

Aus dem Bezirkskrankenhaus Augsburg,  
Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik  
Akademisches Lehrkrankenhaus der  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. M. Schmauß

**Klinische Relevanz des  
Therapeutischen Drug Monitoring von modernen  
Antipsychotika und Antidepressiva  
an einer psychiatrischen Versorgungsklinik**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Stefanie Schwander  
aus  
Augsburg  
2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. M. Schmauß

Mitberichterstatter: Priv. Doz. M. B. Müller

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Oberarzt Dr. T. Messer

Dekan: Prof. Dr. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 09.10.2007

**Alle Menschen sind sich einig in dem Wunsch nach Glück.  
Die Natur hat uns allen ein Gesetz für unser eigenes Glück gegeben.  
Alles, was kein Glück ist, ist uns fremd; einzig das Glück  
hat eine unverkennbare Macht über unser Herz.**

**Enzyklopädie, Artikel „Glück“**

In Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet

## V. INHALTSVERZEICHNIS

	Seite	
I.	Titelblatt	1
II.	Berichterstatter	2
III.	Zitat	3
IV.	Widmung	4
V.	Inhaltsverzeichnis	5
VI.	Verzeichnis der Abkürzungen	7
1.	Einleitung	8
1.1	Theorie des Therapeutischen Drug Monitorings	8
1.2	Grundlagen der Psychopharmaka	12
1.2.1	Antipsychotika	12
1.2.2	Antidepressiva	13
1.3	Psychopharmakologie, Kinetik und Genetik	15
1.4	Untersuchte Substanzen	19
1.4.1	Amisulprid	19
1.4.2	Olanzapin	21
1.4.3	Quetiapin	24
1.4.4	Risperidon	27
1.4.5	Citalopram	30
1.4.6	Escitalopram	32
1.4.7	Mirtazapin	34
1.4.8	Reboxetin	36
1.4.9	Venlafaxin	38
1.5	Fragestellung	40
2.	Material und Methoden	41
2.1	Patienten	41
2.1.1	Anzahl und Geschlecht	41
2.1.2	Alter und Diagnosegruppen	43
2.1.3	Diagnosen	43
2.2	Praktische Durchführung des Ther. Drug Monitorings	44

2.3	Verwendete Instrumente	48
2.3.1	Brief Psychiatric Scale	48
2.3.2	Hamilton Depression Scale	48
2.3.3	Clinical Global Impression Scale	49
2.3.4	Anforderungsbogen	49
2.3.5	Basisdokumentation	49
2.4	Rechnungen und Programme	50
3.	Ergebnisse	51
3.1	Ergebnisse zu den untersuchten Antipsychotika	51
3.1.1	Ergebnisse zu Amisulprid	51
3.1.2	Ergebnisse zu Olanzapin	55
3.1.3	Ergebnisse zu Quetiapin	58
3.1.4	Ergebnisse zu Risperidon	61
3.2	Ergebnisse zu den untersuchten Antidepressiva	63
3.2.1	Ergebnisse zu Citalopram	63
3.2.2	Ergebnisse zu Escitalopram	67
3.2.3	Ergebnisse zu Mirtazapin	70
3.2.4	Ergebnisse zu Reboxetin	73
3.2.5	Ergebnisse zu Venlafaxin	76
4.	Diskussion	79
4.1	Diskussion zu den untersuchten Antipsychotika	82
4.2	Diskussion zu den untersuchten Antidepressiva	90
5.	Zusammenfassung	99
6.	Literaturverzeichnis	107
7.	Abbildungsverzeichnis	117
8.	Danksagung	119
9.	Lebenslauf	120

## VI. VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

5-HT	Serotonin
Ach	Azetylcholin
AD	Antidepressiv(a/-um)
AP	Antipsychotik(a/um)
BADO	Basisdokumentation
BKH	Bezirkskrankenhaus
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
CGI	Clinical Global Impression Scale
CYP	Cytochrom P450
D1-D5	Dopaminrezeptor Typ 1-5
DA	Dopamin
DD	Differentialdiagnose
EPS	Extrapyramidal-motorische Störung(en)
GC	Gaschromatographie
H1	Histaminrezeptor Typ 1
HAMD	Hamilton Depression Scale
HPLC	Hochdruckflüssigchromatographie
mACh	Muskarinischer Azetylcholinrezeptor
MAO	Monoaminoxidase
MAOH	Monoaminoxidasehemmer
MS	Massenspektrometrie
NA	Noradrenalin
NARI	Noradrenalin Wiederaufnahmememmer
ODV	O-Desmethylvenlafaxin
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahme-Hemmer
SSRI	Selektiver-Serotonin-Rückaufnahme-Hemmer
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
TZA	Trizyklische(s) Antidepressiv(a/-um)
ZNS	Zentrales Nervensystem
SD	Standardabweichung

# **1. EINLEITUNG**

## **1.1 Theorie des Therapeutischen Drug Monitoring (TDM)**

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) dient der Optimierung medikamentöser Therapien psychiatrischer Erkrankungen, wie z.B. affektiver Störungen oder Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis. Mit Hilfe der Ergebnisse der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP), die Konsensusrichtlinien herausgegeben hat, bei welchen Medikamenten ein TDM empfohlen wird und bei welchen Serumspiegelbereichen mit einem Abklingen der Symptome zu rechnen ist, ermöglicht das TDM dem Behandler einen effektiveren Einsatz der psychotropen Wirkstoffe.

Durch TDM können therapeutische Serumspiegelbereiche von Psychopharmaka sowohl zur Verbesserung des therapeutischen Effekts als auch zur Verringerung von Nebenwirkungen und damit zur Verbesserung der Compliance beitragen. Es ist zu vermuten, dass dadurch die hohen Behandlungskosten zumindest teilweise gesenkt werden können. Daher liegt es nahe, derartige Erkenntnisse auch in psychiatrischen Versorgungskliniken, wie z. B. am Bezirkskrankenhaus Augsburg, umzusetzen.

Die Gründe für die unterschiedlich starke Wirkung eines Medikaments bei Patienten mit derselben Erkrankung sind genetisch determinierte, individuell unterschiedliche Gegebenheiten in der Pharmakokinetik und -dynamik. Diese interindividuelle Variabilität im therapeutischen Ansprechen ist für die Behandlung psychiatrischer Erkrankungen deshalb problematisch, weil für die meisten Pharmakotherapien erst nach einer Latenz von Wochen bis Monaten erkennbar ist, ob z. B. eine antipsychotische, antidepressive oder phasenprophylaktische Wirkung existiert. Wird bei der Ersteinstellung nicht das geeignete Medikament in der „richtigen“ Dosis für den jeweiligen Patienten gewählt, verlängert sich somit die Leidenszeit und es steigen die Behandlungskosten. Die Problematik des individuell unterschiedlichen Therapieansprechens lässt sich jedoch mit einem TDM zumindest teilweise



überwinden. Zur Erfassung der pharmakodynamischen Individualität eines Patienten gibt es bei der routinemäßigen Behandlung psychiatrischer Störungen derzeit nur die klinische Beobachtung. Es fehlen weitgehend objektive Kriterien, aus denen sich das pharmakodynamisch individuelle Ansprechen auf eine Psychopharmakotherapie vorhersagen lässt. Zwar existieren weltweit zahlreiche Bemühungen, mittels genetischer Testverfahren die individuelle Therapieresponse qualitativ und quantitativ zu ermitteln, diese Anstrengungen haben jedoch bislang zu keiner Methode geführt, die im klinischen Alltag kostenadäquat einsetzbar wäre. Die pharmakokinetische Individualität eines Patienten ist daher bislang vor allem durch das Therapeutische Drug Monitoring (TDM), oft auch Blut- oder Plasmaspiegeluntersuchung genannt, darstellbar. Durch TDM von Psychopharmaka werden die Konzentrationen der Muttersubstanz und gegebenenfalls pharmakologisch aktiver Metaboliten im Blut bestimmt und der Patient anschließend auf Wirkkonzentrationen eingestellt, unter denen mit therapeutischem Ansprechen zu rechnen ist und Nebenwirkungen so weit wie möglich vermieden werden.

In der Praxis der Psychopharmakotherapie wird die Wirkstärke des Medikaments in der Regel über die Dosis gesteuert. Plasmaspiegel von Psychopharmaka sind nach heutiger Kenntnis eine vergleichsweise gute Messgröße für Wirkkonzentrationen im Gehirn. Erstmals in der Pharmakotherapie wurde von Asberg und Mitarbeitern [1] in Schweden für Nortriptylin nachgewiesen, dass ein Zusammenhang zwischen Plasmakonzentrationen und klinischen Effekten besteht. Ein solcher Zusammenhang wurde auch für andere trizyklische Antidepressiva, für einige hochpotente Antipsychotika und für Clozapin nachgewiesen. Aus diesen Befunden wurden Plasmaspiegelbereiche abgeleitet, bei denen mit höchster Wahrscheinlichkeit mit maximalem therapeutischen Ansprechen zu rechnen ist.

Allerdings bauen verschiedene Patienten bei gleicher Dosis sehr unterschiedliche Konzentrationen auf, was an der Verstoffwechslung der Medikamente oder auch an Wechselwirkungen mit anderen Substanzen liegt. Unzureichendes Ansprechen kann also pharmakokinetische und pharmakodynamische Ursachen haben. Eine weitere Ursache ist die

mangelhafte Compliance der Patienten gegenüber den verordneten Medikamenten. Für Antidepressiva und Antipsychotika gibt es Untersuchungen, die mit einer großen Varianz eine unzureichende Compliance bei etwa 20 bis 80% der behandelten Patienten nachweisen. Ob eine besondere Pharmakokinetik oder mangelhafte Compliance bei einem individuellen Patienten Ursache des Therapieversagens sind, lässt sich durch TDM, also durch Messung der Blutspiegel (entspricht den Konzentrationen der Medikamente im Blutplasma oder –serum), überprüfen. TDM gehört z.B. bei einer Lithium-Behandlung zum Standard der Therapie [2], und auch bei der Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva wird TDM relativ häufig angewandt. Bei klassischen Antipsychotika wie Haloperidol soll TDM sowohl das Therapieansprechen verbessern als auch das Auftreten der sehr unangenehmen extrapyramidal-motorischen Störungen (EPS) vermeiden helfen [3].

Für einige Antidepressiva (z.B. trizyklische Antidepressiva) und Antipsychotika (z.B. Haloperidol oder Clozapin) ist durch Studien belegt, dass ein TDM die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens erhöht und das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen vermindert. Darüber hinaus gibt es viele einzelfallbezogene Indikationen, bei denen TDM sinnvoll ist, wie die Kontrolle von Compliance, Arzneimittelwechselwirkungen und Komorbidität. Somit ist TDM geeignet, die Qualität der antidepressiven und antipsychotischen Pharmakotherapie zu verbessern.

Wenn die Messung eines Medikamentenspiegels für die Therapieoptimierung sinnvoll sein soll, dann muss nicht nur ein Messwert ermittelt werden, sondern es gehört auch eine begründete Anforderung dazu. Typische Indikationen für die Anforderung einer Plasmaspiegelmessung sind [4,5]:

- Verdacht auf Nichteinnahme der verordneten Medikamente (Non-Compliance)
- kein oder ungenügendes Ansprechen trotz klinisch üblicher Dosis
- ausgeprägte Nebenwirkungen trotz klinisch üblicher Dosis
- Verdacht auf Arzneimittelinteraktionen
- Kombinationsbehandlung mit einem Medikament mit bekanntem pharmakokinetischem Interaktionspotenzial

- Rezidiv unter Erhaltungsdosis
- Bekannte pharmakogenetische Besonderheiten
- Kinder und Jugendliche
- Alterspatienten über 60 Jahre
- Forensische Indikationen
- Ersteinstellung
- Verlaufskontrolle

Der Anforderungsschein sollte neben wichtigen Patientendaten (Alter, Geschlecht, Diagnose, Grösse, Gewicht, Familienstand, Beruf) auch Angaben zur Medikation (Wirkstoff, Dosis, Einnahmezeitpunkt, Begleitmedikamente), zur Psychopathologie, zum Therapieeffekt und zu Nebenwirkungen enthalten. Plasmaspiegelmessungen für die Therapieoptimierung sind unter Steady-State-Bedingungen zu Zeiten minimaler Spiegel evaluiert. Für die meisten Psychopharmaka ist ein Steady-State innerhalb von fünf bis sieben Tagen erreicht. Praktisch bewährt hat sich daher die Anforderung einer Blutspiegelkontrolle eine Woche nach Einnahme einer stabilen Tagesdosis. Blut sollte nach der längsten Einnahmepause abgenommen werden, in der Regel vor Einnahme der Morgendosis.

Eine weitere Indikation für ein TDM ist die Beantwortung der Frage, ob für die Therapie eine optimale Dosis gewählt wurde, bei der mit therapeutischem Ansprechen gerechnet werden kann und das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen minimal ist. Dabei sind angestrebte Zielbereiche der Serum- oder Plasmaspiegel eine wesentliche Orientierungsgröße. Sie basieren auf dem Konzept des therapeutischen Fensters. Dieses Konstrukt geht davon aus, dass es für therapeutische und toxische Wirkungen jeweils eine minimale effektive Konzentration gibt [3, 6, 7, 8]. Der Bereich zwischen beiden Konzentrationen wird als therapeutisches Fenster einer Substanz definiert. Für den Fall, dass ein therapeutisches Fenster nachgewiesen ist, sollte sich die Therapie an ihm orientieren. Wenn entsprechende Daten für ein Psychopharmakon nicht vorliegen, dann sollte man als Zielbereich für eine Therapieoptimierung durch TDM einen Serumspiegel ansteuern, der sich bei der Mehrzahl der Patienten unter klinisch üblichen, d.h. therapeutisch wirksamen Dosen einstellt.

Schizophrenie und depressive Störungen sind Erkrankungen, die seit der Entdeckung des Antipsychotikums (Neuroleptikums) Chlorpromazin und des Antidepressivums Imipramin wenige Monate später mit Erfolg medikamentös behandelt werden können. Ausgehend von diesen, vor mehr als 50 Jahren entdeckten Substanzen, sind Psychopharmaka entwickelt worden, die sich insbesondere durch ein besseres Verträglichkeitsprofil auszeichnen.

## **1.2 Grundlagen der Psychopharmaka**

### **1.2.1 Antipsychotika**

Antipsychotika (AP) sind hoch wirksame Medikamente, die vorrangig zur Behandlung von schizophrenen Psychosen (Wahn, Halluzinationen, Ich-Störungen) und affektiven Störungen (übermäßige Niedergeschlagenheit, übersteigerte Hochstimmung oder beides abwechslungsweise) zum Einsatz kommen.

Antipsychotika normalisieren die gestörte Informationsübertragung, indem sie das Gleichgewicht der intrazerebral aktiven Neurotransmitter wieder herstellen. Bildlich gesprochen kann man sich die Wirkung der Antipsychotika wie einen inneren Schutzschild vorstellen. Eine populäre Erklärung lautet, dass AP die Betroffenen gegen die Reizüberflutung abschirmen. Die wissenschaftliche Theorie geht davon aus, dass Antipsychotika eine dopaminblockierende bzw. dopaminregulierende Wirkung entfalten und so auf die unterschiedlichen psychosespezifischen Symptome einwirken.

Trotz kontroverser Diskussion im Hinblick auf die Terminologie unterscheidet man heute zwischen typischen und atypischen Antipsychotika. Als typische Antipsychotika gelten die konventionellen Substanzen der „1. Generation“. Sie dienen schon seit vielen Jahren erfolgreich der Behandlung schizophrener Psychosen und wirken mit ihrer unterschiedlich ausgeprägten Dopamin-Blockade meist schnell und gut auf jene Symptome, welche das Erleben, Fühlen oder Denken negativ beeinflussen (Positivsymptome wie

Halluzinationen, Wahnideen, Ich-Störungen und Störungen des Denkens). Viele Patienten lehnen sie aber wegen ihrer unangenehmen Nebenwirkungen ab. Am häufigsten kommen extrapyramidal-motorische Störungen (EPS) vor. Die typischen Antipsychotika haben geringe Wirkung auf die Negativsymptome wie Sprachverarmung, Verflachung der Gefühle oder Gleichgültigkeit, Energiemangel, Kontaktunfähigkeit und Konzentrationsstörungen.

Die atypischen Antipsychotika sind die Substanzen der „2. Generation“. Sie sind gegenüber den herkömmlichen Mitteln besser verträglich, wobei insbesondere EPS deutlich seltener zu beobachten sind. Ihre Wirksamkeit auf die Positivsymptome ist mit den typischen Antipsychotika vergleichbar. Zusätzlich haben sie einen positiven Effekt auf schizophrene Negativsymptome, z.B. Antriebsverarmung oder Anhedonie und verbessern auch die kognitive Leistungsfähigkeit.

### **1.2.2 Antidepressiva**

Antidepressiva (AD) sind eine heterogene Gruppe von Pharmaka, die bei depressiven Syndromen unterschiedlicher nosologischer Zuordnung und Charakteristik einen stimmungsaufhellenden und/oder antriebsverbessernden Therapieeffekt haben. Zusätzlich sind sie bei einer Reihe weiterer Störungsbilder wirksam, so dass der Begriff „Antidepressivum“ nur einen Aspekt ihrer therapeutischen Potenz darstellt. Hauptsächlich beruht ihre Wirksamkeit auf der Beeinflussung eines oder mehrerer Neurotransmittersysteme (5-HT, NA, DA) im ZNS. Zu unerwünschten Wirkungen kommt es, da viele AD auch andere Neurotransmittersysteme (z. B. azetylcholinerge oder histaminerge Systeme) beeinflussen.

Die bekanntesten Antidepressiva lassen sich in folgende Gruppen einteilen:

- Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Hemmer (SSRI)

Die selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer werden bei Depressionen heute am häufigsten eingesetzt. Bei bis zu 50% der Behandelten wirken sie bereits nach einer Einnahmedauer von 2-3 Wochen. Sie beruhen auf dem Wirkungsmechanismus der selektiven Wiederaufnahme-Hemmung von Serotonin im Synapsenspalt, wodurch eine „relative“ Erhöhung des Botenstoffs Serotonin erzielt wird. Serotonin wird bei seiner Erniedrigung in den Stoffwechselfvorgängen im Gehirn für die Pathogenese von Depressionen, aber auch von Manien und Obsessionen verantwortlich gemacht. SSRIs werden seit 1986 eingesetzt und zeichnen sich durch ihr nebenwirkungsärmeres Profil, vor allem in Bezug auf Kreislauf und Herz aus.

- Selektive Noradrenalin-Rückaufnahme-Hemmer (NARI)

Reboxetin gilt als einziger selektiver Noradrenalin-Rückaufnahmehemmer. Die Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin im synaptischen Spalt führt zu einer Downregulation von  $\alpha_2$ - und  $\beta$ -Rezeptoren sowie zu einer erhöhten Empfindlichkeit von postsynaptischen  $\alpha_1$ -Rezeptoren.

- Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahme-Hemmer (SNRI)

Die Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahme-Hemmer sind Substanzen mit kombiniertem bzw. dualem antidepressivem Wirkmechanismus.

- Trizyklische Antidepressiva (TZA)

Die trizyklischen Antidepressiva wurden bis zum Aufkommen der Serotoninwiederaufnahmehemmer am häufigsten verschrieben. Ein Hauptnachteil ist die relativ lange Wirkungslatenz von 4-6 Wochen. Zudem wirken die Trizyklika häufig zunächst antriebssteigernd und erst danach stimmungsaufhellend. Desweiteren weisen TZA eine Reihe von unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf, die vor allem durch ihre anticholinergen Effekte, aber auch durch antihistaminerge, adrenerge und adrenolytische Effekte verursacht werden. Diese vegetativen Nebenwirkungen machen sich vor allem bei der Regulation des Blutdruckes, des Verdauungsapparates, beim

Herzrhythmus und im Schlaf-Wach-Rhythmus des Tagesverlaufs bemerkbar und sind oft von Patient zu Patient unterschiedlich und sogar entgegengesetzt ausgeprägt.

- Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer)

MAO-Hemmer wirken durch das Blockieren des Enzyms Monoaminoxidase. Dieses Enzym spaltet Amine wie Serotonin und Noradrenalin – also Botenstoffe (Neurotransmitter) im synaptischen Spalt – und verringert dadurch deren Verfügbarkeit zur Signalübertragung im ZNS. Durch die Blockierung des Enzyms findet eine „relative“ Erhöhung der Botenstoffe im synaptischen Spalt statt. MAO-Hemmer werden in selektive und nicht-selektive MAO-Hemmer unterteilt. Selektive reversible Inhibitoren der MAO-A (z.B. Moclobemid) hemmen nur den Typ A der Monoaminoxidase. MAO-B hemmende Wirkstoffe (z.B. Selegilin) werden in erster Linie als Parkinson-Mittel eingesetzt. Nichtselektive irreversible MAO-Hemmer (z.B. Isocarboxazid, Phenelzin, Tranylcypromin) hemmen MAO-A und MAO-B.

### **1.3 Psychopharmakologie, Kinetik und Genetik**

Für die Wirkung eines Medikaments im menschlichen Organismus sind sowohl genetische als auch umweltbedingte Faktoren verantwortlich. Zu den umweltbedingten Faktoren gehören z.B. Interaktionen mit anderen Medikamenten, das Tabakrauchen und die Art der Ernährung. Historisch gesehen stellt die Beobachtung von schnellen und langsamen Azetylierern einen der ersten Hinweise für die Existenz von genetisch bedingten Faktoren im Metabolismus von Medikamenten dar.

Allgemein erfährt ein Medikament im Organismus die Schritte Aufnahme (Absorption), Verteilung (Distribution), Metabolismus (Metabolismus) und Ausscheidung (Elimination) (ADME). Selbstverständlich ist vorstellbar, dass bei all diesen Etappen genetische Faktoren regulierend wirken. Zahlreiche Enzyme sind bekannt, die Medikamente und andere Xenobiotika polymorph

metabolisieren: Cytochrom P-450, Alkoholdehydrogenase, Aldehyddehydrogenase, N-Acetyltransferase, Glutathiontransferase oder die UDP-Glucuronyltransferase [9, 10, 11].

Praktische Bedeutung in Bezug auf die klinische Relevanz hat der allgemeine Nachweis von pharmakogenetischen Variationen des Metabolismus von psychotropen Pharmaka im Zusammenhang mit der Rolle von Isoenzymen des Cytochroms P-450 erlangt [12]. Hierbei handelt es sich um ein Enzymsystem, welches für den Metabolismus von endogenen wie exogenen Substanzen verantwortlich ist. Es kommt hauptsächlich in der Leber, aber auch in zahlreichen anderen Organen wie im Darm, in der Niere, Lunge und im Hirn vor. Die menschliche Cytochrom P-450-Superfamilie setzt sich aus mindestens zwei Dutzend Isoenzymen zusammen, die Xenobiotika in unterschiedlichem Maße metabolisieren können. Die für den Metabolismus von psychotropen Pharmaka hauptsächlich verantwortlichen Cytochrom-P-450-Formen sind CYP-1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5. Ein genetischer Polymorphismus wurde bisher nur für CYP2D6, CYP2C9 und CYP2C219 beschrieben. Von anderen Enzymen wie CYP1A2 und CYP3A4 sind noch keine unterschiedlichen Genotypen bekannt, aber ihre Aktivität kann sich interindividuell um ein mehrfaches unterscheiden.

Die meisten psychotropen Moleküle können an verschiedenen Angriffspunkten durch eines oder mehrere Enzyme metabolisiert werden. Dies wird anhand der trizyklischen Antidepressiva illustriert, die allgemein durch CYP2D6 hydroxyliert und je nach dem durch CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4 N-demethyliert werden können. Neben CYP2C9 dürfen diese vier Enzyme zurzeit als die wichtigsten bezeichnet werden [13]. Die Rolle der einzelnen Isoenzyme von Cytochrom P-450 hängt unter anderem von der Konzentration des Substrats ab und unterscheidet sich interindividuell aus genetischen und umweltbedingten Voraussetzungen [14]. CYP2D6 ist als ein Enzym mit hoher Affinität, aber geringer Kapazität bekannt, im Gegensatz zu CYP3A4, welches eine geringe Affinität, aber eine hohe Kapazität aufweist, weshalb es gerade bei höheren Substratkonzentrationen vermehrt zum Einsatz kommt.



Für zahlreiche alte und neue psychotrope Pharmaka gibt es keine pharmakogenetischen Daten, zumal bisher die Abbauewege bezüglich der dafür verantwortlichen Enzyme oft mangelhaft charakterisiert wurden.

Die Phänotypisierung erlaubt die Messung der Aktivität eines relevanten Enzyms bei einem Patienten in einer bestimmten Situation („Istzustand“), die durch genetische und umweltbedingte Faktoren beeinflusst wird. In Abwesenheit von Umweltfaktoren kann das Ergebnis der Phänotypisierung einen „Trait-Marker“ darstellen – in deren Anwesenheit einen „State-Marker“. Im Gegensatz zur Genotypisierung kann deshalb eine Phänotypisierung auch sinnvoll sein, wenn für das Enzym kein genetischer Polymorphismus vorliegt.

Definitionsgemäß wird von einem genetischen Polymorphismus gesprochen, wenn stabile Varianten für einen Locus mit einer Frequenz von mindestens 1-2% vorkommen [11]. Ganz allgemein können genetisch bedingte Unterschiede in der Enzymaktivität unterschiedliche Konsequenzen haben: Patienten mit einer genetischen Defizienz des Enzyms eliminieren ein Medikament nur sehr langsam (poor metabolizers, PM). Eine genetische Defizienz kann die Konsequenz einer Gendeletion, der Anwesenheit von Non-sense-Mutationen oder eines aberranten „splicing“ sein, das zu einer inaktiven Form führt [12, 15, 10]. Allgemein werden schnelle oder extensive Metabolisierer als diejenigen bezeichnet, bei denen eine solche Defizienz nicht vorliegt. Im Falle einer Genmultiplikation von aktiven Allelen wird vermehrt aktives Enzymeiweiß gebildet, so dass der Patient zu den ultraschnellen Metabolisierern gehört (ultrarapid metabolizers, UM). Bei den PM ist mit der verlangsamten Eliminierung der Medikamente und der möglichen Akkumulation ein größeres Risiko für Nebenwirkungen zu erwarten. Im zweiten Fall ist es möglich, dass der Patient bei üblichen Dosen nicht die Medikamentenplasmaspiegel erreicht, die für die Entfaltung einer klinischen Wirksamkeit notwendig sind.

Wichtig ist in diesem Zusammenhang auch, dass bedeutende ethnische Unterschiede in der Frequenz von Gendefekten auftreten können, die von Enzym zu Enzym variieren.

Die Verhältnisse werden dadurch kompliziert, dass Medikamente sehr oft durch verschiedene Enzyme metabolisiert werden, deren Aktivität

intraindividuell stark unterschiedlich ist. Häufig haben Medikamente zudem aktive Metaboliten, deren Konzentrationen stark variieren.

Die Pharmakogenetik, insbesondere im Zusammenhang mit dem Enzymsystem Cytochrom P-450, nimmt an klinischer Bedeutung zu, nicht nur für die Forschung, sondern auch im Hinblick auf das TDM von Psychopharmaka.

Das Ziel der Genotypisierung ist die Charakterisierung eines Individuums in Bezug auf die Erscheinungsformen (Allele) seiner Gene. Die Bestimmung des Genotyps von einem Medikamente metabolisierenden Enzym soll Informationen über die Aktivität dieses Enzyms liefern, um dem Arzt zu helfen, dem Patienten eine optimale psychopharmakologische Behandlung anzubieten. Die Genotypisierung in der psychiatrischen Routine hat ihre Berechtigung, wenn ein klares Resultat, das die pharmakologische Behandlung substantiell beeinflussen kann, durch einen einfachen Test erhalten wird und dies in einem günstigen Kosten-Nutzen-Verhältnis steht. Das Ziel ist es, durch eine genetische Analyse die Kapazität eines Enzyms in Bezug auf 1. seine aktivierende oder inaktivierende Wirkung in der Metabolisierung eines Medikaments oder 2. das Risiko und die Wirkung einer medikamentösen Interaktion infolge verminderter oder erhöhter enzymatischer Aktivität für ein Individuum zu bestimmen. Grundvoraussetzung für ein aussagekräftiges Resultat ist eine hohe Korrelation zwischen dem Genotypus und der enzymatischen Aktivität. Gegenüber der Phänotypisierung weist die Genotypisierung folgende Vorteile auf:

Die Methode ist robust gegenüber Beeinflussung von vom Patienten eingenommenen Medikamenten oder Nahrung oder durch Krankheit, wie sie bei Phänotypisierungen auftreten können. Für eine Phänotypisierung ist meist auch aufwendiges und Compliance-fragiles Sammeln von Urin notwendig. Neben dem Therapeutischen Drug Monitoring werden sich in Zukunft Phänotypisierung und Genotypisierung als Routineuntersuchungen für bestimmte Indikationen etablieren.

## 1.4 Untersuchte Substanzen

### 1.4.1 Amisulprid (Solian®)

Strukturformel :

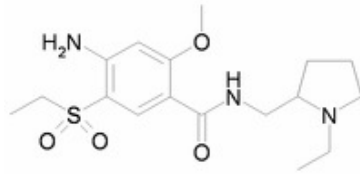


Abbildung 1: Strukturformel Amisulprid

Pharmakodynamik :

Es handelt sich um ein Derivat von Sulpirid (Dogmatil®); Amisulprid gehört damit zur Gruppe der substituierten Benzamide. In Tierversuchen verhalten sich Amisulprid und Sulpirid ähnlich. Im Gegensatz zu anderen Neuroleptika weisen diese Verbindungen keine nennenswerte Affinität zu  $\alpha$ -adrenergen, cholinergen oder serotoninergen Rezeptoren auf. In niedriger Dosierung hat Amisulprid insbesondere eine Affinität zum präsynaptischen (stimulierenden) D<sub>2</sub>-Rezeptor im nigrostriatalen System. In hoher Dosierung bindet es sich dagegen an die D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-Rezeptoren im limbischen System. Die Dopamin-Antagonisierung im limbischen System soll für die Wirkung auf die sogenannten produktiven (positiven) Symptome der Schizophrenie - Wahn, Halluzinationen usw. - verantwortlich sein, die Stimulierung im nigrostriatalen System für die Milderung von negativen Symptomen wie z.B. Apathie, Sprachverarmung, sozialer Rückzug.

Pharmakokinetik :

Nach oraler Einnahme wird Amisulprid verzögert resorbiert, wobei maximale Plasmaspiegel zunächst 1 Stunde und dann nochmals 3 bis 4 Stunden nach der Verabreichung beobachtet werden.

Die biologische Verfügbarkeit beträgt etwa 33-45%, die Einnahme mit einer kohlenhydratreichen Mahlzeit reduziert die systemische Verfügbarkeit.

Die Plasmahalbwertszeit liegt bei 12-20 Stunden.

Amisulprid wird zum größten Teil unverändert über die Nieren ausgeschieden, daher sollte bei Personen mit vermindeter Kreatininclearance eine

Dosisreduktion erfolgen. Es entstehen keine pharmakologisch aktiven Metabolite bei linearer Pharmakokinetik ohne Geschlechtsunterschied.

Indikationen und Behandlungshinweise :

Schizophrene Störungen mit Positiv- und Negativsymptomatik, auch bei primärer Negativsymptomatik wirksam. Keine oder geringe Kardiotoxizität; keine hämatologischen Veränderungen. Wahrscheinlich keine Hepatotoxizität.

Dosierung :

Beginn mit 400-800 mg/Tag bei Patienten mit gemischter Positiv- und Negativsymptomatik (max. 1200 mg/Tag in Ausnahmefällen bei überwiegender Positivsymptomatik) auf zwei Einnahmezeitpunkte verteilt.

Bei primärer oder prädominanter Negativsymptomatik 100-300 mg/Tag; zur Rezidivprophylaxe oder Symptomsuppression bei vorheriger Positivsymptomatik 400 mg/Tag; manchmal sind in der Rezidivprophylaxe auch höhere Dosen notwendig.

Nebenwirkungen :

In niedriger Dosierung geringe Nebenwirkungsrate; in 1-10% der Fälle: Erregungszustände, Bewegungsunruhe, Einschlafstörungen, Mundtrockenheit, Hypotension. Erhöhter Prolaktinspiegel mit Amenorrhö, Galaktorrhö, Libidoverlust. EPS bei über 400 mg/Tag möglich, aber in Frequenz und Intensität gering ausgeprägt; Akathisie. Im Vergleich zu anderen atypischen AP nur geringe Gewichtszunahme.

Kontraindikationen :

Prolaktinabhängige Tumoren.

Relative Kontraindikationen: Nierenerkrankungen; schwere organische Hirnerkrankungen, Morbus Parkinson bei hohen Dosen.

Interaktionen :

Keine spezifischen pharmakokinetischen Interaktionen bekannt.

