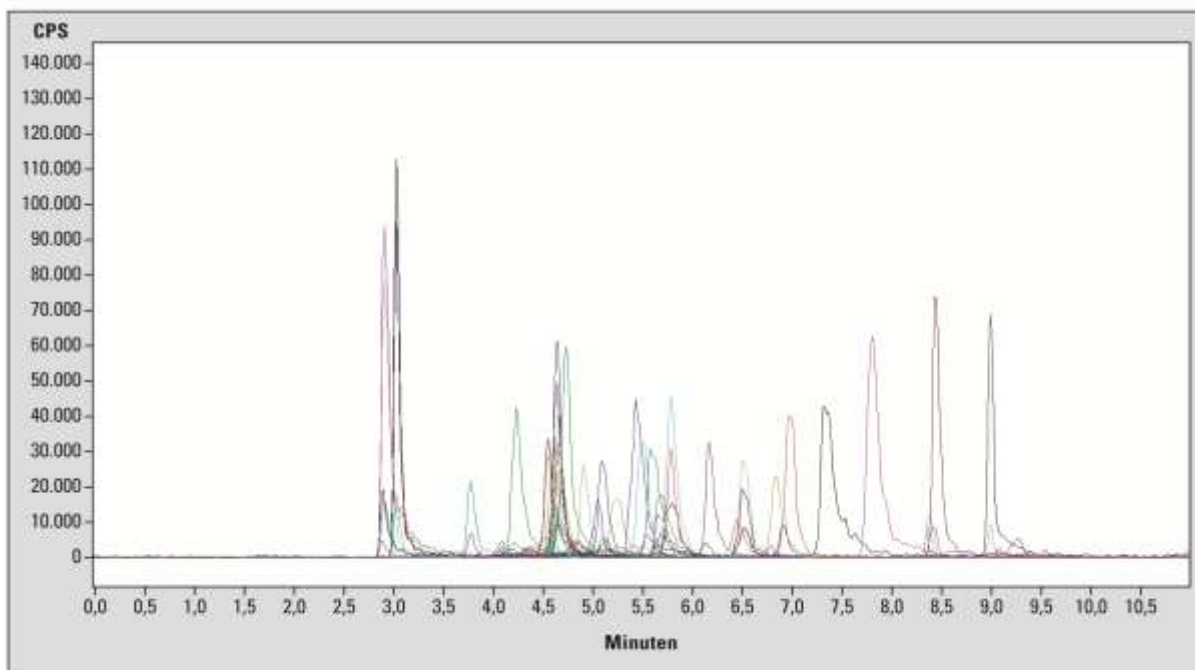


Abbildung 3 Beispielchromatogramm einer Analyse von 33 Benzodiazepinen bzw. deren Metaboliten unter Verwendung von 20 verschiedenen internen Standards