

Therapeutisches Drug Monitoring bei antidepressiver Pharmakotherapie

Dissertation

zur Erlangung des Grades

„Doktor der Naturwissenschaften“

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Christine Waldschmitt

geb. in Landau i.d. Pfalz

Mainz, 2009

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung: 03.04.2009

1	Einleitung	1
1.1	Depression	1
1.1.1	Historie	1
1.1.2	Klassifikation	2
1.1.3	Epidemiologie	4
1.1.4	Ätiopathogenese.....	4
1.2	Therapie von Depressionen.....	6
1.2.1	Medikamentöse Therapie von Depressionen	6
1.2.1.1	Nicht selektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer.....	6
1.2.1.2	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer.....	9
1.2.1.3	Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer.....	10
1.2.1.4	Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer.....	11
1.2.1.5	Monoaminoxidaseinhibitoren.....	16
1.2.1.6	Andere Antidepressiva	17
1.2.2	Nicht-medikamentöse Therapie von Depressionen.....	19
1.2.2.1	Elektrokrampftherapie (EKT).....	19
1.2.2.2	Schlafentzugsbehandlung (Wachtherapie)	19
1.2.2.3	Lichttherapie.....	20
1.2.2.4	Transkranielle Magnetstimulation (TMS).....	20
1.2.2.5	Vagusnervstimulation (VNS)	21
1.2.2.6	Psychotherapie	21
1.3	Pharmakokinetische Eigenschaften von Antidepressiva	22
1.3.1	Metabolismus	23
1.3.2	Pharmakogenetische Faktoren.....	23
1.4	Therapeutisches Drug Monitoring von Antidepressiva	25
1.5	Indikationen für TDM	30
1.6	Praktische Durchführung von TDM in der Psychiatrie	31
1.6.1	Blutentnahme	31
1.6.2	Anforderungsschein.....	31
1.6.3	Laboruntersuchungen.....	32
1.6.4	Interpretation der Befunde.....	34
1.7	Medizinischer und Ökonomischer Nutzen von TDM.....	35
1.8	Schwachstellen bei der Anwendung von Therapeutischem Drug Monitoring..	36
1.9	Zielsetzung der Arbeit.....	38

2	Material und Methoden	40
2.1	Material.....	40
2.1.1	Geräte und Verbrauchsmaterialien.....	40
2.1.2	Chemikalien und Referenzsubstanzen	41
2.1.3	Chromatographische Säulen	44
2.1.4	Fließmittel.....	45
2.1.5	Herstellung von Stammlösungen, Arbeitsstandards, Kontrollen und Internen Standards	46
2.1.6	Probenaufbereitung von Plasma zur HPLC-Analyse	46
2.2	Methoden	47
2.2.1	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie mit Säulenschalttechnik	47
2.2.2	Detektion und Integration	48
2.2.3	Erstellen einer Kalibriergeraden	48
2.2.4	Berechnung unbekannter Konzentrationen von Antidepressiva	49
2.2.5	Validierung	50
2.2.6	Patienten	51
2.2.7	Beurteilung klinischer Effekte	52
2.2.8	Evaluierung der klinischen Anwendung von TDM für Antidepressiva.....	53
2.2.9	Computerprogramme	54
2.2.10	Statistische Auswertung	55
3	Ergebnisse	57
3.1	Entwicklung einer HPLC-Methode mit Säulenschaltung und UV-Detektion zum quantitativen Nachweis von Duloxetin und Anwendung im Rahmen des Therapeutischen Drug Monitoring	57
3.1.1	Chromatographische Durchführung zur Bestimmung von Duloxetin	57
3.1.2	Validierung	58
3.1.2.1	Durchführung	58
3.1.2.2	Auswertung	59
3.1.2.3	Beurteilung der analytischen Qualität der Methode.....	59
3.1.3	Anwendung der entwickelten HPLC-Methode für das Therapeutische Drug Monitoring und Definition eines therapeutischen Bereiches	64
3.1.3.1	Patientenkollektiv	64
3.1.3.2	Zusammenhang Dosis-Konzentration	64
3.1.3.3	Einfluss der Komedikation.....	65

3.1.3.4	Duloxetin-Konzentrationen im Serum und Therapieeffekt.....	68
3.1.3.5	Duloxetin-Konzentrationen im Serum und Nebenwirkungen.....	70
3.1.4	Interaktionspotential von Duloxetin im Vergleich zu dem von anderen Antidepressiva nach Daten der Literatur	71
3.2	Entwicklung einer HPLC-Multimethode mit Säulenschaltung und UV-Detektion zum quantitativen Nachweis von Antidepressiva.....	77
3.2.1	Aufbau einer bestehenden HPLC-Methode zum Nachweis von Antidepressiva	79
3.2.2	Entwicklung einer neuen Applikation zum Nachweis von Antidepressiva..	80
3.2.2.1	Einfluss des Acetonitril-Gehaltes des Analytischen Eluenten auf die Retentionszeiten der Antidepressiva.....	81
3.2.2.2	Vergleich isokratische versus Gradiententrennung	82
3.2.2.3	Interferenztest	85
3.2.2.4	Messungen per Fluoreszenzdetektor	86
3.2.2.5	Einschluss weiterer Antidepressiva und Antipsychotika	87
3.2.2.6	Optimierte Endversion der Multimethode	90
3.2.3	Validierung der neuen HPLC-Methode zum Nachweis von zehn Antidepressiva, zwei Antipsychotika und deren Metabolite	91
3.2.3.1	Präzision.....	92
3.2.3.2	Linearität.....	95
3.2.3.3	Absolute Wiederfindungsrate	98
3.2.3.4	Untere Nachweiskgrenzen	99
3.2.4	Eignung der validierten Methode für die Laborroutine	100
3.2.5	Vergleich der neuen Methode mit den bestehenden Methoden zum Nachweis der zehn Antidepressiva, zwei Antipsychotika und deren Metabolite	102
3.3	Die Anwendung von Therapeutischem Drug Monitoring bei Antidepressiva im stationären Bereich der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie vor und nach Einführung eines Laborinformations-programmes	105
3.3.1	Analyse der Anwendung von TDM vor und nach Einführung von SwissLab®	108
3.3.1.1	Verordnete Wirkstoffe	109
3.3.1.2	Plasmaspiegelbestimmungen nach vorausgegangener Dosisänderung	111