## 1.4.2 Olanzapin (Zyprexa®)

Strukturformel :

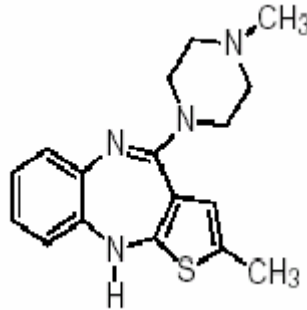


Abbildung 2: Strukturformel Olanzapin

Pharmakodynamik:

Olanzapin ist ein atypisches Neuroleptikum, das chemisch eng verwandt ist mit Clozapin. Olanzapin entfaltet als atypisches Neuroleptikum wie Clozapin seine Wirkung vor allem über eine Blockade des serotonergen 5HT<sub>2</sub>-Rezeptors und des D<sub>4</sub>-Rezeptors. Es hat Bindungsaffinitäten zu H<sub>1</sub>-, α<sub>1</sub>-, α<sub>2</sub>-, M<sub>1</sub>-, D<sub>1</sub>-, D<sub>2</sub>- und D<sub>4</sub>-Rezeptoren. Olanzapin hat eine ca. dreifach höhere Affinität zu den 5-HT<sub>2a</sub>- und D<sub>4</sub>- Rezeptoren als zu den D<sub>2</sub>-Rezeptoren. Die Blockade von 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren und M<sub>1</sub>-Rezeptoren und die abgeschwächte Blockade von D<sub>2</sub>-Rezeptoren in den nigrostrialen Bahnen bildet offensichtlich die Grundlage für eine geringere Häufigkeit von extrapyramidalen unerwünschten Wirkungen im Vergleich zu den klassischen Neuroleptika wie Haloperidol.

Mit der Verlagerung der Blockade von D<sub>2</sub>- nach D<sub>4</sub>-Rezeptoren und der gleichzeitigen Blockade von Serotonin-Rezeptoren (5HT<sub>2a</sub>) wurde die besser geeignete Bezeichnung für diese atypischen Neuroleptika eingeführt: Serotonin-Dopamin-Rezeptor Antagonisten (SDAs). Zusammengefasst resultieren aus diesem Rezeptorbindungsprofil klinisch weniger extrapyramidal-motorische Störungen (EPS) und eine ausgeprägtere Wirkung auf die Negativsymptome der Schizophrenie.

#### Pharmakokinetik:

Die Resorption nach oraler Einnahme erfolgt leicht verzögert und ist von der Nahrungsaufnahme weitgehend unabhängig. Maximale Plasmaspiegel werden nach 5-8 Stunden erreicht. Die biologische Verfügbarkeit beträgt ca. 80%. Steady state Bedingungen werden nach 5-7 Tagen erreicht. Die Plasmaproteinbindung liegt bei 93% und die Eliminationshalbwertszeit beträgt 30-60 Stunden. Die Metabolisierung erfolgt über CYP1A2 und 2D6 in der Leber.

#### Indikationen und Behandlungshinweise:

Schizophrene Störungen mit Positiv- und Negativsymptomatik, Manie. Hinweise für Wirksamkeit bei psychotischen Symptomen und Aggressivität i. R. einer Demenz. Hinweise für Wirksamkeit bei Aggressivität und Impulskontrollstörungen i. R. von Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen, bei Ticstörungen und bei PTSD (Posttraumatische Belastungsstörung).

Die Anwendung bei schizophrener Therapieresistenz ist noch nicht hinreichend evaluiert. Bei langfristiger Behandlung besteht ein erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus.

#### Dosierung:

Anfangsdosis: 10 mg/Tag als Einmalgabe (vorzugsweise zur Nacht); oft allerdings höhere Dosis nötig. Erhaltungsdosis 5-20 mg/Tag; in der Geriatrie 5 mg. Angestrebte Plasmakonzentration: 20-80 ng/ml.

#### Nebenwirkungen:

Häufig : Sedierung, Gewichtszunahme (beides dosisabhängig).

Gelegentlich: Schwindel, orthostatische Dysregulation, anfängliche Obstipation und Mundtrockenheit, periphere Ödeme, Transaminasenanstieg, EPS und Akathisie.

Selten : Photosensibilität, asymptotische Blutbildveränderungen. Es gibt Einzelfallberichte über Agranulozytosen, sowie Einzelfallbeschreibungen von Priapismus.

Hyperglykämie möglich; ggf. häufigere Blutzuckerkontrollen bei adipösen Patienten; bei Diabetikern ggf. Umstellung.

Kontraindikationen:

Bekannte Leukopenien. Überempfindlichkeit gegen Inhaltsstoffe (Tabletten enthalten u. a. Laktose). Engwinkelglaukom, Harnverhalt. Relative Kontraindikationen: Prostatahypertrophie, schwere Leber- und Nierenerkrankungen; kardiale Vorschädigungen. Bei Adipositas oder Diabetes mellitus sorgfältige Abwägung der Nutzen- Nebenwirkungs-Relation.

Interaktionen:

Verstärkter Metabolismus bei gleichzeitiger Carbamazepineinnahme (CYP 3A4) und durch Rauchen (CYP 1A2); verlangsamter Abbau und Anstieg (bis zu 3-fach, im Mittel 60 %) des Plasmaspiegels von Olanzapin durch Fluvoxamin.

### 1.4.3 Quetiapin (Seroquel®)

Strukturformel:

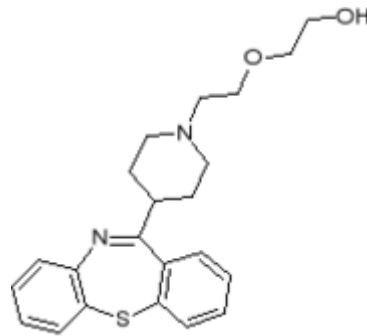


Abbildung 3: Strukturformel Quetiapin

Pharmakodynamik:

Quetiapin ist ein trizyklisches Antipsychotikum und gehört zu den atypischen Neuroleptika [16].

Chemisch ist es ein Dibenzothiazepin und somit nahe verwandt mit Clozapin und weist auch ein ähnliches Bindungsprofil auf wie dieses: es hat eine höhere Affinität zu den Serotonin-5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren als zu den Dopaminrezeptoren und gilt deshalb als atypisches Neuroleptikum.

Außerdem zeigt es eine Blockade an 5HT<sub>1</sub>-, D<sub>1</sub>-, D<sub>2</sub>-, D<sub>3</sub>- und H<sub>1</sub>-Rezeptoren, jedoch keine Affinität zu D<sub>4</sub>- und mACh-Rezeptoren.

Pharmakokinetik:

Das Medikament wird nach oraler Einnahme rasch resorbiert, wobei maximale Plasmaspiegel nach etwa 1,5 Stunden erreicht sind. Die orale Bioverfügbarkeit liegt bei nur ca. 9 %. Steady state Bedingungen sind nach 1-2 Tagen erreicht.

Die Plasmaproteinbindung liegt bei 83 %. Die Substanz wird fast vollständig in der Leber metabolisiert, wobei dem Cytochrom CYP3A4 die wichtigste Rolle zukommt. Die Metaboliten haben offenbar keine nennenswerte pharmakologische Aktivität. Weniger als 1% einer Dosis wird unverändert ausgeschieden.



Die Plasmahalbwertszeit wird mit 7 Stunden angegeben; gemäß klinischen Beobachtungen dürfte sie jedoch eher länger sein.

Bei älteren Menschen sowie bei Leber- und Nierenkranken ist mit einer verzögerten Ausscheidung zu rechnen.

Indikationen und Behandlungshinweise:

Schizophrene Störungen mit Positiv- und wahrscheinlich auch Negativsymptomatik [17, 18, 19].

Anwendung bei Therapieresistenz noch nicht hinreichend evaluiert.

Bei psychotischem Erleben im Rahmen eines Morbus Parkinson (z.B. medikamenteninduziert) und ggf. einer Demenz vom Lewy-Körperchen-Typ in niedriger Dosis (25-150 mg).

Dosierung:

Einschleichend mit 50 mg/Tag beginnen, in den ersten 4 Tagen auf 300 mg/Tag steigern. Erhaltungsdosis (auf 2 Einnahmezeitpunkte verteilt) 300 – 450 mg (max.750 mg/Tag). Bei älteren Patienten Dosisanpassung (mit 25 mg/Tag beginnen, langsamere Aufdosierung).

Nebenwirkungen:

Häufig: Sedierung, Schwindel.

Gelegentlich: Asthenie, orthostatische Dysregulation, anfängliche Obstipation und Mundtrockenheit, transienter Transaminasenanstieg, Gewichtszunahme, Leukopenie.

Kontraindikationen:

Gleichzeitige Gabe von Ritonavir, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin und Nefazodon.

Relative Kontraindikationen: Schwere Leber- und Nierenerkrankungen; kardiale Vorschädigung.

Interaktionen:

Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe von CYP 3A4-Inhibitoren, z.B. Ketoconazol, Nefazodon, Lovastatin, Simvastatin, da es dann zu einer wechselseitigen Erhöhung der Plasmaspiegel mit möglicher Zunahme von Nebenwirkungen kommen kann. Bisher jedoch kein Hinweis auf klinische Relevanz.

Bei gleichzeitiger Gabe von Thioridazin kommt es zu einem Clearanceanstieg von Quetiapin und damit zu einer Senkung des Plasmaspiegels[20].

Senkung des Plasmaspiegels bei gleichzeitiger Gabe eines Leberenzyminduktors.

#### 1.4.4 Risperidon (Risperdal®)

Strukturformel:

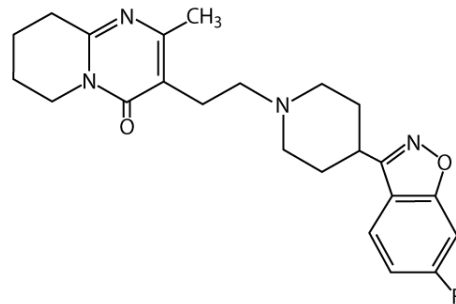


Abbildung 4: Strukturformel Risperidon

Pharmakodynamik:

In erster Linie blockiert Risperidon 5-HT<sub>2A</sub>, (C)-, 5-HT<sub>7</sub>, D<sub>2</sub>-, alpha 1-, alpha-2-Rezeptoren, wobei in geringem Maße auch H<sub>1</sub>-Rezeptoren blockiert werden [21].

Risperidon weist keine anticholinergen Wirkungen auf.

Pharmakokinetik:

Nach oraler Gabe wird Risperidon vollständig resorbiert.

Die maximale Plasmakonzentration von Risperidon wird 1-2 Stunden und von 9-Hydroxy-Risperidon 3 Stunden nach Tabletteneinnahme erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei extensiven Metabolisierern ca. 3 Stunden und bei schwachen Metabolisierern ca. 19 Stunden. Die orale Bioverfügbarkeit liegt bei 66-80%, wobei die Plasmaproteinbindung 90% beträgt (von 9-Hydroxy-Risperidon 70%).

Bei Depotpräparaten wird die maximale Plasmakonzentration nach 34 Tagen erreicht, wobei die Eliminationshalbwertszeit 77-131 Tage (in Abhängigkeit von der Dosis) beträgt.

Risperidon erfährt im Organismus eine extensive hepatische Metabolisierung über CYP2D6 (und CYP 3A4) [22, 23], der pharmakologisch aktive Metabolit 9-Hydroxy-Risperidon wird renal ausgeschieden.

Indikation und Behandlungshinweise:

Schizophrene Störungen mit Positiv- und Negativsymptomatik [24] und in der Rezidivprophylaxe. Bei mäßig schweren bis schweren manischen Episoden i. R. bipolarer Störungen, sowie bei psychotischen Symptomen und Aggressivität i. R. einer Demenz.

Weiterhin gibt es Hinweise auf die Wirksamkeit bei Aggressivität und Impulskontrollstörungen i.R. von Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen.

Es ist eine wässrige Suspension als Depot bei guter lokaler Verträglichkeit verfügbar.

Es bestehen keine erhöhte Krampfneigung und wahrscheinlich keine Blutbildveränderungen.

Dosierung:

Bei Schizophrenie: einschleichend über eine Woche mit 0,5-2 mg/Tag beginnen. Zieldosis: 4 mg/Tag ( bei Bedarf 6 mg/Tag). Die orale Erhaltungsdosis beträgt 4 mg/Tag als Einmaldosis.

In der Geriatrie: einschleichend 0,25-0,5 mg/Tag. Zieldosis: 1 mg/Tag. Bei älteren Patienten und Patienten mit Niereninsuffizienz 4 mg/Tag nicht überschreiten.

Als Depot (Risperdal Consta®): alle zwei Wochen 25 mg (unabhängig von der Vormedikation), bei Bedarf bis 75 mg/2 Wochen möglich.

Angestrebte Plasmakonzentration: 20-60 ng/ml Risperidon plus 9-Hydroxy-Risperidon.

Nebenwirkungen:

Dosisabhängige EPS sind unter 6 mg/Tag selten. Ebenfalls selten ist eine orthostatische Hypotonie (v.a. bei Beginn und bei höherer Dosierung).

Es gibt Einzelfallbeschreibungen von Priapismus und gehemmter ( auch fehlender) Ejakulation. Unter 3 mg/Tag sind 6 Fälle mit induzierten Zwangssymptomen beschrieben worden.

Als weitere unerwünschte Wirkung kann es zu einer Gewichtszunahme kommen.

Kontraindikationen:

Relative Kontraindikationen: Schwere Leber- und Nierenerkrankungen, kardiale Vorschädigung, organische Hirnerkrankungen, Morbus Parkinson und prolaktinabhängige Tumoren.

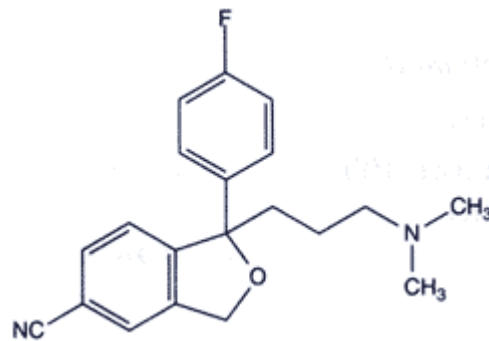
Interaktionen:

Möglicherweise erhöhter Risperidonplasmaspiegel durch gleichzeitige Einnahme von Phenothiazinen, SSRI, TZA und verschiedenen  $\beta$ -Blockern. Durch verminderten Metabolismus gleichzeitiges Absinken der Konzentration des länger wirksamen, aktiven Metaboliten.

Risperidon steigert Clozapinplasmaspiegel (Dosisanpassung) und kann eine Wirkungsverstärkung von Antihypertensiva (insbesondere von alpha-Blockern) auslösen.

### 1.4.5 Citalopram (Cipramil®)

Strukturformel :



**Abbildung 5: Strukturformel Citalopram**

Pharmakodynamik :

Citalopram ist ein selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI). Die Noradrenalin-, Dopamin- und GABA-Wiederaufnahme bleibt praktisch unbeeinflusst. Es hat keine anticholinergen und antihistaminergen Eigenschaften.

Citalopram wirkt zwar nicht auf Opioidrezeptoren, doch es verstärkt die antinozizeptive Wirkung von Opiaten vor allem bei neuropathischen Schmerzen.

Pharmakokinetik :

Die Resorption erfolgt rasch nach oraler Einnahme, wobei die maximale Plasmaspiegelkonzentration nach ca. 3 Stunden beobachtet wird.

Die Bioverfügbarkeit beträgt etwa 80% und ist von der Nahrungsaufnahme weitgehend unabhängig; Steady-state-Bedingungen werden nach ca. 1-2 Wochen erreicht.

Die Plasmaproteinbindung liegt bei ca. 80% und die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 33 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt größtenteils über die Niere; Es existiert ein ausgeprägter Metabolismus, bei dem zwei aktive, aber schwächere Substanzen (Desmethylcitalopram und Di-Desmethylcitalopram) mit einer verlängerten Eliminationshalbwertszeit entstehen.

Indikationen und Behandlungshinweise :

Depressive Störungen

Panikstörung

Zwangsstörung

Dosierung :

20 mg/Tag in einer morgendlichen Einzeldosis (niedrigste wirksame Dosis und Erhaltungsdosis). Tageshöchstdosis 60 mg/Tag, bei älteren Patienten 40 mg/Tag.

Bei eingeschränkter Leberfunktion Dosisanpassung bzw. Verlängerung des Dosierungsintervalls; bei leichten Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nebenwirkungen :

Besonders in der Anfangsphase häufig Appetitlosigkeit, Übelkeit, gelegentlich Erbrechen, Diarröh. Vor allem bei höheren Dosierungen und zu Therapiebeginn innere Unruhe und Agitiertheit, Schlafstörungen; Kopfschmerzen; Tremor; Schwindel; Zwangsgähnen. Sexuelle Funktionsstörungen, insbesondere Ejakulationsverzögerungen. Selten SIADH, dann v. a. bei älteren Patienten.

Kontraindikationen :

Kombination mit MAOH; MAOH können frühestens 7 Tage nach Absetzen von Citalopram angesetzt werden; Citalopram kann 14 Tage nach Absetzen eines irreversiblen MAOH bzw. 2 Tage nach Absetzen von Moclobemid angesetzt werden.

Kombination mit tryptophanhaltigen Arzneimitteln.

Relative Kontraindikationen: Schwere Leber- und Nierenerkrankungen.

Interaktionen :

Allgemein sehr geringes Interaktionspotenzial.

Bei Kombination mit Lithium sind pharmakodynamische Wirkungs- und Nebenwirkungsverstärkungen möglich.

## 1.4.6 Escitalopram (Cipralex®)

Strukturformel :

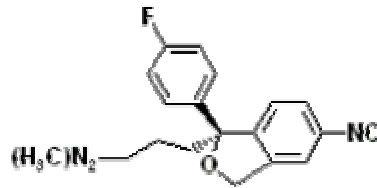


Abbildung 6: Strukturformel Escitalopram

Pharmakodynamik :

Escitalopram ist ein selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI).

Citalopram ist ein racemisches Gemisch des S-(+)- und R-(-)-Citaloprams, wobei S-Citalopram für den antidepressiven Effekt verantwortlich ist. Escitalopram, das S-Enantiomer von Citalopram, hemmt selektiv die Aktivität des Serotonintransporters, wodurch die Wiederaufnahme von Serotonin aus dem synaptischen Spalt wirkungsvoll blockiert wird. Die Selektivität ergibt sich aus der fehlenden Wirkung auf andere Monoamintransporter.

Pharmakokinetik :

Die Resorption erfolgt rasch nach oraler Einnahme, wobei die maximale Plasmaspiegelkonzentration nach ca. 3-4 Stunden beobachtet wird. Die Bioverfügbarkeit beträgt etwa 80% und ist von der Nahrungsaufnahme weitgehend unabhängig.

Die Plasmaproteinbindung für Escitalopram und seine wichtigsten Metaboliten liegt bei 50-80 %. Die Ausscheidung erfolgt größtenteils über die Niere. Escitalopram wird von Cytochrom P450 Enzymen zu Demethyl-Escitalopram, und weiter zu einem kaum nachweisbaren Didemethyl-Metaboliten metabolisiert.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 30 Stunden.

Indikationen und Behandlungshinweise:

Depressive Störungen

Panikstörung, Zwangsstörung



Dosierung:

10 mg/Tag in einer Einzeldosis. Je nach individuellem Ansprechen kann die Dosis auf maximal 20 mg/Tag erhöht werden.

Bei eingeschränkter Leberfunktion Dosisanpassung bzw. Verlängerung des Dosierungsintervalls; bei leichten Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nebenwirkungen:

Besonders in der Anfangsphase häufig Appetitlosigkeit, Übelkeit, gelegentlich Erbrechen, Diarröh. Vor allem bei höheren Dosierungen und zu Therapiebeginn innere Unruhe und Agitiertheit, Schlafstörungen; Kopfschmerzen; Tremor; Schwindel; Zwangsgähnen. Sexuelle Funktionsstörungen, insbesondere Ejakulationsverzögerungen. Selten SIADH, dann v. a. bei älteren Patienten.

Kontraindikationen :

Kombination mit MAOH; MAOH können frühestens 7 Tage nach Absetzen von Citalopram angesetzt werden; Citalopram kann 14 Tage nach Absetzen eines irreversiblen MAOH bzw. 2 Tage nach Absetzen von Moclobemid angesetzt werden.

Kombination mit tryptophanhaltigen Arzneimitteln.

Relative Kontraindikationen: Schwere Leber- und Nierenerkrankungen.

Interaktionen :

Allgemein sehr geringes Interaktionspotenzial.

Bei Kombination mit Lithium sind pharmakodynamische Wirkungs- und Nebenwirkungsverstärkungen möglich.

### 1.4.7 Mirtazapin (Remergil®)

Strukturformel :

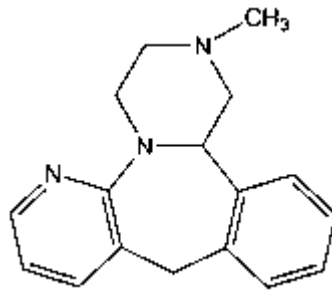


Abbildung 7: Strukturformel Mirtazapin

Pharmakodynamik :

Mirtazapin ist ein zentral wirksamer präsynaptischer  $\alpha_2$ - (schwächer auch  $\alpha_1$ ) Antagonist, wodurch sich indirekt die noradrenerge und serotonerge Neurotransmission verstärkt und die antidepressive Wirkung zustande kommt. Der postsynaptische 5-HT<sub>2</sub>- und 5-HT<sub>3</sub>-Antagonismus führt zur vermehrten Stimulation von 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptoren und damit zur erhöhten 5-HT-Freisetzung. Zusätzlich verfügt es über eine potente antihistaminerge Wirkung und wirkt sedierend durch Blockade der H<sub>1</sub>-Rezeptoren. Es weist keine anticholinerge Wirkung auf.

Pharmakokinetik :

Nach oraler Einnahme wird Mirtazapin rasch resorbiert, wobei die maximale Plasmaspiegelkonzentration nach ca. 2 Stunden erreicht ist.

Die orale Bioverfügbarkeit beträgt etwa 50%. Steady state Bedingungen sind nach ca. 3-4 Tagen erreicht, wobei die Plasmahalbwertszeit bei 20-40 Stunden liegt. Die Plasmaeiweißbindung beträgt 85% und die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal.

Es existiert ein extensiver Metabolismus durch Demethylierung und Oxidation in der Leber. Das pharmakologisch aktive, aber wesentlich schwächere Derivat zeigt das gleiche pharmakokinetische Verhalten wie die Muttersubstanz.

Indikationen und Behandlungshinweise :

Depressive Störungen (insbesondere mit Schlafstörungen).

Im Gegensatz zu TZA und SSRI keine sexuellen Funktionsstörungen.

Keine Hinweise auf kardiotoxische Wirkung.

Dosierung :

Oral (auch Soltabs): Initialdosis bereits 15 (30) mg, Erhaltungstherapie 30-45 mg/Tag; Applikation vorzugsweise abends bzw. spätabends.

Parenteral: Initial 6 mg/Tag; innerhalb von 14 Tagen sukzessive Steigerung bis auf 21 mg/Tag.

Nebenwirkungen :

Am häufigsten Müdigkeit, Benommenheit, Mundtrockenheit, Appetit- und Gewichtszunahme. Selten orthostatische Hypotonie, Tremor, Faszikulationen, Ödeme. Sehr selten epileptische Anfälle, Eosinophilie, Erhöhung von Leberwerten.

Kontraindikationen :

Bekannte Leukopenien. Kombination mit MAOH; aus Sicherheitsgründen sollte ein Abstand von 14 Tagen nach Absetzen von MAOH eingehalten werden.

Relative Kontraindikationen: schwere Leber- und Nierenfunktionserkrankungen, erhöhte Krampfbereitschaft; Vorsicht bei Harnverhalt und Engwinkelglaukom (obwohl kaum anticholinerge Wirksamkeit).

Interaktionen :

Geringes Interaktionspotenzial. Bei Kombination mit Carbamazepin ist mit beschleunigtem Abbau von Mirtazapin zu rechnen; evtl. Dosiserhöhung von Mirtazapin.

Bei Kombination mit Lithium sind pharmakodynamische Wirkungs- und Nebenwirkungsverstärkungen möglich.

### 1.4.8 Reboxetin (Edronax®, Solvex®)

Strukturformel:

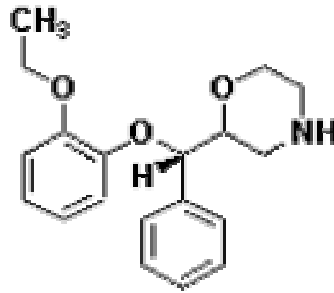


Abbildung 8: Strukturformel Reboxetin

Pharmakodynamik:

Reboxetin ist ein selektiver Noradrenalin-Rückaufnahmehemmer (NARI) [25], wodurch seine antidepressive Wirkung zustande kommt [26]. Chemisch gesehen ist es ein  $\alpha$ -Ariloxymethyl-Derivat von Morpholin. Reboxetin ist ein Racemat; beide Enantiomere sind pharmakologisch aktiv, wobei die S-Form 20-mal potenter ist als die R-Form [27]. Die antidepressive Wirkung von Reboxetin wird wahrscheinlich über eine Modulation der noradrenergen Übertragung vermittelt. Reboxetin hemmt die Wiederaufnahme von Noradrenalin im synaptischen Spalt, was zu einer Downregulation von  $\alpha_2$ - und  $\beta$ -Rezeptoren sowie zu einer erhöhten Empfindlichkeit von postsynaptischen  $\alpha_1$ -Rezeptoren führt. Die Wiederaufnahme von Serotonin wird durch Reboxetin ebenfalls schwach gehemmt; der Dopaminstoffwechsel und cholinerge oder histaminerge Rezeptoren werden dagegen nicht beeinflusst.

Pharmakokinetik:

Nach oraler Einnahme wird Reboxetin schnell resorbiert. Innerhalb von 2 bis 4 Stunden ist der maximale Plasmaspiegel erreicht. Die biologische Verfügbarkeit wird mit 60% angegeben, wobei Steady state Bedingungen nach 5 Tagen erreicht werden. Im Plasma ist Reboxetin zu über 90% an Eiweiße gekoppelt, und zwar hauptsächlich an das saure  $\alpha_1$ -Glykoprotein. Der größte Teil von Reboxetin wird in der Leber über das Cytochrom CYP3A4 abgebaut. Der Hauptmetabolit ist pharmakologisch nicht aktiv. Die endgültige Ausscheidung erfolgt größtenteils über die Nieren, zu 78% in Form von Metaboliten, zu 90% als unveränderte Substanz. Die Plasmahalbwertszeit

beträgt 12 bis 30 Stunden. Die Kinetik der beiden Reboxetin-Enantiomere ist nicht identisch: die Plasmakonzentrationen der weniger potenten R-Form sind ungefähr doppelt so hoch wie die der S-Form, was mit unterschiedlicher Eiweißbindung erklärt wird. Sowohl bei Leber- und Niereninsuffizienz als auch im Alter ist die Clearance von Reboxetin reduziert.

Indikationen und Behandlungshinweise:

Depressive Störungen.

Dosierung:

Initiale Dosis: 2-mal 2 mg für 3 Tage, danach 2-mal 4 mg/Tag als empfohlene Dosierung für Patienten bis 65 Jahre (bei älteren Patienten Tagesdosis 4 mg).

Bei Nonresponse Steigerung auf 10 mg möglich, Höchstdosis: 12mg.

CAVE: Dosisreduzierung bei Leber- oder Niereninsuffizienz (2-mal 2 mg/Tag).

Nebenwirkungen:

Häufig: Mundtrockenheit, Obstipation, Hypotonie, Übelkeit, Kopfschmerzen, vermehrtes Schwitzen, Schlafstörungen.

Seltener: Tachykardien, innere Unruhe, Tremor, Miktionsbeschwerden, Blasenentleerungsstörungen, sexuelle Funktionsstörungen, (auch Fallbeschreibungen von schmerzhafter Ejakulation).

CAVE: Harnverhalt bei Männern, sofortiges Absetzen notwendig.

Kontraindikationen:

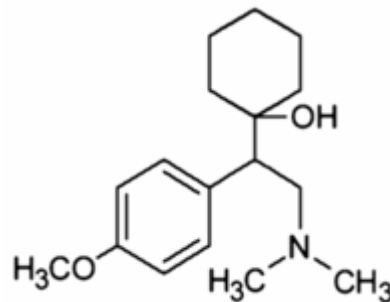
Nach derzeitiger Kenntnis sehr geringes Interaktionspotenzial.

Derzeit wird insbesondere Vorsicht bei der Komedikation über CYP 3A4 metabolisierter Medikamente empfohlen ( z.B. Azo-Antimykotika, Erythromycin, HIV-Proteasehemmer). Weiterhin jedoch auch Vorsicht bei Komedikation mit bekannten Inhibitoren von CYP-Isoenzymen.

Bei Kombination mit Ketoconazol Anstieg der Plasmaspiegel von Reboxetin um 50 %, scheinbar ohne klinische Bedeutung.

### 1.4.9 Venlafaxin (Trevilor®)

Strukturformel:



**Abbildung 9: Strukturformel Venlafaxin**

Pharmakodynamik:

Venlafaxin ist ein Noradrenalin- und Serotonin- Rückaufnahmehemmer (SNRI) und damit eine duale antidepressive Wirksubstanz [28]. Venlafaxin hemmt auch schwach die Wiederaufnahme von Dopamin.

Wahrscheinlich in niedrigen Dosisbereichen präferentiell 5-HT-, in höheren Dosisbereichen (ca. 150-225 mg) zusätzlich NA-Rückaufnahmehemmung.

Venlafaxin und sein aktiver Hauptmetabolit O-Desmethylvenlafaxin zeigen keine Affinität zu Azetylcholin-, Histamin- oder alpha1-adrenergen Rezeptoren.

Pharmakokinetik:

Nach oraler Einnahme erfolgt eine rasche Resorption mit ausgeprägtem First-Pass-Mechanismus.

Die maximale Plasmakonzentration wird nach 2-4 h erreicht.

Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 27 %.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt für Venlafaxin 5 Stunden und für O-Desmethylvenlafaxin 11 Stunden.

Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal.

Indikationen und Behandlungshinweise:

Depressive Störungen

Generalisierte Angststörungen

Dosierung:

Empfohlene Anfangsdosis: 75 mg/Tag in zwei Einzeldosen (Retardpräparat als Einmalgabe), stationär auch 150 mg/Tag in 2-3 Einzeldosen (Retardpräparat als Einmalgabe); rasche Dosissteigerung bis 375 mg/Tag ist möglich. Bei mittelschwerer Depression waren auch 75 mg/Tag wirksam.

Bei schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen Dosisanpassung.

Nebenwirkungen:

Besonders in der Anfangsphase häufig Appetitlosigkeit, Übelkeit, gelegentlich Erbrechen, Diarrhö (bei Retardpräparaten geringer).

Vor allem bei höheren Dosierungen innere Unruhe und Agitiertheit, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Zwangsgähnen.

Sexuelle Funktionsstörungen, besonders Ejakulationsverzögerung.

Allergische Hautreaktionen (bei 4 %).

Geringfügiger Blutdruckanstieg überwiegend bei Dosierungen über 200 mg/Tag (NA-Rückaufnahmehemmung), daher insbesondere in der Anfangsphase der Behandlung häufigere Blutdruckkontrollen bei hohen Dosierungen; sonst gute kardiale Verträglichkeit.

Selten SIADH, v. a. bei älteren Patienten.

Kontraindikationen:

Kombination mit MAOH; aus Sicherheitsgründen sollte nach Behandlung mit Venlafaxin ein Abstand von einer Woche zur Verordnung eines MAOH eingehalten werden; nach Absetzen von Tranylcypromin muss eine Karenzzeit von 2 Wochen eingehalten werden, bevor mit der Behandlung von Venlafaxin begonnen wird; nach Absetzen des reversiblen MAOH Moclobemid ist ein Wechsel auf Venlafaxin am übernächsten Tag möglich.

Kombination mit tryptophanhaltigen Arzneimitteln.

Relative Kontraindikationen: Schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen; erhöhte Krampfbereitschaft; arterielle Hypertonie.

Interaktionen:

CAVE: Bericht einer Intoxikation bei Kombination mit Tramadol.

Venlafaxin besitzt selbst kein relevantes Hemmpotenzial.

Es gibt Hinweise, dass bei Hemmung der O-Demethylierung von Venlafaxin zu O-Desmethylvenlafaxin das Therapieansprechen vermindert ist.

### **1.5. Fragestellung**

Ziel dieser Untersuchung war die Analyse und klinische Evaluation der Anwendungspraxis des Therapeutischen Drug Monitoring in der täglichen Routine an einer psychiatrischen Versorgungsklinik.



## **2. MATERIAL UND METHODEN**

### **2.1 Die Patienten**

Die vorliegende Analyse ist Teil eines fortlaufenden Projekts zur Evaluation des Therapeutischen Drug Monitoring (TDM) unter klinischen Bedingungen. Dabei werden Plasmaspiegel von Antipsychotika und Antidepressiva unter klinisch-naturalistischen Bedingungen mit der klinischen Wirkung und Verträglichkeit in Beziehung gesetzt. Darüber hinaus sollen Fragen der Pharmakoepidemiologie (Dosis/Verteilung, TDM-Anzahl/Jahresverlauf) und der Nützlichkeit des TDM im klinischen Kontext im Rahmen der Qualitätssicherung beantwortet werden.

