

Subprojekt 3.8. des Kompetenznetzes „Depression/Suizidalität“ im Teilprojekt 3 „Qualitätsmanagement in der Depressionsbehandlung“

Therapeutisches Drug Monitoring von Antidepressiva



A. Dragicevic

A. Dragicevic¹, M. Fric², E. Geiger², K. Grasmäder³, S. Härtter¹, H.-J. Kuss⁵, G. Laux², P.L. Lohmann³, W. Mletzko⁴, M.J. Müller¹, M.L. Rao³, B. Schanz¹, A. Scherer⁴, C. Hiemke¹

¹Psychiatrische Klinik der Universität Mainz

²Bezirksklinikum Gabersee (Wasserburg, Inn)

³Klinik für Psychiatrie der Universität Bonn

⁴St. Valentinushaus Kiedrich/Rheingau

⁵Psychiatrische Klinik der Universität München

psychoneuro 2003; 29 (1): 40–43

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) ist bei Verordnung eines Antidepressivums eine potenziell nützliche Therapieergänzung. Wenn TDM unter naturalistischen Bedingungen für trizyklische Antidepressiva eingesetzt wurde, waren die Blutspiegel depressiver Patienten mit TDM häufiger auf therapeutische Konzentrationen eingestellt als ohne TDM. Mit der Einstellung therapeutischer Blutspiegel war die Wahrscheinlichkeit, auf die Therapie anzusprechen um das 2,3fache erhöht, Nebenwirkungen waren seltener. Erste Berichte der Literatur belegen, dass sich das Therapieansprechen bei der Behandlung depressiver Patienten mit selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer ebenfalls durch eine TDM-geleitete Dosisanpassung verbessern lässt. Dadurch sind Einsparungen in den Behandlungskosten möglich. Es gibt daher zunehmende Evidenz, dass TDM die Effizienz und Sicherheit einer antidepressiven Therapie bei einer Behandlung mit alten oder neuen Antidepressiva verbessern kann.

Eine schnell einsetzende und anhaltende antidepressive Wirkung ohne unerwünschte Wirkungen – so sähe die optimale antidepressive Therapie aus. Doch von diesem Ziel sind wir mit den heute verfügbaren Wirkstoffen und Therapieverfahren selbst unter Einhaltung der aktuellsten Therapieleitlinien (3) weit entfernt. Bei allen verfügbaren Antidepressiva muss mit einer gewissen Wirklatenz gerechnet werden, während unerwünschte Wirkungen bereits zu Beginn der Therapie auftreten können. Zur Verunsicherung der Therapeuten trägt weiterhin bei, wenn ein Patient von einer gängigen Dosis eines bewährten Medikamentes nicht profitiert oder sich das klinische Bild im Laufe der Behandlung wieder verschlechtert.

TDM zur Optimierung der antidepressiven Therapie

Die großen Unterschiede im Ansprechen auf einen antidepressiven Wirkstoff sind in einer individuell sehr unterschiedlichen Pharmakokinetik und -dynamik begründet. Die führende Orientierungsgröße für die Pharmakotherapie ist die Dosis. Sie ist allerdings nur ein grobes Maß. Daher sind Dosisänderungen im Verlauf einer antidepressiven Therapie häufig. Durch Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) können individuelle Gegebenheiten in der Pharmakokinetik kontrolliert werden. Konzentrationen im Blutserum oder -plasma (Blutspiegel) sind ein weit besseres Maß als die Dosis für Konzentrationen der Wirkstoffe im Gehirn, dem Zielorgan der Therapie.

Ausgehend von der Vorstellung, dass es einen optimalen Zielspiegel gibt, bei dem die erwünschte antidepressive Wirkung maximal und Nebenwirkungen minimal sind (Abb. 1), kann durch TDM ein zu hoher oder zu niedriger Wirkspiegel erkannt und korrigiert werden.

