

# AUS DEM LABOR

Antidepressiva und Neuroleptika

## Therapeutic Drug Monitoring von Psychopharmaka

Antidepressiva und Neuroleptika weisen im Allgemeinen eine gute gastrointestinale Absorption auf, unterliegen aber mit wenigen Ausnahmen einer intensiven und variablen Metabolisierung im Sinne eines first-Pass Effektes. Die Verteilung ins Gehirn erfolgt normalerweise rasch und die Konzentrationen der Wirkstoffe im Gehirn sind deutlich höher als im Blut.

Die Ausscheidung der psychoaktiven Substanzen erfolgt primär durch Metabolisierung in der Leber. Die am stärksten in diese Prozesse involvierten Enzyme sind die Cytochrom P450 – Enzyme und die die UDP-Glucuronyltransferasen. Die Pharmakokinetik zeigt im Allgemeinen ein lineares Verhalten, so dass eine Verdopplung der Dosis zu einer doppelt so hohen Serumkonzentration führt. Da die Ausscheidung der meisten Psychopharmaka nur



Prof. Dr. sc. nat.  
Katharina Rentsch  
Basel

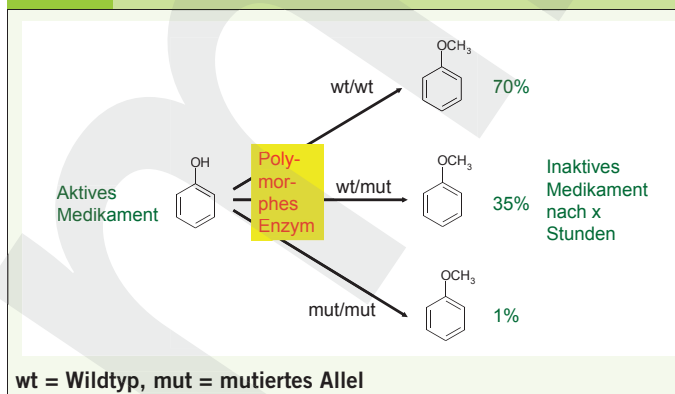
zu einem kleinen Anteil über die Niere erfolgt, führt eine Funktionseinschränkung der Niere nur zu geringen Änderungen der Medikamentenkonzentrationen. Einige Antidepressiva und Neuroleptika weisen Metaboliten auf, die zur Aktivität des Medikamentes beitragen.

Die Metabolisierung der Psychopharmaka erfolgt häufig über das Cytochrom P450 (CYP)-Enzym 2D6 bzw. über CYP2C19, CYP1A2 und CYP3A4. Für alle diese Enzyme ist ein pharmakogenetischer Polymorphismus bekannt, das heisst, das in > 1% der Bevölkerung Allelvarianten vorliegen, die zu einer veränderten Enzymaktivität führen (siehe Abbildung 1). Zusätzlich ist eine ganze Reihe von Psychopharmaka in der Lage, die Cytochrom-Enzyme zu hemmen oder zu induzieren, was zu einer zusätzlichen Veränderung des Metabolisierungsgrades führt. Dies erhöht die Variabilität der gemessenen Medikamentenkonzentrationen in unterschiedlichen Patienten zusätzlich. In Tabelle 1 finden Sie die metabolisierenden Enzyme und die Fähigkeit zur Hemmung für die wichtigsten Psychopharmaka ebenso wie ihre Eliminationshalbwertszeiten.

Aus den oben erwähnten Gründen werden schon seit langem, vor allem bei Antidepressiva und Neuroleptika Medikamentenspiegel gemessen. Nur die anschliessende Anpassung der verordneten

ABB. 1

Darstellung möglicher genetischer Konstellationen bei polymorphen Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen



Dosis macht aus dem „Drug measuring“ ein „Drug monitoring“ und rechtfertigt die nicht unbeträchtlichen Kosten.

Im Falle einer zu hohen Medikamentenkonzentration muss die Dosierung erniedrigt werden und im Falle einer zu tiefen Konzentration sollte eine Dosiserhöhung verordnet werden.