#### **2.1.1 Anzahl und Geschlecht**

Im Analysezeitraum von Januar 2001 bis April 2005 wurden insgesamt 1263 Blutproben von vollstationären Patienten auf ihre Serumspiegelkonzentration untersucht, wobei 630 männliche und 633 weibliche Patienten beteiligt waren. Von diesen Patienten litten 357 an einer depressiven Erkrankung und 906 Patienten wurden wegen einer schizophrenen Erkrankung behandelt.

Anzahl der Serumspiegelmessungen der untersuchten AP

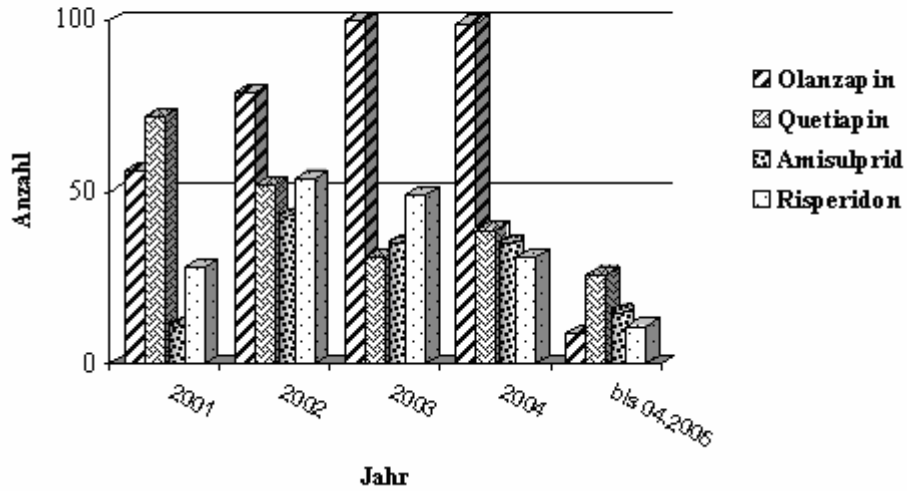


Abbildung 10: Anzahl Serumspiegelmessungen AP

Anzahl der Serumspiegelmessungen der untersuchten AD

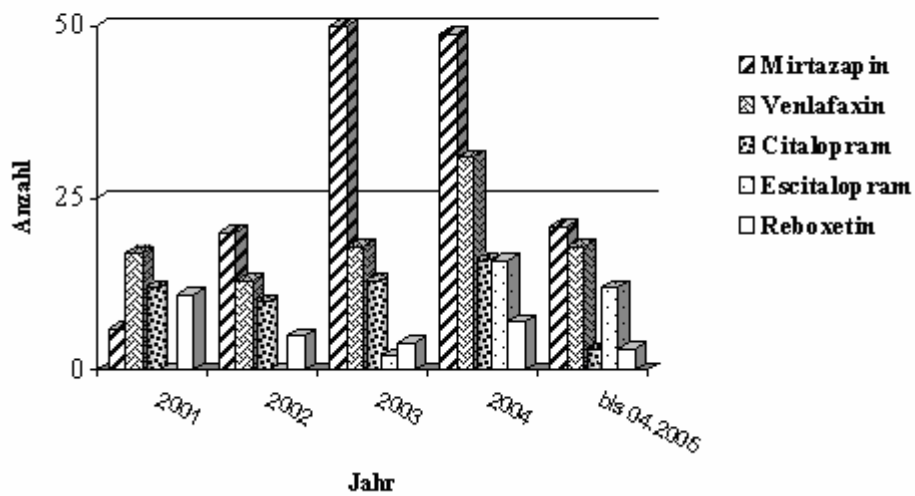


Abbildung 11: Anzahl Serumspiegelmessungen AD

### **2.1.2 Alter und Diagnosegruppen**

Das Durchschnittsalter der Erkrankten lag bei 49,9 Jahren, wobei der jüngste Patient 18,3 Jahre und der älteste 88,4 Jahre alt war. In der Diagnosegruppe F20.xx lag das durchschnittliche Alter bei 43,2 Jahren und in den Diagnosegruppen F31.xx /F32.xx bei 55,3 Jahren.

### **2.1.3 Diagnosen**

Es wurden alle Patienten mit einem depressiven Syndrom oder einem paranoiden Syndrom subsummiert. Es wurden die Diagnosegruppen F20.xx und F31.xx /F32.xx gebildet.

## 2.2 Praktische Durchführung des TDM

Das Bezirkskrankenhaus Augsburg ist eine Versorgungsklinik, in der die Zahl der (teil-)stationären Aufnahmen seit ca. dem Jahr 2000 über 4000 pro Jahr beträgt. Seit 1993 werden die Patientendaten mittels einer mehrfach modifizierten elektronischen Basisdokumentation (BADO) erfaßt, woraus die dargestellten Auswertungen ermittelt wurden. Die Ergebnisse beziehen sich auf einen 4,33-Jahreszeitraum von Januar 2001 bis April 2005, bei vollstationären Patienten. Im Analysezeitraum wurden 1263 Blutproben auf ihre Serumspiegelkonzentration untersucht.

Es wurden im Rahmen dieser Untersuchungen Erkenntnisse zur Beziehung zwischen der jeweiligen Tagesdosis und dem Serumspiegel der in dem o. g. Zeitraum vorwiegend eingesetzten Psychopharmaka (Olanzapin, Quetiapin, Amisulprid, Risperidon, Mirtazapin, Venlafaxin, Citalopram, Escitalopram und Reboxetin) gewonnen. Begleitend zur Messung des Serumspiegels der genannten Psychopharmaka in Zusammenarbeit mit mehreren Laborinstituten wurden ausführliche Patientendaten wie z.B. Geschlecht, Alter, stationäre Verweildauer, Familienstand und Beruf erhoben. Zur Einschätzung der Schwere des Krankheitsbildes wurden die Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) und die Hamilton Depression Scale (HAMD) eingesetzt. Eine Ausnahme bilden lediglich die Serumspiegelmessungen von Risperidon, hierbei wurde auf ausgedehntere Datenerfassungen verzichtet, da diese Fragestellungen innerhalb des Therapieablaufs nicht im Fokus der Behandlung standen.

Es wurden alle Patienten mit einem depressiven Syndrom oder einem paranoiden Syndrom subsummiert. Insbesondere die Frage der Korrelation zwischen Dosis und Serumspiegel aktueller Psychopharmaka wurde untersucht. Auch eine Abhängigkeit der Werte vom Geschlecht wurde näher betrachtet. Des Weiteren wurden im Sinne von Längsschnittuntersuchungen die Optimierung des Serumplasmaspiegels der jeweiligen Medikamente und dessen Korrelation zum Beschwerdebild anhand der erhobenen Skalen (BPRS, HAMD) nach Signifikanz untersucht. Es wurden statistische Zusammenhänge untersucht, falls die Anzahl der Messungen dies erlaubte (z.B.  $N > 40$ ).

Wenn die Messung der Konzentrationen eines Antidepressivums oder Antipsychotikums (mit oder ohne Erfassung von Metaboliten) für die Therapieoptimierung indiziert war, wurden auf dem Anforderungsschein Angaben zur Diagnose, Medikation (Dosis), zum Grund der Anforderung, Therapieeffekt und zu Nebenwirkungen festgehalten. Blutspiegelmessungen für die Therapieoptimierung sind unter Steady-state Bedingungen für Zeiten minimaler Spiegel evaluiert worden. Für die meisten Psychopharmaka ist ein Steady-state innerhalb von fünf bis sieben Tagen bzw. nach Ablauf von mindestens 4-5 Halbwertszeiten erreicht. Praktisch bewährt hat sich daher die Anforderung einer Blutspiegelmessung eine Woche nach Einnahme einer stabilen Tagesdosis. Da Minimalkonzentrationen gemessen werden, wurden Blutproben nach der längsten Einnahmepause abgenommen, in der Regel vor Einnahme der Morgendosis. Entnommen wurden üblicherweise 5 bis 10 ml Vollblut, aus welchem dann Serum oder Plasma hergestellt wurde.

Für das TDM wurden Antidepressiva und Antipsychotika in der Regel mit den chromatographischen Verfahren Hochdruckflüssigchromatographie (HPLC) oder Gaschromatographie (GC) vom Neurochemischen Labor der Psychiatrischen Klinik der Universität Mainz (Leiter: Professor Dr. Christoph Hiemke) 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 [29, 30, 31, 32, 33, 34]. 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 [35] und Radiorezeptorassays für Antipsychotika. Diese kamen jedoch nicht zum Einsatz, da sie störanfällig gegenüber Begleitmedikamenten sind, teilweise Metaboliten mit erfassen und oft nur Äquivalenzwerte liefern, für die es keine evaluierten Bereiche gibt [35, 36, 37].

Die höchste Sensitivität und Spezifität wird durch Kopplung hochdruckflüssig-chromatographischer Methoden mit massenspektrometrischer Detektion (MS oder MS-MS) erreicht [38, 39, 40]. 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 ein 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.

Die Proben werden innerhalb von ein bis zwei Tagen nach Eintreffen im Labor analysiert und das Ergebnis dem behandelnden Arzt umgehend, d.h. innerhalb von 2 Tagen mitgeteilt. Der Befund enthält das Messergebnis des Labors, den Zielbereich und einen Kommentar zur weiteren Medikation. Eine externe Befundung ist möglich, wenn im Anforderungsschein die notwendigen Informationen gegeben sind. Da die Anforderung meist mit einem klinischen Problem verbunden ist, dessen Lösung allgemeine und spezielle pharmakokinetische Kenntnisse erfordert, wurde das Neurochemische Labor der Psychiatrischen Klinik der Universität Mainz ausgewählt. Bei der Befundmitteilung ist darauf zu achten, ob bei der Metabolisierung pharmakologisch aktive Metabolite gebildet werden und ob diese im Gehirn wirksam sind. TDM schließt auch eine pharmakologische Bewertung der Laborergebnisse und eine Beratung zur weiteren Pharmakotherapie mit ein.

Von Januar 2001 bis April 2005 konnten im Bezirkskrankenhaus Augsburg insgesamt 1263 Serumspiegel von 9 verschiedenen Psychopharmaka untersucht werden. Zu den am häufigsten gemessenen Medikamenten zählt das Antipsychotikum Olanzapin (374), gefolgt von Quetiapin (221) und das Antidepressivum Mirtazapin (147). Anhand dokumentierter Basisdaten wurden

folgende Kriterien ermittelt: Schweregrad der psychischen Erkrankung und Therapieeffekt mittels Clinical Global Impression Scale (CGI) [41], Grund der Anforderung, Nebenwirkungen und Art der Nebenwirkung, Tagesdosis des Pharmakons und dessen Mono- oder Polymedikation. Gemäß verschiedener Fragestellungen erfolgte die deskriptive und analytische statistische Auswertung.

Zusammenfassend wurde untersucht, wie an einer psychiatrischen Versorgungsklinik am Beispiel des BKH Augsburg Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) angewandt wird, um anhand dieser Erkenntnisse eine optimale medikamentöse Therapie psychiatrischer Erkrankungen zu gewährleisten. Durch die wachsende Menge der Messdaten können nach und nach statistische Aussagen über die verschiedenen Zusammenhänge gemacht werden. Für zukünftige Studien soll eine eingehendere Datenerfassung (z.B. bezüglich diagnostischer Untergruppen) erhoben werden und eine weitere Standardisierung im Verfahrensablauf erfolgen.

## **2.3 Verwendete Instrumente**

### **2.3.1 Brief Psychiatric Rating Scale**

Die BPRS ( Brief Psychiatric Rating Scale ) ist ein Fremdbeurteilungsinstrument zur quantitativen Erfassung der klinischen Erscheinung einer psychiatrischen Erkrankung. Sie wurde 1962 von J.E. Overall und D.R. Gorham entwickelt und 1993 von Ventura, Green, Shaner und Liberman bearbeitet und angepaßt. Die BPRS dient insbesondere zur psychopathologischen Quantifizierung schizophrener Erkrankungen

Sie besteht aus 18 Fragen zu eindeutigen Diagnosekriterien, über die der Patient vom Behandler beurteilt wird. Die Bewertungsskala reicht jeweils von 1= nicht vorhanden bis 7= extrem stark. Die Gesamtpunktzahl, die zwischen 18 und 126 liegen kann, liefert eine Einschätzung über den aktuellen klinischen Zustand des Patienten.

### **2.3.2 Hamilton Depression Scale**

Die HAMD ( Hamilton Depression Rating Scale ), auch Hamilton-Skala, ist ein Diagnosewerkzeug zur Ermittlung depressiver Erkrankungen. Sie ist eine so genannte klinische Fremdbeurteilungsskala und wurde 1960 von Max Hamilton eingeführt.

Sie besteht aus 17 bzw. in anderen Versionen aus 21 oder 24 Fragen, bei denen der Untersucher (nicht der Patient selbst, daher "Fremdbeurteilung") jeweils auf einer Punkteskala von 0 bis 4 oder 0 bis 2 beurteilt, wie schwer ein bestimmtes Symptom ausgeprägt ist. Beispiele sind Schuldgefühle, verschiedene Arten von Schlafstörungen, Hypochondrie oder Suizidgedanken.

Als Ergebnis erhält man einen Zahlenwert. Ein Resultat von 15 bis 18 wird als milde bis mittelschwere Depression gewertet. Schwer depressive Patienten erreichen üblicherweise einen Wert von 25 oder mehr.



### **2.3.3 Clinical Global Impression Scale**

Die CGI (Clinical Global Impression Scale) ist eine Msskala zur Erfassung des psychopathologischen Befundes eines Patienten. Die Skala reicht von 1 „nicht beurteilbar“ bis 8 „extrem schwer krank“ und liefert somit eine zahlenmäßige Beurteilungsmöglichkeit über den Schweregrad der Erkrankung [41].

### **2.3.4 Anforderungsbogen**

Beim Anforderungsbogen handelt es sich um ein formales Angabenblatt, entworfen von der Neurochemischen Abteilung der Psychiatrischen Klinik der Universität Mainz, zur Erfassung von Patientendaten (Name, Geburtsdatum, Diagnose), Medikation (Dosierung), Grund der Anforderung, Schweregrad der Erkrankung (CGI), Therapie-Effekt (CGI) und Nebenwirkungen.

### **2.3.5 Basisdokumentation**

Bei der Basisdokumentation handelt es sich um zwei Erfassungsbögen, wobei einer bei Aufnahme des Patienten ins BKH Augsburg und einer bei Entlassung von den jeweils behandelnden bzw. leitenden Ärzten ausgefüllt wird. Diese Bögen halten u.a. Anamnesen (Familien, allgemein, speziell), Diagnosen (Aufnahmediagnose und Diagnose zum Entlassungszeitpunkt), Therapien (medikamentöse und nichtpharmakologische), CGI, BPRS, HAMD, Rechtsgrundlagen und zukünftige Weiterversorgung fest.

## **2.4 Rechnungen und Programme**

Alle in unserer vorliegenden Untersuchung verwendeten Rohdaten wurden in anonymer Form in die Datenverwaltungsprogramme dBASE™ und Microsoft-Excel for Windows™ übertragen und mit dem Statistikprogramm SAS™ und mit Microsoft-Excel for Windows™ ausgewertet. Die Erstellung der Graphiken und Diagramme wurde mit Hilfe der Graphikprogramme Havard Graphics™ und Microsoft-Powerpoint™ durchgeführt. Des Weiteren kam das Grafik- und Statistikprogramm Microsoft-Excel for Windows™ auch zur Erstellung der Diagramme zum Einsatz. Eine Varianzanalyse und ein T-Test wurden durchgeführt.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1 Ergebnisse zu den untersuchten Antipsychotika

##### 3.1.1 Ergebnisse zu Amisulprid

Insgesamt wurden 139 Serumspiegel gemessen, wobei 60 Blutproben von weiblichen und 79 von männlichen Patienten abgenommen wurden.

Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 41,7 Jahren, der jüngste Patient war 19 Jahre und der älteste 65 Jahre alt. Wie auf Abbildung 12 zu erkennen ist, waren die weiblichen Patienten im Mittel 45,9 Jahre und die männlichen 36,5 Jahre alt.

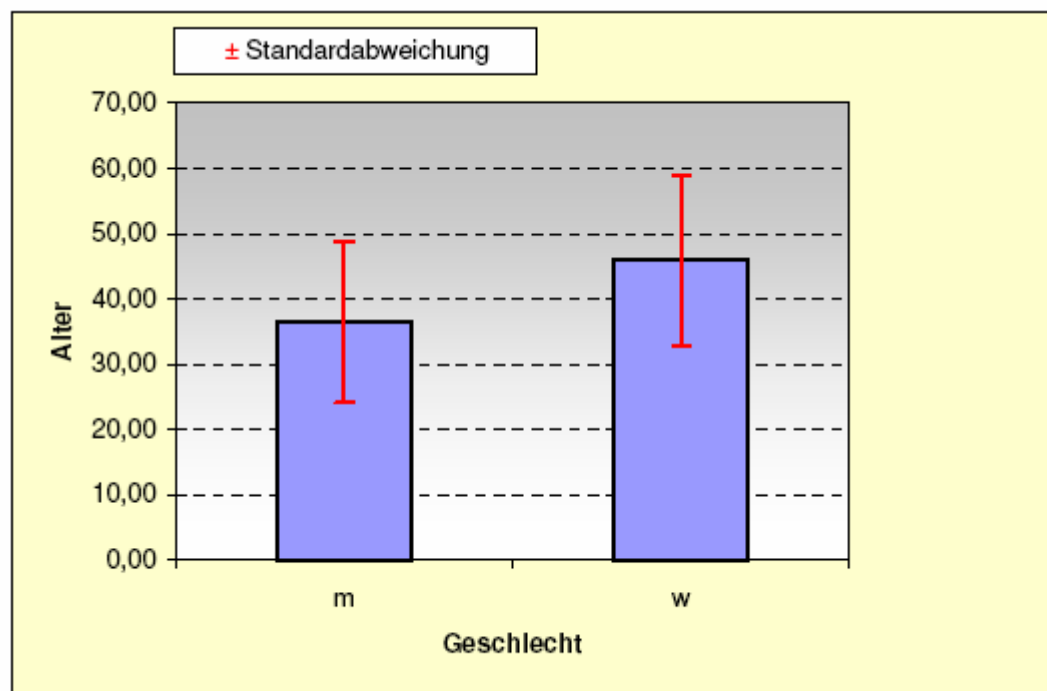
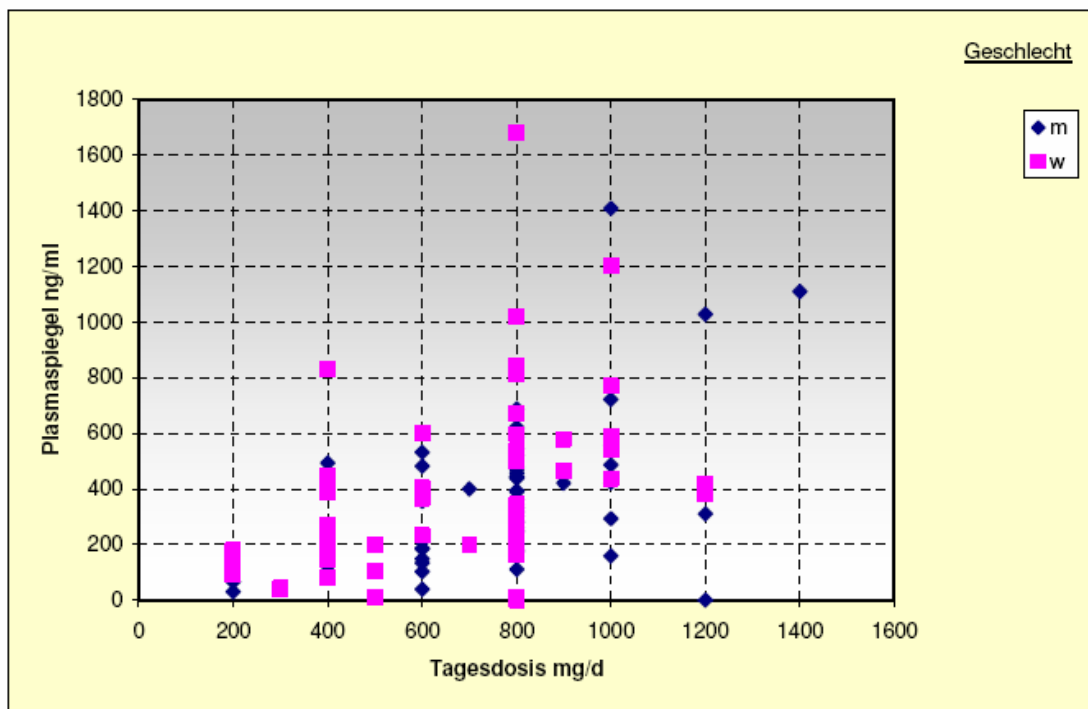


Abbildung 12: Durchschnittsalter der männlichen und weiblichen Patienten für Amisulprid (Balken stellt die Standardabweichung dar)

Die täglichen Dosen variierten zwischen 200 mg und 1400 mg Amisulprid/Tag (siehe Abbildung 13). Die meisten Serumspiegelmessungen wurden bei einer Tagesdosis von 800 mg Amisulprid/Tag abgenommen, wobei die Serumspiegelwerte zwischen 0 ng/ml und 1682 ng/ml variierten. Der

Mittelwert der Serumspiegel lag bei 353,47 ng/ml (SD 273,77), die mittlere Tagesdosis bei 717,91 mg/Tag (SD 232,62).

Der durchschnittliche gemessene Plasmaspiegel von Amisulprid lag bei den weiblichen Patienten bei 368,2 ng/ml und bei den männlichen Patienten bei 342,3 ng/ml. Die durchschnittliche Tagesdosis bei den weiblichen Patienten war 674,6 mg/d und bei den männlichen 752,0 mg/d.



**Abbildung 13: Durchschnittliche Tagesdosen und Plasmaspiegel der männlichen und weiblichen Patienten für Amisulprid**

Es zeigte sich mit einem Korrelationskoeffizient von 0,43 eine positive Korrelation des Serumspiegels zur Tagesdosis von Amisulprid, auch der log10 des Serumspiegels korrelierte signifikant positiv mit der gegebenen Tagesdosis (Korrelationskoeffizient 0,26 und Signifikanzniveau 0,001). Eine signifikant positive Korrelation bestand auch zwischen Tagesdosis und Beschwerdebild (BPRS-Wert) der Patienten mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,23 (Signifikanzniveau 0,02). Ebenso ergab sich eine signifikant positive Korrelation der gemessenen Serumspiegelwerte zur Klinik (BPRS-Wert) (Korrelationkoeffizient 0,22 und Signifikanzniveau 0,03). Der Mittelwert des BPRS lag bei 54,65, wobei der niedrigste angegebene Wert 28 und der höchste

103 war. Keine Korrelation bestand zwischen Tagesdosis und Nebenwirkungen.

Als häufigste Gründe für die Anforderung wurden jeweils zu 34,4 % Nichtansprechen/Compliance und Verlaufskontrolle genannt. In 15,1% der Fälle waren Nebenwirkungen der Grund für ein TDM und in 16,1% der Fälle wurden keine Angabe über den Grund der Anforderung gemacht.

Nach CGI wurde am häufigsten „deutlich krank“ mit 53,7% angegeben. Als „schwer krank“ wurden 25,2% und als „mäßig krank“ 13,8% der Patienten eingestuft. Nur „leicht krank“ waren 0,8% und „extrem schwer krank“ 2,4%. Bei 4,1% wurde über den „Schweregrad der Erkrankung“ keine Angabe gemacht.

Der Therapie-Effekt nach der Einschätzung mittels CGI lag bei 15,5% der Patienten in der Kategorie „sehr gut“, mit 44,8% bei „mäßig“. Weitere 20,7% wurden in „gering“, und 11,2% in „unverändert“ und 7,8% in „nicht beurteilbar“ eingestuft.

Bei den Nebenwirkungen klagten 42,4% (n=59) der Patienten über „EPS“ und weitere 32,5% (n=45) über „Schläfrigkeit/Sedierung“. „Spannung/Innere Unruhe“ traten in 7,2% (n=10) der Fälle auf. Andere Störungen wie Polydipsie, Hauterscheinungen, kardiovaskuläre Störungen, Akkomodationsstörungen, urogenitale und gastrointestinale Störungen traten nur vereinzelt auf (10%, n=14). In 7,9% (n=11) der Fälle wurden keine Angaben bezüglich der Nebenwirkungen gemacht.

Bei 57 % (N=79) der Patienten lag der gemessene Blutspiegel von Amisulprid im therapeutischen Bereich von 100 bis 400 ng/ml, bei 9% (N=13) lag er darunter und bei 34% (N=47) darüber (siehe Abbildung 14).

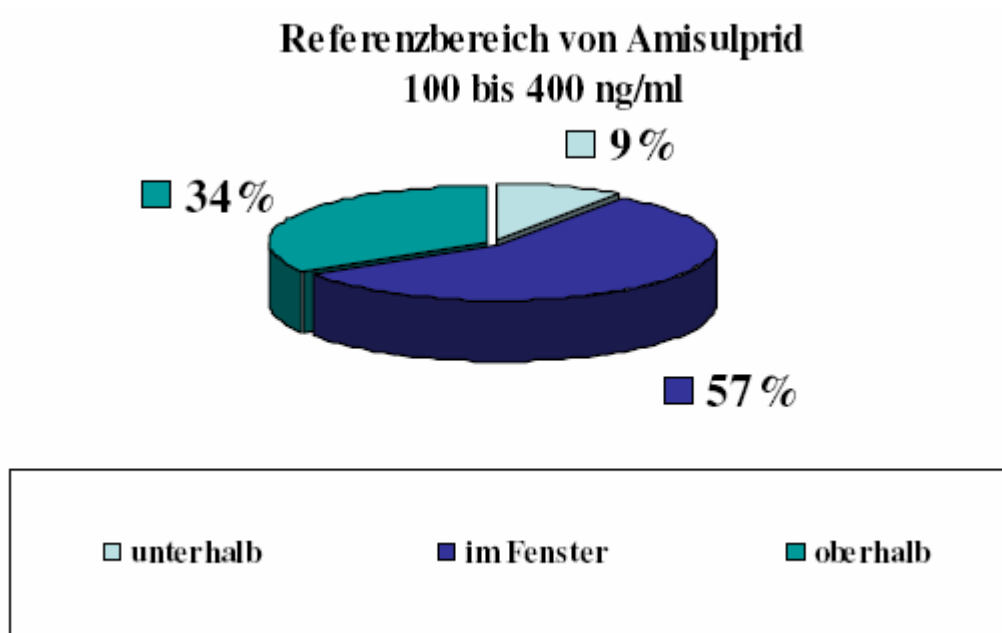


Abbildung 14: Referenzbereich von Amisulprid 100 bis 400 ng/ml

### 3.1.2 Ergebnisse zu Olanzapin

Insgesamt wurden 374 Serumspiegel gemessen, wovon 160 Blutproben von weiblichen und 214 von männlichen Patienten abgenommen wurden.

Im Mittel waren die weiblichen Patienten 45,3 Jahre und die männlichen 36,7 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter lag bei 40,4 Jahren, wobei der jüngste Patient 18 Jahre und der älteste 88 Jahre alt war (siehe Abbildung 15).

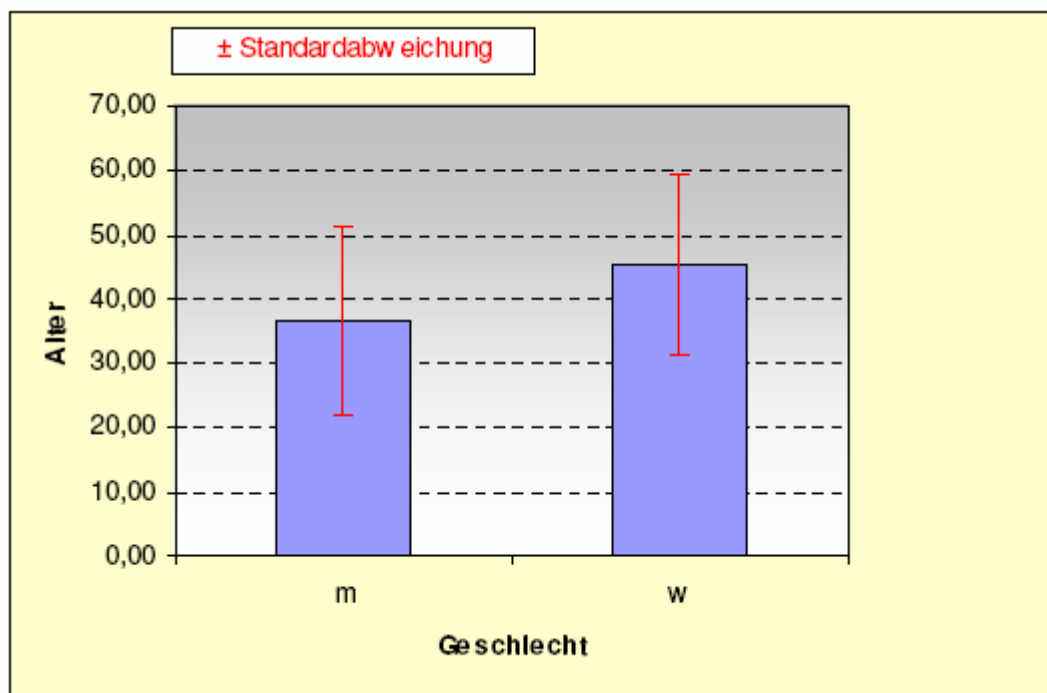
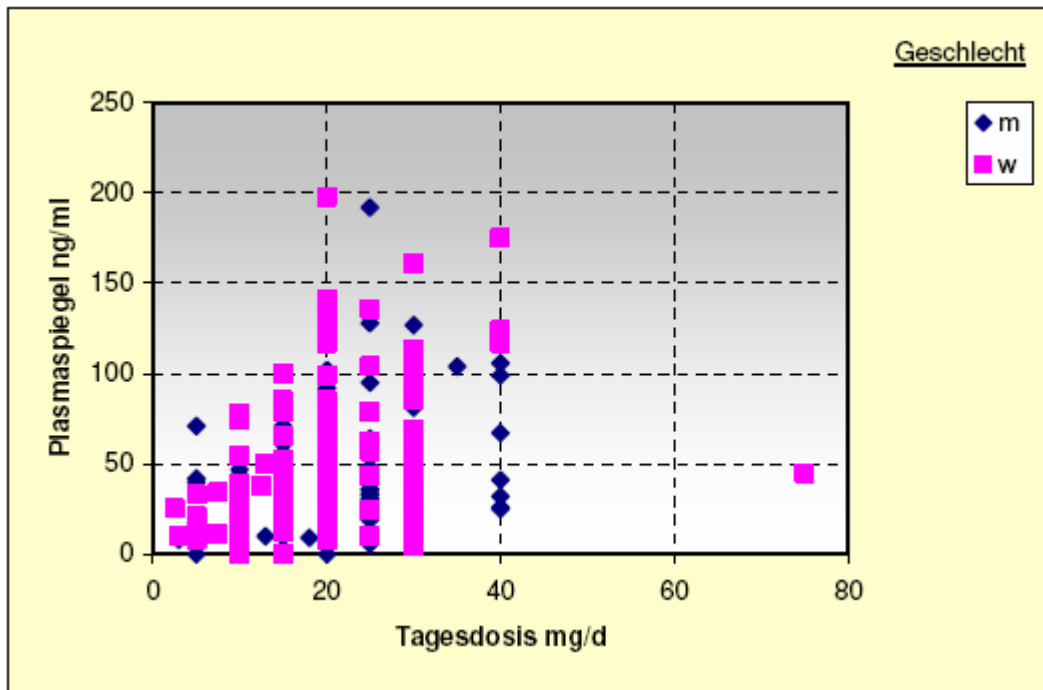


Abbildung 15: Durchschnittsalter der männlichen und weiblichen Patienten für Olanzapin (Balken stellt die Standardabweichung dar)

Die täglichen Dosen variierten zwischen 5 mg und 75 mg Olanzapin/Tag (siehe Abbildung 16). Die meisten Serumspiegelmessungen wurden bei einer Tagesdosis von 20 mg Olanzapin/Tag abgenommen, wobei die Serumspiegelwerte zwischen 0 ng/ml und 198 ng/ml variierten. Der Mittelwert der Serumspiegel lag bei 43,6 ng/ml (SD 31,47), wobei der mittlere Serumspiegel bei den Patientinnen bei 48,32 ng/ml und bei den männlichen Patienten bei 40,08 ng/ml lag. Die durchschnittliche Tagesdosis bei den weiblichen Patienten war 19,6 mg/d und bei den männlichen 20,9 mg/d.