Trotz guter pharmakologischer Begründung für die Anwendung von TDM, werden die meisten depressiven Patienten ohne TDM behandelt. Die Analytik im Labor ist relativ aufwändig, um valide Blutspiegel mit guter Präzision ($\pm 10\%$) und Richtigkeit ($>85\%$) zu erhalten (7). Ein zweites Hindernis ist, dass der medizinische und ökonomische Nutzen von TDM bis jetzt nur für einige wenige Antidepressiva durch prospektive Studien gut belegt ist (1, 5). Ein Nachweis des Nutzens von TDM unter naturalistischen klinischen Bedingungen fehlt weitgehend (3).

Prüfung des Nutzens des TDM von Antidepressiva

Im Rahmen des Kompetenznetzes Depression/Suizidalität wird der Nutzen von TDM für trizyklische Antidepressiva und selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) einschließlich Venlafaxin prospektiv untersucht. Rekrutierte Patienten

werden randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt (eine Gruppe mit TDM, die andere ohne TDM) und wöchentlich untersucht. Die Einschätzung des Krankheitszustandes und des therapeutischen Effekts erfolgt nach der CGI (Clinical Global Impression)-Skala. Nebenwirkungen werden mit der UKU (Udvalg for kliniske undersøgelser)-Nebenwirkungsskala erfasst und die depressive Symptomatik mit Hilfe der Hamilton Depression Rating-Skala (HAMD-17). Um die Qualität der erhobenen Ratings zu gewährleisten, fanden mehrere Ratertrainings vor und während der Studie statt (10). Gesundheitsökonomische Aspekte und Angaben zur Lebensqualität werden zu Beginn der Studie und am Ende sowie zu Nachuntersuchungszeitpunkten (3 und 6 Monate nach der stationären Behandlung) mit speziell für diese Studie entwickelten Fragebögen erfasst.

Folgende Hypothesen werden geprüft:

- Mit TDM sind Krankenhausaufenthalte kürzer als ohne TDM.
- Mit TDM ist das Therapieansprechen rascher.
- Mit TDM sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen seltener und weniger ausgeprägt.
- Mit TDM sind Patienten rascher wieder arbeitsfähig.
- Mit TDM werden medizinische und pflegerische Ressourcen in geringerem Maße beansprucht.

Die Ergebnisse werden nach Abschluss der Studie im Frühjahr 2003 vorliegen.

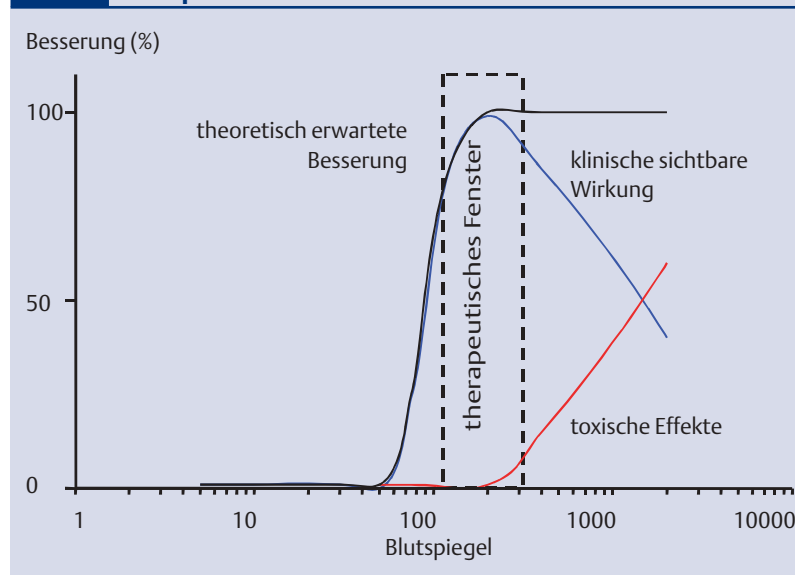
TDM von trizyklischen Antidepressiva

Trizyklische Antidepressiva sind auch heute noch in Deutschland häufig verordnete Medikamente. Sie sind gut wirksam und kostengünstig. Allerdings haben diese Substanzen ein Nebenwirkungsprofil, welches die Aufmerksamkeit des behandelnden Arztes fordert. Ausgeprägte anticholinerge Effekte mancher trizyklischen Substanzen können bei älteren Patienten zu Komplikationen führen, und es müssen kardiotoxische und neurotoxische Effekte bei einer Behandlung mit tri-

zyklischen Antidepressiva berücksichtigt werden. Nicht zuletzt wegen dieser Risiken sind Unterdosierungen in Deutschland bei trizyklischen Antidepressiva häufiger als Überdosierungen zu beobachten (9, 15). Dies bedeutet, der Patient nimmt eine unzureichende Dosis ein, wodurch keine Besserung der Symptomatik erreicht wird. Dies kann zu