### Therapeutischer Referenzbereich

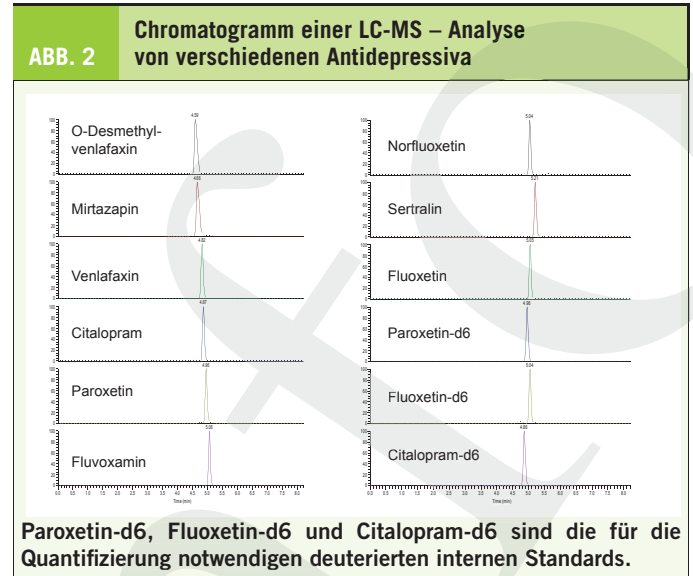
Ein nicht zu unterschätzendes Problem stellt die Definition der sogenannten Referenzbereiche bzw. der therapeutischen Bereiche dar. Wenn eine gute Korrelation zwischen der Medikamentenkonzentration und der Wirkung bzw. der Toxizität besteht, kann der therapeutische Bereich in klinischen Studien gut bestimmt werden. Bei vielen modernen Psychopharmaka ist diese Korrelation aber nicht mehr gegeben und die Arzneimittel üben bei verschiedenen Individuen ihre optimale Wirkung über einen breiten Konzentrationsbereich aus. Hier hat die Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) im Jahr 2011 bereits eine zweite aktualisierte Datensammlung veröffentlicht und Empfehlungen zur Definition und Klassifikation der therapeutischen Bereiche von sehr vielen Psychopharmaka publiziert [1].

Die Arbeitsgruppe verwendet den Begriff „Therapeutischer Referenzbereich“. Bei der Unterschreitung der unteren Grenze ist die Wahrscheinlichkeit auf ein Therapieansprechen unwahrscheinlich und beim Überschreiten der oberen Grenze führt dies zu keiner Therapieverbesserung mehr. Für alle beschriebenen Medikamente wird angegeben, ob ein Therapeutic Drug Monitoring sehr empfohlen, empfohlen, nützlich oder vielleicht nützlich ist. Die beschriebenen therapeutischen Referenzbereiche und die publizierten Empfehlungen zum TDM der wichtigsten Antidepressiva und Neuroleptika sind in Tabelle 2 dargestellt.

### Indikation für's TDM

Ein Therapeutic Drug Monitoring sollte bei Psychopharmaka zu Beginn der Therapie oder bei Dosisänderungen durchgeführt werden, wenn der therapeutische Referenzbereich gut definiert ist oder wenn der therapeutische Index schmal ist. Wenn der Verdacht auf Non-Compliance besteht, kann ein Therapeutic Drug Monitoring von allen Psychopharmaka sinnvoll sein, ungeachtet der Empfehlungen zum TDM. Dies trifft ebenso zu, wenn der therapeutische Effekt ausbleibt. Wenn in dieser Situation die Medikamentenkonzentration innerhalb des therapeutischen Referenzbereiches liegt, muss ein Wechsel der Therapie ins Auge gefasst werden. Beim Vorliegen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen kann eine Bestimmung der Medikamentenkonzentration zeigen, ob der Spiegel zu hoch ist und eine Erniedrigung der Dosis verordnet werden sollte. Wenn bei einem Patienten verschiedene Medikamente verordnet werden müssen, die über die Cytochrom-Enzyme metabolisiert werden, können abhängig von den einzelnen Arzneimitteln Interaktionen im Sinne der Induktion oder Inhibition des Metabolismus auftreten. Wenn eines der beteiligten Medikamente den Metabolismus eines anderen Medikamentes beeinflusst, sollte die Medikamentenkonzentration des betroffenen Medikamentes bestimmt werden, um zu hohe aber auch zu tiefe Wirkstoffspiegel zu erkennen.

Die Arbeitsgruppe der AGNP empfiehlt bei einer Dauertherapie mit Psychopharmaka die Bestimmung der Medikamentenkonzentration alle 3 bis 6 Monate, um ein Rezidiv zu verhindern [1].