**Abbildung 16: Durchschnittliche Tagesdosen und Plasmaspiegel der männlichen und weiblichen Patienten für Olanzapin**

Es zeigte sich mit einem Korrelationskoeffizient von 0,34 eine positive Korrelation des Serumspiegels zur Tagesdosis von Olanzapin, auch der  $\log_{10}$  des Serumspiegels korrelierte positiv mit der gegebenen Tagesdosis (Korrelationskoeffizient 0,4). Eine positive Korrelation bestand auch zwischen Tagesdosis und Beschwerdebild (BPRS-Wert) der Patienten mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,14. Der Mittelwert des BPRS lag bei 51,86, wobei der niedrigste angegebene Wert 25 und der höchste 84 war.

Weiterhin korrelierte die verordnete Tagesdosis signifikant positiv mit der Körpergröße der Patienten (Korrelationskoeffizient 0,18 und Signifikanzniveau 0,003) und nicht signifikant mit ihrem Gewicht (Korrelationskoeffizient 0,18).

Als häufigster Grund für die Anforderung wurde zu 50,9% Nichtansprechen/Compliance genannt, unabhängig vom Geschlecht. Als zweithäufigster Grund wurden mit 22,9% auftretende Nebenwirkungen angegeben und mit 18,8% die Verlaufskontrolle genannt. In 7,4% der Fälle wurden zum Grund der Anforderung keine Angaben gemacht.



Nach der CGI wurde am häufigsten „deutlich krank“ mit 48,8% angegeben. Als „schwer krank“ wurden 28,1% und als „mäßig krank“ 15,6% der Patienten eingestuft. Nur „leicht krank“ waren 3,4% und „extrem schwer krank“ 2,3%. In 1,8% der Fälle fehlte die Angabe über den „Schweregrad der Erkrankung“.

Der Therapie-Effekt nach der Einschätzung mittels CGI lag bei 9,8% der Patienten in der Kategorie „sehr gut“, mit 37,8% bei „mäßig“. Weitere 30,5% wurden in „gering“ und 8,7% in „unverändert“ und ca. 13,2% in „nicht beurteilbar“ eingestuft.

Keine Angaben zu Nebenwirkungen wurden bei 74,9% (n=280) der Patienten gemacht. In 13,1% (n=49) der Fälle wurde über „Schläfrigkeit/Sedierung“ geklagt. Weitere 6,7% (n=25) klagten über Spannungsgefühle und innere Unruhe. Andere Störungen wie Polydipsie, Hauterscheinungen, kardiovaskuläre Störungen, Akkomodationsstörungen, urogenitale und gastrointestinale Störungen traten nur vereinzelt auf und verteilten sich gleichmässig über die übrigen 5,3% (n=20). „EPS“ wurde in keinem der Fälle als unerwünschte Wirkung angegeben.

Bei 67% (N=252) der Patienten lag der gemessene Blutspiegel von Olanzapin im therapeutischen Bereich von 20 bis 80 ng/ml, bei 22% (N=81) lag er darunter und bei 11% (N=41) darüber (siehe Abbildung 17).

### Referenzbereich von Olanzapin 20 bis 80 ng/ml

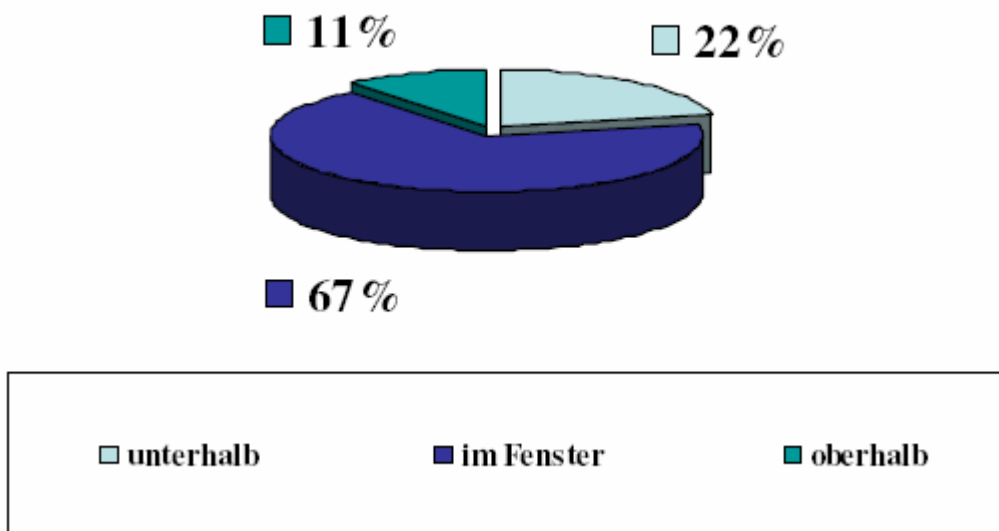


Abbildung 17: Referenzbereich von Olanzapin 20 bis 80 ng/ml

### 3.1.3 Ergebnisse zu Quetiapin

Insgesamt wurden 220 Serumspiegel gemessen, wobei 103 Blutproben von weiblichen und 117 von männlichen Patienten abgenommen wurden.

Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 45,6 Jahren, der jüngste Patient war 20 Jahre und der älteste 87 Jahre alt. Wie Abbildung 18 zeigt, waren die weiblichen Patienten im Mittel 48,4 Jahre und die männlichen 42 Jahre alt.

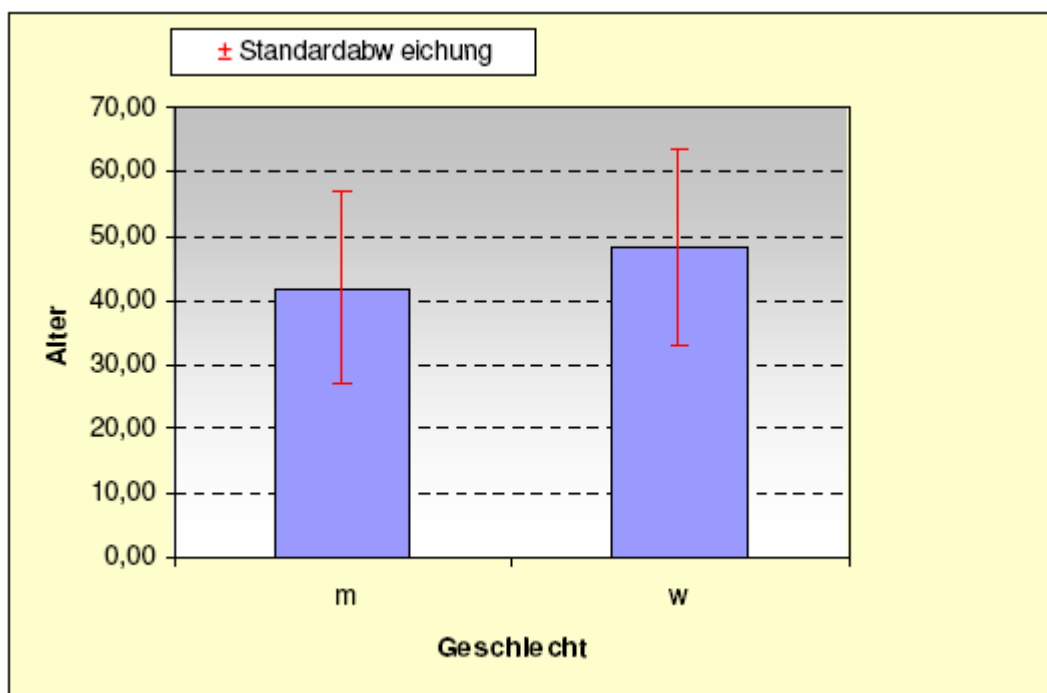


Abbildung 18: Durchschnittsalter der männlichen und weiblichen Patienten für Quetiapin (Balken stellt die Standardabweichung dar)

Die täglichen Dosen variierten zwischen 100 mg und 1400 mg Quetiapin/Tag (siehe Abbildung 19). Die meisten Serumspiegelmessungen wurden bei einer Tagesdosis von 600 mg Quetiapin/Tag abgenommen (die mittlere Tagesdosis lag bei 597,77 mg/Tag (SD 221,63)). Die Serumspiegelwerte variierten zwischen 0 ng/ml und 800 ng/ml, wobei der Mittelwert der Serumspiegel bei 133,15 ng/ml (SD 135,71) lag.

Der durchschnittliche gemessene Plasmaspiegel von Quetiapin lag bei den weiblichen Patienten bei 145,2 ng/ml und bei den männlichen Patienten bei 121,8 ng/ml. Die durchschnittliche Tagesdosis bei den weiblichen Patienten war 575,8 mg/d und bei den männlichen 617,3 mg/d.

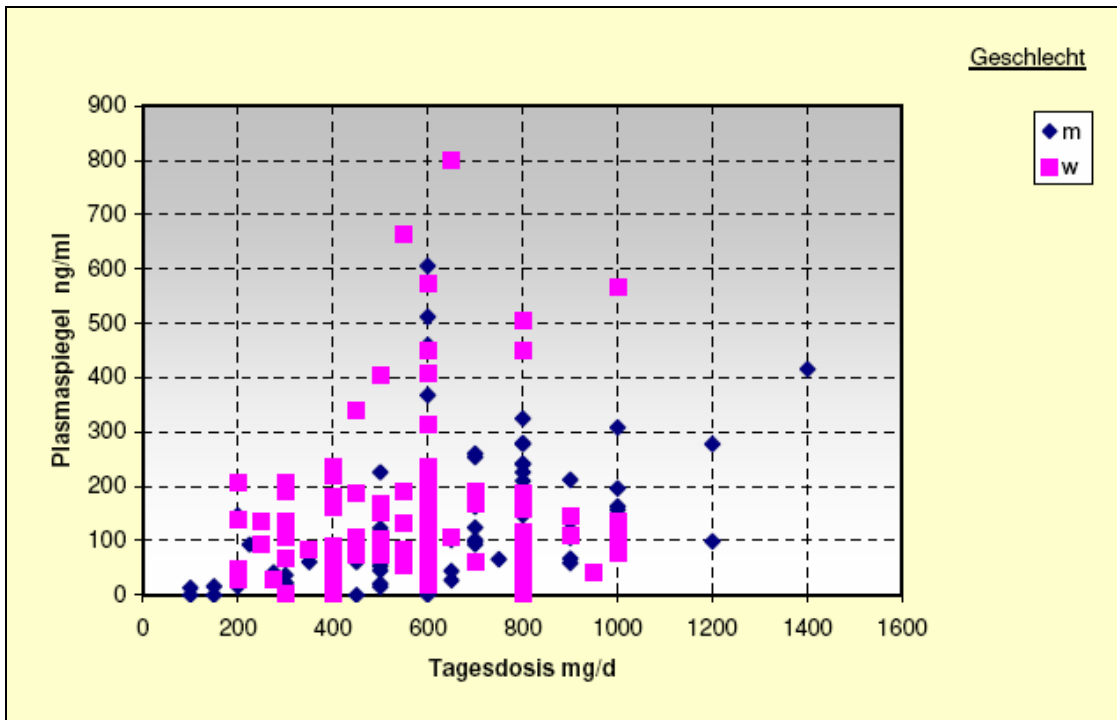


Abbildung 19: Durchschnittliche Tagesdosen und Plasmaspiegel der männlichen und weiblichen Patienten für Quetiapin

Es zeigte sich mit einem Korrelationskoeffizient von 0,22 eine positive signifikante Korrelation des Serumspiegels zur Tagesdosis von Quetiapin (Signifikanzniveau 0,0006). Eine positive Korrelation bestand auch zwischen Tagesdosis und Klinik (BPRS-Wert) der Patienten mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,07. Der Mittelwert des BPRS lag bei 57,41, wobei der niedrigste angegebene Wert 24 und der höchste 96 war.

Als häufigste Gründe für die Anforderung wurde zu 53 % Nebenwirkungen genannt, wobei 36,8% (n=81) der Patienten über „Schläfrigkeit/Sedierung“ klagten, bei weiteren 32,3% (n=71) traten „EPS“ und bei 12,7% (n=28) „Spannung/Innere Unruhe“ auf. Andere Störungen wie Polydipsie, Hauterscheinungen, kardiovaskuläre Störungen, Akkomodationsstörungen,

urogenitale und gastrointestinale Störungen traten nur vereinzelt auf und verteilten sich gleichmässig auf die übrigen 18,2% (n=40). Weitere Gründe für die Anforderung eines TDM waren zu 22,8% die „Verlaufskontrolle“ und zu 11,6% „Mangelhaftes Ansprechen/Compliance“. In 12,6% der Fälle wurde keine Angabe zum Grund der Anforderung gemacht.

Nach der CGI wurde am häufigsten „deutlich krank“ mit 41,3% angegeben. Als „schwer krank“ wurden 34,9% und als „mässig krank“ 18,2% der Patienten eingestuft. Nur „leicht krank“ waren 1,6% und „extrem schwer krank“ 2,4%. In 1,6% der Fälle wurde keine Angabe zum „Schweregrad der Erkrankung“ gemacht.

Der Therapie-Effekt nach der Einschätzung mittels CGI lag bei 8,1% der Patienten in der Kategorie „sehr gut“, mit 49,2% bei „mässig“. Weitere 30,6% wurden in „gering“, und 7,3% in „unverändert“ und 4,8% in „nicht beurteilbar“ eingestuft.

Bei 37% (N=78) der Patienten lag der gemessene Blutspiegel von Quetiapin im therapeutischen Bereich von 70 bis 170 ng/ml, bei 38% (N=80) lag er darunter und bei 25% (N=54) darüber (siehe Abbildung 20).

### Referenzbereich von Quetiapin 70 bis 170 ng/ml

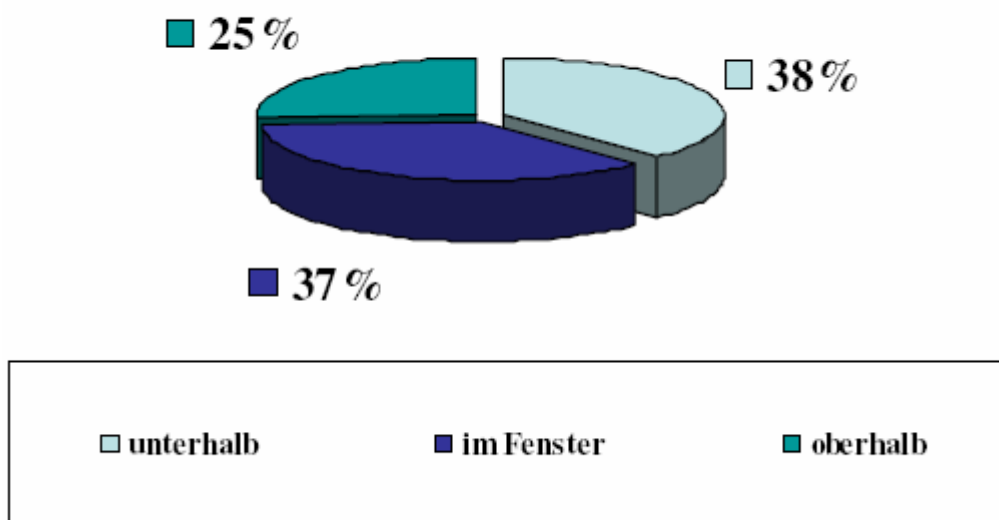


Abbildung 20: Referenzbereich für Quetiapin 70 bis 170 ng/ml

### 3.1.4 Ergebnisse zu Risperidon

Insgesamt wurden 173 Serumspiegel gemessen, wobei 72 Blutproben von weiblichen und 101 von männlichen Patienten abgenommen wurden.

Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 43,6 Jahren, der jüngste Patient war 22 Jahre und der älteste 84 Jahre alt. Wie Abbildung 21 zeigt, waren die weiblichen Patienten im Mittel 47,2 Jahre und die männlichen 41 Jahre alt.

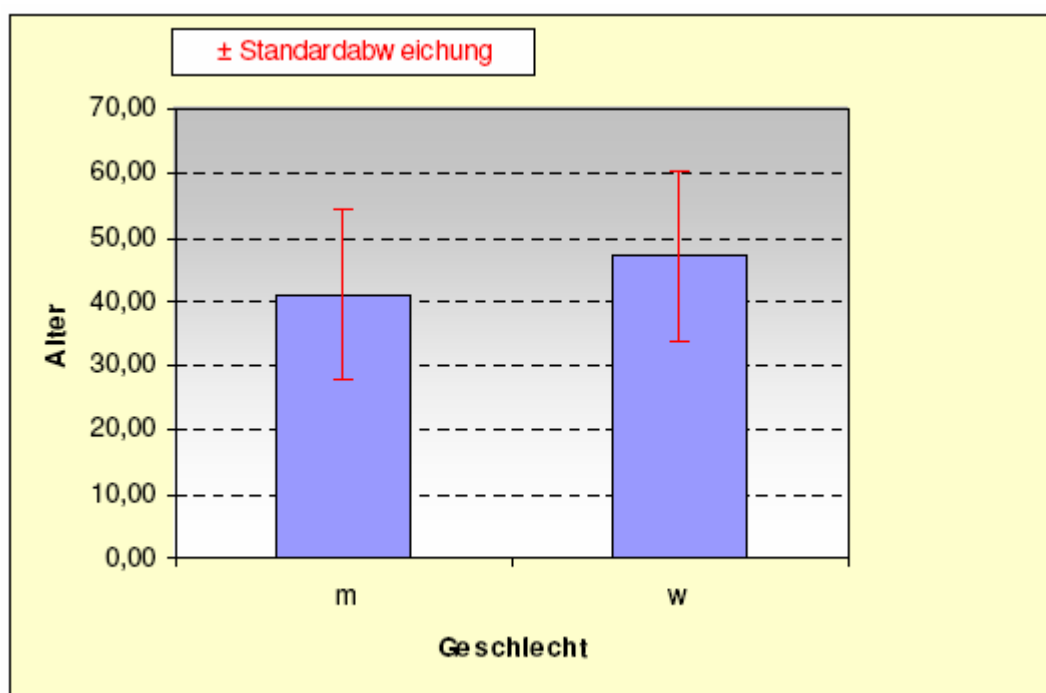


Abbildung 21: Durchschnittsalter der männlichen und weiblichen Patienten für Risperidon (Balken stellt die Standardabweichung dar)

Bei 89% (N=153) der Patienten lag der gemessene Blutspiegel von 9-Hydroxy-Risperidon im therapeutischen Bereich von 10 bis 100 ng/ml, bei 10% (N=18) lag er darunter und bei 1% (N=2) darüber (siehe Abbildung 22).

Bei 36% (N=62) der Patienten lag der gemessene Blutspiegel von Risperidon im therapeutischen Bereich von 2 bis 10 ng/ml, bei 35% (N=60) lag er darunter und bei 29% (N=51) darüber (siehe Abbildung 23).

### Referenzbereich von 9-Hydroxy-Risperidon 10-100 ng/l

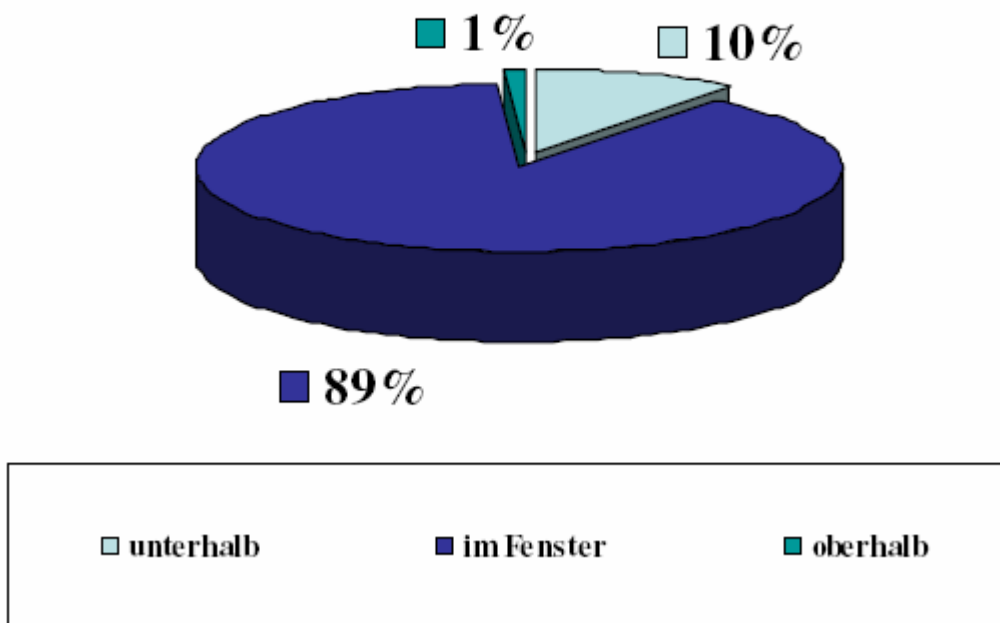


Abbildung 22: Referenzbereich von 9-Hydroxy-Risperidon 10 bis 100 ng/l

### Referenzbereich von Risperidon 2-10 ng/l

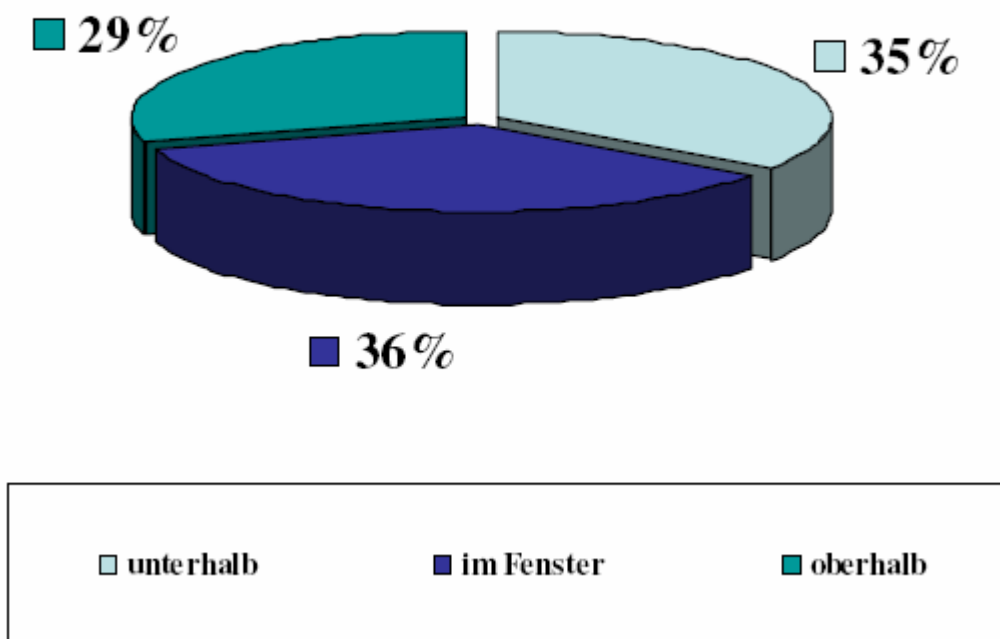


Abbildung 23: Referenzbereich für Risperidon 2 bis 10 ng/l

## 3.2 Ergebnisse zu den untersuchten Antidepressiva

### 3.2.1 Ergebnisse zu Citalopram

Insgesamt wurden 54 Serumspiegel gemessen, wobei 37 Blutproben von weiblichen und 17 von männlichen Patienten abgenommen wurden.

Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 54,6 Jahren, der jüngste Patient war 21 Jahre und der älteste 82 Jahre alt. Wie Abbildung 24 zeigt, waren die weiblichen Patienten im Mittel 55,7 Jahre und die männlichen 52,8 Jahre alt.

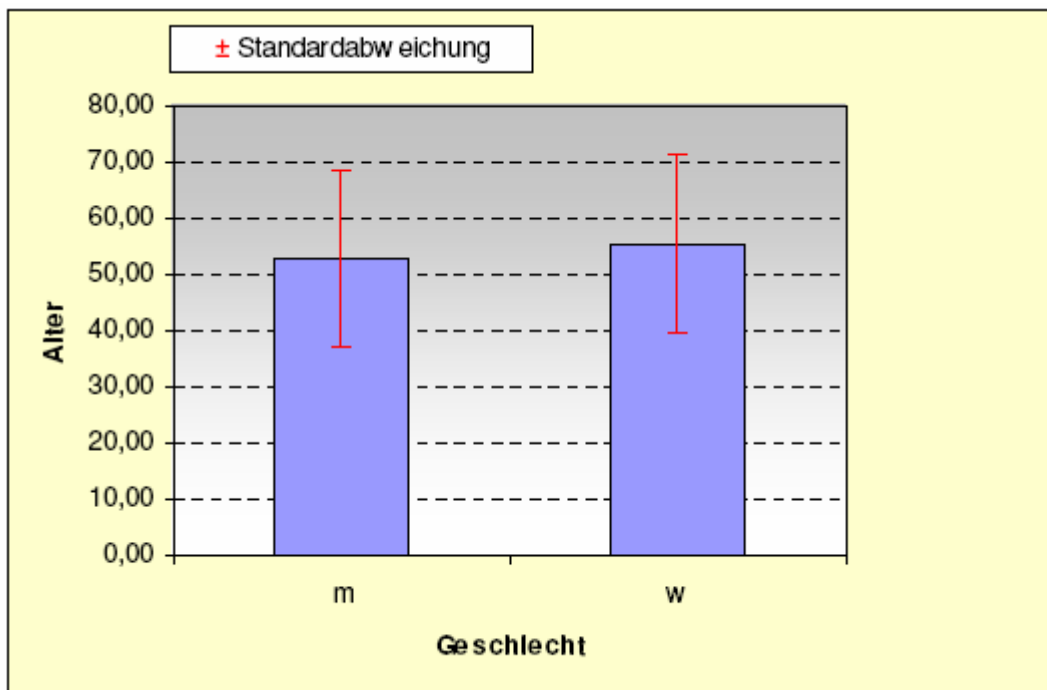


Abbildung 24: Durchschnittsalter der männlichen und weiblichen Patienten für Citalopram (Balken stellt die Standardabweichung dar)

Die täglichen Dosen variierten zwischen 10 mg und 80 mg Citalopram/Tag (siehe Abbildung 25). Die meisten Serumspiegelmessungen wurden bei einer Tagesdosis von 40 mg Citalopram/Tag abgenommen, wobei die Serumspiegelwerte zwischen 0 ng/ml und 425,0 ng/ml variierten. Der Mittelwert der Serumspiegel lag bei 95,1 ng/ml (SD 77,67), die mittlere Tagesdosis bei 40,0 mg/Tag (SD 14,14).

Der durchschnittliche gemessene Plasmaspiegel von Citalopram lag bei den weiblichen Patienten bei 115,3 ng/ml und bei den männlichen Patienten bei 56,4 ng/ml. Die durchschnittliche Tagesdosis bei den weiblichen Patienten war 41,7 mg/d und bei den männlichen 37,1 mg/d.

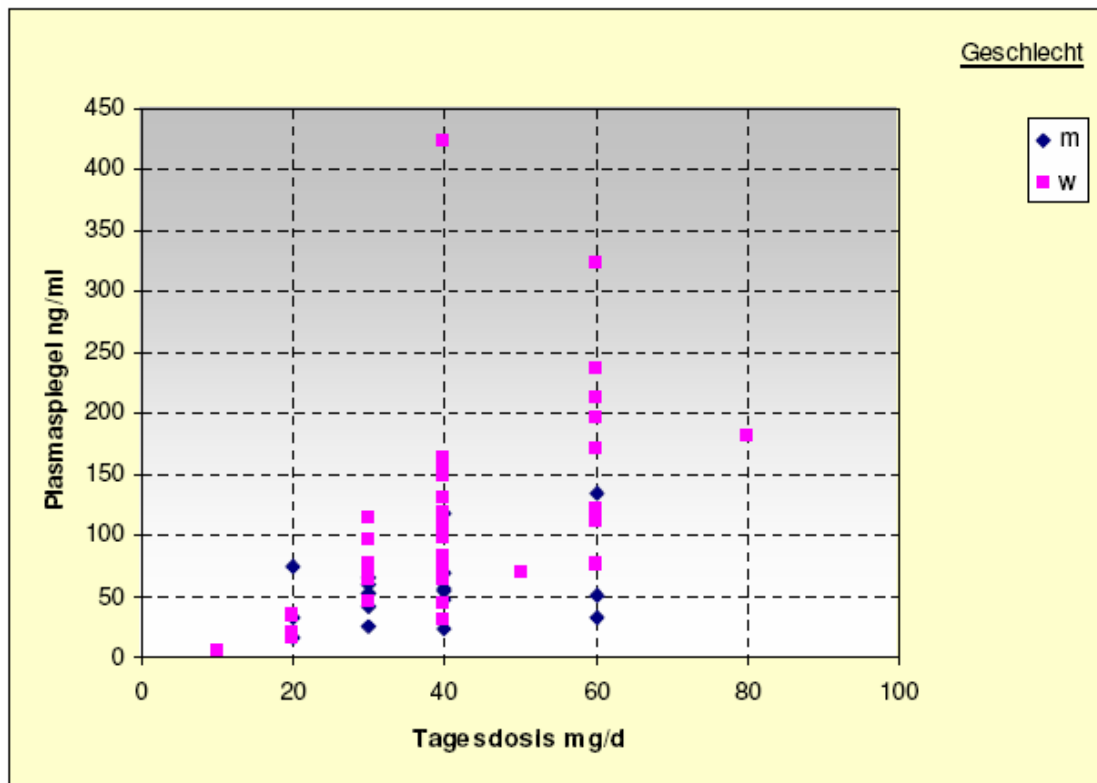


Abbildung 25: Durchschnittliche Tagesdosen und Plasmaspiegel der männlichen und weiblichen Patienten für Citalopram

Es zeigte sich mit einem Korrelationskoeffizient von 0,51 eine positive Korrelation des Serumspiegels zur Tagesdosis von Citalopram, auch der  $\log_{10}$  des Serumspiegels korrelierte positiv mit der gegebenen Tagesdosis (Korrelationskoeffizient 0,62). Eine positive Korrelation bestand auch zwischen Tagesdosis und Klinik (HAMD-Wert) der Patienten mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,06. Der Mittelwert des HAMD lag bei 19,0, wobei der niedrigste angegebene Wert 5 und der höchste 29 war.

Als häufigste Gründe für die Anforderung wurden zu 50% „Nichtansprechen/Compliance“ und zu 31,5% „Verlaufskontrolle“ genannt. In 9,6% der Fälle war der Grund für die Anforderung eines TDM



„Ersteinstellung“ auf das Medikament. In 2% der Fälle waren „Nebenwirkungen“ der Grund für die Anforderung. Bei 6,9% der Patienten wurden keine Angaben zum Anforderungsgrund genannt.

Nach CGI wurde am häufigsten „deutlich krank“ mit 37,0% angegeben. Als „schwer krank“ wurden 31,4% und als „mäßig krank“ 24,1% der Patienten eingestuft. Nur „leicht krank“ waren 2,8% und „extrem schwer krank“ 4,7% Patienten.

Der Therapie-Effekt nach der Einschätzung mittels CGI lag bei 7,7% der Patienten in der Kategorie „sehr gut“ und mit 46,1% bei „mäßig“. Weitere 25% wurden in „gering“, 15,4% in „unverändert“ und 5,8% in „nicht beurteilbar“ eingestuft.

Es wurden nur in 18,5% (n=10) der untersuchten Fälle Angaben über Nebenwirkungen gemacht. Davon verteilten sich jeweils 30% (n=3) auf „EPS“, weitere 20% (n=2) auf „Schläfrigkeit und Sedierung“, genauso wie 20% (n=2) über „Spannung und innere Unruhe“ klagten. Weitere 10% (n=1) beklagten sich über „veränderten Speichelfluss“. Bei 20% (n=2) traten „kardiovaskuläre Störungen“ auf.

Bei 37 % (N=35) der Patienten lag der gemessene Blutspiegel von Citalopram im therapeutischen Bereich von 30 bis 130 ng/ml, bei 38 % (N=7) lag er darunter und bei 25% (N=12) darüber (siehe Abbildung 26).

