Therapeutisches Drug Monitoring von Antidepressiva und Antipsychotika

Therapeutic monitoring of antidepressant and antipsychotic drugs

Christoph Hiemke*

Psychiatrische Klinik der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, Deutschland

Zusammenfassung

Für einige Antidepressiva (z.B. trizyklische Antidepressiva) und Antipsychotika (z.B. Haloperidol und Clozapin) ist durch Studien belegt, dass therapeutisches Drug Monitoring (TDM) die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens erhöht und das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen vermindert. Für diese Medikamente sollte TDM Teil der Standardversorgung sein. Darüber hinaus gibt es viele einzelfallbezogene Indikationen, bei denen TDM sinnvoll ist, wie die Kontrolle von Compliance, Arzneimittelwechselwirkungen und Komorbidität. Die Blutentnahme sollte für das TDM im Steady-state erfolgen. Als Labormethoden haben sich chromatographische Verfahren bewährt. Die Messfehler sollten unter 20% liegen und es muss auf Interferenzen mit Begleitmedikamenten geachtet werden. Immunologische Methoden für Antidepressiva und Radiorezeptorassays für Antipsychotika sind zum Teil nicht ausreichend reliabel. Befunde sollten dem behandelnden Arzt mit einem Kommentar versehen möglichst rasch nach der Blutentnahme vorliegen. Vom behandelnden Arzt wird im Kontext der klinischen Besserung, der Nebenwirkungen und der Behandlungsdauer entschieden, ob die Pharmakotherapie beibehalten oder geändert werden soll. Oftmals wird diese Option allerdings nicht genutzt. Kosten-Nutzen-Untersuchungen haben für Antidepressiva gezeigt, dass durch TDM Einsparungen möglich sind. Das Potenzial von TDM ist für die antipsychotische und antidepressive Therapie noch nicht ausgeschöpft, da von dieser Möglichkeit zu selten Gebrauch gemacht wird.

Schlüsselwörter: Antidepressiva; Antipsychotika; Neuroleptika; Therapeutisches Drug Monitoring; Therapieoptimierung.

*Korrespondenz: Prof. Dr. Christoph Hiemke, Psychiatrische Klinik der Universität Mainz, Untere Zahlbacher Str. 8, 55101 Mainz, Deutschland
Tel.: +49 6131 177131
Fax: +49 6131 176789
E-mail: hiemke@mail.uni-mainz.de

Abstract

Studies have shown the beneficial effects of Therapeutic Drug Monitoring (TDM) for some antidepressant (tricyclic antidepressants) and antipsychotic drugs (e.g. haloperidol or clozapine). For these drugs, TDM should be used as standard care. Moreover, TDM is useful for a number of specific indications such as control of compliance, drug-drug interactions, comorbidity, nonresponse, or unexpected side effects. In practice, blood should be taken under steady state conditions and analytical methods should be sufficiently sensitive (lower limit of quantification about 5 to 50 ng/ml) and precise (day-to-day variabilities below 20%). Chromatographic methods are suitable, whereas immunoassays for antidepressants and radioreceptor assays for antipsychotics have insufficient reliability. TDM results should be reported with inclusion of a qualified comment as soon as possible after blood withdrawal. The clinical decision must consider not only blood levels but also time under drug therapy, clinical improvement and side effects. Some studies have shown an economical impact of TDM. The potential beneficial effects of TDM in anti-psychotic and anti-depressive drug therapy are not adequately utilized, since psychiatrists order these tests too rarely.

Keywords: antidepressants; antipsychotics; neuroleptics; pharmacokinetics; therapeutic drug monitoring.

Schizophrenie und depressive Störungen sind Erkrankungen, die seit der Entdeckung von Chlorpromazin und kurz danach von Imipramin und Iproniazid mit Erfolg medikamentös behandelt werden können. Ausgehend von den vor gut 50 Jahren entdeckten Substanzen, die dann als Neuroleptika bzw. Antipsychotika und Antidepressiva bezeichnet wurden, sind bessere Substanzen entwickelt worden. Doch das bis heute Erreichte ist bei weitem noch nicht zufriedenstellend. Selbst bei bester Diagnostik kann nicht sicher vorhergesagt werden, ob ein Patient auf ein gewähltes Medikament in der vorgesehenen Zieldosis ansprechen wird. Dosisänderungen, Medikamentenwechsel und Kombinationsbehandlungen gehören daher in der antidepressiven und antipsychotischen Pharmakotherapie zum klinischen Alltag. Unzureichendes