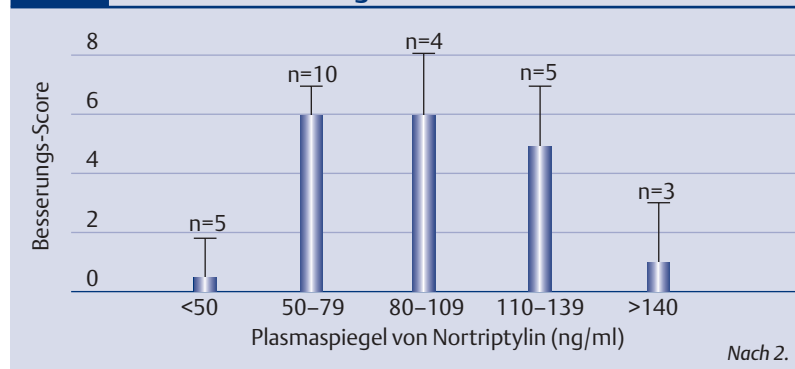
Einweisungen in die Klinik, zu einer Verlängerung der Krankheitsphase und somit der Arbeitsunfähigkeit führen. Für einige der trizyklischen Antidepressiva sind „therapeutische Fenster“ definiert (2,3,5,12). Für die meisten Substanzen liegt dieser Bereich zwischen 100–300 ng/ml (bei Substanzen mit wirksamen Metaboliten wird die Summe von Mutter-

Abb. 1 Theoretischer Zusammenhang zwischen dem Blutspiegel eines Medikamentes mit enger therapeutischer Breite und klinischen Effekten



Dargestellt sind erwünschte und unerwünschte Effekte in Abhängigkeit vom Blutspiegel, aus denen sich die klinisch sichtbare Wirkung ergibt. Optimal ist das Ansprechen, wenn erwünschte Effekte maximal und toxische minimal sind. Dieser Bereich ist als therapeutisches Fenster definiert. Mit TDM werden Patienten auf den als optimal evaluierten Zielspiegel eintitriert, um ein optimales Therapieansprechen zu erzielen.

Abb. 2 Zusammenhang zwischen Blutplasmaspiegeln des trizyklischen Antidepressivums Nortriptylin und der klinischen Besserung



Åsberg et al. haben als erste einen kurvlinearen Zusammenhang zwischen Blutspiegel und klinischer Besserung entsprechend der Theorie (s. Abb. 1) für Nortriptylin beschrieben.

substanz und wirksamem Metabolit berücksichtigt). Der erste Nachweis eines therapeutischen Fensters wurde für Nortriptylin berichtet (Abb. 2). Auch für Desipramin konnte eine kurvlineare Beziehung zwischen Plasmaspiegeln und Wirksamkeit nachgewiesen werden (12).

Die Datenlage ist für Amitriptylin, Imipramin, Clomipramin und Trimipramin weniger eindeutig (3,5). Für Doxepin finden sich zum Teil widersprüchliche Befunde (3). Mit Kontrolle der Blutspiegel und entsprechender Dosisanpassung konnte Preskorn (10) in einer Untersuchung