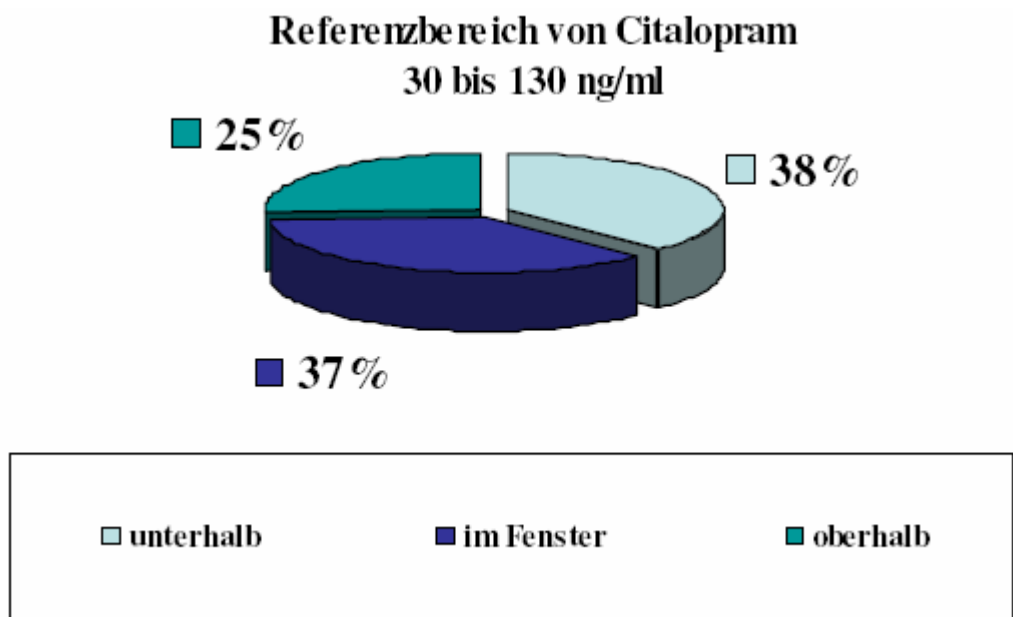


Abbildung 26: Referenzbereich für Citalopram 30 bis 130 ng/ml

### 3.2.2 Ergebnisse zu Escitalopram

Insgesamt wurden 30 Serumspiegel gemessen, wobei 22 Blutproben von weiblichen und 8 von männlichen Patienten abgenommen wurden.

Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 50,8 Jahren, der jüngste Patient war 20 Jahre und der älteste 81 Jahre alt. Wie Abbildung 27 zeigt, waren die weiblichen Patienten im Mittel 53,5 Jahre und die männlichen 40,3 Jahre alt.

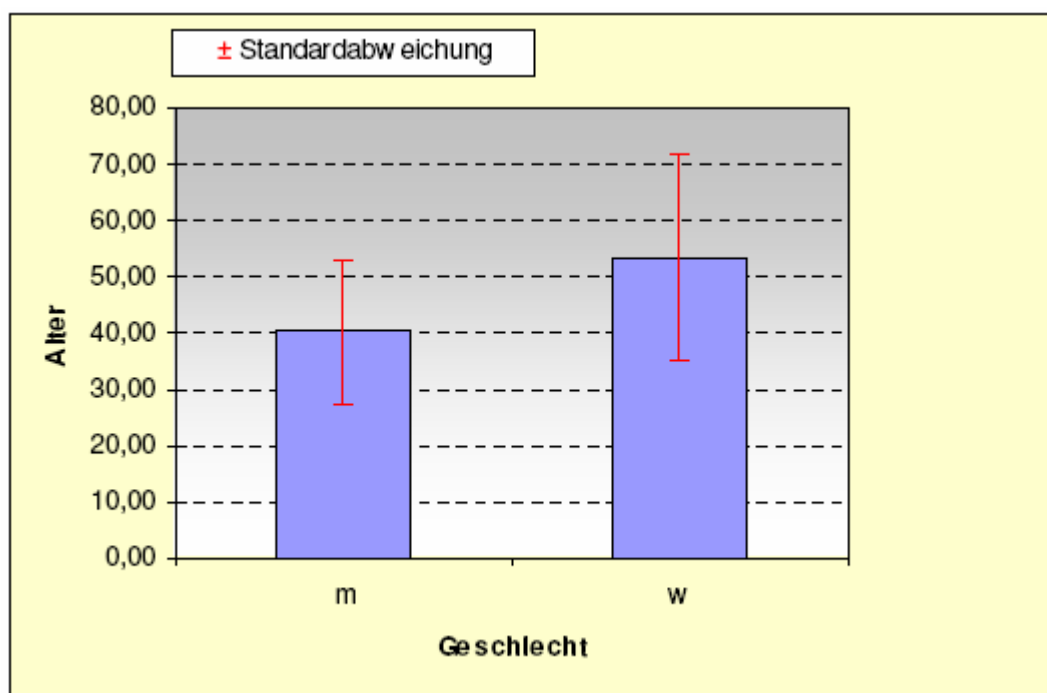
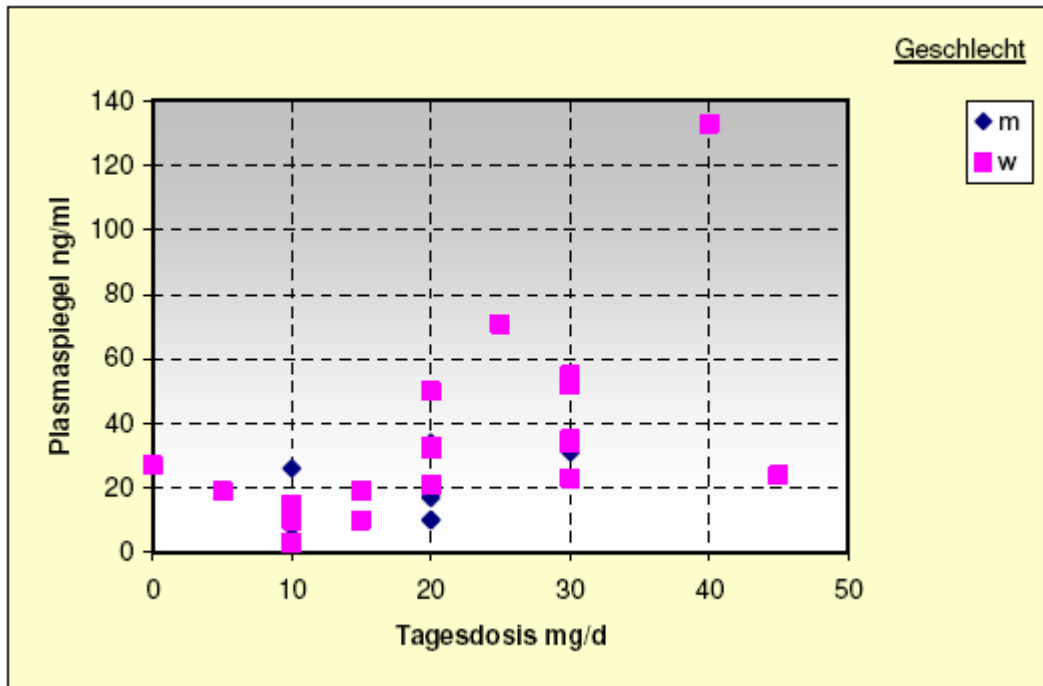


Abbildung 27: Durchschnittsalter der männlichen und weiblichen Patienten für Escitalopram (Balken stellt die Standardabweichung dar)

Die täglichen Dosen variierten zwischen 5 mg und 45 mg Escitalopram/Tag (siehe Abbildung 28). Die meisten Serumspiegelmessungen wurden bei einer Tagesdosis von 20 mg Escitalopram/Tag abgenommen, wobei die Serumspiegelwerte zwischen 0 ng/ml und 135 ng/ml variierten. Der Mittelwert der Serumspiegel lag bei 29,03 ng/ml (SD 25,25), die mittlere Tagesdosis bei 19,83 mg/Tag (SD 10,21).

Der durchschnittliche gemessene Plasmaspiegel von Escitalopram lag bei den weiblichen Patienten bei 32,7 ng/ml und bei den männlichen Patienten bei 18,9 ng/ml. Die durchschnittliche Tagesdosis bei den weiblichen Patienten war 20,2 mg/d und bei den männlichen 18,8 mg/d.



**Abbildung 28: Durchschnittliche Tagesdosen und Plasmaspiegel der männlichen und weiblichen Patienten für Escitalopram**

Als häufigste Gründe für die Anforderung wurden zu 41,4% „Verlaufskontrolle“, zu 37,9% „Nichtansprechen/Compliance“ und zu 17,2% „Ersteinstellung“ genannt. In 3,5% der Fälle wurde keine Angabe über den Grund der Anforderung gemacht.

Der Mittelwert des HAMD lag bei 15,8, wobei der niedrigste angegebene Wert 10 und der höchste 24 war.

Nach CGI wurden die Patienten überwiegend zu 39,3% mit „schwer krank“ beurteilt. Als „deutlich krank“ wurden 35,7% und als „mäßig krank“ 17,9% der Patienten eingestuft. Als nur „leicht krank“ wurden 2,3% Patienten angesehen und als „extrem schwer krank“ 4,8%.

Der Therapie-Effekt nach der Einschätzung mittels CGI lag bei 34,6% der Patienten in der Kategorie „mäßig“ und bei 38,5% im Bereich „gering“. Weitere 23,1% wurden in „unverändert“ und 3,8% in „nicht beurteilbar“ eingestuft.

Bei drei der Patienten (10%) traten Nebenwirkungen auf, wobei zwei (66,7%) über „Schläfrigkeit bzw. Sedierung“ klagten und einer (33,3%) über „Spannungsgefühle bzw. innere Unruhe“.

Bei 70 % (N=21) der Patienten lag der gemessene Blutspiegel von Escitalopram im therapeutischen Bereich von 15 bis 80 ng/ml, bei 27 % (N=8) lag er darunter und bei 3 % (N=1) darüber (siehe Abbildung 29).

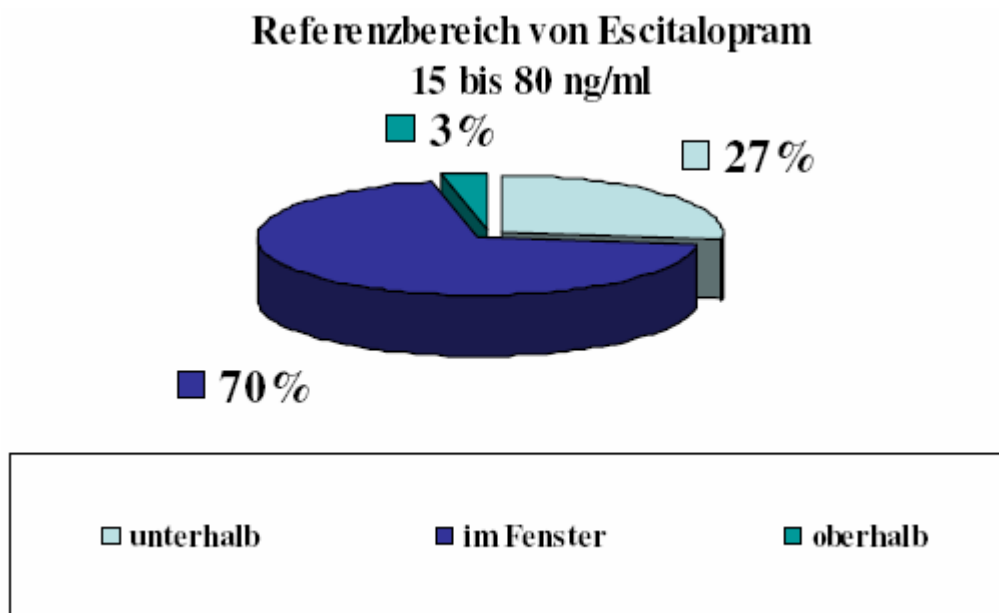


Abbildung 29: Referenzbereich für Escitalopram 15 bis 80 ng/ml

### 3.2.3 Ergebnisse zu Mirtazapin

Insgesamt wurden 147 Serumspiegel gemessen, wobei 95 Blutproben von weiblichen und 52 von männlichen Patienten abgenommen wurden.

Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 58,7 Jahren, der jüngste Patient war 21 Jahre und der älteste 86 Jahre alt. Wie Abbildung 30 zeigt, waren die weiblichen Patienten im Mittel 44 Jahre und die männlichen 50,5 Jahre alt.

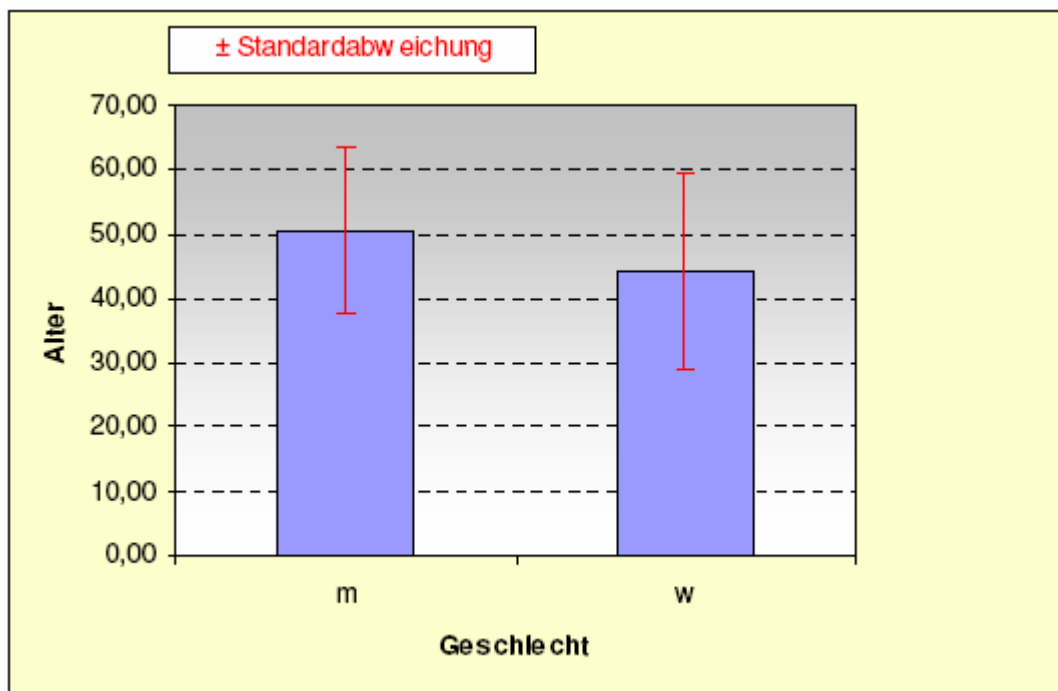
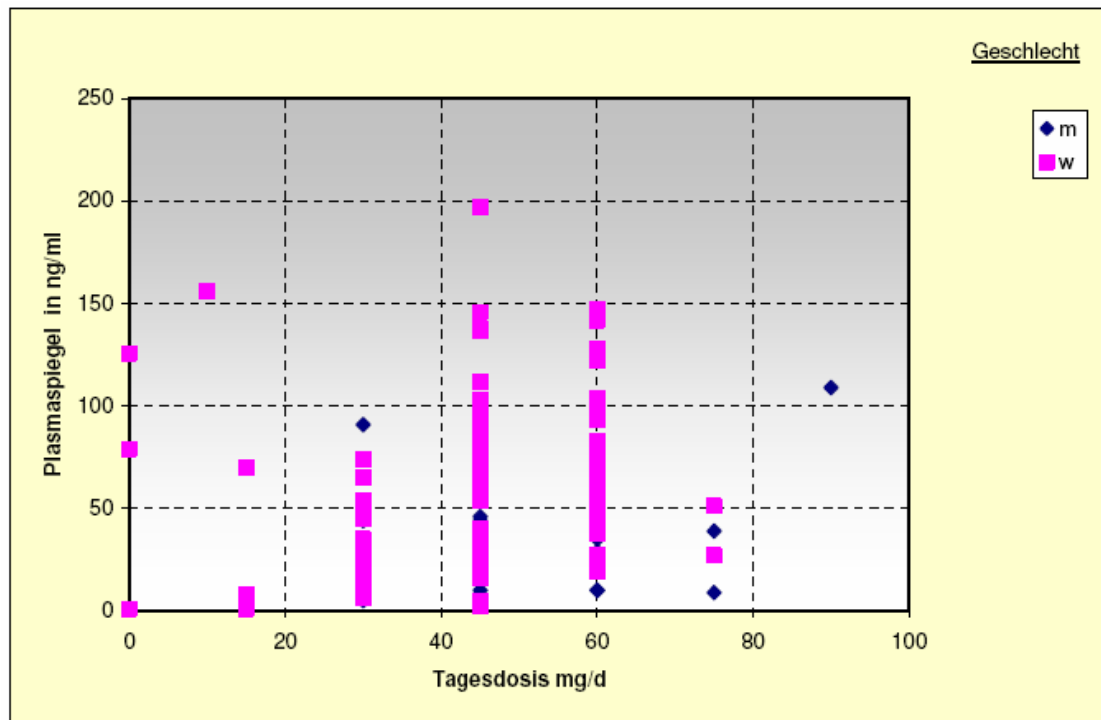


Abbildung 30: Durchschnittsalter der männlichen und weiblichen Patienten für Mirtazapin (Balken stellt die Standardabweichung dar)

Die täglichen Dosen variierten zwischen 0 mg und 90 mg Mirtazapin/Tag (siehe Abbildung 31). Die meisten Serumspiegelmessungen wurden bei einer Tagesdosis von 45 mg Mirtazapin/Tag abgenommen, wobei die gemessenen Serumspiegelwerte zwischen 0 ng/ml und 197 ng/ml variierten. Der Mittelwert der Serumspiegel lag bei 52,8 ng/ml (SD 36,4) und die mittlere Tagesdosis bei 46,3 mg/Tag (SD 14,8).

Der durchschnittliche gemessene Plasmaspiegel von Mirtazapin lag bei den weiblichen Patienten bei 59,2 ng/ml und bei den männlichen Patienten bei 41,3

ng/ml. Die durchschnittliche Tagesdosis bei den weiblichen Patienten war 44,0 mg/d und bei den männlichen 50,5 mg/d.



**Abbildung 31: Durchschnittliche Tagesdosen und Plasmaspiegel der männlichen und weiblichen Patienten für Mirtazapin**

Es zeigte sich mit einem Korrelationskoeffizient von 0,13 eine positive Korrelation des Serumspiegels zur Tagesdosis von Mirtazapin, auch der  $\log_{10}$  des Serumspiegels korrelierte signifikant positiv mit der gegebenen Tagesdosis (Korrelationskoeffizient 0,28 und Signifikanzniveau 0,0002). Eine positive Korrelation bestand auch zwischen Tagesdosis und Klinik (HAMD-Wert) der Patienten mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,21. Der Mittelwert des HAMD lag bei 18,82, wobei der niedrigste angegebene Wert 4 und der höchste 47 war.

Als häufigste Gründe für die Anforderung wurden zu 43,7% „Nichtansprechen/Compliance-Kontrolle“, zu 33,8% „Verlaufskontrolle“ und zu 15,5% „Ersteinstellung“ genannt. In 7,0% der Fälle wurde keine Angabe zum Grund der Anforderung gemacht.

Nach CGI wurde am häufigsten „deutlich krank“ mit 46,7% angegeben. Als „schwer krank“ wurden 33,6% und als „mäßig krank“ 12,7% der Patienten eingestuft. Nur „leicht krank“ waren 3,6% und „extrem schwer krank“ 3,4%.

Der Therapie-Effekt nach der Einschätzung mittels CGI lag bei 9,9% der Patienten in der Kategorie „sehr gut“, mit 32,8% bei „mäßig“. Weitere 35,6% wurden in „gering“, 9,9% in „unverändert“ und 11,8% in „nicht beurteilbar“ eingestuft.

In 17,7% (n=26) der untersuchten Fälle wurden Angaben zu den unerwünschten Wirkungen gemacht. Die Angaben zu „Nebenwirkungen“ ergaben bei 76,9% (n=20) der Patienten „Schläfrigkeit/Sedierung“, über „Hauterscheinungen“ klagten 11,5% (n=3) und über „EPS“ weitere 7,7% (n=2). Nur 3,8% (n=1) litten unter kardiovaskulären Störungen.

Bei 38 % (N=56) der Patienten lag der gemessene Blutspiegel von Mirtazapin im therapeutischen Bereich von 40 bis 80 ng/ml, bei 43 % (N=63) lag er darunter und bei 19 % (N=28) darüber (siehe Abbildung 32).

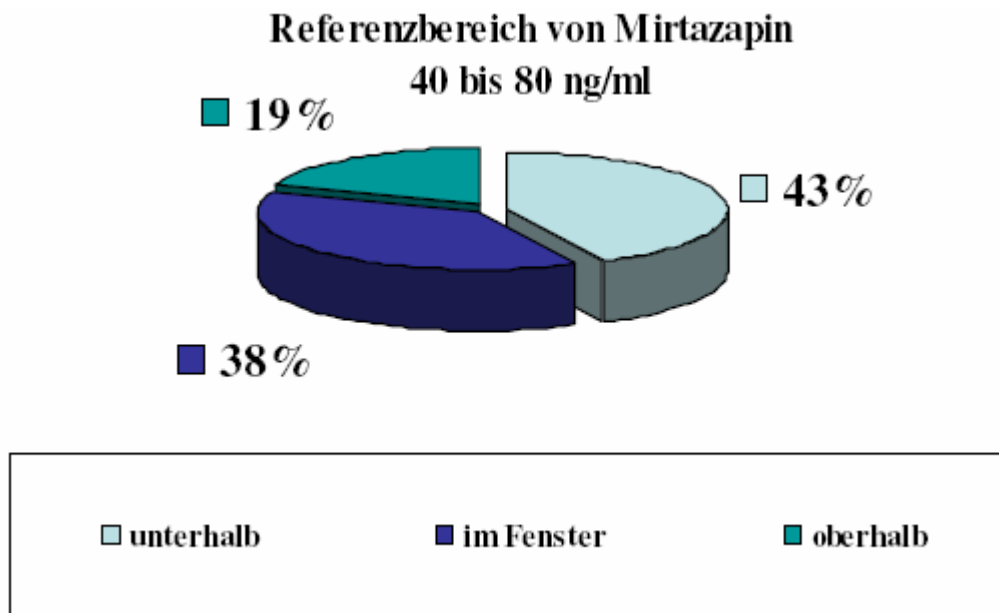


Abbildung 32: Referenzbereich von Mirtazapin 40 bis 80 ng/ml



### 3.2.4 Ergebnisse zu Reboxetin

Insgesamt wurden 30 Serumspiegel gemessen, wobei 20 Blutproben von weiblichen und 10 von männlichen Patienten abgenommen wurden.

Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 56,5 Jahren, der jüngste Patient war 28 Jahre und der älteste 76 Jahre alt. Wie Abbildung 33 zeigt, waren die weiblichen Patienten im Mittel 51,4 Jahre und die männlichen 60,8 Jahre alt.

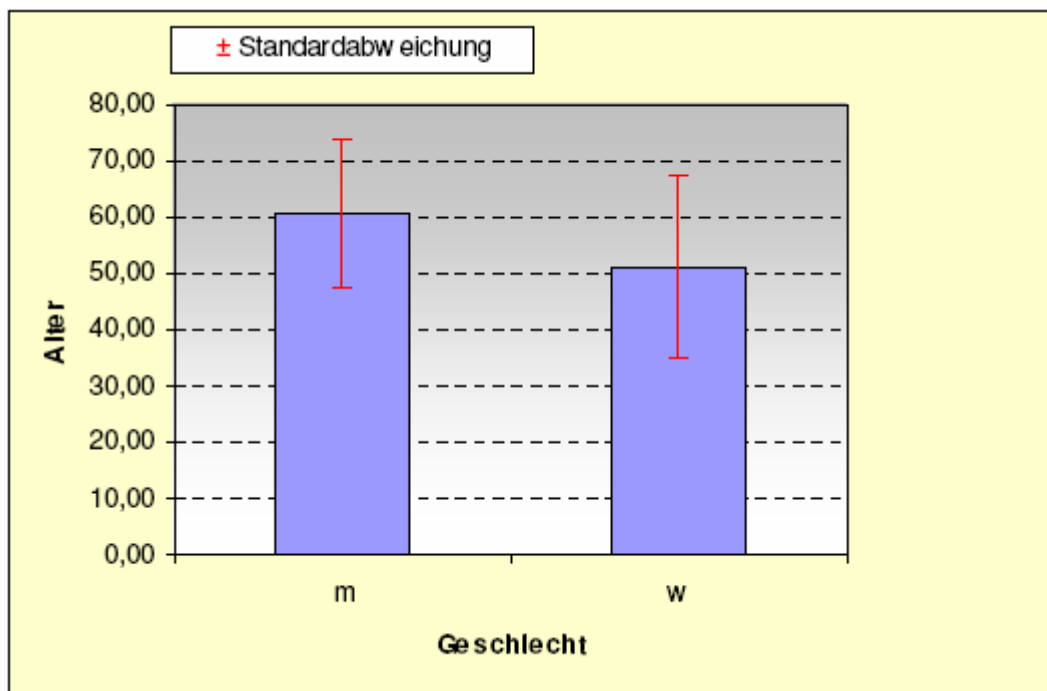
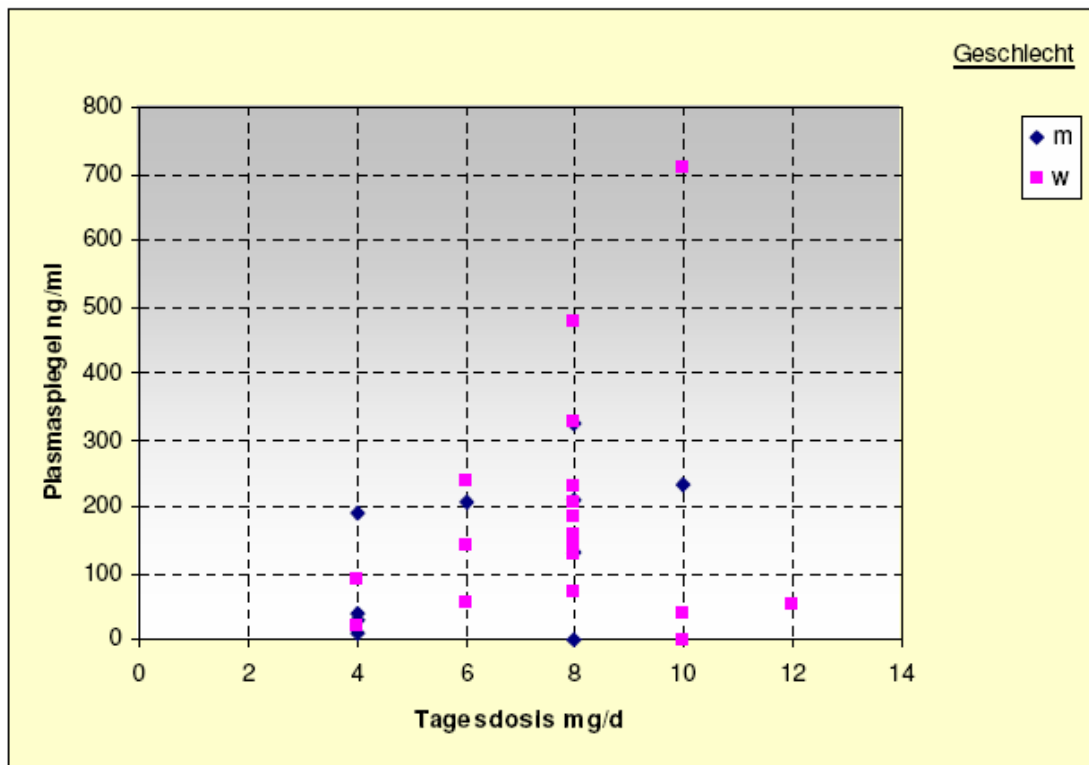


Abbildung 33: Durchschnittsalter der männlichen und weiblichen Patienten für Reboxetin (Balken stellt die Standardabweichung dar)

Die täglichen Dosen variierten zwischen 0 mg und 12 mg Reboxetin/Tag (siehe Abbildung 34). Die meisten Serumspiegelmessungen wurden bei einer Tagesdosis von 8 mg Reboxetin/Tag abgenommen, wobei die Serumspiegelwerte zwischen 0 ng/ml und 708 ng/ml variierten. Der Mittelwert der Serumspiegel lag bei 165,1 ng/ml (SD 150,68), die mittlere Tagesdosis bei 7,33 mg/Tag (SD 2,12).

Der durchschnittliche gemessene Plasmaspiegel von Reboxetin lag bei den weiblichen Patienten bei 178,8 ng/ml und bei den männlichen Patienten bei

137,8 ng/ml. Die durchschnittliche Tagesdosis bei den weiblichen Patienten war 7,8 mg/d und bei den männlichen 6,4 mg/d.



**Abbildung 34: Durchschnittliche Tagesdosen und Plasmaspiegel der männlichen und weiblichen Patienten für Reboxetin**

Es zeigte sich mit einem Korrelationskoeffizient von 0,29 eine positive Korrelation des Serumspiegels zur Tagesdosis von Reboxetin, auch der  $\log_{10}$  des Serumspiegels korrelierte positiv mit der gegebenen Tagesdosis (Korrelationskoeffizient 0,09). Eine positive Korrelation bestand auch zwischen Tagesdosis und Klinik (HAMD-Wert) der Patienten mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,08. Der Mittelwert des HAMD lag bei 20,26, wobei der niedrigste angegebene Wert 10 und der höchste 30 war.

Als häufigste Gründe für die Anforderung wurde zu 46,4% „Nichtansprechen/Compliance“ und zu 39,3% „Verlaufskontrolle“ genannt. In 7,2% der Fälle wurde „Ersteinstellung“ als Grund für die Durchführung eines TDM angegeben. Bei 7,1% der Patienten wurden keine Angaben zum Grund der Anforderung gemacht.

Nach CGI wurde am häufigsten „deutlich krank“ mit 42,9% angegeben. Als „schwer krank“ wurden 35,7% und als „mäßig krank“ 21,4% der Patienten eingestuft.

Der Therapie-Effekt nach der Einschätzung mittels CGI lag bei 3,4% der Patienten in der Kategorie „sehr gut“, mit 31,1% bei „mäßig“. Weitere 37,9% wurden in „gering“, 20,7% in „unverändert“ und 6,9% in „nicht beurteilbar“ eingestuft.

In 20% (n=6) der untersuchten Fälle wurden Angaben zu den unerwünschten Wirkungen gemacht. Die Angaben zu „Nebenwirkungen“ ergaben bei 66,7% (n=4) der Patienten „Schläfrigkeit/Sedierung“, bei 16,65% (n=1) kardiovaskuläre Störungen und bei 16,65% (n=1) „EPS“. Andere Störungen wie Spannung/Innere Unruhe, Polydipsie, Hauterscheinungen, Akkomodationsstörungen, urogenitale und gastrointestinale Störungen wurden nicht angegeben.

Bei 30 % (N=9) der Patienten lag der gemessene Blutspiegel von Reboxetin im therapeutischen Bereich von 10 bis 100 ng/ml, bei 7% (N=2) lag er darunter und bei 63% (N=19) darüber (siehe Abbildung 35).

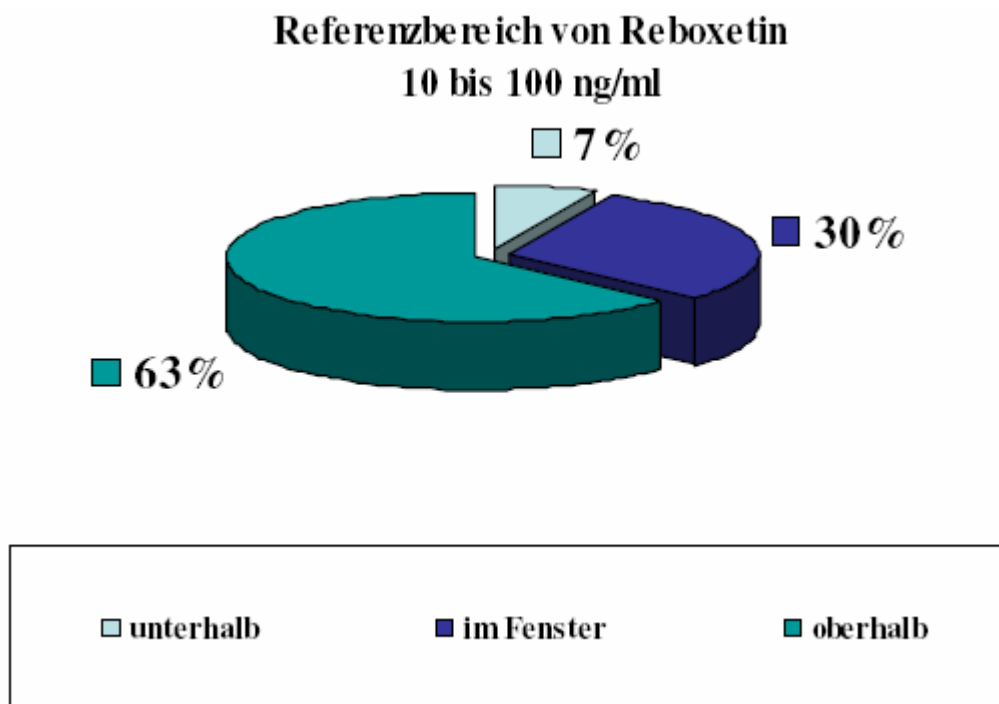


Abbildung 35: Referenzbereich für Reboxetin 10 bis 100 ng/ml

### 3.2.5 Ergebnisse zu Venlafaxin

Insgesamt wurden 94 Serumspiegel gemessen, wobei 63 Blutproben von weiblichen und 31 von männlichen Patienten abgenommen wurden.

Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 55,8 Jahren, der jüngste Patient war 23 Jahre und der älteste 86 Jahre alt. Wie Abbildung 36 zeigt, waren die weiblichen Patienten im Mittel 54,4 Jahre und die männlichen 54,7 Jahre alt.