Ansprechen kann pharmakokinetische und pharmakodynamische Ursachen haben. Eine weitere Ursache ist mangelhafte Compliance der Patienten gegenüber den verordneten Medikamenten. Für Antidepressiva und Antipsychotika gibt es Schätzungen, die besagen, dass die Compliance bei etwa 20 bis 80% unzureichend ist. Ob eine besondere Pharmakokinetik oder mangelhafte Compliance bei einem individuellen Patienten Ursache des Therapieversagens sind, lässt sich durch Therapeutisches Drug Monitoring (TDM), also durch Messung der Blutspiegel (entspricht den Konzentrationen der Medikamente im Blutplasma oder –serum), überprüfen. TDM gehört bei einer Lithium-Behandlung zum Standard der Therapie, und auch bei der Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva wird TDM relativ häufig angewandt [1]. Bei klassischen Antipsychotika wie Haloperidol soll TDM das Therapieansprechen verbessern und das Auftreten der sehr unangenehmen extrapyramidal-motorischen Störungen (EPS) vermeiden [2]. Doch es gibt unterschiedliche Einschätzungen, ob und bei welchen Patienten TDM sinnvoll ist und was TDM bei der Behandlung mit Antidepressiva und Antipsychotika, insbesondere den neuen Medikamenten, zur Optimierung der Pharmakotherapie leisten und nicht leisten kann [3]. In Behandlungsleitlinien wird TDM als Option erwähnt, ohne dass darauf eingegangen wird, wie TDM für die Therapieoptimierung einzusetzen ist [4]. Die TDM-Gruppe der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP, <http://www.agnp.de>) hat publizierte Studien und die Literatur gesichtet und daraus Consensus-Empfehlungen erarbeitet [5, 6], um die Anwendung von TDM in der Psychiatrie zu verbessern. Diese Empfehlungen wurden bei der Abfassung dieses Artikels berücksichtigt.

Pharmakologische und pharmakokinetische Eigenschaften von Antidepressiva und Antipsychotika

Antidepressiva und Antipsychotika sind chemisch heterogene Gruppen. Gemeinsame Eigenschaften sind eine hohe Fettlöslichkeit und ein Molekulargewicht zwischen 200 und 500 d. Sowohl Antidepressiva als auch Antipsychotika tragen eine Aminofunktion. Sie werden in der Regel gut aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert und in der Leber metabolisiert. Bioverfügbarkeit und Halbwertszeit können interindividuell sehr unterschiedlich sein, im Wesentlichen aufgrund der individuell unterschiedlichen Ausstattung der Leber mit Arzneimittelabbauenden Enzymen. Entsprechend sind die Blutspiegel bei gleicher Dosis interindividuell sehr variabel, wie z.B. für Quetiapin in Abbildung 1 gezeigt. Bis auf wenige Ausnahmen (Depotneuroleptika, Fluoxetin) ist das Steady-state nach einer Woche erreicht. Tierexperimentell wurde für trizyklische Antidepressiva und die Antipsychotika Clozapin und Olanzapin nachgewiesen, dass Blutspiegel sehr gut mit Konzentrationen im Gehirn

Abbildung 1 Serumkonzentrationen von Quetiapin in Abhängigkeit von der Dosis. Dargestellt sind die Serumspiegel von 50 schizophrenen Patienten, die mit Quetiapin antipsychotisch behandelt wurden.

korrelieren, meist deutlich besser als die Dosis. Mit Hilfe bildgebender Verfahren wurde für verschiedene Antipsychotika und für die neuen Antidepressiva Fluoxetin, Citalopram, Sertralin, Paroxetin und Venlafaxin am Menschen gezeigt, dass Blutspiegel sehr gut mit der Besetzung von Dopaminrezeptoren bzw. von Serotonintransportern im Gehirn korrelieren, den primären Wirkstrukturen dieser Psychopharmaka [7–9].

Die meisten Antidepressiva wirken durch Erhöhung der Konzentrationen von Serotonin und/oder Noradrenalin im synaptischen Spalt. Dies erfolgt bei den meisten Antidepressiva durch Hemmung der neuronalen Aufnahme (Reuptake) oder des Abbaus (Monoaminoxidase) der Monoamine Serotonin und Noradrenalin. Bei trizyklischen Antidepressiva (TZA) mit tertiärer Aminogruppe sind außer der Muttersubstanz auch die N-demethylierten Metabolite pharmakologisch aktiv. Trizyklische Antidepressiva hemmen neben der neuronalen Aufnahme von Serotonin und/oder Noradrenalin im Gehirn zahlreiche Neurotransmitterrezeptoren, was ursächlich eine Reihe von Nebenwirkungen auslösen kann, z.B. Müdigkeit, Mundtrockenheit, Benommenheit oder Herzrhythmusstörungen. Lange Zeit waren TZA die Antidepressiva der Wahl. Dies hat sich mit Einführung der neuen Antidepressiva geändert [10–12]. Die neuen Antidepressiva sind selektiver und weniger toxisch als die alten. Auch ist die Pharmakokinetik einfacher, denn in der Regel werden keine aktiven Metabolite gebildet. Ausnahmen sind Fluoxetin (Norfluoxetin) und Venlafaxin (O-Desmethylvenlafaxin). Die Bioverfügbarkeit von Antidepressiva liegt zwischen 25 und 90%, die terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) bei 20 Stunden. Eine wichtige Ausnahme ist Fluoxetin und sein aktiver Metabolit ($t_{1/2}=48$ bzw. 80 h) mit sehr langer Halbwertszeit, was bei einem Wechsel der Medikation und wegen des Interaktionsrisikos von Fluoxetin und seinem Metaboliten kritisch sein kann.