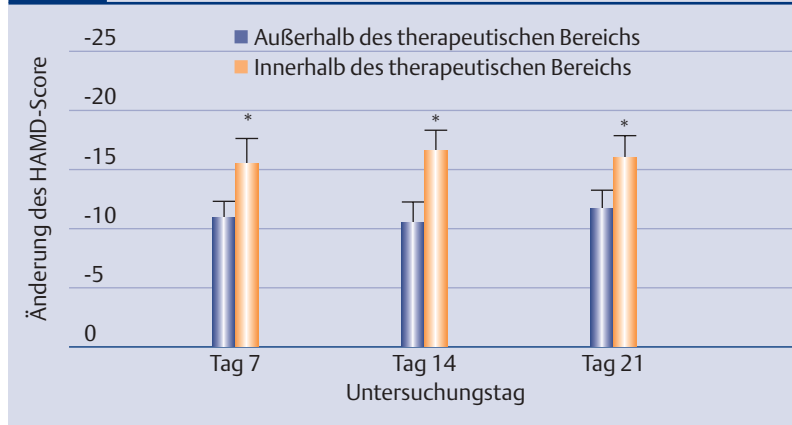
eine Response bei über 70% der Patienten zeigen.

Für trizyklische Antidepressiva gibt es Untersuchungen aus den USA, die zeigen, dass sich TDM auch unter ökonomischen Aspekten lohnt. Die Arbeitsgruppe von Preskorn hat den Nutzen von TDM für die Therapie mit trizyklischen Antidepressiva auf der Basis der Vermeidung toxischer Effekte berechnet (10). So traten bei Patienten, die ein trizyklisches Antidepressivum ohne TDM-Kontrolle erhielten, häufiger behandlungsbedürftige Komplikationen auf als bei Patienten mit TDM (13,14).

Einen Effekt des TDM auf die Dauer der stationären Therapie hat für die Substanzen Nortriptylin und Amitriptylin die Arbeitsgruppe um Simmons beschrieben (16). Die Patienten mit TDM-Kontrolle verließen im Durchschnitt die Klinik sechs Tage früher als die Patienten ohne TDM.

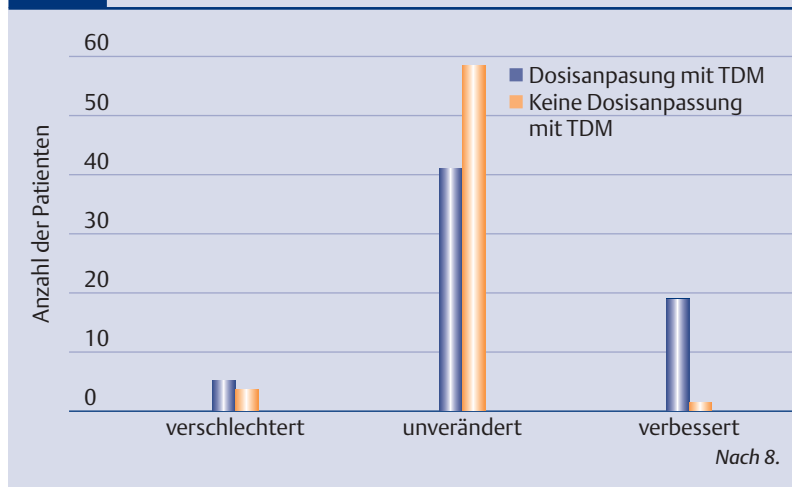
Für den deutschsprachigen Raum fehlen solche Daten bislang. Allein unter der Annahme, dass für eine Analyse der Serumkonzentration der meisten Antidepressiva etwa 5% der Kosten in einer Klinik für einen einzigen Tag zu veranschlagen sind, „lohnt“ es sich, diese Fragestellung für den deutschsprachigen Raum zu untersuchen.

Abb. 3 Therapeutisches Ansprechen depressiver Patienten, die mit einem trizyklischen Antidepressivum behandelt wurden und auf Blutspiegel eingestellt wurden, die innerhalb oder außerhalb des als optimal definierten Bereichs lagen



Dargestellt sind die Ergebnisse einer Untersuchung an depressiven Patienten (n=104), die unter naturalistischen Bedingungen entweder mit Amitriptylin, Clomipramin, Imipramin, Trimipramin oder Doxepin behandelt wurden. Die Änderung im Hamilton-Score ist bezogen auf den letzten Untersuchungszeitpunkt. Es fand sich ein signifikanter Unterschied (* $p < 0,05$) zwischen Patienten mit Blutspiegeln innerhalb und außerhalb des therapeutischen Bereichs.