**TAB. 1 Antidepressiva & Neuroleptika, im Metabolismus involvierte CYP P450 – Enzyme und Eliminationshalbwertszeiten (adaptiert nach [1])**

Arzneimittel	Metabolisierende Enzyme	Inhibierende Enzyme	Eliminations-HWZ (h)
Amisuprid	-	-	12 - 20
Amitriptylin	CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	CYP2C19, CYP2D6	10 - 28
Aripiprazol	CYP2D6, CYP3A4	CYP2D6, CYP3A4	60 - 80
Citalopram	CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	CYP2C19	33
Clomipramin	CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	CYP2C19, CYP2D6	16 - 60
Clozapin	CYP1A2, CYP2C19, CYP2A4	CYP1A2, CYP2C19	12 - 16
Doxepin	CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6	CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6	15 - 20
Duloxetin	CYP1A2, CYP2D6	CYP1A2	9 - 19
Escitalopram	CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	CYP2C19	30
Fluoxetin	CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6	CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6	96 - 144*
Fluphenazin	CYP2D6	CYP2D6	16
Fluvoxamin	CYP2D6, CYP1A2	CYP2D6, CYP1A2	20
Haloperidol	CYP2D6, CYP3A4	CYP3A4	12 - 36
Imipramin	CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6	11 - 25
Maprotilin	CYP2D6, CYP1A2	CYP2D6	20 - 58
Mianserin	CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4	CYP2D6	14 - 33
Mirtazapin	CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6	-	20 - 40
Moclobemid	CYP2C19, CYP2D6	CYP2C19	2 - 7
Nortriptylin	CYP2D6	CYP2D6	30
Olanzapin	CYP1A2, CYP2D6	CYP1A2	30 - 60
Paliperidon	-	-	23
Paroxetin	CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4	CYP2D6	12 - 44
Quetiapin	CYP3A4, CYP2D6	CYP3A4	7
Reboxetin	CYP3A4	-	13 - 30
Risperidon	CYP2D6, CYP3A4	CYP2D6	3*
Sertralin	CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6	CYP2B6, CYP2C19	26
Thioridazin	CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	CYP1A2, CYP2D6	30
Trazodon	CYP3A4, CYP2D6	CYP3A4	4 - 11
Trimipramin	CYP2C19, CYP2D6, CYP2C9	CYP2C19, CYP2D6	23
Venlafaxin	CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	CYP2D6	5*
Zuclopenthixol	CYP2D6	CYP2D6	15 - 25

Legende: \* Das Arzneimittel besitzt einen aktiven Metaboliten mit einer deutlich längeren Eliminationshalbwertszeit

**TAB. 2** Grad der Empfehlung der AGNP zum Therapeutic Drug Monitoring (TDM) sowie therapeutische Referenzbereiche (adaptiert nach [1])

Arzneimittel	Empfehlungen zum TDM	Therapeutischer Referenzbereich (µg/l)
Amisulprid	1	100 – 320
Amitriptylin + Nortriptylin	1	80 – 200
Aripiprazol	2	150 – 500
Citalopram	2	50 – 110
Clomipramin + Norclomipramin	1	230 – 450
Clozapin	1	350 – 600
Doxepin + Nordoxepin	2	50 – 150
Duloxetin	2	30 – 120
Escitalopram	2	15 – 80
Fluoxetin + Norfluoxetin	2	120 – 500
Fluphenazin	1	1 – 10
Fluvoxamin	2	60 – 230
Haloperidol	1	1 – 10
Imipramin + Desipramin	1	175 – 300
Maprotilin	2	75 – 130
Mianserin	3	15 – 70
Mirtazapin	2	30 – 80
Moclobemid	3	300 – 1000
Nortriptylin	1	70 – 170
Olanzapin	1	20 – 80
Paliperidon	2	20 – 60
Paroxetin	3	30 – 120
Quetiapin	2	100 – 500
Reboxetin	3	60 – 350
Risperidon + 9-Hydroxyrisperidon	2	20 – 60
Sertralin	2	10 – 150
Thioridazin	1	100 – 200
Trazodon	2	700 – 1000
Trimipramin	2	150 – 300
Venlafaxin + O-Desmethylvenlafaxin	2	100 – 400
Zuclopenthixol	3	4 - 50

Legende: 1: TDM sehr empfohlen zur Dosisfindung; 2: TDM empfohlen zur Dosisfindung; 3: TDM nützlich für spezielle Indikationen oder Probleme

Daneben sollte ein TDM bei speziellen Patientengruppen wie schwangeren Frauen, Kindern und Jugendlichen oder älteren Patienten durchgeführt werden.

### Analysenmethoden

Lithium wird heute meistens mit ionenspezifischen Elektroden bestimmt. Diese Methode ist automatisierbar und stellt keine besonderen technischen Anforderungen, so dass das Lithium in vielen Spitallabors für Notfallpatienten rund um die Uhr bestimmt werden kann.