3.3.1.3	Plasmaspiegelbestimmungen ohne vorausgegangene Dosisänderung	113
3.3.1.4	Laboranalytik vor und nach Einführung der Labor-EDV	113
3.3.1.5	Empfehlungen zur Dosisänderung bzw. zur Beibehaltung der Therapie und klinische Konsequenzen	114
4	Diskussion.....	118
4.1	Einführung von Therapeutischem Drug Monitoring bei antidepressiver Behandlung mit Duloxetin.....	119
4.2	Quantitativer Nachweis von zehn Antidepressiva, zwei Antipsychotika und deren Metaboliten mit einer Methode	127
4.3	Verbesserung des TDM von Antidepressiva durch Einführung einer Labor-EDV.....	131
5	Zusammenfassung	139
	Summary	141
6	Anhang	143
6.1	Literaturverzeichnis	143
6.2	Abkürzungsverzeichnis.....	163
6.3	Veröffentlichungen.....	166
6.4	Lebenslauf	168

1 Einleitung

1.1 Depression

1.1.1 Historie

Der Begriff Depression (lat. deprimere = herunter-, niederdrücken) weist in seiner ursprünglichen Verwendung in der Psychiatrie eine viel unspezifischere Bedeutung auf als heute, etwa im Sinne eines allgemeinen Abbaus und einer Beeinträchtigung psychischer Funktionen. Bei seinem Eingang in die psychiatrische Nomenklatur Anfang des 19. Jahrhunderts kam ihm zunächst die Rolle eines Oberbegriffs über Gruppen zu, die durch psychische Unterfunktion oder „Minussymptomatik“ charakterisiert waren. Bei der von Kraepelin konzipierten Krankheitseinheit des „manisch-depressiven Irreseins“ (1913) steht der Begriff „depressiv“ umfassend für „melancholische oder depressive Zustände mit trauriger oder ängstlicher Verstimmung sowie Erschwerung des Denkens und des Handelns“. Die Bezeichnung Depression spielt seitdem die Rolle eines symptomorientierten Oberbegriffs mit einer gegenüber früher wesentlich engeren inhaltlichen Ausrichtung.

Zu den zahlreichen Definitionsversuchen gehört der von Jaspers (1913, 1959), der als Kern der Depression eine „tiefe Traurigkeit“ und eine „Hemmung allen seelischen Geschehens“ beschreibt. Bleuer (1916) führte wegweisend die depressive Trias (Drei-Gruppen-Symptome) ein. Später setzte sich dann zunehmend die Bezeichnung „manisch-depressive Psychose“ oder „manisch-depressive Krankheit“ durch, synonym wurde oft der Begriff „Zyklothymie“ verwandt. In jüngerer Zeit wird für die ganze Gruppe der manisch-depressiven Psychosen die Bezeichnung affektive Psychosen benutzt.

Mit Einführung der neuen, operationalisierten Diagnose- und Klassifikationssysteme ICD-10 und DSM-III-R (1987, 1991) wurde das zuvor bestehende, ätiopathogenetisch orientierte triadische Einteilungssystem in organische und endogene Psychosen versus „Neurosen, Persönlichkeitsstörungen und andere nichtpsychische Störungen“ (ICD-9, DSM-III, 1980) aufgehoben. An die Stelle trat der atheoretische, rein deskriptive Begriff der depressiven Episode im ICD-10 bzw. Major Depression im DSM-IV; für die ganze Gruppe dieser Krankheiten der Oberbegriff affektive Störungen [Möller HJ et al. 2005].

1.1.2 Klassifikation

Nach herkömmlicher Terminologie werden zu den affektiven Störungen vor allem die zur Gruppe der endogenen Psychosen gehörenden affektiven Psychosen (manisch-depressive Erkrankung, endogene Depression, Manie) sowie reaktive und neurotische (psychogene) Depressionen gezählt. Depressionen werden traditionell nach drei ursächlichen Gesichtspunkten in psychogene (reaktive, neurotische), endogene (anlagebedingte) und somatogene (organisch-körperlich bedingte) Depressionen unterteilt (Abbildung 1.1).