Antipsychotika entfalten nach derzeitigem Wissen ihre therapeutische Wirkung in erster Linie durch Antagonisierung von Dopamin-Rezeptoren vom Subtyp D2. Bei

übermäßiger D2-Rezeptorblockierung ist mit den typischen unerwünschten Nebenwirkungen von Antipsychotika zu rechnen [7], den extrapyramidal-motorischen Störungen. Diese Nebenwirkungen treten vor allem bei Behandlung mit den traditionellen Antipsychotika wie Haloperidol auf. Unter Antipsychotika der zweiten Generation, mit Clozapin als Prototyp, fehlen motorische Nebenwirkungen oder sind selten. Außerdem bessert sich unter den neuen Antipsychotika auch die sogenannte Negativsymptomatik. Die Bioverfügbarkeit beträgt bei den Antipsychotika etwa 50%, die Eliminationshalbwertszeiten liegen zwischen 7 und 50 Stunden (Ausnahme Depotformen). Das heisst, auch bei den meisten Antipsychotika ist eine Woche nach stabiler Dosis das Steady-state eingestellt. Antipsychotika werden umfangreich metabolisiert, wobei Cytochrom P450-Enzyme eine besonders wichtige Rolle spielen. Nur Amisulprid und Sulpirid werden im Wesentlichen unverändert ausgeschieden. Metabolite sind für die therapeutische Wirkung von Antipsychotika so gut wie unbedeutend. Eine Ausnahme ist Risperidon, das primär über seinen Metaboliten 9-Hydroxyrisperidon wirkt, welcher eine längere Halbwertszeit hat als die Muttersubstanz. Nur wenige Antipsychotika besitzen ein klinisch relevantes Hemmpotenzial auf Cytochrom P450-Enzyme. Chlorpromazin, Melperon und Levomepromazin sind Inhibitoren von CYP2D6. Eine Hemmung anderer Enzyme scheint klinisch keine Rolle zu spielen.

Therapeutische Blutspiegel

TDM wurde ursprünglich für Nortriptylin eingeführt [13]. Die Autoren fanden, dass es einen therapeutisch optimalen Bereich gibt, und sie beobachteten Nichtansprechen nicht nur bei niedrigen (unter 70 ng/ml), sondern auch bei hohen Blutspiegeln (über 170 ng/ml) von Nortriptylin. Nebenwirkungen von TZA (trizyklischen Antidepressiva) wie Unruhe oder Schlafstörungen sind auch Symptome der Erkrankung, so dass es vorkommen kann, dass Nebenwirkungen als Verschlechterung der Erkrankung interpretiert werden. Das aus den Konzentrations-Wirkungsbeziehungen abgeleitete Konstrukt des therapeutischen Fensters geht davon aus, dass es für therapeutische und toxische Wirkungen jeweils eine minimal effektive Konzentration gibt. Der Bereich zwischen beiden Konzentrationen wird als therapeutisches Fenster einer Substanz definiert. Dieses Konzept wurde für andere trizyklische Antidepressiva und auch für Antipsychotika der ersten Generation wie Chlorpromazin oder Haloperidol bestätigt [2, 14–16] und daraus wurden Zielspiegel für das TDM definiert. Für trizyklische Antidepressiva, einige typische Antipsychotika, Clozapin und Olanzapin sind Zielspiegel nach dem Konzept des therapeutischen Fensters gut belegt. Fraglich ist allerdings, ob das Konstrukt des therapeutischen Fensters für neue Antidepressiva und Antipsychotika in gleichem Mass zutreffend ist wie für die alten [17]. Bei neuen Antide-

pressiva und Antipsychotika gibt es keine gut belegten Referenzbereiche. Unterschiedliche Labors geben daher verschiedene Bereiche an [18]. Die TDM-Gruppe der AGNP empfiehlt, für diese Antidepressiva und Antipsychotika als Zielbereiche Konzentrationen zu wählen, die im Mittel bei therapeutisch wirksamen Dosen eingestellt werden. Wenn es keinen durch Studien belegten Referenzbereich gibt und solche Daten auch in der Literatur fehlen, kann man zu erwartende Blutspiegel bei therapeutischen Dosen aus pharmakokinetischen Daten näherungsweise berechnen nach der Funktion $C^{ss} = (F \cdot D) / \tau \cdot 1 / CL$, wobei C^{ss} die Gleichgewichtskonzentration im Blut (ng/ml), F die Bioverfügbarkeit, D die Dosis (mg), τ das Dosierungsintervall (h) und CL die Clearance (ml/min) ist. In Tabelle 1 sind die nach Stand der aktuellen Literatur [6] für die Therapieoptimierung anzustrebenden Zielbereiche für Antidepressiva und Antipsychotika angegeben.

Indikationen für TDM

Wenn ein therapeutischer Bereich für ein Antidepressivum oder Antipsychotikum evaluiert ist, ist es sinnvoll, TDM bei der Ersteinstellung zu nutzen. Darüber hinaus gibt es viele einzelfallbezogene Indikationen für die Anforderung von TDM:

- Verdacht auf Nichteinnahme der verordneten Medikamente
- kein oder ungenügendes Ansprechen trotz klinisch üblicher Dosis
- ausgeprägte Nebenwirkungen trotz klinisch üblicher Dosis
- Verdacht auf Arzneimittelinteraktionen
- Kombinationsbehandlung mit einem Medikament mit bekanntem pharmakokinetischem Interaktionspotential
- Rezidiv unter Erhaltungsdosis
- bekannte pharmakogenetische Besonderheiten
- Kinder und Jugendliche
- Alterspatienten über 60 Jahre
- forensische Indikationen
- Verlaufskontrolle