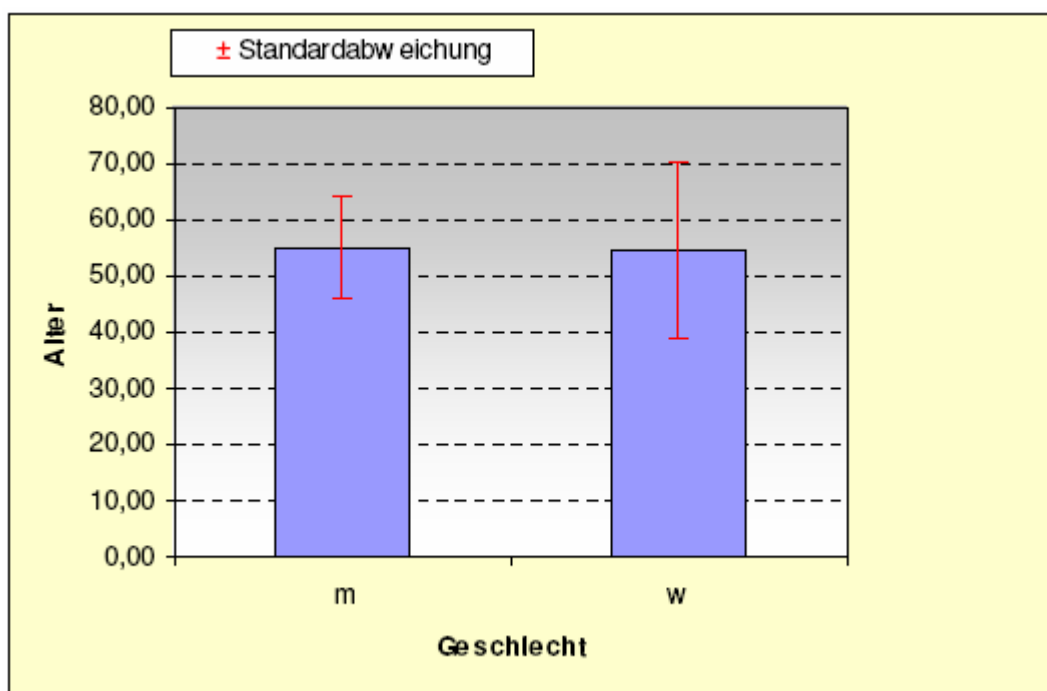


Abbildung 36: Durchschnittsalter der männlichen und weiblichen Patienten für Venlafaxin (Balken stellt die Standardabweichung dar)

Die täglichen Dosen variierten zwischen 37,5 mg und 800 mg Venlafaxin/Tag (siehe Abbildung 37). Die meisten Serumspiegelmessungen wurden bei einer Tagesdosis von 300mg Venlafaxin/Tag abgenommen, wobei die Serumspiegelwerte zwischen 0 ng/ml und 1100 ng/ml variierten. Der Mittelwert der Serumspiegel lag bei 192,38 ng/ml (SD 206,38), die mittlere Tagesdosis bei 240,21 mg/Tag (SD 117,83).

Der durchschnittliche gemessene Plasmaspiegel von Venlafaxin lag bei den weiblichen Patienten bei 194,9 ng/ml und bei den männlichen Patienten bei 187,2 ng/ml. Die durchschnittliche Tagesdosis bei den weiblichen Patienten war 227,7 mg/d und bei den männlichen 265,6 mg/d.

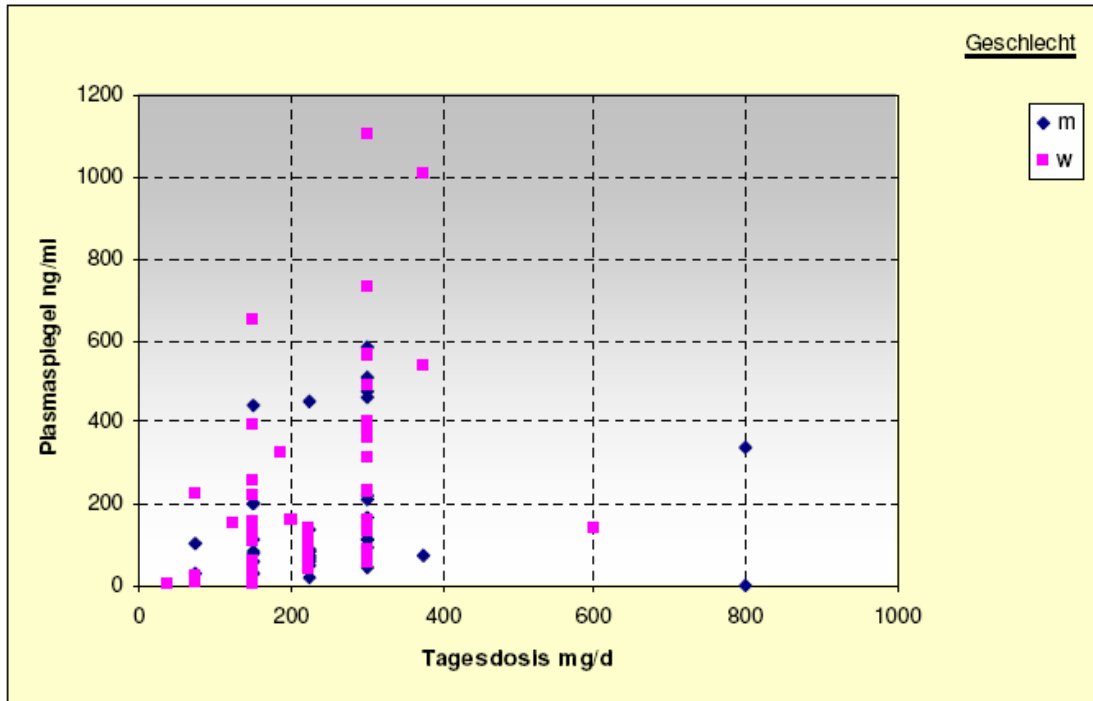


Abbildung 37: Durchschnittliche Tagesdosen und Plasmaspiegel der männlichen und weiblichen Patienten für Venlafaxin

Es zeigte sich mit einem Korrelationskoeffizient von 0,25 eine positive signifikante Korrelation des Serumspiegels zur Tagesdosis von Venlafaxin, auch der  $\log_{10}$  des Serumspiegels korrelierte positiv mit der gegebenen Tagesdosis (Korrelationskoeffizient 0,15). Eine positive Korrelation bestand auch zwischen Tagesdosis und Klinik (HAMD-Wert) der Patienten mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,23. Der Mittelwert des HAMD lag bei 19,07, wobei der niedrigste angegebene Wert 11 und der höchste 38 war.

Als häufigste Gründe für die Anforderung wurden zu 44,7% „Verlaufskontrolle“, zu 31,9% „Nichtansprache/Compliance-Kontrolle“ und zu 14,9% „Ersteinstellung“ genannt. Bei den restlichen 8,5% wurde keine Angabe zum Grund der Anforderung gemacht.

Nach CGI wurde am häufigsten „deutlich krank“ mit 48,9% angegeben. Als „schwer krank“ wurden 29,8% und als „mäßig krank“ 18,1% der Patienten eingestuft. Nur „leicht krank“ waren 3,2%.

Der Therapie-Effekt nach der Einschätzung mittels CGI lag bei 10,5% der Patienten in der Kategorie „sehr gut“, mit 40,7% bei „mäßig“. Weitere 34,9% wurden in „gering“ und 11,6% in „unverändert“ und weitere 2,3% in „nicht beurteilbar“ eingestuft.

Patienten, bei denen Nebenwirkungen auftraten 31,9% (n=30), klagten mit 30% (n=9) über „Schläfrigkeit/Sedierung“ und weitere 23,3% über „Spannung/Innere Unruhe“, bei weiteren 26,6% (n=8) traten „gastrointestinale bzw. urogenitale Störungen“ auf. In 3,3% (n=1) der Fälle wurden „Hauterscheinungen“ als unerwünschte Wirkung angegeben und in 6,7% (n=2) traten „EPS“ auf. In 10% (n=3) der Fälle wurden keine Angaben zu Nebenwirkungen gemacht.

Bei 16% (N=16) der Patienten lag der gemessene Blutspiegel von Venlafaxin im therapeutischen Bereich von 195 bis 400 ng/ml, bei 70% (N=67) lag er darunter und bei 14% (N=14) darüber (siehe Abbildung 38).

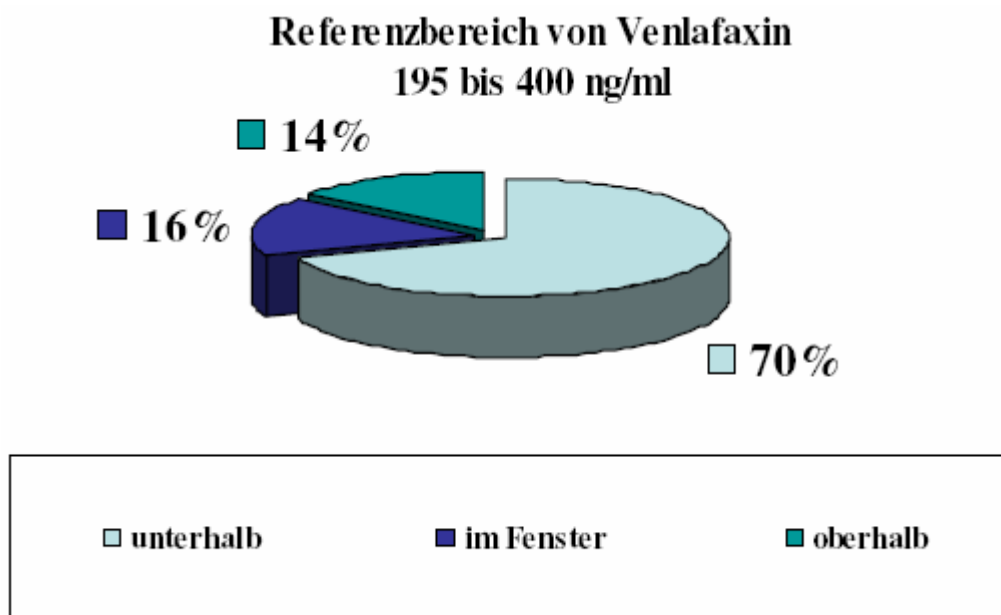


Abbildung 38: Referenzbereich für Venlafaxin 195 bis 400 ng/ml

#### 4. DISKUSSION

Die Wirkung eines Arzneimittels hängt ganz allgemein von der Konzentration ab, die den Wirkort erreicht [4]. Um einen klinischen Effekt mit optimaler Wirkung und minimalem Risiko zu erzielen, wäre es deshalb wünschenswert, Arzneimittelkonzentrationen direkt am Wirkort zu messen. Dies ist für Psychopharmaka in der klinischen Routine nicht durchführbar. Im klinischen Alltag stellt daher die tägliche Dosis die wesentliche Orientierungsgröße dar, um therapeutische Effekte zu erzielen. Die Dosis ist jedoch nur ein grobes Maß für die Einstellung einer wirksamen Konzentration. Variable Faktoren wie Compliance, Resorption, Transport, Metabolisierung und Ausscheidung führen zu interindividuell unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen. Nach heutiger Kenntnis scheint neben der Compliance insbesondere der hepatische Metabolismus die interindividuelle Variabilität von Serumspiegeln zu bestimmen. Psychopharmaka werden deshalb, selbst mit Einhaltung von Dosierungsempfehlungen, bei bis zu 50% der Patienten über- oder unterdosiert. Unterdosierung hat zur Folge, dass die Krankheitsdauer verlängert wird, bei Überdosierung ist mit vermehrten Nebenwirkungen zu rechnen. In beiden Fällen ist eine Dosiskorrektur erforderlich. Ebenso besteht die Möglichkeit, dass ein Patient aufgrund seiner genetischen Ausprägung überhaupt keine wirkungsvollen Plasmaspiegel aufbaut und damit die therapeutische Wirkung vollständig ausbleibt. In diesem Fall kann ein Medikamentenwechsel erforderlich sein. Auch die Tatsache, dass Patienten unter unerwünschten Arzneimittelwirkungen leiden, die, wie bei der Einnahme von Trizyklika, bei Weiterführung der Therapie eher zu einer Verstärkung führen, kann den Umstand eines Medikamentenwechsels nötig machen. Eine praktikable Methode, Arzneimittelkonzentrationen besser als durch die Dosis zu erfassen, ist die Messung von Serum- oder Plasmaspiegeln. Dieses so genannte Therapeutische Drug Monitoring (TDM) wurde auch für Antipsychotika, Antidepressiva und Phasenprophylaktika als sinnvolle Therapieoptimierungsmethode in die Psychiatrie eingeführt [3, 7, 42, 43]. Das TDM scheint darüber hinaus in der Psychopharmakologie nützlich zu sein, weil Therapieeffekte oder Indikatoren für ein Therapieansprechen bei Beginn der Behandlung oftmals fehlen.

Die Wirkung von Antidepressiva, Antipsychotika, Phasenprophylaktika oder Antidementiva setzt in vielen Fällen erst mit einer Latenz von Wochen bis Monaten ein. Die Ursachen, warum generell eine Therapieresponse bzw. Therapieresistenz und

auch die zeitliche Latenz bis zum Ansprechen interindividuell so stark differieren sind bislang weitgehend ungeklärt. Es ist aber zu vermuten, dass sowohl die genetische Disposition als auch verschiedene Umweltfaktoren (z.B. Verhaltens- oder Ernährungsgewohnheiten) alleine oder in Kombination verantwortlich sind. Obwohl eine Reihe wissenschaftlicher Institute und auch die forschende Arzneimittelindustrie große Anstrengungen unternehmen, Prädiktoren für die individuelle Therapieresponse zu identifizieren, gelang es bis dato nur ungenügend, spezifische Marker zu finden. Der Erfolg einer Rückfallprophylaxe lässt sich sogar erst nach Monaten bis Jahren überschauen. Deshalb erscheint es sinnvoll, schon zu Beginn einer Pharmakotherapie, noch bevor ein Steady State erreicht ist, zu wissen, ob suffiziente Plasmaspiegel erzielt wurden, bei denen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine therapeutisch erwünschte Wirkung erwartet werden kann.

Psychiatrische Patienten können prinzipiell auch ohne TDM behandelt werden. Das TDM dient jedoch als qualitätsverbessernde Maßnahme, die die Therapie effizienter und sicherer gestaltet. Es gibt Patienten, die nur mit Unterstützung des TDM eine adäquate Dosis erhalten. Es handelt sich dabei um Patienten, die nach Monaten bis Jahren mit verschiedenen, mehr oder weniger erfolglosen Therapieversuchen als therapieresistent eingestuft wurden. Mit TDM kann festgestellt werden, ob sie unter empfohlenen Dosen eines Psychopharmakons zu niedrige, unwirksame oder zu hohe, unverträgliche Serumkonzentrationen entwickeln. Auch wegen solcher Patienten erscheint TDM als sinnvoll, da diese Gruppe bereits am Anfang der Pharmakotherapie als Problempatienten identifiziert werden kann.

Folgende Indikationen gelten für die Durchführung eines TDM als sinnvoll [4,5]:

- Ersteinstellung auf ein Medikament
- Umstellung auf ein anderes Psychopharmakon
- Verdacht auf Nichteinnahme der verordneten Medikamente
- Kein oder unzureichendes Ansprechen trotz klinisch üblicher Dosis
- Ausgeprägte Nebenwirkungen trotz klinisch üblicher Dosis
- Kombination von Arzneimitteln mit Interaktionspotenzial
- Behandlung eines Risikopatienten insbesondere bei internistischer oder neurologischer Komorbidität



Wenn TDM für die Behandlung verfügbar ist, sollte es aus pharmakologischer Sicht routinemäßig zur Einstellung auf Antidepressiva und Antipsychotika eingesetzt werden, auch wenn bei weitem nicht für alle Psychopharmaka optimal wirksame Serumspiegel durch Studien belegt sind [5]. Durch TDM kann bereits vor Einsetzen des Therapieeffektes individuell eine wahrscheinlich optimale Dosis empfohlen werden. Für einige trizyklische Antidepressiva ist belegt, dass mit TDM Intoxikationen seltener [2] und stationäre Krankenhausaufenthalte kürzer sind sowie Arbeitsfähigkeit rascher wiedererlangt wird als ohne TDM [44].

Doch außer für Lithium steht TDM mit adäquater Befunderhebung den meisten psychiatrischen Patienten nicht oder nur eingeschränkt zur Verfügung. Insbesondere bei ambulanter Behandlung scheint die Durchführung für niedergelassene Ärzte zu aufwendig und wegen fehlender Honorierung durch die Kassen nicht praktikabel zu sein.

Des Weiteren sollte die Kommunikation zwischen behandelndem Arzt und serumspiegelbestimmendem Labor innig sein. Davon abgesehen kann nicht jedes x-beliebige Labor solche Untersuchungen durchführen. Für das TDM von Antidepressiva und Antipsychotika wird in der Regel mit chromatographischen Verfahren wie Hochdruckflüssigchromatographie (HPLC) oder Gaschromatographie (GC) gearbeitet (s. Kap. 2.2). Diese Verfahren benötigen hoch qualifiziertes Laborpersonal und sind technisch sehr aufwendig. Da die Anforderungen für ein TDM meist mit einem klinischen Problem verbunden sind, dessen Lösung allgemeine und spezielle pharmakokinetische Kenntnisse erfordert, sollten solche Labors ausgewählt werden, die über eine entsprechende Expertise verfügen. TDM schließt auch eine pharmakologische Bewertung der Laborergebnisse und eine Beratung zur weiteren Pharmakotherapie mit ein.

#### **4.1 Diskussion zu den untersuchten Antipsychotika**

Im Rahmen des Therapeutischen Drug Monitoring (TDM) wurden von Amisulprid, Olanzapin, Quetiapin und Risperidon am BKH Augsburg zu dieser Studie zwischen Januar 2001 und April 2005 insgesamt 906 Serumspiegelmessungen unter klinisch naturalistischen Bedingungen durchgeführt und im Hinblick auf Dosis, Referenzbereich, Wirksamkeit und Nebenwirkungen untersucht. Olanzapin ist am BKH Augsburg das meist untersuchte Psychopharmakon (N=374), gefolgt von Quetiapin (N=220) und Risperidon (N=173).

Serumspiegelmessungen werden aus unterschiedlichen Gründen untersucht. Einer der Gründe sind die genetisch bedingten Varianten des Menschen, andere Gründe sind körperliche Erkrankungen sowie der Konsum psychotroper Substanzen, aber auch Non Compliance. Von Bedeutung sind auch neuere Psychopharmaka, deren unerwünschte Wirkungen noch nicht ausreichend bekannt sind. Diese können Interaktionen hervorrufen und den Serumspiegel erheblich beeinflussen. Es wird der Frage nachgegangen, welcher Nutzen aus einem systematischen TDM von Antipsychotika für den klinischen Alltag zu ziehen ist.

Erwartungsgemäss zeigte sich bei Quetiapin, Olanzapin und Amisulprid keine lineare Abhängigkeit des Serumspiegels von der Tagesdosis. Die Serumspiegel variieren deutlich individuell und können nicht direkt aus der gegebenen Dosis vorhergesagt werden. Dies wurde auch erwartet, da der Serumspiegel nicht allein dosisabhängig ist, sondern insbesondere vom Genotyp bzw. Phänotyp des Patienten abhängt, welcher darüber entscheidet, wie schnell oder langsam das Antipsychotikum metabolisiert wurde. Die Hypothese einer „Dosis-Wirkungs-Beziehung“ konnte mit Hilfe vorliegender Studie nicht bestätigt aber auch nicht widerlegt werden, was am Standard der in der Klinik erhobenen Daten liegt. Das Studiendesign war nicht darauf konzipiert an zwei bestimmten, aufeinander folgenden Zeitpunkten den Schweregrad der Erkrankung und den Therapieeffekt nach CGI zu ermitteln. Diese Daten wurden „nur“ quantitativ erfasst. Retrospektiv kann mit Hilfe dieser Studie jedoch bestätigt werden, dass unter Amisulpridtherapie sowohl die gemessenen Tagesdosen als auch die Serumspiegel signifikant positiv mit dem

Beschwerdebild der schizophrenen Erkrankung (BPRS) korrelierten. Bei Olanzapin liess sich zwar eine positive Korrelation zwischen den Parametern Tagesdosis und Serumspiegel zum Beschwerdebild evaluieren, jedoch keine Signifikanz nachweisen. Bei Quetiapin korrelierten die gemessenen Tagesdosen signifikant positiv mit dem evaluierten Beschwerdebild des Erkrankten jedoch ergab sich keine Signifikanz bezüglich Serumspiegel zum Beschwerdebild. Bei Risperidon wurden keine Daten bezüglich des psychopathologischen Befundes erhoben.

Die große Breite der Serumspiegelergebnisse bei Olanzapin zwischen 0 ng/ml und 198 ng/ml weist darauf hin, dass entweder eine hohe interindividuelle Spannbreite bezüglich der gemessenen Serumspiegel besteht oder auch Non Compliance vorliegen kann. Hier ist z. B. vorstellbar, dass Patienten während eines Wochenendaufenthalts zu Hause ihre Medikamente nicht zuverlässig einnahmen und am Montag, nach Rückkehr in die Klinik, einer routinemässigen Blutuntersuchung unterzogen wurden. Diese Erkenntnis deckt sich mit anderen Untersuchungen zu vorliegender Materie [45, 46, 47]. Es wird angenommen, dass eine genetische Disposition unter anderem des verstoffwechselnden Cytochrom P450- Systems für die individuell unterschiedlich schnelle Verstoffwechslung verantwortlich sein könnte. Was das Verhältnis der Serumspiegel zur Tagesdosis angeht, konnte eine Dosis-Plasmaspiegelkorrelation gesehen werden, welche sich jedoch als nicht signifikant zeigte. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch andere Autoren [47, 48]. Es bleibt abzuwarten, ob bei steigender Fallzahl eine signifikante Korrelation zu sehen sein wird. Die meisten Serumspiegelmessungen wurden bei einer Tagesdosis von 20 mg Olanzapin abgenommen, die mittlere Tagesdosis lag bei 20,3 mg/Tag und damit knapp über dem empfohlenen Bereich von 5-20 mg Olanzapin/Tag. Dieses Ergebnis liegt wohl an den naturalistischen Bedingungen in einer Versorgungsklinik, in der die Anzahl der akut erkrankten Patienten, die zu Therapiebeginn höhere Tagesdosen verabreicht bekommen, gross ist. Betrachtet man genau diese höheren Dosierungen bis 40 mg/Tag, so wurden keine steigenden Serumspiegel gefunden. Der Mittelwert der gemessenen Serumspiegel lag bei 44,2 ng/ml,

damit lagen 67 % der Patienten mit ihrem Plasmaspiegel im Referenzbereich (20-80 ng/ml) von Olanzapin. 11% der Patienten hatten unabhängig von der Dosis einen deutlich erhöhten Plasmaspiegel bis zu 198 ng/ml und 22% lagen unter dem Referenzbereich (20-80 ng/ml). Dies kann mit verschiedenen Faktoren zusammenhängen. Metabolisierende CYP 450 Enzyme, hier vor allem die oxidative Katalyse von CYP 1A2 und etwas weniger von CYP 2D6, übernehmen den Abbau von Olanzapin im Organismus [49, 50]. Die Komedikation mit SSRI wie zum Beispiel Fluvoxamin und Fluoxetin, die bei der Behandlung von Negativsymptomen im Zusammenhang mit Schizophrenien hilfreich sein können, wirkt sich hemmend auf CYP 1A2 aus und erhöht somit den Plasmaspiegel von Olanzapin [51, 52]. Andererseits gibt es Faktoren, wie zum Beispiel das Tabakrauchen oder auch die Einnahme von Carbamazepin, welche die Aktivität der metabolisierenden Enzyme steigern und so zu einer deutlichen Reduktion des Plasmaspiegels führen [53, 54]. Um solche Interaktionen besser zu kontrollieren, Nebenwirkungen zu verhindern und Patienten auf effektive Serumspiegel einzustellen, erweist sich die Durchführung des TDM als sinnvolle Methode.

Die Häufigkeit und Verteilung der Items "Beschwerdebild" und "Schweregrad der Erkrankung" repräsentieren nach unseren Beobachtungen die klinische Realität der Behandelten in einer Versorgungsklinik. Bemerkenswert ist die geringe Anzahl von Nebenwirkungen unter Olanzapinmedikation. 74,9% (n=280) der Patienten machten zu den erfragten Nebenwirkungen keine Angaben. Als häufigste unerwünschte Wirkungen unter Olanzapin wurden in 13,1% (n=49) der Fälle „Schläfrigkeit und Sedierung“ und in 6,7% (n=25) der Fälle „Spannungsgefühle und innere Unruhe“ angegeben. Vor allem die „Gewichtszunahme“, eine der häufigsten unerwünschten Wirkungen unter Olanzapin, wurde in nur 4 Fällen angegeben [47, 48]. Dies lässt sich so interpretieren, dass sich eine Gewichtszunahme erst nach einigen Wochen als klinisch relevantes Problem darstellt und zum Zeitpunkt der Serumspiegelmessung nicht vorlag bzw. noch nicht festgestellt werden konnte. Perry fand in einer Studie heraus, dass eine Plasmaspiegelkonzentration von über 20,6 ng/ml Olanzapin im Blut das Körpergewicht um mehr als 7% signifikant erhöht. Als signifikant positiv stellte sich in dieser Studie auch die

Korrelation einer Tagesdosis von mehr als 13,3 mg zur Gewichtszunahme heraus, wobei sich diese Signifikanz nicht mehr bestätigte, sobald andere Faktoren wie Alter, Geschlecht, Body Mass Index oder BPRS mit einbezogen wurden [55]. Vergleicht man diese Erkenntnisse mit dem Ergebnis aus vorliegender Studie, so hätten deutlich mehr Patienten über die Gewichtszunahme als Nebenwirkung klagen müssen. Kinon fand in einer Langzeitstudie, die sich über einen 3-Jahreszeitraum erstreckte, heraus, dass Patienten mit einem BMI über 27,6 unter Olanzapintherapie weniger stark zunahmen als Personen mit einem Index unter diesem Schwellenwert [56]. Bei der Betrachtung dieser Ergebnisse insgesamt muss beachtet werden, dass akut erkrankte Patienten eher untergewichtig sind und deshalb die anfängliche Gewichtszunahme während des stationären Aufenthaltes durchaus dem Genesungsprozess zugesprochen werden kann. Die Gewichtszunahme unter Psychopharmakotherapie ist ein wichtiges Kriterium bei der Untersuchung von Nebenwirkungen, da sie zu Non-Compliance und damit zu einem Rezidiv führen kann.

Bei Quetiapin weist die große Breite der Serumspiegelergebnisse zwischen 0 ng/ml und 800 ng/ml auf deutliche individuelle Unterschiede im verstoffwechselnden Enzymsystem (Cytochrom-P450-Familie) oder auch auf Non-Compliance hin [57,58]. Insofern können durchaus Patienten, die mit Quetiapin behandelt werden, eine Response bei relativ niedriger Quetiapin-Tagesdosis zeigen. Die höchsten Serumspiegel wurden in vorliegender Untersuchung bei einer Dosis von 600 mg Quetiapin pro Tag erreicht. Bei dieser Tagesdosis wurden auch die meisten Serumspiegelmessungen durchgeführt (durchschnittliche Tagesdosis war 597,8 mg). Der Mittelwert der Serumspiegel lag bei 133,2 ng/ml und 37 % der Patienten lagen im Referenzbereich von Quetiapin (70-170 ng/ml). Ganz im Gegensatz zu Clozapin, das eine sehr verlässliche intra- und interindividuelle Dosis-Plasmaspiegel-Korrelation aufweist, scheint dies bei Quetiapin, Olanzapin und Amisulprid nicht der Fall zu sein [59]. In diesem Fall erscheint ein Therapeutisches Drug Monitoring sinnvoll zu sein und wird deshalb empfohlen [60]. Die im Rahmen vorliegender Untersuchung gesehene signifikante

Korrelation von Tagesdosis und Serumspiegel bei Quetiapin ist nicht unbedingt erwartet worden, es bleibt abzuwarten, ob diese Tendenz auch bei steigender Fallzahl anhält. Da keine genau vorhersagbare Beziehung zwischen der Medikamentendosis und dem Serumspiegel von Quetiapin besteht, erscheint ein Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) hier sinnvoll [7, 41, 42]. Quetiapin ist in diesem Zusammenhang wie andere Psychopharmaka vermehrt Gegenstand der Forschung. Durch TDM können außerdem therapeutische Serumspiegelbereiche besser ausgenutzt werden, was zur Verbesserung des therapeutischen Effekts sowie zur Verringerung von Nebenwirkungen und damit sowohl zur Verbesserung der Compliance, als auch zur Senkung teilweise hoher Behandlungskosten beiträgt [7, 42]

Bei Quetiapin traten Nebenwirkungen eher bei hohen Tagesdosen auf, ohne dass signifikante Unterschiede zwischen den Dosisgruppen zu sehen waren. Vor allem die sedierende Wirkung von Quetiapin, über die 36,8% (n=81) der Patienten klagten, ist durch seine starke Repräsentanz am Histamin-Rezeptor zu erklären [59]. Das häufige Auftreten von EPS bei 32,3% (n=71) der Patienten, liegt vermutlich an der verordneten Begleitmedikation, die weitere Auswertung der erhobenen Daten soll hierüber Auskunft geben. Die Zunahme des Serumspiegels im Sinne einer Augmentierung unter Komedikation mit dem CYP3A4-Inhibitor Nefazodon, ohne dass unerwünschte Interaktionen auftraten, war aufgrund theoretischer Überlegungen erwartet worden. Dabei müssen jedoch die erhöhte Gefahr einer Toxizität sowie weitere ernsthafte Wechsel- und Nebenwirkungen bedacht werden.

Die angegebene Indikationen zur Durchführung eines TDM sowie die verabreichten Dosierungen spiegeln die klinischen Verhältnisse in einer Versorgungsklinik wieder.

Unerwartet hoch lagen die erfassten Nebenwirkungen bei Amisulprid, wobei 42,4% (n=59) der Patienten über EPS und weitere 32,5% (n=45) über eine sedierende Wirkung klagten. Dies war nicht unbedingt zu erwarten, da es sich bei Amisulprid um ein atypisches Antipsychotikum mit breitem Dosisspielraum und niedrigem EPS- Vorkommen handelt [61, 62, 63, 64, 65].

Trotzdem konnte ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten Serumspiegel und einer Zunahme von EPS hergestellt werden. Da auch der Mittelwert der gemessenen Serumspiegel weit über dem aus der Literatur bekanntem „Schwellenwert“ von 153 ng/ml lag, konnte durchaus eine höhere Fallzahl von EPS erwartet werden, da sich diese Erkenntnis mit den Ergebnissen aus der Positronen-Emissions-Tomography-Studie von Müller [66] deckt. Den Befunden dieser Studie zufolge benötigten Patienten mit Amisulprid-Plasmaspiegeln über 153 ng/ml häufiger Komedikation gegen Akinesie oder Akathisie. Möglicherweise steht diese Plasmaspiegel-korrelierte Schwelle für das Auftreten von EPS unter Amisulprid mit den Bindungscharakteristika von Amisulprid an extrastriale und striale D2-Rezeptoren in Zusammenhang. Dies korrespondiert mit der Studie von Xiberas, nach der bei niedrigeren Amisulprid-Plasmaspiegeln eine striatale Dopamin-Rezeptorbelegung praktisch nicht auftrat [67]. Möglicherweise ist weniger ein kontinuierlich ansteigendes Risiko für EPS bei höheren Amisulprid-Plasmaspiegeln als eine plasmaspiegelkorrelierte Schwelle für EPS und andere Nebenwirkungen anzunehmen. In Bezug auf EPS könnte eine solche Schwelle durch Überschreiten einer „EPS-kritischen“ striatalen Dopamin-Rezeptorbindung durch Amisulprid erklärt werden.

Jedoch erscheint der „Schwellenwert“ für Amisulprid-Plasmaspiegel von 153 ng/ml sehr niedrig. Mehr als zwei Drittel der Patienten lagen mit ihrem Amisulprid-Plasmaspiegel über diesem Wert, daher ist die klinische Relevanz dieser Ergebnisse sicherlich kritisch zu betrachten. Die höchsten Serumspiegel wurden bei einer Dosis von 800-1000 mg Amisulprid pro Tag erreicht, wobei höhere Dosen nicht streng zu einer weiteren Zunahme des Serumspiegels führten. Die meisten Serumspiegelmessungen wurden bei einer Tagesdosis von 800 mg Amisulprid abgenommen, die mittlere Tagesdosis lag bei 717,9 mg/Tag und damit im empfohlenen Bereich von 400-800 mg/Tag. Unter höheren Dosierungen bis 1000 mg/Tag wurden leicht steigende Serumspiegel gefunden, ging die Tagesdosis über 1000 mg hinaus, so konnten nicht zwangsläufig höhere Serumspiegel gemessen werden. Der Mittelwert der gemessenen Serumspiegel lag bei 353,5 ng/ml und 57 % der Patienten lagen mit ihrem Plasmaspiegel von Amisulprid im Referenzbereich (100-400 ng/ml).