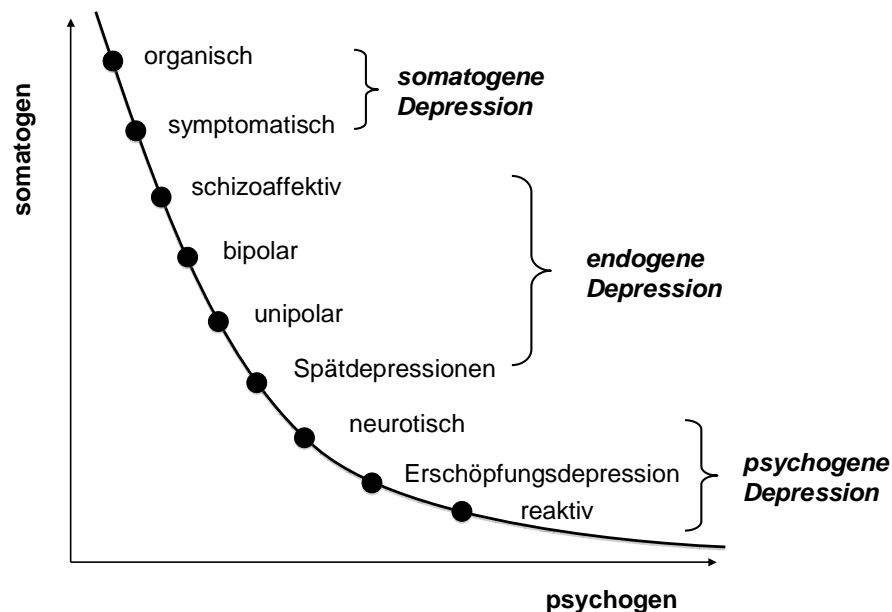


Abbildung 1.1: Traditionelle nosologische Einordnung der Depressionszustände [Möller HJ et al. 2005]

Dieser Klassifikation liegen ätiopathogenetisch unterschiedliche Modellvorstellungen (genetische und biologische versus psychogene Ursachen) zugrunde, welche lange Zeit verschiedene bis gegensätzliche Therapie-Schwerpunkte (Pharmakotherapie versus Psychotherapie) implizierten. Die traditionelle Dreiteilung depressiver Erkrankungen nach Ursachen wird heute nicht mehr aufrechterhalten, da Forschungsergebnisse belegen, dass die genannten Ursachen bei fast allen Depressionsformen in unterschiedlicher Gewichtung eine Rolle spielen. Angesichts der favorisierten Sichtweise einer multifaktoriellen Ursache und Bedingtheit psychischer Störungen erfolgt heute eine Einteilung nach klinischen und

psychosozialen Kriterien (Schweregrad, Verlauf, Auslöser). Tabelle 1.1 zeigt die Haupteinteilung affektiver Erkrankungen nach ICD-10 Störungen [The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders 1992] und DSM-IV [American Psychiatric Association 1994].

Tabelle 1.1: Internationale Klassifikation von affektiven Störungen nach ICD-10 und DSM-IV

ICD-10	DSM-IV
Manische Episode (F30) <ul style="list-style-type: none"> - Hypomanie (F30.0) - Manie ohne psychotische Symptome (F30.1) - Manie mit psychotischen Symptomen (F30.2) 	
Bipolare affektive Störung (F31) Unterteilung nach <ul style="list-style-type: none"> - Episode (depressiv/manisch/gemischt) - Schweregrad - Verlauf (remittiert) 	Bipolare Störungen <ul style="list-style-type: none"> - bipolar I (Manie, Depression/Manie) - bipolar II (Depression/Hypomanie) - zylothyme Störung
Depressive Episode (F32) Unterteilung nach <ul style="list-style-type: none"> ± psychotische Symptome ± somatische Symptome 	Depressive Störung <ul style="list-style-type: none"> - Major Depression (einzeln, rezidivierend) - dysthyme Störung
Rezidivierende depressive Störungen (F33) Unterteilung nach Schweregrad <ul style="list-style-type: none"> ± psychotische Symptome ± somatische Symptome Verlauf remittiert	
Anhaltende affektive Störungen (F34) <ul style="list-style-type: none"> - Zylothymia (F34.0) - Dysthymia (F34.1) 	
Andere affektive Störungen (F38)	Andere affektive Störungen <ul style="list-style-type: none"> - affektive Störung aufgrund eines medizinischen Krankheitsfaktors (z.B. Morbus Parkinson, Hypothyreose, Lupus erythematodes) - substanzinduzierte affektive Störung (Drogen, Medikamente, Intoxikation, Entzug)
	Zusatzkodierungen u.a. Schweregrad und Verlauf

1.1.3 Epidemiologie

Unter den affektiven Störungen kommt den depressiven Erkrankungen bei weitem die größte Bedeutung zu. Etwa 5-10% der deutschen Bevölkerung leiden an behandlungsbedürftigen Depressionen. Zwischen 10 und 20% (8-12% der Männer, 10-25% der Frauen) erkranken im Laufe ihres Lebens an einer Depression [Wittchen HU et al. 2000]. Beachtenswert ist, dass etwa 50% der Depressiven keinen Arzt konsultieren und wiederum etwa 50% von einem Allgemeinarzt nicht erkannt werden.

Affektive Psychosen verlaufen in etwa 65% der Fälle unipolar (nur depressive Phasen), in ca. 30% der Fälle bipolar (depressive und manische Phasen), bei etwa 5% kommt es zu rein manischen Episoden.