Praktische Durchführung

Anforderung und Blutentnahme

Wenn die Messung der Konzentrationen eines Antidepressivums oder Antipsychotikums mit oder ohne Erfassung von Metaboliten für die Therapieoptimierung indiziert ist, dann sollte eine begründete Anforderung vorliegen und der Anforderungsschein sollte Angaben zur Medikation (Dosis, Dosierungszeitpunkte, Behandlungsdauer, Begleitmedikamente), zum Therapieeffekt und zu Nebenwirkungen enthalten. Blutspiegelmessungen für

Tabelle 1 Orientierende Blutspiegelbereiche von Antidepressiva und Antipsychotika, die bei einer Therapieoptimierung mit Hilfe von Therapeutischem Drug Monitoring angestrebt werden sollten [6].

	Erhaltungsdosis (mg/Tag)	Blutspiegelbereich (ng/ml)		Erhaltungsdosis (mg/Tag)	Blutspiegelbereich (ng/ml)
Antidepressiva			Antipsychotika		
Amitriptylin	150–300	80–200*	Amisulprid	400–800	100–400
Amitriptylinoxid	90–300	80–200*	Aripiprazol	15–30	ca. 100
Citalopram	20–60	50–130	Benperidol	3–20	2–10
Clomipramin	150–225	175–450*	Chlorpromazin	300–600	30–300
Desipramin	75–150	100–300	Clozapin	100–600	350–600
Doxepin	150–300	50–150*	Flupentixol	3–15	> 2
Fluoxetin	20–60	120–300*	Fluphenazin	3–20	0,5–2
Fluvoxamin	100–300	80–300	Haloperidol	5–15	5–17
Imipramin	150–300	175–300*	Levomepromazin	200–600	15–60
Maprotilin	75–150	125–200	Melperon	100–600	50
Mianserin	15–70	15–70	Olanzapin	5–20	20–80
Mirtazapin	30–45	30–100	Perazin	75–800	100–230
Moclobemid	300–600	300–1000	Perphenazin	8–24	0,6–2,4
Nortriptylin	100–300	70–170	Pimozid	2–16	15–20
Paroxetin	20–60	70–120	Quetiapin	150–750	75–170
Reboxetin	4–12	20–100	Risperidon	4	20–60*
Sertralin	50–200	10–50	Sulpirid	300–1600	200–1000
Trazodon	200–600	650–1500	Ziprasidon	80–160	50–120
Trimipramin	150–400	150–300	Zotepin	200–400	12–120
Venlafaxin	75–375	200–400*	Zuclopentixol	20–80	4–50

*Summe der Konzentrationen von Muttersubstanz plus aktivem Metabolit.

die Therapieoptimierung sind unter Steady-state-Bedingungen für Zeiten minimaler Spiegel evaluiert. Für die meisten Psychopharmaka ist Steady-state innerhalb von fünf bis sieben Tagen erreicht. Praktisch bewährt hat sich daher die Anforderung einer Blutspiegelmessung eine Woche nach Einnahme einer stabilen Tagesdosis. Blut sollte nach der längsten Einnahmepause abgenommen werden, in der Regel vor Einnahme der Morgendosis. Entnommen werden üblicherweise 5 bis 10 ml Vollblut, aus dem Serum oder Plasma hergestellt werden.

Labor-Analysen

Für das TDM werden Antidepressiva und Antipsychotika in der Regel mit den chromatographischen Verfahren Hochdruckflüssigchromatographie (HPLC) oder Gaschromatographie (GC) analysiert. Der chromatographischen Trennung geht eine Abtrennung störender Matrixbestandteile voraus. Bewährt haben sich Flüssig-Flüssig- und Festphasenextraktionen. Letztere sind vorteilhaft, da sie automatisiert werden können. Mit Säulenschalttechnik kann die Probenvorbereitung sogar on-line mit der Chromatographie gekoppelt werden, was den Probendurchsatz beschleunigt und den Personalaufwand vermindert. HPLC mit Säulenschaltung ist für viele Antidepressiva und Antipsychotika etabliert [19–25]. Chromatographische Methoden liefern bei sachgerechter Anwendung richtige und präzise Werte (Fehler <20% im Entscheidungsbereich) mit ausreichender Sensitivität (je nach Analyt 0,5 bis 20 ng/ml). Neben den chromatographischen Methoden existieren auch immunologische Verfahren für trizyklische Antidepressiva [26] und Radiorezeptorassays für Antipsychotika [27].