Die Komedikation soll in einem weiteren Schritt ausführlicher betrachtet und detailliert ausgewertet werden.

Risperidon ist mit 173 untersuchten Fällen innerhalb dieser Studie am BKH Augsburg ein häufig untersuchtes Psychopharmakon, das mit seiner Fallzahl an dritter Stelle steht. Da Risperidon am Bezirkskrankenhaus Augsburg schon lange vor Beginn dieser Studie eingesetzt wurde und zur Einstellung der Patienten auf einen therapeutischen Bereich schon von Anfang an Blutspiegelmessungen durchgeführt wurden, ist im Zuge der detaillierteren Erfassung für diese Studie keine Umstellung des Erfassungsbogens erfolgt. Somit wurden lediglich Alter und Serumspiegel erfasst, Daten bezüglich Geschlecht, Dosis, Nebenwirkungen, CGI und BPRS standen der Untersuchung nicht zur Verfügung. Auf Grund der vorhandenen Ergebnisse lässt sich eine fast optimale Einstellung der Patienten auf diese Wirksubstanz nachweisen. 89% der Patienten lagen mit ihren gemessenen Blutspiegeln im Referenzbereich von 9-Hydroxyrisperidon (10-100 ng/ml).

Risperidon ist ein atypisches Antipsychotikum, welches sehr effektiv 5-HT<sub>2</sub> Rezeptoren blockiert und eine moderate Wirkung als Dopamin D<sub>2</sub> Antagonist aufweist [21]. Damit wird es bei Schizophrenien mit Negativ- als auch mit Positivsymptomatik mit sehr gutem Erfolg eingesetzt. Ein wesentlicher Vorteil ergibt sich aus der Tatsache, dass Risperidon im Vergleich zu typischen Antipsychotika kaum EPS als Nebenwirkung verursacht [24]. Da die Erfassung von Nebenwirkungen unterblieb, kann weder eine Untermauerung dieser Aussage noch ein Widerspruch zu dieser erhoben werden.

Wie bei allen anderen psychotropen Medikamenten auch, wird Risperidon bzw. 9-Hydroxyrisperidon über die Cytochrom 450 Enzyme metabolisiert, und zwar hauptsächlich über CYP2D6 und weniger über CYP3A4 [22, 23]. Damit ist der Plasmaspiegel im Steady-state eines jeden Patienten nicht nur allein dosisabhängig, sondern hängt auch vom Genotyp bzw. Phänotyp der zu behandelnden Person ab [33, 68, 69, 70, 71]. Insbesondere aus diesem Grund erscheint die Untersuchung des Plasmaspiegels mit Hilfe des TDM als sinnvolle Ergänzung in der pharmakologischen Behandlung eines psychotisch erkrankten Patienten. Ebenso erscheint eine Untersuchung der Serumspiegel



wünschenswert, wenn Patienten einer Komedikation unterzogen werden müssen. Hierbei sind unter Umständen auch gefährliche bis lebensbedrohliche Interaktionen zu befürchten. Gerade die Augmentationstherapie mit Paroxetin spielt eine große Rolle bei der Behandlung von schizophrenen Störungen mit Negativsymptomatik, bei Depressionen oder bei Zwangssymptomen. Diese Kombinationstherapie kann im Organismus eine pharmakokinetische Interaktion auslösen, die zur Folge hat, dass CYP2D6 in seiner Aktivität gehemmt wird [72].

Deshalb erscheint ein Therapeutisches Drug Monitoring ein bedeutendes Instrument im Rahmen der klinischen psychopharmakologischen Behandlung darzustellen, wobei vor allem der Compliancekontrolle und der Verträglichkeit (EPS) eine vorrangige Bedeutung zukommt. Insgesamt bleibt festzustellen, dass ein systematisches Therapeutisches Drug Monitoring auch in Versorgungskliniken sinnvoll ist, um die pharmakologische Behandlung dadurch zu optimieren.

## 4.2 Diskussion zu den untersuchten Antidepressiva

Im Rahmen des Therapeutischen Drug Monitoring (TDM) wurden von Citalopram, Escitalopram, Mirtazapin, Reboxetin und Venlafaxin am BKH Augsburg zu dieser Studie zwischen Januar 2001 und April 2005 insgesamt 358 Serumspiegelmessungen unter klinisch naturalistischen Bedingungen durchgeführt und im Hinblick auf Dosis, Referenzbereich, Wirksamkeit und Nebenwirkungen untersucht. Mirtazapin ist am BKH Augsburg das meist untersuchte Antidepressivum (N=147), gefolgt von Venlafaxin (N=94) und Citalopram (N=54). Erwartungsgemäss zeigte sich bei den untersuchten Antidepressiva keine lineare Abhängigkeit des Serumspiegels von der Tagesdosis. Die Serumspiegel variieren deutlich individuell und können nicht direkt aus der gegebenen Dosis vorhergesagt werden. Dies wurde auch erwartet, da der Serumspiegel nicht allein dosisabhängig ist, sondern insbesondere vom Genotyp bzw. Phänotyp des Patienten abhängt, welcher darüber entscheidet, wie schnell oder langsam das Antidepressivum metabolisiert wurde. Die Hypothese einer „Dosis-Wirkungs-Beziehung“ konnte mit Hilfe vorliegender Studie nicht bestätigt aber auch nicht widerlegt werden, was am Standard der in der Klinik erhobenen Daten liegt. Das Studiendesign war nicht darauf konzipiert an zwei bestimmten, aufeinander folgenden Zeitpunkten den Schweregrad der Erkrankung und den Therapieeffekt nach CGI zu ermitteln. Diese Daten wurden „nur“ quantitativ erfasst. Retrospektiv kann mit Hilfe dieser Studie jedoch bestätigt werden, dass unter der Therapie von Citalopram, Escitalopram, Mirtazapin und Venlafaxin sowohl die gemessenen Tagesdosen als auch die Serumspiegel positiv mit dem Beschwerdebild der depressiven Erkrankung (HAMD) korrelierten, bei Reboxetin liess sich lediglich eine positive Korrelation der Tagesdosis zum Beschwerdebild evaluieren. Bei keinem der Medikamente konnte jedoch eine Signifikanz bezüglich der Parameter Tagesdosis und Serumspiegel zum Beschwerdebild nachgewiesen werden.

Die Anforderungen eines Therapeutischen Drug Monitoring von Mirtazapin wurden am Bezirkskrankenhaus Augsburg zu 44% im Rahmen der Compliance-Kontrolle vorgenommen. Die höchsten Serumspiegel wurden bei

einer Dosis von 45-60 mg Mirtazapin pro Tag erreicht. Die meisten Serumspiegelmessungen wurden bei einer Tagesdosis von 45 mg abgenommen (die durchschnittliche Tagesdosis lag bei 46,3 mg/Tag), damit lagen die gewählten Dosierungen im Durchschnitt knapp über dem empfohlenen Bereich von 30-45 mg Mirtazapin pro Tag. Dies hängt vermutlich damit zusammen, dass in einer Versorgungsklinik oft akut erkrankte Patienten behandelt werden, bei denen man sich zu Therapiebeginn mit der Verabreichung höherer Dosen eine schnelle Besserung des klinischen Beschwerdebildes verspricht. Der Mittelwert der gemessenen Serumspiegel lag bei 52,8 ng/ml und damit im Referenzbereich von Mirtazapin (40-80 ng/ml). Jedoch lagen nur 38% der gemessenen Serumspiegel im therapeutischen Fenster, 43% der Patienten bauten einen höheren Serumspiegel auf. Dies liegt vermutlich an der hohen interindividuellen Variabilität des enzymatischen Metabolismus eines jeden Organismus. Denn zur Zeit gibt es keine Hinweise darauf, dass Mirtazapin zu pharmakokinetischen Arzneimittel-Interaktionen führen könnte. Einzig eine hochsignifikante Hemmung der Mirtazapin-N-Demethylierung durch das atypische Benzamid-Antipsychotikum Amisulprid ist in der Literatur beschrieben, dessen dahinterstehender Mechanismus bislang aber völlig unklar ist [73]. Innerhalb dieser Studie wurde den Angaben zu Folge keinem Patienten diese Kombination von Medikamenten verabreicht. Unter hohen Dosierungen wie 75 oder 90 mg Mirtazapin wurden nicht zwangsläufig höhere Serumspiegel erreicht. Laut Herstellerangaben besitzt Mirtazapin im Dosierungsbereich zwischen 10 und 80 mg eine lineare Kinetik. In unserer Studie konnte dieses Ergebnis nicht gefunden werden. Unter den naturalistischen Bedingungen einer Versorgungsklinik zeigte sich keine streng lineare Abhängigkeit des Serumspiegels von der Mirtazapin-Tagesdosis. Ebenso zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Geschlechtes der Patienten und des Serumspiegels, obwohl die Halbwertszeit der Substanz bei Männern und Frauen aufgrund der hohen hepatischen Elimination unterschiedlich ist. Eine Dosisanpassung erscheint bei älteren Patienten (> 65 Jahre) und bei hepatischer und renaler Dysfunktion erforderlich [74], wobei für Frauen eine niedrigere Dosierung kritisch diskutiert wird. Die beobachteten Nebenwirkungen entsprachen den klinischen Erfahrungen im Umgang mit Mirtazapin und waren

insgesamt selten. Von 142 untersuchten Fällen traten in nur 17,7% (n=26) unerwünschte Wirkungen auf. Die am häufigsten evaluierte Nebenwirkung war Müdigkeit bzw. Sedierung bei 76,9% (n=20). Sie resultiert aus einer relativ hohen antihistaminergen Potenz von Mirtazapin [75], worüber eine – teilweise therapeutisch gewünschte – Sedierung vermittelt wird. Unter Zugrundelegung der extrem hohen interindividuellen Variabilität in den Serumkonzentrationen nach Gabe gleicher Dosen, kann TDM zum einen helfen, für einen antidepressiven Effekt ausreichende Blutspiegel (> 30 ng/ml) aufzubauen, zum anderen können zur Sedierung unnötig hohe und damit nebenwirkungsreichere Serumkonzentrationen vermieden werden. Es wird sich bei weiterer Auswertung mit steigenden Fallzahlen zeigen, ob es unter erhöhten Serumspiegeln zu einer Zunahme von Nebenwirkungen kommt, was im Rahmen unserer Untersuchung nicht zu beobachten war.

Bei Citalopram wurden die Anforderungen für ein Therapeutisches Drug Monitoring zu 50% im Rahmen der Compliance-Kontrolle vorgenommen. Verglichen mit den anderen untersuchten Antidepressiva innerhalb dieser Studie weist Citalopram hier den größten Prozentsatz auf. Die höchsten Serumspiegel wurden bei einer Dosis von 60 mg Citalopram pro Tag erreicht. Die meisten Serumspiegelmessungen wurden bei einer Tagesdosis von 40 mg abgenommen (die durchschnittliche Tagesdosis lag genau bei 40 mg/Tag), damit lagen die gewählten Dosierungen im Durchschnitt im empfohlenen Bereich (20-60 mg). Der Mittelwert der gemessenen Serumspiegel lag zwar bei 95,1 ng/ml und damit im Referenzbereich von Citalopram (30-130 ng/ml), aber nur 37 % der Patienten lagen mit ihrem Serumspiegel in diesem therapeutischen Fenster. Etwa genauso viele Patienten (38%), bauten keinen therapieversprechenden Serumspiegel auf. Dies könnte den hohen Prozentanteil der Compliance-Kontrolle an den Gründen für eine Anforderung des TDM erklären. Unter hohen Dosierungen wie 80 mg Citalopram/Tag werden nicht zwangsläufig höhere Serumspiegel erreicht. Es zeigt sich keine streng lineare Abhängigkeit des Serumspiegels von der Citalopram-Tagesdosis. Es konnte ein Unterschied bezüglich des Geschlechtes der Patienten und des Serumspiegels erkannt werden. Der durchschnittliche Plasmaspiegel der weiblichen Patienten

war fast doppelt so hoch wie der der männlichen, wobei die durchschnittliche Tagesdosis keinen relevanten Unterschied zwischen Männern und Frauen ergab. Dieses Ergebnis bedarf weiterer Klärung. Eine mögliche Begründung wäre die genetisch bedingte Variante des Menschen bezüglich der verstoffwechselnden Cytochrom 450 Enzyme. Ebenso ist es vorstellbar, dass durch entsprechende Komedikationen Wechselwirkungen ausgelöst wurden, welche zur Inaktivierung der CYP 450 Enzyme geführt haben. Zahlreiche Antidepressiva und SSRI sind Inhibitoren des CYP 450-2D6, welches für den Abbau von psychotropen Substanzen verantwortlich ist [76]. Möglicherweise wurden weibliche Patienten innerhalb dieser Studie häufiger einer Komedikation unterzogen, was aber nicht explizit auf dem Anforderungsbogen notiert wurde. Es wird sich bei weiterer Auswertung mit steigenden Fallzahlen zeigen, ob es unter erhöhten Serumspiegeln zu einer Zunahme von Nebenwirkungen kommt, was im Rahmen unserer Untersuchung nicht zu beobachten war. Die beobachteten Nebenwirkungen entsprachen nicht den klinischen Erfahrungen im Umgang mit Citalopram, vor allem „EPS“ 30% (n=3) wurde bei denjenigen Patienten, die über Nebenwirkungen klagten 18,5% (n=10), am häufigsten evaluiert.

Obwohl Escitalopram erst seit Anfang 2003 mit in die Untersuchungen des TDM einbezogen wurde, konnte es für diesen kurzen Zeitraum mit einer vergleichsweise hohen Fallzahl untersucht werden (N=30). Im Jahr 2004 wurden bereits ebensoviele TDM unter Escitalopram-Medikation angefordert wie unter Citalopram. Im Jahr 2005 wurden bis Ende April deutlich mehr TDM zur Serumspiegelmessung von Escitalopram angefordert als von Citalopram. Diese Entwicklung scheint zu bestätigen, dass Escitalopram als Bestandteil des racemischen Gemisches von Citalopram für die antidepressive Wirkung verantwortlich gemacht wird [77] und damit in seiner Reinsubstanz schneller eine symptomverbessernde Wirkung zeigt [78]. Die Anforderungen eines Therapeutischen Drug Monitoring von Escitalopram wurden am Bezirkskrankenhaus Augsburg zu 38% im Rahmen der Compliance-Kontrolle vorgenommen, was im Vergleich zu Citalopram mit 50 % eher gering erscheint. Dies könnte nicht nur auf einen schnelleren Wirkungseintritt

aufgrund der hohen Selektivität von Escitalopram hindeuten, sondern auch auf eine bessere Verträglichkeit und damit eine erhöhte Patienten-Compliance [78]. Die meisten Serumspiegelmessungen wurden bei einer Tagesdosis von 20 mg abgenommen (die durchschnittliche Tagesdosis lag bei 19,8 mg/Tag), damit lagen die gewählten Dosierungen im Durchschnitt im oberen Drittel des empfohlenen Bereiches (10-20 mg/Tag). Die vergleichsweise hohen Dosierungen lassen sich damit erklären, dass in einer Klinik Patienten behandelt werden, die sich in ihrem Krankheitsverlauf in einer Akutphase befinden oder aber schwer krank sind. Somit ist eine pharmakologische Behandlung gefordert, die eine erhöhte Wirksamkeit verspricht, was mit 20 mg Escitalopram eher gewährleistet wird [79]. Der Mittelwert der gemessenen Serumspiegel lag bei 29,0 ng/ml und damit im Referenzbereich von Escitalopram (15-80 ng/ml), 70% der Patienten lagen mit ihrem Serumspiegel in diesem therapeutischen Fenster. Dies könnte den eher niedrigen Prozentanteil der Compliance-Kontrolle an den Gründen für eine Anforderung des TDM erklären. Ebenso bestätigt dieser hohe Prozentsatz das schwache Inhibitionspotential hepatischer Isoenzyme durch Escitalopram [80]. Es zeigte sich keine streng lineare Abhängigkeit des Serumspiegels von der Escitalopram-Tagesdosis. Der bei Citalopram festgestellte, geschlechterspezifische grosse Unterschied zwischen den Plasmaspiegeln trotz ähnlicher Tagesdosen, wurde bei Escitalopram nicht in so gravierendem Masse gefunden. Weibliche Patienten bauten unter Escitalopramtherapie einen im Schnitt etwa ein Drittel höheren Plasmaspiegel auf als männliche. Ursächlich hierfür könnten entsprechende Komedikationen sein, die Wechselwirkungen auslösen, welche zur Inaktivierung der CYP 450 Enzyme führen. Zahlreiche Antidepressiva und SSRI sind Inhibitoren des CYP 450-2D6, welches für den Abbau von psychotropen Substanzen verantwortlich ist [76]. Möglicherweise wurden weibliche Patienten innerhalb dieser Studie häufiger einer Komedikation unterzogen.

Es wird sich bei weiterer Auswertung mit steigenden Fallzahlen zeigen, ob es unter erhöhten Serumspiegeln zu einer Zunahme von Nebenwirkungen kommt, was im Rahmen unserer Untersuchung nicht zu beobachten war. Die beobachteten Nebenwirkungen entsprachen ebenso wie bei Citalopram nicht

den klinischen Erfahrungen im Umgang mit Escitalopram, vor allem die sedierende Komponente 66,7% (n=2) wurde bei denjenigen Patienten, die über Nebenwirkungen klagten 10% (n=2), am häufigsten evaluiert. Vermutlich hängt diese Diskrepanz bei beiden Substanzen damit zusammen, dass Patienten im Verlauf dieser Studie unter naturalistischen Bedingungen zumeist einer Komedikation unterzogen werden mussten.

Im Rahmen des Therapeutischen Drug Monitoring (TDM) ist Reboxetin (N=30) am BKH Augsburg ein weniger häufig untersuchtes Psychopharmakon. Die Anforderungen eines Therapeutischen Drug Monitoring von Reboxetin wurden am Bezirkskrankenhaus Augsburg zu 46% im Rahmen der Compliance-Kontrolle vorgenommen. Die meisten Serumspiegelmessungen wurden bei einer Tagesdosis von 8 mg abgenommen (die durchschnittliche Tagesdosis lag bei 7,3 mg/Tag), damit lagen die gewählten Dosierungen im Durchschnitt im empfohlenen Bereich (4-12 mg/Tag). Der Mittelwert der gemessenen Serumspiegel lag bei 165,1 ng/ml und damit deutlich über dem Referenzbereich von Reboxetin (10-100 ng/ml), 63% der Patienten lagen mit ihrem Serumspiegel über diesem Bereich, nur 30% lagen im therapeutischen Fenster. Aus den publizierten In-vitro-Untersuchungen geht hervor, dass CYP 3A4 im Metabolismus von Reboxetin eine herausragende Rolle spielt [81]. Dies ist vermutlich der Grund für die unterschiedlich hohen Serumspiegelkonzentrationen, die Patienten bei gleichen Dosen aufbauen. Es liegen bislang keine Berichte vor, die die Möglichkeit einer relevanten Arzneimittelinteraktion mit Reboxetin wahrscheinlich machen. Dies macht Reboxetin als einen spezifischen Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NARI) – verglichen mit SSRI – zu einer Substanz mit niedriger Toxizität und somit zu einem sicheren Antidepressivum. Im Gegensatz zu den trizyklischen Antidepressiva (TZA) und den irreversiblen und nicht selektiven Monoaminoxidase Inhibitoren (MAOI) ist Reboxetin, ähnlich wie Mirtazapin ein Antidepressivum, das sich nicht zum Suizid eignet und aufgrund seines Nebenwirkungsprofils auch bei multimorbiden Patienten verabreicht werden kann. Der hohe Plasmaspiegel bei einer Großzahl der Patienten könnte auf den deutlich hohen Prozentsatz an Nebenwirkungen hindeuten, wobei

erstaunlicherweise Sedation mit 66,7% (n=4) in unserer Studie zu tragen kommt. Andere Störungen wie Unruhe oder urogenitale Erscheinungen, die eher erwartet wurden, traten nicht auf. Eigentlich hätten sich die Nebenwirkungen des Reboxetins vor allem aus dem sympathomimetischen Effekt durch die Noradrenalin-Rückaufnahmehemmung erklären lassen sollen und wären somit qualitativ von anticholinergen Effekten nicht zu unterscheiden gewesen (u.a. Mundtrockenheit, Harnverhalt). Die selektive Noradrenalin-Rückaufnahmehemmung führt insgesamt zu einer idiopathischen orthostatischen Intoleranz und sollte bei kardial vorgeschädigten Patienten berücksichtigt werden. Umgekehrt scheint die Hemmung des Noradrenalintransporters das Risiko für vasovagale Reaktionen zu verringern. Unter hohen Dosierungen wie 10 oder 12 mg Reboxetin wurden nicht zwangsläufig höhere Serumspiegel erreicht. Es zeigte sich keine streng lineare Abhängigkeit des Serumspiegels von der Reboxetin-Tagesdosis. Auch zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Geschlechtes der Patienten und des Serumspiegels. Es wird sich bei weiterer Auswertung mit steigenden Fallzahlen zeigen, ob es unter erhöhten Serumspiegeln zu einer Zunahme von Nebenwirkungen kommt, was im Rahmen unserer Untersuchung nicht zu beobachten war. Die beobachteten Nebenwirkungen entsprachen nicht den klinischen Erfahrungen im Umgang mit Reboxetin, vor allem die sedierende Komponente 66,7% (n=4), welche bei denjenigen Patienten, die über Nebenwirkungen klagten 20% (n=6), am häufigsten evaluiert wurde, ist nicht erwartet worden. Hierfür könnte eine sedierende Begleitmedikation, welche nicht auf dem Anforderungsbogen erfasst wurde, verantwortlich sein. Die eigentlich erwarteten, adrenergen Nebenwirkungen können von Patienten durchaus als belastend empfunden werden und so wäre es wünschenswert aus einer weiteren TDM gestützten Studie einen entsprechenden Hinweis auf mögliche Zusammenhänge der Serumkonzentrationen und den Effekten auf das Vegetativum nachzuweisen.

Die Anforderungen eines Therapeutischen Drug Monitoring von Venlafaxin wurden am Bezirkskrankenhaus Augsburg zu fast 45% im Rahmen der Verlaufskontrolle vorgenommen. Die meisten Serumspiegelmessungen wurden



bei einer Tagesdosis von 300 mg abgenommen (die durchschnittliche Tagesdosis lag bei 230,2 mg/Tag), damit lagen die gewählten Dosierungen im Durchschnitt im empfohlenen Bereich (150-375mg/Tag). Der Mittelwert der gemessenen Serumspiegel lag bei 192,4 ng/ml und damit knapp unterhalb des Referenzbereiches von Venlafaxin (195-400 ng/ml). Nur 16 % der Patienten lagen mit ihrem Serumspiegel von Venlafaxin im therapeutischen Bereich, der größere Anteil der Patienten (70%) erreichte den empfohlenen Plasmaspiegel nicht. Unter extrem hohen Dosierungen wie 600 oder 800 mg Venlafaxin wurden nicht zwangsläufig höhere Serumspiegel gemessen. Der zweimalig dokumentierte, hohe Wert von 800 mg pro Tag wirft die Frage nach Plausibilität auf. Es könnte auch durchaus möglich sein, dass ein Schreibfehler oder aber auch die schlechte Lesbarkeit einer Handschrift dazu geführt haben, diese hohen Werte mit in die Statistik aufzunehmen. Ebenso könnten diese Werte im Rahmen der Suizidalität aufgetreten sein. Es zeigte sich keine streng lineare Abhängigkeit des Serumspiegels von der Venlafaxin-Tagesdosis. Auch zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Geschlechtes der Patienten und des Serumspiegels. Es wird sich bei weiterer Auswertung mit steigenden Fallzahlen zeigen, ob es unter erhöhten Serumspiegeln zu einer Zunahme von Nebenwirkungen kommt, was im Rahmen unserer Untersuchung nicht zu beobachten war. Venlafaxin ist als sogenanntes Antidepressivum mit dualem Wirkungsmechanismus ein Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) und damit ein weit verbreitetes Medikament gegen Depressionen. Es gehört zur neuen Generation von Antidepressiva bzw. atypischen AD, die verglichen mit den konventionellen, sprich typischen AD eine gleich gute Wirkung vorzuweisen haben, jedoch unter denen mit weniger unangenehmen Nebenwirkungen zu rechnen ist. Vor allem sind kardiotoxische Erscheinungen, wie sie unter der Therapie mit trizyklischen Antidepressiva auftreten, weniger wahrscheinlich. Dies deckt sich mit den Ergebnissen aus Untersuchungen von Titier und Rodriguez de la Torre [82, 83]. Auch Arzneimittelinteraktionen, wie sie unter den nicht selektiven MAOH vorkommen können, treten weniger auf, was Duverneuil in einer Studie 2003 veröffentlichte [84]. Diese Erfahrungswerte aus der Literatur entsprechen auch unseren Ergebnissen, kardiovaskuläre Störungen wurden in keinem der

untersuchten Fälle angegeben. Genauso wurde als Grund für die Anforderung eines TDM hauptsächlich „Verlaufskontrolle“ gefolgt von „Compliance“ angegeben, wobei „Arzneimittelinteraktion“ nie angegeben wurde. Die beobachteten Nebenwirkungen entsprachen jedoch nicht ganz den klinischen Erfahrungen im Umgang mit Venlafaxin, vor allem die sedierende Komponente wurde bei 30% (n=9) der Patienten, die über Nebenwirkungen klagten 31,9% (n=30), am häufigsten evaluiert, obwohl gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Appetitlosigkeit oder Diarröh eher zu erwarten gewesen wären [20]. Diese traten in vorliegender Studie zu 26,6% (n=8) der Fälle auf.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Eine Therapie soll einen erwünschten Effekt mit möglichst geringfügigen Nebenwirkungen erzielen. Wenn ein Medikament für die Therapie vorgesehen ist, wählt der Arzt eine Dosis, mit der dieses Therapieziel mit größter Wahrscheinlichkeit erreicht wird. Dabei sind sowohl die Pharmakokinetik als auch die Pharmakodynamik des Arzneimittels zu beachten. Pharmakokinetische Eigenschaften bestimmen, welche Konzentration wie lange am Zielorgan wirksam ist, pharmakodynamische Eigenschaften sorgen für die Wirkung des Arzneimittels bei einer bestimmten Konzentration. TDM verbindet Pharmakokinetik und -dynamik. Es besteht aus der präanalytischen Phase, in der die Untersuchung als sinnvolle Maßnahme angefordert wird, der klinisch-chemischen Analyse mit quantitativer Erfassung des Medikamentes und der postanalytischen Phase, in der die Ergebnisse interpretiert werden.

Die Entdeckung pharmakogenetischer Faktoren, die an der Regulation und Expression der CYP 450- Enzyme beteiligt sind, erklärt, warum Wirkungen und Nebenwirkungen von Medikamenten ausgeprägte individuelle Unterschiede zeigen. Die Entwicklung neuer molekularbiologischer Techniken hat einfache Genotypisierungsmethoden ermöglicht. Hiermit kann die individuelle Metabolisierungskapazität für CYP 450- Enzyme bezüglich bestimmter Medikamente vorhergesagt werden. Wenngleich noch Forschungsbedarf besteht, sprechen die bereits vorliegenden Erkenntnisse eindeutig dafür, dass durch Anwendung des vorhandenen pharmakogenetischen Wissens gravierende Nebenwirkungen sowie Therapieversager vermieden werden können. Die flächendeckende und kostengünstige Verfügbarkeit entsprechender Genotypisierungsverfahren zur Vorhersage des Phänotyps ist eine vordringliche Aufgabe zur Verbesserung der Psychopharmakotherapie.

Unsere Beobachtungen und Erfahrungen sprechen dafür, auch an Versorgungskliniken ein noch präziseres und individuelleres TDM zu installieren, um die Möglichkeiten der adäquaten Medikamenteneinstellung möglichst optimal auszunutzen. Um z.B. zu Beginn der Pharmakotherapie, noch bevor ein „steady state“ erreicht ist, zu wissen, ob suffiziente Plasmaspiegel erzielt werden, bei denen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine therapeutisch erwünschte Wirkung erwartet werden kann. Ebenso sollte es Ziel der Bemühungen im Rahmen des TDM sein, in möglichst vielen Fällen vor Entlassung des Patienten einen „steady state“ Serumspiegelwert zu erhalten und diesen im

Rahmen der Basisdokumentation zu protokollieren. Diese Messungen könnten dann beispielsweise im Rahmen einer eventuellen ambulanten Weiterbehandlung nützlich sein.

In vorliegender Studie wurden Plasmaspiegel ermittelt und therapierelevante Daten erfasst, die keinen kontrollierten Bedingungen entsprechen mussten. Die Blutabnahmen erfolgten weder zu einer bestimmten Uhrzeit nach Medikamenteneinnahme noch an einem vorgeschriebenen Behandlungstag im Therapieverlauf. Die Serumspiegel wurden nach individueller Fragestellung ermittelt und nicht ausschliesslich zu einem Zeitpunkt in dem ein „steady state“ erwartet wurde. Damit spiegeln die erhobenen Daten einen Querschnitt über die psychopathologische Situation in einer Versorgungsklinik wieder, in der schwer erkrankte Patienten neben chronisch kranken und genesenden therapiert werden müssen. Plasmaspiegelmessungen die zu Therapiebeginn ermittelt wurden flossen genauso in die statistische Berechnung mit ein, wie Blutspiegeluntersuchungen die im Therapieverlauf erforderlich wurden, weil sich zum Beispiel kein Behandlungserfolg einstellte. Ebenso wurden Plasmaspiegel mit erfasst, die aufgrund ihres dramatisch hohen Wertes Rückschlüsse auf einen Suizidversuch zulassen. Weiterhin gilt es zu beachten, dass auf die zusätzliche Ermittlung der Komedikation verzichtet wurde, da diese auf den Anforderungsbögen nur unzureichend oder gar nicht dokumentiert wurde. Dies kann damit zusammenhängen, dass die Aufgabe der Blutentnahme mit Ausfüllen des zugehörigen Anforderungsbogens oft von noch unerfahrenen, jungen Assistenzärzten durchgeführt wurde oder aber auch aus zeitlichen Gründen nicht erfolgte.

Aufgrund ihres Designs stellt die vorliegende Studie eine Zustandsbeschreibung des Therapeutischen Drug Monitorings von atypischen Antipsychotika und Antidepressiva am Bezirkskrankenhaus Augsburg dar. Weitere Untersuchungen sind geplant, um die Auswirkungen eines systematischen TDM auf objektive Parameter, wie z.B. den Therapieeffekt zu ermitteln. Ziel der zukünftigen Standardisierung sollte es sein anhand des TDM Therapieeffekte zu ermitteln und damit vorraussagbar zu machen, was die retrospektive Betrachtung der Ergebnisse dieser Studie nicht erlaubt. Das Setting vorliegender Dokumentation war nicht darauf ausgerichtet den psychopathologischen Befund eines Patienten im zeitlichen Verlauf seines Therapieplanes zu erfassen und in Bezug auf entsprechende Parameter, wie z.B. den

Serumspiegel zu untersuchen. Bezüglich der Relevanz des TDM am Bezirkskrankenhaus Augsburg geht aus den hier vorgestellten Ergebnissen hervor, dass Blutspiegeluntersuchungen notwendig sind um das compliante Verhalten der Patienten zu kontrollieren und eventuelle pharmakogenetische Besonderheiten rechtzeitig zu erkennen um den Therapieerfolg nicht zu gefährden.

Im Anschluss werden die wesentlichen Ergebnisse der untersuchten Medikamente kurz zusammengefasst :

-Amisulprid :

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 41,7 Jahren, es wurden 139 Serumspiegel gemessen.

Der Mittelwert des BPRS lag bei 54,65, wobei der niedrigste angegebene Wert 28 und der höchste 103 war.

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation der Tagesdosis zum Serumspiegel.

Es zeigte sich keine signifikant nachweisbare „Dosis-Wirkungs-Beziehung“.

Es liess sich eine grosse Breite der Serumspiegelergebnisse von 0 bis 1682 ng/ml ermitteln.

Der Mittelwert der erfassten Serumspiegel lag bei 353,47 ng/ml, damit lagen 57% der Patienten mit ihrem Plasmaspiegel im Referenzbereich von 100 bis 400 ng/ml.

Die mittlere Tagesdosis lag bei 717,9 mg/Tag und damit im empfohlenen Bereich von 400-800 mg/Tag.

Unerwartet hoch lagen die erfassten Nebenwirkungen bei Amisulprid, wobei 42,4 % (n=59) der Patienten über EPS und weitere 32,5 % (n=45) über eine sedierende Wirkung klagten.

-Olanzapin :

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 40,4 Jahren, es wurden 374 Serumspiegel gemessen.

Der Mittelwert des BPRS lag bei 51,86, wobei der niedrigste angegebene Wert 25 und der höchste 84 war.

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation der Tagesdosis zum Serumspiegel.

Es zeigte sich keine signifikant nachweisbare „Dosis-Wirkungs-Beziehung“.