Die Prävalenz von Depressionen ist bei Frauen etwa doppelt so hoch wie bei Männern [Picinelli M et al. 1997]. Bei bipolaren Erkrankungen bestehen im Hinblick auf die Häufigkeit keine Geschlechtsunterschiede. Das durchschnittliche Ersterkrankungsalter liegt bei unipolaren Depressionen zwischen 30 und 45 Jahren, bei bipolaren Erkrankungen zwischen 20 und 35 Jahren. Bei über 65jährigen ist die Altersdepression die häufigste psychische Erkrankung. Die Prävalenz wird auf mindestens 10% geschätzt.

Volkswirtschaftlich und gesundheitsökonomisch kommt der Volkskrankheit Depression größte Bedeutung zu [Murray CJ et al. 1996]. In den entwickelten Ländern steht die unipolare Depression gemessen an den mit Beeinträchtigung gelebten Krankheitsjahren an erster Stelle [www.kompetenznetz-depression.de, Lopez AD et al. 2006]. Depressionen sind häufig Ursache für Frühberentung und Berufsunfähigkeit, die Behandlungskosten in Deutschland belaufen sich auf mindestens 4 Milliarden Euro jährlich [Statistisches Bundesamt 2007].

1.1.4 Ätiopathogenese

Die Entstehung affektiver Erkrankungen ist am ehesten im Sinne des Vulnerabilitätskonzeptes (anlagebedingte Verletzlichkeit) als multifaktoriell bedingt anzusehen. Die depressiogene Wirksamkeit eines Lebensereignisses wird offenbar vor allem durch die individuelle Disposition des Einzelnen bestimmt (Abbildung 1.2).

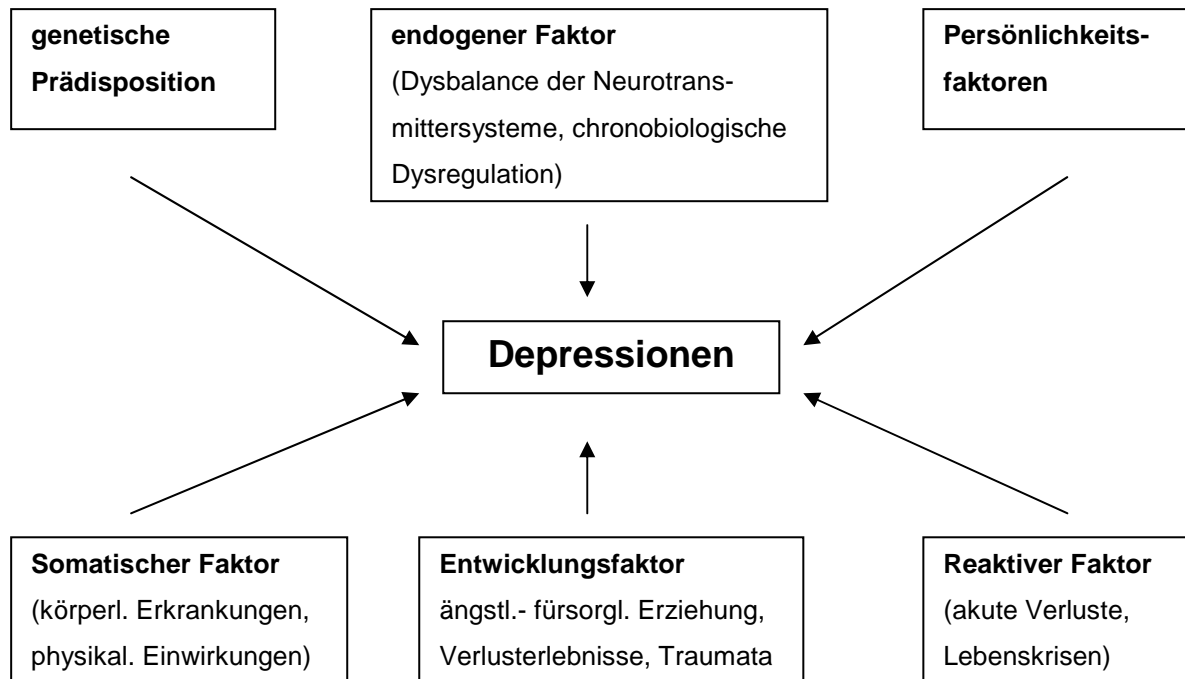


Abbildung 1.2: Modellvorstellung zur Ätiopathogenese von Depressionen (modifiziert nach Möller HJ et al. 2005)

In empirischen Untersuchungen konnten folgende Ursachen nachgewiesen werden:

- Genetische Faktoren
- Neurobiologische Faktoren (neurochemische Korrelate, neuroendokrinologische Befunde, hirnmorphologische Untersuchungen, funktionelle Bildgebung, chronobiologische Faktoren, psychophysiologische Untersuchungen, somatische Erkrankungen)
- Psychologische Faktoren („Life Events“, Stressreaktionen, psychodynamisch-psychoanalytische Modellvorstellungen, kognitions- und lerntheoretische Modellvorstellungen, Persönlichkeitsfaktoren)

1.2 Therapie von Depressionen

Zur Depressionsbehandlung stehen je nach ätiologischem Schwerpunkt entweder die (alleinige) medikamentöse Therapie mit Antidepressiva, die Psychotherapie oder andere Therapieformen im Vordergrund. Die Behandlungsstrategie gliedert sich in drei Phasen, je nach Schweregrad und Verlauf:

- Akutbehandlung mit dem primären Therapieziel der Remission
- Erhaltungstherapie (6-12 Monate)
- evtl. Rezidivprophylaxe

Initial steht die Abschätzung des Ausmaßes der suizidalen Gefährdung der Patienten im Vordergrund.