Sie sind nicht zu empfehlen, da sie störanfällig gegenüber Begleitmedikamenten sind, teilweise Metaboliten mit erfassen und oft nur Äquivalenzwerte liefern, für die es keine evaluierten Bereiche gibt [26, 28, 29]. Die höchste Sensitivität und Spezifität wird durch Kopplung chromatographischer Methoden mit Massenspektrometrie (MS oder MS-MS) erreicht [30–33]. Diese Verfahren benötigen hoch qualifiziertes Laborpersonal und sind technisch aufwändiger als Flüssigchromatographie mit Ultraviolett- oder Fluoreszenzdetektion. Nach bisherigen Erfahrungen sind letztere für das TDM von Antidepressiva oder Antipsychotika ausreichend reliabel. Für TDM muss es, wie für jede andere quantitative Messung in einem klinisch-chemischen Labor, Kontrollmaßnahmen zur Überprüfung der Qualität der Analysen geben. Für die interne Qualitätskontrolle steht für einige Antidepressiva und Antipsychotika kein kommerzielles Referenzmaterial zur Verfügung. Kontrollproben müssen daher selbst hergestellt werden. Schwierig ist oft die Beschaffung von Metaboliten als Reinsubstanzen. Für externe Qualitätskontrollen sollte an Ringversuchen teilgenommen werden. Für Antidepressiva und Antipsychotika wird das umfangreichste Spektrum von einer Einrichtung in Wales angeboten (<http://www.heathcontrol.com/>).

Befundmitteilung

Die Proben sollten innerhalb von ein bis zwei Tagen nach Eintreffen im Labor analysiert sein und das Ergebnis sollte dem behandelnden Arzt umgehend mitgeteilt werden. In der Psychiatrischen Klinik der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz wird das Ergebnis möglichst innerhalb von 24 Stunden mitgeteilt. Der Befund sollte das

Abbildung 2 Optimierung einer antidepressiven oder antipsychotischen Pharmakotherapie mit Hilfe von Therapeutischem Drug Monitoring. Blutentnahmen sollen im Steady-state zur Zeit minimaler Blutspiegel erfolgen. Für die Therapieentscheidung sind außer dem Blutspiegel das Therapieansprechen (therapeutische Wirkung), Nebenwirkungen und die Dauer der Behandlung zu berücksichtigen. Die Beurteilung der klinischen Effekte sollte möglichst strukturiert erfolgen, z.B. nach der Clinical Global Impressions (CGI)-Skala [34] für therapeutische Wirkungen und nach der UKU-Skala [35] für Nebenwirkungen.

Messergebnis des Labors, den Zielbereich und einen Kommentar enthalten. Eine externe Befundung ist möglich, wenn im Anforderungsschein die notwendigen Informationen enthalten sind. Da die Anforderung meist mit einem klinischen Problem verbunden ist, dessen Lösung allgemeine und spezielle pharmakokinetische Kenntnisse erfordert, sind solche Labors vorzuziehen, die über eine entsprechende Expertise verfügen. Bei der Befundmitteilung ist darauf zu achten, ob bei der Metabolisierung pharmakologisch aktive Metabolite gebildet werden und ob diese im Gehirn wirksam sind.

TDM und Therapieoptimierung

Ob, wann und wie der Blutspiegel für die Therapieoptimierung genutzt wird, entscheidet der behandelnde Arzt, der den Patienten und dessen Vorgeschichte am besten kennt. Dabei sind außer dem Blutspiegel auch die Dauer der Behandlung, das Therapieansprechen und das Auftreten von Nebenwirkungen zu beachten (Abbildung 2). Um auf möglichst rationaler Basis zu entscheiden, wäre es wünschenswert, dass nicht nur die Wirkkonzentrationen des Medikaments im Blut, sondern auch klinische Effekte objektiv quantifiziert werden. Therapieansprechen kann einfach mit der Clinical Global Impressions (CGI)-Skala [34], Nebenwirkungen können mit der UKU-Skala [35] erfasst werden.

Anwendung von TDM im klinischen Alltag

Wenn TDM für die Therapieoptimierung im klinischen Alltag eingesetzt wird, dann sollte der Patient normaler-

weise durch die Blutspiegelmessungen auf eine Dosis eingestellt werden, bei welcher der Blutspiegel innerhalb des Zielbereichs liegt. Unter der Annahme einer linearen Kinetik kann aus dem Zielspiegel (C_{neu}), dem gemessenen Spiegel (C_{alt}) und der alten Dosis (D_{alt}) die neue Dosis (D_{neu}) berechnet werden nach der Funktion $D_{neu} = C_{neu} / C_{alt} \times D_{alt}$ [16].

Wie im Abschnitt zum Beleg des Nutzens von TDM ausgeführt, ist TDM ein Angebot zur Therapieverbesserung, welches im klinischen Alltag allerdings nur bedingt genutzt wird [36, 37]. Von besonderer Wichtigkeit ist daher eine gute Abstimmung zwischen Labor und behandelnden Ärzten.

TDM zur Kontrolle von Arzneimittelwechselwirkungen

Eine besonders wichtige Indikation für das TDM von Antidepressiva und Antipsychotika ist die Kontrolle von pharmakokinetischen Arzneimittelwechselwirkungen. Fluvoxamin, Paroxetin und Fluoxetin und sein Metabolit Norfluoxetin sind potente Inhibitoren von Enzymen der Cytochrom P450-Familie. Paroxetin, Fluoxetin und Norfluoxetin hemmen CYP2D6, Fluvoxamin CYP1A2 und CYP2C19. Bei Kombination dieser Antidepressiva mit Antipsychotika oder anderen Medikamenten, die Substrate des entsprechenden CYP-Isoenzym sind, kann es unter therapeutischen Dosen zu Blutspiegelanstiegen und schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen. Mit TDM kann dies verhindert werden. Mit TDM können sogar Kombinationen eingesetzt werden, von denen ohne Blutspiegelkontrolle dringend abzuraten ist. Abbildung 3 zeigt beispielsweise den Blutspiegelverlauf einer depressiven Patientin, die initial mit Clomipramin behandelt wurde. Da sie unzureichend angesprochen hatte, erhielt sie zur serotonergen Augmentierung Fluvoxamin