Abb. 4 Ansprechen ambulanter depressiver Alterspatienten auf Citalopram, Paroxetin oder Sertralin, bei denen TDM durchgeführt wurde. In jeweils einer Gruppe wurde eine Dosisanpassung vorgenommen, in der anderen nicht



In der Gruppe der Patienten, die sich klinisch besserten, war bei den meisten Patienten eine TDM-geleitete Dosisanpassung vorgenommen worden.

Eigene Befunde

Eigene Untersuchungen (siehe auch 11) wurden an 108 Patienten mit einer depressiven Episode nach DSM IV durchgeführt. Patienten wurden in drei verschiedenen Kliniken in die Untersuchung eingeschlossen (mit TDM=54, ohne TDM=54, mittleres Alter 50,8+13,2 Jahre, 61,5% Frauen). Verwendete Antidepressiva waren Amitriptylin (N=81), Doxepin (N=21), Clomipramin (n=4), Imipramin (n=1) oder Trimipramin (n=1). Die Patienten verblieben im Schnitt 19±10 Tage in der Studie. Sowohl die TDM- als auch die Nicht-TDM-Gruppe verbesserte sich in der Psychopathologie (HAMD-17 baseline 25,2±9,1 zu 11,7±7,3 am Ende). Die Serumkonzentrationen waren in der TDM-Gruppe deutlich häufiger im therapeutischen Bereich (70% zu 35%, $p < 0,01$). Patienten mit therapeutischen Wirkspiegeln in

den Wochen 1 bis 3 waren am Ende der Untersuchung klinisch signifikant verbessert (Abb. 3). Relevante Nebenwirkungen traten, wie erwartet, signifikant häufiger bei Serumkonzentrationen oberhalb des therapeutisch üblichen Bereichs auf.

Aus den Ergebnissen dieser Untersuchung kann man schließen, dass TDM von Beginn der Behandlung an die Pharmakotherapie mit trizyklischen Antidepressiva optimiert.

Ein limitierender Faktor der Untersuchung besteht allerdings in einer häufig nicht adäquaten Umsetzung der Dosierungsempfehlungen durch die behandelnden Ärzte. Bei Verbesserung der Compliance der Therapeuten ist daher ein noch deutlicherer Effekt des TDM bei diesen Substanzen zu erwarten.

TDM von neueren Antidepressiva

Der Nutzen von TDM für die neueren Antidepressiva, z.B. die selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) wie Fluoxetin, Fluvoxamin, Sertralin, Paroxetin, Citalopram ist noch unklar. Es fehlen valide Angaben über optimal wirksame Konzentrationen. Insgesamt besitzen diese Substanzen im Vergleich zu den trizyklischen Antidepressiva ein breiteres therapeutisches Fenster, da ihre Toxizität deutlich geringer als die der trizyklischen Antidepressiva ist. Dennoch mehren sich Befunde, dass es auch für SSRI Konzentrationsbereiche gibt, die für eine optimale Wirkung nicht über- oder unterschritten werden sollten (4). Zudem gibt es bereits eine publizierte Studie, die den pharmakoökonomischen Nutzen von TDM auch bei diesen Substanzen nahe legt (8). Die schwedische Untersuchung zeigte an 127 ambulanten Patienten im Alter zwischen 65 und 90 Jahren, die mit Citalopram, Paroxetin oder Sertralin behandelt wurden, einen positiven Effekt von TDM (Abb. 4). So wurden durch die TDM-Kontrollen mehr Patienten mit der niedrigsten effektiven Dosis behandelt, was insgesamt zu einer signifikanten Kostenreduktion der Pharmakotherapie führte.