1.2.1 Medikamentöse Therapie von Depressionen

Bei der Erkrankung der Depression geht man von einem Defizit der Catecholamine und Serotonin aus. Die meisten Antidepressiva verstärken die noradrenerge bzw. serotonerge Neurotransmission durch Erhöhung der Konzentrationen von Serotonin und/oder Noradrenalin im synaptischen Spalt. Dies erfolgt bei den antidepressiv wirksamen Arzneistoffen am häufigsten durch Hemmung der neuronalen Aufnahme (Reuptakeinhibitoren) oder des Abbaus (Monoaminoxidasehemmer) der Monoamine Serotonin und Noradrenalin.

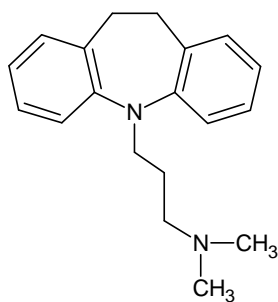
1.2.1.1 Nicht selektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer

Nach der Einführung von Imipramin (1957), dessen antidepressive Wirkung auf den trizyklischen Ring zurückgeführt wurde, folgten weitere Substanzen mit ähnlicher Grundstruktur. Maßgeblich und namensgebend bei allen trizyklischen Antidepressiva (TZA) ist der Trizyklus mit einem zentralen, nicht aromatischen 7-Ring. Damit verknüpft ist eine basische Seitenkette mit einer sekundären oder tertiären Aminogruppe, wobei der Abstand des Stickstoffatoms zum Ring stets drei Kohlenstoff-Einheiten beträgt. Die Aminogruppe beeinflusst maßgeblich das Wirkprofil und den Metabolismus der TZA. Das trizyklische Grundgerüst kann ein reiner Kohlenstoffkörper sein wie bei den Dihydrobenzocyclohepten-Strukturen (Amitriptylin, Nortriptylin). Ersetzt man ein Kohlenstoffatom im Grundkörper durch ein Stickstoffatom führt dies zu den Dihydrobenzoazepin-Substanzen (Imipramin,

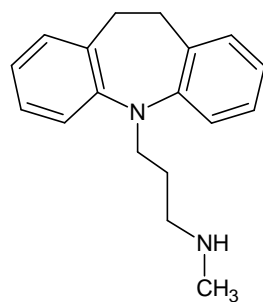
Trimipramin, Clomipramin). Bei Strukturen vom Dihydrobenzooxepin-Typ ist ein Sauerstoffatom in den zentralen Ring eingebaut (Doxepin), bei Dihydrothiadibenzocyclohepten-Derivaten ersetzt ein Schwefelatom das Kohlenstoffatom im 7-Ring (Dosulepin). Auch die tetrazyklischen Verbindungen wie Mianserin und Mirtazapin können als Derivate der trizyklischen Antidepressiva aufgefasst werden (Abbildung 1.3).