Abbildung 3 Verlauf der Serumspiegel von Clomipramin und Norclomipramin einer depressiven Patientin (72 Jahre), die mit Clomipramin behandelt wurde und wegen unzureichendem Ansprechen Fluvoxamin (100 mg) zur Augmentierung erhielt. In Woche 5 erhielt die Patientin Oxybutynin wegen Harninkontinenz. Oxybutynin senkte die Serumspiegel von Clomipramin und Norclomipramin wahrscheinlich durch Induktion des Cytochrom P450-Isoenzym 3A4 [nach 38].

[38], wodurch die Blutspiegel von Clomipramin anstiegen und gleichzeitig die des Metaboliten Norclomipramin wegen Hemmung der N-Demethylierung von Clomipramin abfielen. Wegen einer Harninkontinenz erhielt die Patientin Oxybutynin. Danach sanken die Blutspiegel von Clomipramin und seinem Metaboliten, wahrscheinlich durch Induktion von CYP3A4 [38]. Ohne TDM sollte Fluvoxamin mit Clomipramin wegen des Interaktionsrisikos nicht kombiniert werden. Weiter wäre ohne TDM der induktive Effekt von Oxybutynin unerkannt geblieben. TDM kann bei Antidepressiva- oder Antipsychotikabehandlung auch sinnvoll sein, wenn ein enzyminduzierendes Medikament wie Carbamazepin abgesetzt wird oder wenn ein Patient im Verlauf seiner Behandlung seine Rauchgewohnheiten ändert (Rauchen ändert die Expression von CYP1A2). Bei Patienten, die beispielsweise mit Olanzapin oder Clozapin behandelt werden, kann es nach Einstellen des Rauchens wegen verminderter Induktion von CYP1A2 zu einem Anstieg der Blutspiegel von Olanzapin bzw. Clozapin kommen und es können vermehrt Nebenwirkungen auftreten [39].

Medizinischer und ökonomischer Nutzen von TDM

Es gibt Studien, die einen Nutzen von TDM für die antidepressive bzw. antipsychotische Pharmakotherapie belegen. Für einige trizyklische Antidepressiva, Clozapin, Olanzapin und einige hochpotente Neuroleptika sind durch Blutspiegel-Wirkungs-Studien optimale Blutspiegel nachgewiesen worden. Bei Einstellung von Patienten auf optimale Spiegel ist mit höherer Wahrscheinlichkeit mit Wirksamkeit und weniger Nebenwirkungen zu rechnen als bei Einstellung auf Blutspiegel außerhalb der optimalen Bereiche. TDM ist demnach von medizinischem Nutzen [3]. Dies wurde in eigenen Untersuchungen an 108 Patienten, die mit trizyklischen Antidepressiva behandelt wurden, prospektiv nachgewiesen [37]. Dabei stellte sich allerdings auch heraus, dass die Compliance der Therapeuten gegenüber TDM suboptimal war.

Der erste Bericht eines ökonomischen Nutzens von TDM wurde 1985 von Simmons und Mitarbeitern publiziert [40]. Bei Patienten, die mit Nortriptylin bzw. Amitriptylin behandelt werden sollten, wurde durch eine pharmakokinetische Voruntersuchung die Enddosis berechnet. Es zeigte sich, dass Patienten, die auf diese Weise eindosiert worden waren, im Mittel sechs Tage weniger lang im Krankenhaus waren und ihre Arbeitsfähigkeit rascher wiedererlangten als die Kontrollgruppe, die ohne pharmakokinetische Voruntersuchung antidepressiv behandelt wurde. Preskorn und Mitarbeiter [1, 41] haben bei Patienten, die mit trizyklischen Antidepressiva behandelt wurden, gezeigt, dass TDM durch Vermeidung von Intoxikationen die Kosten senkt. Bei neuen Antidepressiva senkte TDM Arzneimittelkosten [42]. Ergebnisse aus eigenen prospektiven Untersuchungen innerhalb des BMBF-geförderten Kompetenznetzes "Depression/Suizidalität" zeigten, dass mit TDM Medikamentenwechsel und Therapieabbrüche um etwa 50%

seltener waren als ohne TDM. Wenn die Patienten auf optimale Spiegel (Tabelle 1) eingestellt waren, war die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus im Mittel drei bis sieben Tage kürzer als bei Patienten, deren Medikamentenspiegel unterhalb des Zielspiegels lagen.