Fazit

Therapeutisches Drug Monitoring ist ein Instrument, mit dem die Qualität einer antidepressiven Pharmakotherapie gesteigert werden kann. Damit dies umgesetzt werden kann, sollte dem behandelnden Arzt ein kommentierter Befund spätestens drei Tage nach der Blutentnahme vorliegen, noch besser innerhalb von 24 Stunden. Des Weiteren sollte der Therapeut willens sein, den Befund in der Klinik umzusetzen. Die eigenen Befunde sprechen dafür, dass insbesondere bezüglich der Therapeutencompliance Optimierungsbedarf besteht.

Therapeutic drug monitoring (TDM) can improve drug efficacy and safety. Aim of this study was to analyse the medical and monetary impact of TDM on antidepressant drug therapy. Applying TDM routinely to the therapy with tricyclic antidepressants it was found that TDM resulted in a higher number of patients with adequate blood levels. The chance for a clinical response at endpoint increased 2.3fold when blood levels were within the therapeutic range. Side effects occurred mostly in patients with blood levels above the recommended range. Data from the literature indicate that TDM might be also useful for selective serotonin reuptake inhibitors. Evidence is thus growing that TDM may improve drug therapy under naturalistic clinical conditions when treating depressed patients with either old or new antidepressants.

Key Words

Therapeutic drug monitoring – plasma level – tricyclic antidepressant – selective serotonin reuptake inhibitor

Literatur

1. APA Task Force on the Use of Laboratory Tests in Psychiatry. Tricyclic antidepressants – blood level measurements and clinical outcome. An APA Task Force Report. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 155–162
2. Åsberg M, Cronholm B et al. Relationship between plasma level and therapeutic effect of nortriptyline. *Br Med J* 1971; 7: 331–334

3. Bauer M, Whybrow PC et al. World Federation 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
4. Härtter S, Wetzel H et al. Serum concentrations of fluvoxamine and clinical effects. *Pharmacopsychiat* 1998; 31: 199–200
5. Hiemke C, Weigmann H et al. Evidence Based Medicine. Therapeutisches Drug Monitoring von Psychopharmaka. *Neurotransmitter* 2000; 11: 52–55
6. Leucht S, Steimer W et al. Doxepin serum concentrations: is there really a therapeutic range? *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 432–439
7. Linder MW, Keck PE. Standards of laboratory practice: antidepressant drug monitoring. *Clin Chem* 1998; 44:1073–1084
8. Lundmark J, Bengtsson F et al. Therapeutic drug monitoring of selektive serotonin reuptake inhibitors influences clinical dosing strategies and reduces costs in depressed elderly patients. *Acta Psych Scand* 2000; 101: 354–359
9. Möller HJ. Therapieresistenz auf Antidepressiva: Risikofaktoren und Behandlungsmöglichkeiten. *Nervenarzt* 1991; 62: 654–669
10. Müller MJ, Dragicevic A. Standardized rater training for the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D-17) in psychiatric novices. *J Aff Disorders*, im Druck
11. Müller MJ, Dragicevic A et al. Therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants: How does it work under clinical conditions? *Pharmacopsychiatry*, im Druck
12. Perry PJ, Pfohl BM et al. The relationship between antidepressant response and tricyclic antidepressant serum concentrations. A retrospective analysis of the literature using logistic regression analysis. *Clin Pharmacokinet* 1987; 13: 381–392
13. Preskorn SH, Dorey RC et al. Therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants. *Clin Chem* 1988; 34: 822–828
14. Preskorn SH, Fast GA. Therapeutic drug monitoring for tricyclic antidepressant: efficacy, safety, and cost effectiveness. *J Clin Psychiatry* 1992; 52 (Suppl.): 23–33
15. Rao ML, Deister A et al. Low Serum levels of tricyclic antidepressants in amitriptyline – and doxepin-treated inpatients with depressive syndroms are associated with nonresponse. *Pharmacopsychiatry*; 1996; 29: 97–102
16. Simmons SA, Perry PJ et al. Cost-benefit analysis of prospective pharmacokinetic dosing of nortriptyline in depressed inpatients. *J Aff Disorders* 1985; 8: 47–53

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Christoph Hiemke
Psychiatrische Klinik der Universität Mainz
Untere Zahlbacher Str. 8
D-55101 Mainz