Trizyklische Antidepressiva

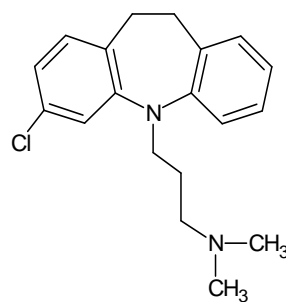
Dihydrodibenzoazepine



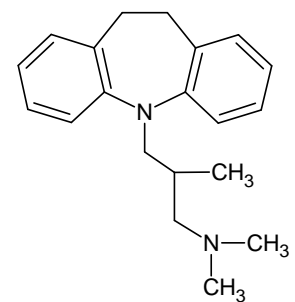
Imipramin



Desipramin

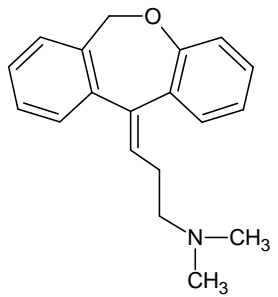


Clomipramin



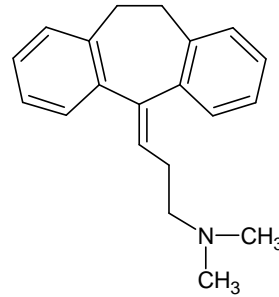
Trimipramin

Dihydrodibenzo-oxepin

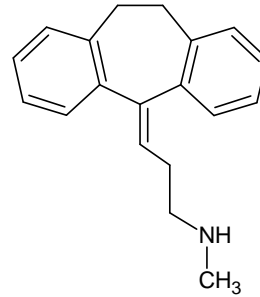


Doxepin

Dihydrobenzocycloheptene

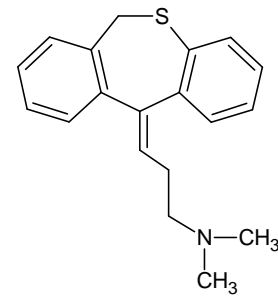


Amitriptylin



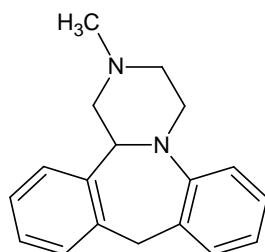
Nortriptylin

Dihydrothiadibenzocyclohepten

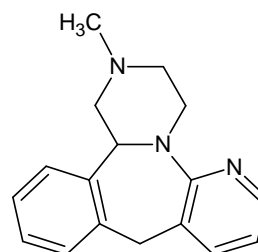


Dosulepin

Tetrazyklische Antidepressiva



Mianserin



Mirtazapin

Abbildung 1.3: Strukturformeln der tri- und tetrazyklischen Antidepressiva

Tri- und tetrazyklische Antidepressiva wirken unselektiv auf noradrenerge und serotonerge Synapsen. Weiterhin werden muskarinerge Neurone moduliert, wodurch die typischen anticholinergen Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Obstipation, Miktionsstörungen, Harnverhalt, Bradykardie und Akkomodationsstörungen zustande kommen [Thanacoody HK et al. 2005, Vandell P et al. 1997]. Sedierung und Gewichtszunahme sind Ergebnisse der Histamin- und Serotonin-Rezeptorblockade. Häufig unter der Therapie mit trizyklischen Antidepressiva ist eine durch α_1 -Rezeptorblockade hervorgerufene orthostatische Dysregulation, welche v.a. für ältere Menschen die Gefahr von schweren Stürzen birgt. In Tabelle 1.2 sind Inhibitionskonstanten und Rezeptorprofile der tri- und tetrazyklischen Antidepressiva dargestellt.

Tabelle 1.2: Inhibitionskonstanten und Rezeptorprofile der tri- und tetrazyklischen Antidepressiva (K_i -Werte in nmol/l) [nach Gillmann PK et al. 2007]

Substanz	präsynaptische Wiederaufnahme-Inhibition		postsynaptischer Rezeptor-Antagonismus			
	5-HT	NA	H ₁	α_1	M	5-HT _{2A}
Amitriptylin	20	50	1	27	18	29
Nortriptylin	100	10	6,3	55	37	44
Imipramin	7	60	40	32	46	80
Desipramin	18	0,83	110	100	100	280
Clomipramin	0,14	54	15	32	25	35
Doxepin	68	29,5	0,24	24	83	25
Dosulepin	78	70	4	400	38	260
Mianserin	> 10.000	4.600	0,14	500	670	16
Mirtazapin	> 4.000	71	0,4	34	820	7

5-HT = Serotonin, NA = Noradrenalin,

H₁ = Histamin-H₁-Rezeptor, α_1 = α_1 -Adrenozeptor,

M = Muskarinrezeptor, 5-HT_{2A} = Serotoninrezeptor vom Subtyp 2A

Lange Zeit waren Trizyklika die Antidepressiva erster Wahl, mit der Einführung neuerer Antidepressiva hat sich dies aufgrund der höheren Selektivität und der geringeren Toxizität der neuen Wirkstoffe geändert [Baumann P 1996, Hiemke C et al. 2000a, Kent JM et al. 2000]. Die modernen Antidepressiva verfügen nicht über ein so vielfältiges Rezeptorprofil wie die TZA, welches oft als Ursache unerwünschter Nebenwirkungen angesehen (Tabelle 1.3) und nicht oder weniger für die antidepressive Wirkung verantwortlich gemacht wird.

Tabelle 1.3: Mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch Blockade von Neurorezeptoren [nach Müller WE et al. 2008]

blockierter Neurorezeptor	mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen
H₁	- Sedierung, Müdigkeit - Verstärkung anderer zentral dämpfender Substanzen - Gewichtszunahme
D₂	- EPS - Prolaktinerhöhung - sexuelle Funktionsstörungen
5-HT_{2A}	- Sedierung, Anxiolyse, Appetitzunahme
5-HT_{2C}	- Appetitzunahme, Gewichtszunahme
5-HT₃	- antiemetische Wirkung
α₁	- Orthostase, RR ↓ - Schwindel, Benommenheit, Sedierung - Reflextachykardie - Verstärkung der Wirkung anderer α ₁ -Blocker
α₂	- Blockade der Wirkung von Hypertensiva des Clonidin- bzw. Methyldopatyps
M	- Mundtrockenheit - Akkomodationsstörungen - Sinustachykardie - Obstipation - Harnretention, Miktionsstörungen - Gedächtnisstörungen

1.2.1.2 Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

In Deutschland sind momentan Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Sertralin zugelassen (Abbildung 1.4). Ihnen gemeinsam ist die präsynaptische Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin, gleichzeitig werden durch das erhöhte Angebot von Serotonin im synaptischen Spalt postsynaptische 5-HT_{1A} und 5-HT_{2A}, sowie präsynaptische Autorezeptoren aktiviert. Die serotonerge

Hauptkomponente bewirkt Übelkeit als die am häufigsten beschriebene Nebenwirkung, höhere Dosierungen können auch eine Dopaminwiederaufnahmehemmung verursachen. Die Substanzklasse der SSRI besitzt keine sedierenden Eigenschaften sondern wirkt antriebssteigernd, weswegen besonders bei suizidgefährdeten Patienten Vorsicht geboten ist.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