Zukunft des TDM von Antidepressiva und Antipsychotika

Es gibt viele Gründe, TDM für die Optimierung der antidepressiven bzw. antipsychotischen Therapie einzusetzen. Der Effekt von TDM darf allerdings nicht überschätzt werden, und Nichtbeachtung von Grundregeln des TDM verhindert, dass die Psychopharmakotherapie von der Blutspiegelmessung maximal profitiert. Es muss in jedem Fall ein Problem geben, das durch TDM bearbeitet werden kann. Blutentnahmen werden nicht im Steady-state oder zu Zeiten minimaler Spiegel vorgenommen [36]. Es dauert oft zu lange, bis der Laborbefund vorliegt. Klinikärzte, denen TDM orts- und zeitnah zur Verfügung steht, sind im Vorteil gegenüber Klinikärzten oder niedergelassenen Ärzten, die Proben verschicken und auf Ergebnisse eine Woche oder länger warten müssen. Neue Befunde der Literatur belegen sowohl für depressive als auch schizophrene Patienten, dass der frühe Verlauf der Psychopathologie prädiktiv für das spätere Therapieansprechen sein kann [43, 44]. Besonders sicher lässt sich demnach Nichtansprechen vorhersagen. Diese Daten sind ein Hinweis darauf, dass für die Optimierung der antidepressiven bzw. antipsychotischen Pharmakotherapie neben dem Blutspiegel auch der psychopathologische Status quantitativ erfasst werden sollte. Durch TDM kann die optimale Dosis pharmakokinetisch eingestellt werden, durch strukturierte Erfassung der Psychopathologie werden pharmakodynamische Effekte dargestellt. Wenn diese Instrumente zu einem frühen Zeitpunkt, z.B. in den ersten zwei Wochen der Therapie, eingesetzt werden, kann möglicherweise zukünftig viel früher als bisher entschieden werden, ob eine begonnene Therapie fortgesetzt oder geändert werden soll. Die Effizienz dieser Vorgehensweise muss allerdings durch Studien nachgewiesen werden.

Literatur

1. Preskorn SH, Fast GA. Therapeutic drug monitoring for antidepressants: efficacy, safety, and cost effectiveness. *J Clin Psychiat* 1991;52(S):23–33.
2. Baldessarini RJ, Cohen BM, Teicher MH. Significance of neuroleptic dose and plasma level in the pharmacological treatment of psychoses. *Arch Gen Psychiat* 1988;45:79–91.
3. Hiemke C, Weigmann H, Härtter S, Mann K. Therapeutisches Drug Monitoring von Psychopharmaka unter EBM-Gesichtspunkten. *Neurotransmitter* 2000;11:52–5.
4. Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Möller HJ. World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar

- depressive disorders, Part 1: acute and continuation treatment of major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry* 2002;3:5–43.
5. Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gaertner I, Gerlach M, Kuss H-J, Laux G, Müller-Oerlinghausen B, Rao ML, Riederer P, Zernig G. Therapeutic Monitoring of psychotropic drugs. An outline of the AGNP-TDM expert group consensus guideline. *Ther Drug Monit* 2004;26:167–70.
 6. Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Gaertner I, Rao ML, Eckermann G, Gerlach M, Kuss H-J, Laux G, Müller-Oerlinghausen B, Riederer P, Zernig G. The AGNP-TDM expert group consensus guideline: Therapeutic drug monitoring. *Pharmacopsychiatry* 2004;26:167–70.
 7. Farde L, Nordsrom AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedwall G. Positron emission tomography analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. *Arch Gen Psychiat* 1992;49:538–44.
 8. Hiemke C, Dragicevic A, Gründer G, Härtter S, Sachse J, Vernaleken I, Müller MJ. Therapeutic drug monitoring of new antipsychotic drugs. *Ther Drug Monit* 2004;26:156–160.
 9. Meyer JM, Wilson AA, Sagrati S, Hussey D, Carella A, Potter WZ, Ginovart N, Spencer EP, Cheok A, Houle S. Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses: An [¹¹C]DASB positron emission tomography study. *Am J Psychiatry* 2004;161:826–35.
 10. Baumann P. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of the selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:444–69.
 11. Hiemke C, Härtter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther* 2000;85:11–28.
 12. Kent JM. SNaRIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *Lancet* 2000;355:911–8.
 13. Åsberg M, Cronholm B, Sjöqvist F, Tuck D. Relationship between plasma level and therapeutic effect of nortriptyline. *Br Med J* 1971;3:331–4.
 14. Glassmann AH, Schildkraut JJ, Orsulak PJ et al. Tricyclic antidepressants, blood level measurements and clinical outcome: an APA task force report. *Am J Psychiat* 1985;142:155–62.
 15. Ulrich S, Läuter J. Comprehensive survey of the relationship between serum concentration and therapeutic effect of amitriptyline in depression. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:853–76.
 16. Ulrich S, Schrödter I, Partscht G, Baumann P. Therapeutisches Drug-Monitoring von Psychopharmaka: Eine allgemeine Einführung. *Psychopharmakotherapie* 2000;7:2–14.
 17. Bengtsson F. Therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs. TDM “nouveau”. *Ther Drug Monit* 2004;26:145–51.
 18. Wilson JF. Survey of reference ranges in clinical measurements for psychoactive drugs in serum. *Ther Drug Monit* 2003;25:243–7.
 19. Härtter S, Hermes B, Szegedi A, Hiemke C. Automated determination of paroxetine and its main metabolite by column switching and on-line high-performance liquid chromatography. *Ther Drug Monit* 1994;16:400–6.
 20. Härtter S, Hiemke C. Column switching and high-performance liquid chromatography in the analysis of amitriptyline, nortriptyline and hydroxylated metabolites in human plasma or serum. *J Chromatogr B* 1992;578:273–82.
 21. Härtter S, Weigmann H, Hiemke C. Automated determination of reboxetine by high-performance liquid chromatography with column-switching and ultraviolet detection. *J Chromatogr B* 2000;740:135–40.
 22. Härtter S, Wetzel H, Hiemke C. Automated determination of fluvoxamine in plasma by column-switching high-performance liquid chromatography. *Clin Chem* 1992;38:2082–6.
 23. Sachse J, Härtter S, Weigmann H, Hiemke C. Automated determination of amisulpride by liquid chromatography with column switching and spectrophotometric detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2003;784:405–10.
 24. Yasui-Furukori N, Furukori H, Saito M, Inoue Y, Kaneko S, Tateishi T. Poor reliability of therapeutic drug monitoring data for haloperidol and bromperidol using enzyme immunoassay. *Ther Drug Monit* 2003;25:709–14.
 25. Yasui-Furukori N, Inoue Y, Chiba M, Tateishi T. Simultaneous determination of haloperidol and bromperidol and their reduced metabolites by liquid-liquid extraction and automated column-switching high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2004;805:175–80.
 26. Hackett LP, Duscil LJ, Ilett KF. A comparison of high-performance liquid chromatography and fluorescence polarization immunoassay for therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants. *Ther Drug Monit* 1998;20:30–4.
 27. Rao ML. Modification of radioreceptor assay technique for the estimation of serum neuroleptic drug levels leads to improved precision and sensitivity. *Psychopharmacol* 1986;90:548–53.
 28. Banger M, Hermes B, Härtter S, Hiemke C. Monitoring serum concentrations of clomipramine and metabolites by fluorescence polarization immunoassay versus high performance liquid chromatography. *Pharmacopsychiatry* 1987;30:128–32.
 29. Rao ML, Staberock U, Baumann P, Hiemke C, Deister A, Cuendet C, Amey M, Härtter S, Kraemer M. Monitoring tricyclic antidepressant concentrations in serum by fluorescence polarization immunoassay compared with gas chromatography and HPLC. *Clin Chem* 1994;40:929–33.
 30. Eap CB, Bouchoux G, Amey M, Cochard N, Savary L, Baumann P. Simultaneous determination of human plasma levels of citalopram, paroxetine, sertraline, and their metabolites by gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr Sci* 1998;36:365–71.
 31. Kollroser M, Schober C. Direct-injection high performance liquid chromatography ion trap mass spectrometry for the quantitative determination of olanzapine, clozapine and N-desmethylclozapine in human plasma. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2002;16:1266–72.
 32. Kollroser M, Schober C. Simultaneous determination of seven tricyclic antidepressant drugs in human plasma by direct-injection HPLC-APCI-MS-MS with an ion trap detector. *Ther Drug Monit* 2002;24:537–44.
 33. Kratzsch C, Peters FT, Kraemer T, Weber AA, Maurer HH. Screening, library-assisted identification and validated quantification of fifteen neuroleptics and three of their metabolites in plasma by liquid chromatography/mass spectrometry with atmospheric pressure chemical ionization. *J Mass Spectrom* 2003;38:283–95.
 34. Collegium Internationale Psychiatricae Scalarum (CIPS). Internationale Skalen für Psychiatrie. Weinheim, Beltz Verlag 1998.
 35. Lingjærde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional

- study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand* 1987;Suppl 334:1–100.
36. Vuille F, Amey M, Baumann P. Use of plasma level monitoring of antidepressants in clinical practice. Towards an analysis of clinical utility. *Pharmacopsychiatry* 1991;24:190–5.
37. Müller MJ, Dragicevic A, Fric M, Gaertner I, Grasmäder K, Härtter S, Hermann E, Kuss HJ, Laux G, Oehl W, Rao ML, Rollmann N, Weigmann H, Weber-Labonte M, Hiemke C. Therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants: How does it work under clinical conditions. *Pharmacopsychiatry* 2003;36:98–104.
38. Grözinger M, Härtter S, Hiemke C, Röschke J. Oxybutynin enhances the metabolism of clomipramine and dextrorphan possibly by induction of a cytochrome P450 isoenzyme. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:287–9.
39. Zullino DF, Delessert D, Eap CB, Preisig M, Baumann P. Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:141–3.
40. Simmons SA, Perry PJ, Rickert ED, Browne JL. Cost-benefit analysis of prospective pharmacokinetic dosing of nortriptyline in depressed inpatients. *J Affect Disord* 1985;8:47–53.
41. Burke MJ, Preskorn SH. Therapeutic drug monitoring of antidepressants: cost implications and relevance to clinical practice. *Clin Pharmacokinet* 1999;37:147–65.
42. Correll CU, Malhotra AK, Kaushik S, McMeniman M, Kane JM. Early prediction of antipsychotic response in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:2063–5.
43. Lundmark J, Bengtsson F, Nordin C, Reis M, Walinder J. Therapeutic drug monitoring of selective serotonin reuptake inhibitors influences clinical dosing strategies and reduces drug costs in depressed elderly patients. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:354–9.
44. Szegedi A, Müller MJ, Angheliescu I, Klawe C, Kohnen R, Benkert O. Early improvement under mirtazapine and paroxetine predicts later stable response and remission with high sensitivity in patients with major depression. *J Clin Psychiatry* 2003;64:413–20.