Für alle anderen Antidepressiva und Neuroleptika wird heute meistens die Flüssigchromatographie gekoppelt an die Massenspektrometrie (LC-MS) verwendet. Bei dieser Analysenmethode müssen die Medikamente zuerst aus der Serummatrix extrahiert werden, bevor sie dann auf die chromatographische Säule gebracht werden können. Anschliessend erfolgt die Auftrennung der verschiedenen im Probenextrakt vorhandenen Substanzen und schlussendlich die Detektion mit der Massenspektrometrie, die eine hohe Spezifität aufweist. In Abbildung 2 ist das Chromatogramm einer LC-MS-Analysenmethode zur Bestimmung von verschiedenen Antidepressiva dargestellt. Diese Analysenmethoden sind technisch anspruchsvoller und die Anschaffung der LC-MS – Geräte sehr teuer. Sie werden deshalb nur in grösseren oder spezialisierten Labors eingesetzt.

### Zeitpunkt der Blutentnahme

Nach der oralen Einnahme eines Medikamentes steigt dessen Konzentration im Blut kontinuierlich an und fällt dann langsam wieder ab. Diese Konzentrationsänderungen treten auch bei einer Dauertherapie nach jeder Einnahme der Tablette auf. Wie rasch die Konzentration ansteigt, hängt hauptsächlich von der galenischen Formulierung der Tablette ab und ist z.B. bei Retardpräparaten sehr viel langsamer als bei normalen Tabletten. Das Abfallen der Konzentration im Blut ist abhängig von der Eliminationshalbwertszeit des einzelnen Medikamentes.

Die therapeutischen Referenzbereiche der Psychopharmaka wurden als tiefste Konzentration eines Medikamentes bei einer Dauertherapie definiert. Das heisst, dass die Blutentnahme unmittelbar vor der Einnahme des Medikamentes erfolgen sollte. Dieser Zeitpunkt kann in einer sta-

tionären Umgebung sehr gut eingehalten werden, in der ambulanten Praxis stellt sie den Arzt aber vor erhebliche Probleme, da die Patienten die Medikamente im Allgemeinen am morgen früh und/oder am Abend einnehmen, wenn die Praxis geschlossen ist. Wenn möglich sollten die Patienten am Tag der Blutentnahme zu Hause die Morgendosis nicht einnehmen und so früh wie möglich in die Praxis einbestellt werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte ein möglichst grosses Intervall zwischen der Tabletteneinnahme und der Blutentnahme gewählt werden. Für die Interpretation der Resultate ist es ganz wichtig, dass der Zeitpunkt der Einnahme der letzten Dosis und der Zeitpunkt der Blutentnahme notiert werden.

Ein Problem stellen die injizierten Depotpräparate z.B. von Haloperidol dar. Die intramuskulären Depot setzen das Medikament kontinuierliche frei und die Konzentration der Medikamente schwankt nur wenig. Bei diesen Therapieformen sollte die Medikamentenkonzentration vor der nächsten Injektion bestimmt werden.

Nach Beginn einer Therapie oder nach einer Therapieänderung sollte der Medikamentenspiegel frühestens nach dem Ablauf von 4 Eliminationshalbwertszeiten gemessen werden, damit sich ein Gleichgewicht eingestellt hat. Bei den Psychopharmaka kann man verallgemeinern, dass die Blutentnahme frühestens eine Woche nach einer Therapieänderung gemacht werden sollte.

#### Take-Home Message

- ◆ Die meisten Antidepressiva und Neuroleptika werden extensiv durch Cytochrom P450 – Enzyme metabolisiert, die einem genetischen Polymorphismus unterliegen
- ◆ Nur für wenige Antidepressiva und Neuroleptika gibt es eine gute Beziehung zwischen der Konzentration im Blut und der Wirkung
- ◆ Wenn der therapeutische Referenzbereich unterschritten wird, ist das Therapieansprechen unwahrscheinlich – wenn er überschritten wird, führt dies zu keiner Therapieverbesserung mehr
- ◆ Die Blutentnahme sollte mindestens 1 Woche nach Therapiebeginn oder Dosisänderung vor der Einnahme der nächsten Dosis durchgeführt werden

#### Prof. Dr. sc. nat. Katharina Rentsch

Abteilungsleiterin, Universitätsspital Basel  
 Labormedizin, Klinische Chemie  
 Petersgraben 4, 4031 Basel  
 rentschk@uhbs.ch

#### Literatur:

1. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O et al., AGNP consensus guidelines für therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011, Pharmacopsychiatry 2011;44:195-235