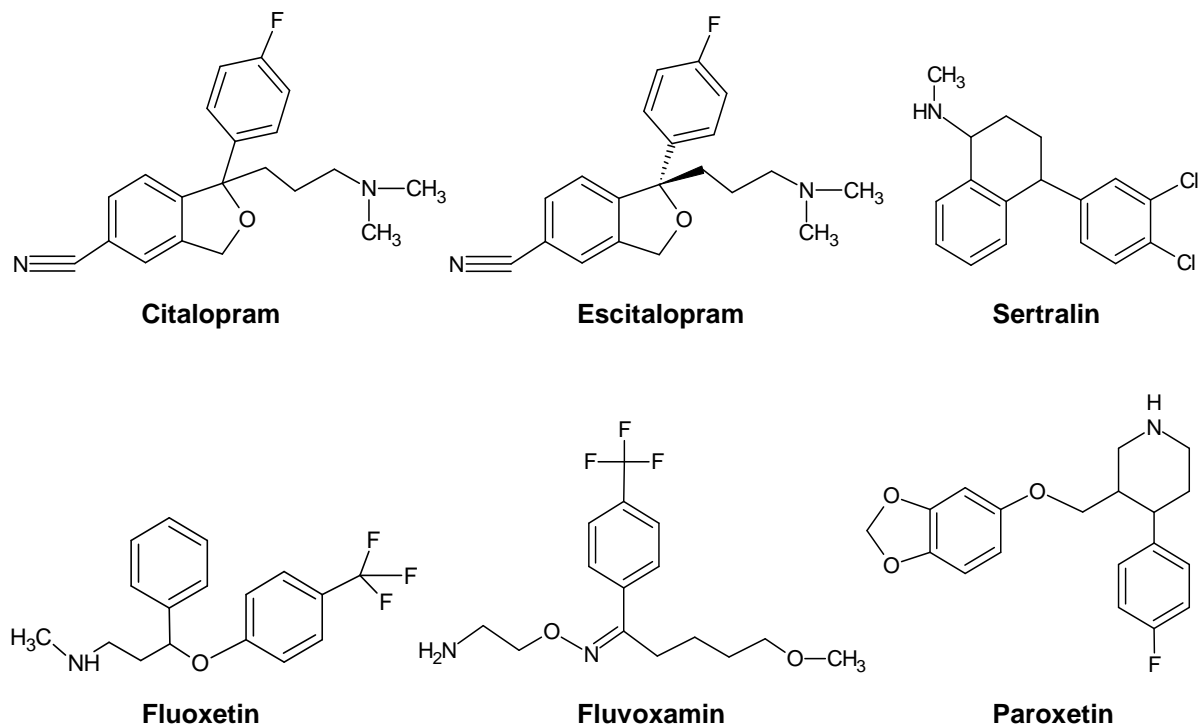


Abbildung 1.4: Strukturformeln von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern

1.2.1.3 Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)

Ein selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) ist Reboxetin (Abbildung 1.5), die serotonerge Wiederaufnahme wird praktisch nicht gehemmt, ebenso treten keine muskarinerge, α_1 -adrenerge oder histaminerge Wirkungen auf. Aus dem vermehrten Bereitstellen von Noradrenalin ergibt sich einerseits der Einsatz bei gehemmt-depressiven Symptomen, andererseits erklären sich dadurch

die α_1 -oder β_1 -sympathomimetischen Nebenwirkungen wie Schlaflosigkeit, Tachykardie, Unruhe, Mundtrockenheit und Miktionstörungen.

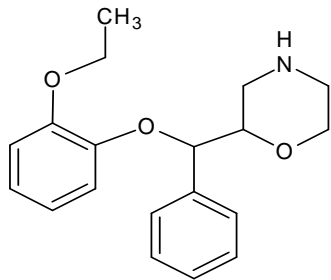


Abbildung 1.5: Strukturformel von Reboxetin

1.2.1.4 Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI)

SSNRI hemmen sowohl die Serotonin- als auch die Noradrenalin-Wiederaufnahme und sind ebenfalls beim gehemmt-depressiven Typ indiziert.

Venlafaxin

Ein wichtiger Vertreter dieser Substanzgruppe ist Venlafaxin (Abbildung 1.6).

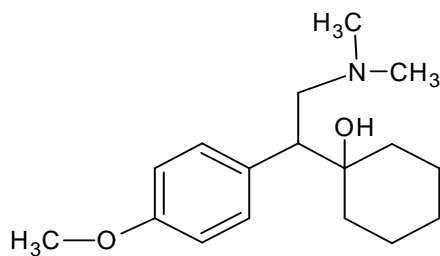


Abbildung 1.6: Strukturformel von Venlafaxin

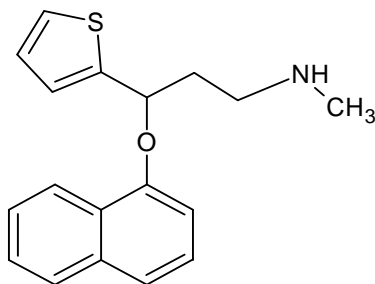
Tabelle 1.4 zeigt eine Übersicht der Nebenwirkungen, die durch die Hemmung des serotonergen bzw. noradrenergen Systems zustande kommen. Sie gleichen zwar teilweise denen der trizyklischen Antidepressiva, werden jedoch nicht durch das Rezeptorprofil ausgelöst, sondern gehen auf den für die antidepressive Wirksamkeit benötigten Mechanismus zurück.