Es liess sich eine grosse Breite der Serumspiegelergebnisse von 0 bis 198 ng/ml ermitteln.

Der Mittelwert der erfassten Serumspiegel lag bei 44,2 ng/ml, damit lagen 67% der Patienten mit ihrem Plasmaspiegel im Referenzbereich von 20 bis 80 ng/ml.

Die mittlere Tagesdosis lag bei 20,3 mg/Tag und damit knapp über dem empfohlenen Bereich von 5-20 mg/Tag.

74,9% (n=280) der Patienten machten keine Angaben zu auftretenden Nebenwirkungen.

-Quetiapin :

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 45,6 Jahren, es wurden 220 Serumspiegel gemessen.

Der Mittelwert des BPRS lag bei 57,41, wobei der niedrigste angegebene Wert 24 und der höchste 96 war.

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation der Tagesdosis zum Serumspiegel.

Es zeigte sich keine signifikant nachweisbare „Dosis-Wirkungs-Beziehung“.

Es liess sich eine grosse Breite der Serumspiegelergebnisse von 0 bis 800 ng/ml ermitteln.

Der Mittelwert der erfassten Serumspiegel lag bei 133,2 ng/ml, damit lagen nur 37% der Patienten mit ihrem Plasmaspiegel im Referenzbereich von 70 bis 170 ng/ml.

Die mittlere Tagesdosis lag bei 597,8 mg/Tag und damit im empfohlenen Bereich von 300 bis 750 mg/Tag.

Nebenwirkungen traten verstärkt bei hohen Tagesdosen auf, wobei die Patienten dann über eine sedierende Wirkung 36,8% (n=81) und EPS 32,3% (n=71) klagten.

-Risperidon :

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 43,6 Jahren, es wurden 173 Serumspiegel gemessen.

89% der Patienten lagen mit ihren gemessenen Blutspiegeln im Referenzbereich von 9-Hydroxyrisperidon (10-100 ng/ml).

Da Risperidon am Bezirkskrankenhaus Augsburg schon lange vor Beginn dieser Studie eingesetzt wurde und zur Einstellung der Patienten auf einen therapeutischen Bereich schon von Anfang an Blutspiegelmessungen durchgeführt wurden, ist im Zuge

der detaillierteren Erfassung für diese Studie keine Umstellung des Erfassungsbogens erfolgt. Somit wurden lediglich Alter und Serumspiegel erfasst.

-Citalopram :

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 54,6 Jahren, es wurden 54 Serumspiegel gemessen.

Der Mittelwert des HAMD lag bei 19,0, wobei der niedrigste angegebene Wert 5 und der höchste 29 war.

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation der Tagesdosis zum Serumspiegel.

Es zeigte sich eine signifikant nachweisbare „Dosis-Wirkungs-Beziehung“.

Es liess sich eine grosse Breite der Serumspiegelergebnisse von 0 bis 425 ng/ml ermitteln, wobei weibliche Patienten einen etwa doppelt so hohen Plasmaspiegel aufbauten als männliche, bei im Schnitt ähnlicher Tagesdosis.

Der Mittelwert der erfassten Serumspiegel lag bei 95,1 ng/ml, damit lagen nur 37% der Patienten mit ihrem Plasmaspiegel im Referenzbereich von 30 bis 130 ng/ml.

Die mittlere Tagesdosis lag bei 40 mg/Tag und damit im dem empfohlenen Bereich von 20 bis 60 mg/Tag.

Die beobachteten Nebenwirkungen entsprachen nicht den klinischen Erfahrungen im Umgang mit Citalopram, vor allem EPS 30% (n=3) wurde bei denjenigen Patienten, die über Nebenwirkungen 18,5% (n=10) klagten, am häufigsten evaluiert.

-Escitalopram :

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 50,8 Jahren, es wurden 30 Serumspiegel gemessen.

Der Mittelwert des HAMD lag bei 15,8, wobei der niedrigste angegebene Wert 10 und der höchste 24 war.

Es liess sich eine grosse Breite der Serumspiegelergebnisse von 0 bis 135 ng/ml ermitteln, wobei weibliche Patienten einen etwa ein Drittel höheren Plasmaspiegel aufbauten als männliche, bei im Schnitt ähnlicher Tagesdosis.

Der Mittelwert der erfassten Serumspiegel lag bei 29 ng/ml, damit lagen 70% der Patienten mit ihrem Plasmaspiegel im Referenzbereich von 15 bis 80 ng/ml.

Die mittlere Tagesdosis lag bei 19,83 mg/Tag und damit im oberen Drittel des empfohlenen Bereiches zwischen 10 bis 20 mg/Tag.

Die beobachteten Nebenwirkungen entsprachen nicht den klinischen Erfahrungen im Umgang mit Escitalopram, vor allem die sedierende Komponente 66,7% (n=2) wurde bei denjenigen Patienten, die über Nebenwirkungen klagten 10% (n=3), am häufigsten evaluiert.

-Mirtazapin :

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 58,7 Jahren, es wurden 147 Serumspiegel gemessen.

Der Mittelwert des HAMD lag bei 18,82, wobei der niedrigste angegebene Wert 4 und der höchste 47 war.

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation der Tagesdosis zum Serumspiegel.

Es zeigte sich eine signifikant nachweisbare „Dosis-Wirkungs-Beziehung“.

Es liess sich eine grosse Breite der Serumspiegelergebnisse von 0 bis 197 ng/ml ermitteln.

Der Mittelwert der erfassten Serumspiegel lag bei 52,8 ng/ml, damit lagen nur 38% der Patienten mit ihrem Plasmaspiegel im Referenzbereich von 40 bis 80 ng/ml.

Die mittlere Tagesdosis lag bei 46,3 mg/Tag und damit knapp über dem empfohlenen Bereich von 15 bis 45 mg/Tag.

Die ermittelten Nebenwirkungen entsprachen den klinischen Erfahrungen im Umgang mit Mirtazapin, am häufigsten wurde Müdigkeit evaluiert 76,9% (n=20), wobei insgesamt 17,7% (n=26) der Patienten über unerwünschte Wirkungen klagten.

-Reboxetin :

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 56,5 Jahren, es wurden 30 Serumspiegel gemessen.

Der Mittelwert des HAMD lag bei 20,26, wobei der niedrigste angegebene Wert 10 und der höchste 30 war.

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation der Tagesdosis zum Serumspiegel.

Es zeigte sich eine signifikant nachweisbare „Dosis-Wirkungs-Beziehung“.

Es liess sich eine grosse Breite der Serumspiegelergebnisse von 0 bis 708 ng/ml ermitteln.

Der Mittelwert der erfassten Serumspiegel lag bei 165,1 ng/ml, wobei 30% der Patienten mit ihrem Plasmaspiegel im Referenzbereich von 10 bis 100 ng/ml lagen.



Die mittlere Tagesdosis lag bei 7,3 mg/Tag und damit im empfohlenen Bereich von 4 bis 12 mg/Tag

Die ermittelten Nebenwirkungen entsprachen nicht den klinischen Erfahrungen im Umgang mit Reboxetin, am häufigsten wurde Müdigkeit evaluiert 66,7%, (n=4), wobei insgesamt 20% (n=6) der Patienten über unerwünschte Wirkungen klagten.

-Venlafaxin :

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 55,8 Jahren, es wurden 94 Serumspiegel gemessen.

Der Mittelwert des HAMD lag bei 19,07, wobei der niedrigste angegebene Wert 11 und der höchste 38 war.

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation der Tagesdosis zum Serumspiegel.

Es zeigte sich eine signifikant nachweisbare „Dosis-Wirkungs-Beziehung“.

Es liess sich eine grosse Breite der Serumspiegelergebnisse von 0 bis 1100 ng/ml ermitteln.

Der Mittelwert der erfassten Serumspiegel lag bei 192,38 ng/ml, wobei nur 16% der Patienten mit ihrem Plasmaspiegel im Referenzbereich von 195 bis 400 ng/ml lagen.

Die mittlere Tagesdosis lag bei 240,21 mg/Tag und damit im empfohlenen Bereich von 150 bis 375 mg/Tag.

Die ermittelten Nebenwirkungen entsprachen nicht den klinischen Erfahrungen im Umgang mit Venlafaxin, am häufigsten wurde Müdigkeit evaluiert 30% (n=9), wobei insgesamt 31,9% (n=30) der Patienten über unerwünschte Wirkungen klagten.

### Überblick untersuchte Antipsychotika

	Anzahl			♂ Plasmaspiegel ng/ml			♀ Plasmaspiegel ng/ml			♂ Dosis mg/d			♀ Dosis mg/d		
	Σ	♂	♀	Ø	min	max	Ø	min	max	Ø	min	max	Ø	min	max
Amisulprid	139	79	60	342,3	0	1409	368,2	0	1682	752	200	1400	675	200	1000
Olanzapin	374	214	160	40,1	0	192	48,3	0	198	20,9	2,5	40	19,6	5	40
Quetiapin	220	103	117	121,8	0	606	145,2	0	800	617	200	1400	576	100	1000
Risperidon	173	101	72	42,9	0	177	59,5	0	510	/	/	/	/	/	/

Abbildung39: Überblick untersuchte Antipsychotika

### Überblick untersuchte Antidepressiva

	Anzahl			♂ Plasmaspiegel ng/ml			♀ Plasmaspiegel ng/ml			♂ Dosis mg/d			♀ Dosis mg/d		
	Σ	♂	♀	Ø	min	max	Ø	min	max	Ø	min	max	Ø	min	max
Citalopram	54	17	37	56,4	20	100	115,3	0	425	37,1	20	60	41,7	10	80
Escitalopram	30	8	22	18,9	5	34	32,7	0	135	18,8	10	30	20,2	5	45
Mirtazapin	147	52	95	41,3	5	109	59,2	0	197	50,5	30	90	44,0	0	75
Reboxetin	30	10	20	137,8	0	325	178,8	0	708	6,4	0	10	7,8	0	12
Venlafaxin	94	31	63	187,2	1	583	194,9	0	1100	265,6	75	800	227,7	37,5	600

Abbildung40: Untersuchte Antidepressiva

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Asberg M., Cronholm B., Sjoqvist F., Tuck D.: Relationship between plasma level and therapeutic effect of nortriptyline.  
Br Med J 3, 331-334(1971)
2. Preskorn S.H., Fast G.A.: Therapeutic Drug Monitoring for antidepressants efficacy, safety, and cost effectiveness.  
J Clin Psychiatry 52, 23-33 (1991)
3. Baldessarini R.J., Cohen B.M., Teicher M.H.: Significance of neuroleptic dose and plasma level in the pharmacological treatment of psychosis.  
Arch Gen Psychiatry 45, 79-91 (1988)
4. Hiemke C.: Therapeutisches Drug Monitoring von Antidepressiva und Neuroleptika. Methodische Voraussetzungen.  
Psychopharmacotherapie 2, 21-23 (1995)
5. Baumann P., Hiemke C., Ulrich S., Eckermann G., Gaertner I., Gerlach M., Kuss H.-J., Laux G., Müller-Oerlinghausen B., Rao M.L., Riederer P., Zering G.: The AGNP-TDM Expert Group Consensus Guidelines: Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry.  
Pharmacopsychiatry 37, 243-265 (2004)
6. Glassmann A.H., Schildkraut J.J., Orsulak P.J.: Tricyclic antidepressants, blood level measurements and clinical outcome: an APA task force report.  
Am J Psychiatry 142, 155-162 (1985)
7. Ulrich S., Schrödter I., Partscht G., Baumann P.: Therapeutisches Drug-Monitoring von Psychopharmaka: Eine allgemeine Einführung.  
Psychopharmakotherapie 7, 2-14 (2000)
8. Ulrich S., Läuter J.: Comprehensive survey of the relationship between serum concentration and therapeutic effect of amitriptyline in depression.  
Clin Pharmacokinet 41, 853-876 (2002)
9. Ingelmann-Sundberg M.: Functional consequences of polymorphism of xenobiotic metabolising enzymes.  
Toxicol Letter 155-60, 102-103 (1998)
10. Wormhoudt L.W., Commandeur J.N.M., Vermeulen N.P.E.: Genetic polymorphisms of human n-acetyltransferase, cytochrome p450, glutathione-

- s-transferase, and epoxide hydrolase enzymes: Relevance to xenobiotic metabolism and toxicity [review].  
*Crit Rev Toxicol* 29, 59-124 (1999)
11. Weber W.W., (ed.): *Pharmacogenetics*. New York, Oxford.  
 Oxford University Press 1, 344 (1997)
  12. Linder M.W., Prough R.A., Valdes R. Jr.: *Pharmacogenetics: a laboratory pool of optimizing therapeutic efficiency*.  
*Clin Chem* 43, 254-266 (1997)
  13. Brosen K.: *Drug-metabolizing enzymes and therapeutic drug monitoring in psychiatry*.  
*Ther Drug Monit* 18, 393-396 (1996)
  14. Pelkonen O., Mäenpää J., Tavitsainen P. et al.: *Inhibition and induction of human cytochrome P450 (CYP) enzymes*.  
*Xenobiotica* 28, 1203-1253 (1998)
  15. Lewis D.F.V., Watson E., Lake B.G.: *Evolution of the cytochrome P450 superfamily: sequence alignments and pharmacogenetics*.  
*Mutat Res* 410, 245-270 (1998)
  16. Arnt J., Skarsfeldt T.:  
*Neuropsychopharmacology* 18, 63 (1998)
  17. Balestrieri M., Vampini C., Bellantuno C.:  
*Hum Psychopharmacol* 15, 499 (2000)
  18. Chakos M., Lieberman J., Hoffman E., Bradford D., Sheitman B.:  
*Am J Psychiatry* 158, 518 (2001)
  19. Keck P.E. Jr., MacElroy S.L., Strakowsky S.M.:  
*Schizophrenia Res Suppl* 35, 5 (1999)
  20. Benkert O., Hippus H.: *Neuroleptika (Antipsychotika)*  
*Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie* 4, 257 (2003)
  21. Leysen J.E., Gommeren W., Eens A. et al.: *Biochemical profile of risperidone, a new antipsychotic*.  
*J Pharmacol Exp Ther* 247, 661-670 (1988)
  22. Fang J., Bourin M., Baker G.B.: *Metabolism of risperidone to 9-hydroxyrisperidone by human cytochromes P 450 2D6 and 3A4*.  
*Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 358, 147-151 (1999)

23. Yasui-Furukori N., Nidestrand M., Epina E. et al.: Different enantioselective 9-hydroxylation of risperidone by the two human CYP2D6 and CYP3A4 enzymes.  
Drug Metab Dispos 29, 1263-1368 (2001)
24. Chouinard G., Arnott W.: Clinical review of risperidone.  
Can J Psychiat 38 (suppl. 3), 89-95 (1993)
25. Wong E.H., Sonders M.S., Amara S.G. et al.:  
Biol Psychiatry 47, 818 (2000)
26. Cocchiara G., Battaglia R., Pevarello P., Strolin Benedetti M.:  
Eur J Drug Metab Pharmacokinet 16, 231 (1991)
27. Strolin Benedetti M., Frigerio E., Tocchetti P. et al.:  
Chirality 7, 285, (1995)
28. Frazer A.: Serotonergic and noradrenergic reuptake inhibitors: prediktion of clinical effects from in vitro potencies.  
J Clin Psychiatry 62, 16 (2001)
29. 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 16, 400-406 (1994)
30. 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 578, 273-282 (1992)
31. Härtter S., Weigmann H., Hiemka C.: Automated determination of reboxetine by high-performance liquid chromatography with column-switching and ultraviolet detection.  
J Chromatogr B 740, 135-140 (2000)
32. 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 784, 405-410 (2003)

33. Yasui-Furukori N., Furukori H., Saito M., Inoue J., Kaneko S., Tateishi T.:  
Poor reliability of therapeutic drug monitoring data for haloperidol and  
bromperidol using enzyme immunoassay.  
*Ther Drug Monit* 25, 709-714 (2003)
34. 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* 805, 175-180 (2004)
35. Hackett L.P., Dusci L.J., Ilett K.F.: A comparison of high-performance  
liquid chromatography and fluorescence polarization immunoassay for  
therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants.  
*Ther Drug Monit* 20, 30-34 (1998)
36. Banger M., Hermes B., Härter S., Hiemke C.: Monitoring serum  
concentrations of clomipramine and metabolites by fluorescence  
polarization immunoassay versus high performance liquid chromatography.  
*Pharmacopsychiatrie* 30, 128-132 (1987)
37. Rao M.L., Staberock U., Baumann P., Hiemke C., Deister A., Cuendet C.,  
Amey M., Härter S., Kraemer M.: Monitoring tricyclic antidepressant  
concentrations in serum by fluorescence polarization immunoassay  
compared with gas chromatography and HPLC.  
*Clin Chem* 40, 929-933 (1994)
38. Eap C.B., 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* 36, 365-371 (1998)
39. Kollroser M., Schober C.: Direct-injection high performance liquid  
chromatography ion trap mass spectrometry for the quantitative  
determination of olanzapine, clozapine and N-desmethyloclozapine in human  
plasma.  
*Rapid Commun Mass Spectrom* 16, 1266-1272 (2002)

40. Kratzsch C., Peters F.T., Kraemer T., Weber A.A., Maurer H.H.: Screening, library-assisted identification and validated quantification of fifteen neuroleptics and three of their metabolites in plasma by liquid chromatography/massspectrometrie with atmospheric pressure chemical ionication.  
J Mass Spectrom 38, 283-295 (2003)
41. Collegium Internationale Psychiatriae Salarum (CIPS) Internationale Skalen für Psychiatrie; Weinheim, Beltz Verlag (1998)
42. Balant-Gorgia E.A., Balant L.P.: Therapeutic Drug Monitoring. Relevance during the drug treatment of psychiatric disorders.  
CNS Drugs 4, 432-453 (1995)
43. Eilers R.: Therapeutic Drug Monitoring of the treatment of psychiatric disorders. Clinical use and cost effectiveness.  
Clin Pharmacokinet 29, 442-450 (1995)
44. Simmons S.A., Perry P.J., Rickert E.D., Browne J.L.: Cost benefit analysis of prospective pharmacokinetic dosing of nortriptyline in depressed in patients.  
J Affect Disord 8, 47-53 (1985)
45. Christensen M., Tybring G., Mihara K. et al.: Low daily 10-mg and 20-mg dosis of fluoxamine inhibit the metabolism of both caffeine (cytochrome P4501A2) and omeprazole (cytochrome P4502C19).  
Clin Pharmacol Ther 71, 141-151 (2002)
46. Gex-Farby N., Balant-Gorgia A.E., Balant L.P.: Therapeutic Drug Monitoring of Olanzapine.  
Ther Drug Monit 25, 46-53 (2003)
47. Rao M.L., Hiemke C., Grasmader K., BaumannP.: Olanzapin: Pharmakologie, Pharmakokinetik und Therapeutisches Drug Monitoring.  
Fortschr Neurol Psychiatr 510-517 (2001)
48. Kapur S., Remington G.: Atypical antipsychotics: new directions and challenges in the treatment of schizophrenia.  
Annu Rev Med 52, 503-517 (Review)
49. Prior T.I., Chue T.S., Tibbo P. et al.: Drug metabolism and atypical antipsychotics.

- Eur Neuropsychopharmacol 9, 301-309 (1999)
50. Ring B.J., Catlow J., Lindsay T.Y. et al.: Identification of the human cytochromes P450 responsible for the in vitro formation of the major oxidative metabolites of the antipsychotic agent olanzapine.  
J Pharmacol Exp Ther 276, 658-666 (1996)
51. Mäenpää J., Wrighton S., Bergstrom R. et al.: Pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic interactions between fluvoxamine and olanzapine (abstracts).  
Clin Pharmacol Ther 61, 225 (1997)
52. Weigmann H., Gerek S., Zeisig A. et al.: Fluvoxamine but not sertraline inhibits the metabolism of olanzapine: evidence from therapeutic drug monitoring service.  
Ther Drug Monit 23, 410-413 (2001)
53. Lucas R.A., Gillilan D.J., Bergstrom R.F.: A pharmacokinetic interaction between carbamazepine and olanzapine: observation on possible mechanism.  
Eur J Clin Pharmacol 54, 639-643 (1998)
54. Callaghan J.T., Bergstrom R.F., Ptak L.R. et al.: Olanzapine: pharmacokinetic and pharmacodynamic profile.  
Clin Pharmacokinet 37, 177-193 (1999)
55. Perry P.J., Argo T.R., Carnahan R.M., Lund B.C., Holman T.L., Ellingrod V.L., Miller D.: The association of weight gain and olanzapine plasma concentrations.  
J.Clin Psychopharmacol. 25, 250-254 (2005)
56. Kinon B.J., Basson B.R., Gilmore J.A. et al.: Long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia.  
J Clin Psychiatry 62 (2), 92-100 (2001)
57. Brosen K.: Drug-Metabolizing Enzymes and Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry.  
Therapeutic Drug Monitoring 18, 393-396 (1996)
58. Sachse J., Härter S., Müller M., Dragicevic A., Hiemke C.:  
Therapeutisches Drug Monitoring von Quetiapin.



- Psychopharmakotherapie 10, 19-23 (2003)
59. Haring C., Fleischhacker W. et al.: Influence of Patient-Related Variables on Clozapine Plasma Levels.  
Am J Psychiatry 147, 1471-1475 (1990)
60. Orsulak P.J.: Therapeutic monitoring of antidepressant drugs: guidelines updated.  
The Drug Monit 11, 497-507 (1989)
61. Correll C.U., Leucht S., Kane J.M.: Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies.  
American Journal of Psychiatry 161, 414-425 (2004)
62. McKeage K., Plosker G.L.: Amisulpride: a review of its use in the management of schizophrenia.  
CNS Drugs 18, 933-956 (2004)
63. Mortimer A., Martin S., Loo H., Peuskens J.: A double-blind, randomized comparative trial of amisulpride versus olanzapine for 6 months in the treatment of schizophrenia.  
International Clinical Psychopharmacology 19, 63-69 (2004)
64. Mota N.E., Lima M.S., Soares B.G.: Amisulpride for schizophrenia.  
Cochrane Database of Systematic Reviews 2, CD 001357 (2002)
65. Müller M.J., Benkert O.: Der Stellenwert von Amisulprid in der Behandlung von Patienten mit schizophrenen Erkrankungen – Ergebnisse kontrollierter Studien.  
Hippius H., editor. Amisulprid München Urban und Vogel 33-57 (2002)
66. Müller M.J., Sachse J., Vernaleken I., Gründer G., Härtter S., Hiemke C.: Therapeutisches Drug Monitoring von Amisulprid in der klinischen Routine.  
Psychopharmacotherapie 10, 23-27 (2003)
67. Xiberas X., Martinot J.L., Mallet L., Artiges E., Canal M., Loch C., Maziere B., Paillere-Martinot M.L.: In vivo extrastriatal and striatal D2 dopamine receptor blockade by amisulpride in schizophrenia.  
Journal of Clinical Psychopharmacology 21, 207-214 (2001)b

68. Scordo M.G., Spina E., Facciola G. et al.: Cytochrome P450 2D6 genotype and steady state plasma levels of risperidone and 9-hydroxyrisperidone. *Psychopharmacology (Berl)* 147, 300-305 (1999)
69. Roh H.K., Kim C.E., Chung W.G. et al.: Risperidone metabolism in relation to CYP2D6\*10 allele in Korean schizophrenic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 57, 671-675 (2001)
70. Yasui-Furukori N., Mihara K., Kondo T. et al.: Effects of CYP2D6 genotypes on plasma concentrations of risperidone and enantiomers of 9-hydroxyrisperidone in Japanese patients with schizophrenia. *J Clin Pharmacol* 43, 122-127 (2003)
71. Mihara K., Kondo T., Yasui-Furukori N. et al.: Effects of various CYP2D6 genotypes on the steady-state plasma concentrations of risperidone and its active metabolite, 9-hydroxyrisperidone, in Japanese patients with schizophrenia. *Ther Drug Monit* 25, 287-293 (2003)
72. Spina E., Avcnoso A., Facciola G. et al.: Plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone during combined treatment with paroxetine. *Ther Drug Monit* 23, 223-227 (2001)
73. Shams M., Hiemke C., Härtter S.: Therapeutic Drug Monitoring of the antidepressant mirtazapine and its N-demethylated metabolite in human serum. *Ther Drug Monit* 26, 78-84 (2004)
74. Timmer C.J., Paanakker J.E., Vrijmoed-de Vries M.: Mirtazapine pharmacokinetics with two dosage regimens and two pharmaceutical formulations. *Pharm Res* 14, 98-102 (1997)
75. Leonard B.E.: The comparative pharmacology of new antidepressants. *J Clin Psychiatry* 54 suppl 3, 16-17 (1993)
76. Katona C.L.E.: Drug Interactions Involving Cytochrome P450 Subtypes. *Int J Geriatr Psychiatry* 16, 86-90 (2001)

77. Montgomery S.A., Loft H., Sanchez C. et al.: Escitalopram (S-enantiomer of citalopram): clinical, efficacy and onset of action predicated from a rat model.  
Pharmacol Toxicol 88, 282-286 (2001)a
78. Gorman J.M., Korotzer A., Su G.: Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of nature depressive disorder: pooled analysis of Placebo-controlled trails.  
CNS Spectrums 7, 40-44 (2002)a
79. Burke W.J., Gergel I., Bose A.: Fixed-dose trail of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients.  
J Clin Psychiatry 63, 331-336 (2002)
80. von Moltke L.L., Greenblatt D.J., Giancarlo G.M. et al.: Escitalopram (S-citalopram) and its metabolites in vitro: cytochromes mediating biotransformation, inhibitory effects, and comparsion to R-Citalopram.  
Drug Metab Dispos 29, 1102-1109 (2001)
81. Dostert P., Benedetti M.S., Poggesi I.: Review of the pharmacokinetics and metabolism of reboxetine, a selective noradrenaline reuptake inhibitor.  
Eur Neuropsychopharmacol 7 suppl.1, 23-35 (1997)
82. Titier K., Castaing N., Scotto-Gomez E., Pehourcq F., Moore N., Molimard M.: High-performance liquid chromatographic method with diode array detection for identification and quantification of the eight new antidepressants and five of their active metabolites in plasma after overdose.  
Ther Drug Monit 25, 581 (2003)
83. Rodriguez de la Torre B., Dreher J., Malevany I., Bagli M., Kolbinger M., Omran H., Luderitz B., Rao M.L.: Serum levels and cardiovascular effects of tricyclic antidepressants selective serotonin reuptake inhibitors in depressed patients.  
Ther Drug Monit 23, 435 (2001)
84. Duverneuil C., de la Grandmaison G.L., de Mazancourt P., Alvarez J.C.: A high-performance liquid chromatography method with photodiode-array UV detection for therapeutic drug monitoring of the nontricyclic antidepressant drugs.

Ther Drug Monit 25, 565 (2003)

## 7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Strukturformel Amisulprid .....	19
Abbildung 2: Strukturformel Olanzapin .....	21
Abbildung 3: Strukturformel Quetiapin .....	24
Abbildung 4: Strukturformel Risperidon .....	27
Abbildung 5: Strukturformel Citalopram.....	30
Abbildung 6: Strukturformel Escitalopram.....	32
Abbildung 7: Strukturformel Mirtazapin .....	34
Abbildung 8: Strukturformel Reboxetin .....	36
Abbildung 9: Strukturformel Venlafaxin.....	38
Abbildung 10: Anzahl Serumspiegelmessungen AP .....	42
Abbildung 11: Anzahl Serumspiegelmessungen AD.....	42
Abbildung 12: Durchschnittsalter der männlichen und weiblichen Patienten für Amisulprid (Balken stellt die Standardabweichung dar) .....	51
Abbildung 13: Durchschnittliche Tagesdosen und Plasmaspiegel der männlichen und weiblichen Patienten für Amisulprid .....	52
Abbildung 14: Referenzbereich von Amisulprid 100 bis 400 ng/ml.....	54
Abbildung 15: Durchschnittsalter der männlichen und weiblichen Patienten für Olanzapin (Balken stellt die Standardabweichung dar).....	55
Abbildung 16: Durchschnittliche Tagesdosen und Plasmaspiegel der männlichen und weiblichen Patienten für Olanzapin .....	56
Abbildung 17: Referenzbereich von Olanzapin 20 bis 80 ng/ml.....	57
Abbildung 18: Durchschnittsalter der männlichen und weiblichen Patienten für Quetiapin (Balken stellt die Standardabweichung dar).....	58
Abbildung 19: Durchschnittliche Tagesdosen und Plasmaspiegel der männlichen und weiblichen Patienten für Quetiapin.....	59
Abbildung 20: Referenzbereich für Quetiapin 70 bis 170 ng/ml.....	60
Abbildung 21: Durchschnittsalter der männlichen und weiblichen Patienten für Risperidon (Balken stellt die Standardabweichung dar).....	61
Abbildung 22: Referenzbereich von 9-Hydroxy-Risperidon 10 bis 100 ng/l .....	62
Abbildung 23: Referenzbereich für Risperidon 2 bis 10 ng/l .....	62

Abbildung 24: Durchschnittsalter der männlichen und weiblichen Patienten für Citalopram (Balken stellt die Standardabweichung dar) .....	63
Abbildung 25: Durchschnittliche Tagesdosen und Plasmaspiegel der männlichen und weiblichen Patienten für Citalopram.....	64
Abbildung 26: Referenzbereich für Citalopram 30 bis 130 ng/ml.....	66
Abbildung 27: Durchschnittsalter der männlichen und weiblichen Patienten für Escitalopram (Balken stellt die Standardabweichung dar) .....	67
Abbildung 28: Durchschnittliche Tagesdosen und Plasmaspiegel der männlichen und weiblichen Patienten für Escitalopram .....	68
Abbildung 29: Referenzbereich für Escitalopram 15 bis 80 ng/ml.....	69
Abbildung 30: Durchschnittsalter der männlichen und weiblichen Patienten für Mitazapin (Balken stellt die Standardabweichung dar) .....	70
Abbildung 31: Durchschnittliche Tagesdosen und Plasmaspiegel der männlichen und weiblichen Patienten für Mirtazapin .....	71
Abbildung 32: Referenzbereich von Mirtazapin 40 bis 80 ng/ml.....	72
Abbildung 33: Durchschnittsalter der männlichen und weiblichen Patienten für Reboxetin (Balken stellt die Standardabweichung dar).....	73
Abbildung 34: Durchschnittliche Tagesdosen und Plasmaspiegel der männlichen und weiblichen Patienten für Reboxetin .....	74
Abbildung 35: Referenzbereich für Reboxetin 10 bis 100 ng/ml .....	75
Abbildung 36: Durchschnittsalter der männlichen und weiblichen Patienten für Venlafaxin (Balken stellt die Standardabweichung dar).....	76
Abbildung 37: Durchschnittliche Tagesdosen und Plasmaspiegel der männlichen und weiblichen Patienten für Venlafaxin.....	77
Abbildung 38: Referenzbereich für Venlafaxin 195 bis 400 ng/ml.....	78
Abbildung 39: Überblick untersuchte Antipsychotika.....	106
Abbildung 40: Untersuchte Antidepressiva .....	106

## **7. DANKSAGUNG**

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. med. M. Schmauß, Ärztlicher Direktor des Bezirkskrankenhauses Augsburg.

Bedanken möchte ich mich vor allem bei Herrn Dr. T. Messer für die Aufgabenstellung und seine kompetente Betreuung dieser Dissertation.

Herrn Dr. O. Köhnlein möchte ich für seine tatkräftige Unterstützung am Computer und für die stets gern gegebene Hilfe bei statistischen Problemen danken.

Frau R. Lutz, Frau Dr. C. Tiltscher und Herrn Dr. O. Köhnlein danke ich für ihren Rat und die Bereitstellung ihrer Zeit zur Verwirklichung dieser Studie.

## 9. LEBENS LAUF

### 1. Persönliches

Name: S c h w a n d e r Stefanie  
Geburtstag: 30.05.1971  
Geburtsort: Augsburg  
Eltern: Vater: Rudolf Schwander, StD Gymnasiallehrer  
Mutter: Gabriella Schwander, Hausfrau  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: ledig  
Glaubensbekenntnis: röm.-kath.

### 2. Schulbildung

1972-1982: Volksschule Affing/Mühlhausen  
1982-1989: Maria-Theresia-Gymnasium, Math.-nat. Gym.  
Stadt Augsburg  
1989-1991: Justus-von-Liebig-Gymnasium, Stadt Neusäß,  
1991: Abitur  
1992-1996: Bebo-Wager-Schule, Berufsschule, Stadt Augsburg

### 3. Berufsausbildung

1992-1996: Ausbildung zur Zahntechnikerin  
Dentallabor Schneider, Augsburg  
1996: Gesellenprüfung

### 4. Berufstätigkeit

1996-2000: Tätigkeit als Zahntechnikerin  
Dentallabor Kastner, Augsburg  
seit 01.04.2005: Vorbereitungsassistentin in Praxis Dr. R. Merk,  
Augsburg

### 5. Studium

So 2000-Wi 2004/05 : Ludwig-Maximilians-Universität München,  
Zahnmedizin  
18.02.2005: Staatsexamen