Tabelle 1.4: Wirkmechanismus und unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch Hemmung der 5-HT- bzw. NA-Rückaufnahme [nach Müller WE et al. 2008]

gehemmtes System	unerwünschte Nebenwirkungen
NA-Wiederaufnahme	<ul style="list-style-type: none">- Verstärkung der Effekte der Sympathomimetika- Tachykardie- Unruhe, Tremor- Erektions- bzw. Ejakulationsstörungen- Mundtrockenheit- Miktionsstörungen, Harnretention
5-HT-Wiederaufnahme	<ul style="list-style-type: none">- gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö)- Unruhe, Schlafstörungen- Appetitminderung, Gewichtsabnahme- Kopfschmerzen- sexuelle Funktionsstörungen

Duloxetin

Ein Schwerpunkt dieser Arbeit lag in der Methodenentwicklung zum quantitativen chromatographischen Nachweis des dualen Wirkstoffes Duloxetin und dessen klinische Anwendung an depressiven Patienten. Die Substanz Duloxetin (Abbildung 1.7) gehört ebenfalls zu den SSNRI und wurde in Deutschland zunächst zur Behandlung der Belastungsharninkontinenz bei Frauen im August 2004 zugelassen (Yentreve[®]) und Anfang 2005 auch als Antidepressivum (Cymbalta[®]). Seit 2006 hat es außerdem die Zulassung für die Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie [Smith TR et al. 2006].

**Abbildung 1.7:** Strukturformel von Duloxetin

Pharmakologie

Duloxetine ist ein ausgewogener dualer Noradrenalin (NA)- und Serotonin (5HT)-Reuptakehemmer (SSNRI), der etwa gleich stark an NA- und 5HT-Wiederaufnahmetransporter bindet [Detke MJ et al. 2002]. Durch eine Blockade dieser Transporter und die damit verbundene Hemmung der Wiederaufnahme der Botenstoffe aus dem synaptischen Spalt bewirkt Duloxetine eine Verstärkung der serotonergen und noradrenergen Neurotransmission. Im Unterschied zu Venlafaxin (Trevilor®), welches im niedrigen Dosisbereich bis zu 150 mg/Tag so gut wie ausschließlich als SSRI und erst in Dosen über 150 mg dual wirkt, d.h. auch die Noradrenalin-Wiederaufnahme hemmt [Harvey AT et al. 2000] entfaltet Duloxetine bereits bei 60 mg eine duale Wirkung [Bymaster FP et al. 2001, Karpa KD et al. 2002].

Duloxetine hemmt in geringem Ausmaß die Dopamin-Reuptakehemmung, besitzt keine signifikante Affinität zu anderen Rezeptoren (cholinerg, adrenerg, histaminerg) und hat daher keine sedierende Wirkung. Ebenfalls zeigt Duloxetine keine nennenswerten Monoaminoxidase-Hemmeigenschaften. Tabelle 1.5 zeigt das Bindungsprofil von Duloxetine.

Tabelle 1.5: Bindungsprofil von Duloxetine [Müller WE et al. 2004, Wong DT 1998, Wong DT et al. 2002]. Als Maß für die Bindungsaffinität sind die Gleichgewichtshemmkonstanten (K_i in nM) angegeben

Rezeptor	Duloxetine K_i (nM)	Rezeptor	Duloxetine K_i (nM)
5HT _{1A}	> 5000	muscarinerg / cholinerg	3000
5HT _{1B}	3959 ± 810	histaminerg H ₁	2300
5HT _{1D}	> 3000	α ₁ -adrenerg	8300
5HT _{1E}	3733 ± 618	α ₂ -adrenerg	8600
5HT _{1F}	4447 ± 30	dopaminerg D ₂	14000
5HT _{2A}	504 ± 87	5HT uptake site	0,53 ± 0,01
5HT _{2B}	2100 ± 206	NA uptake site	2,1 ± 1,1
5HT _{1C}	916 ± 190		
5HT ₆	419 ± 89		

Pharmakokinetik

Duloxetine mit einer relativen Molekülmasse von 297,36 g/mol (Summenformel $C_{18}H_{19}NO_2$) ist ein Thiophenpropanderivat mit sekundärer Aminogruppe, an das über eine Etherbindung Naphthalin gekoppelt ist. Es wird nach oraler Verabreichung gut absorbiert, die absolute Bioverfügbarkeit liegt zwischen 32% und 80%. Maximale Plasmakonzentrationen werden etwa 6 Stunden nach Einnahme der magensaftresistenten Kapseln erreicht. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme verzögert das Erreichen des Konzentrationsmaximums um etwa 4 bis 10 Stunden. Dies ist aber nicht klinisch relevant. Duloxetine bindet hochgradig an Plasmaproteine (96%), das Verteilungsvolumen beträgt im Mittel 1640 l. Die Biotransformation erfolgt in der Leber durch Hydroxylierungen und Konjugierungen, verantwortliche Enzyme sind CYP1A2 und CYP2D6. Die beiden Hauptmetabolite, die im Plasma und Urin vorliegen sind das Glucuronsäure-Konjugat von 4-Hydroxyduloxetine und das Sulfat-Konjugat von 5-Hydroxy-6-methoxyduloxetine, welche beide pharmakologisch inaktiv sind. Die Eliminationshalbwertszeit von Duloxetine beträgt zwischen 8 und 17 Stunden (im Mittel etwa 12 Stunden), nach 3 Tagen ist Steady State erreicht. Die Plasma-Clearance liegt nach peroraler Gabe zwischen 33 und 261 l/h (im Mittel 101 l/h). Etwa 70% der Duloxetine-Metabolite werden über den Urin, etwa 20% mit den Fäzes ausgeschieden.

Wirksamkeit

Antidepressive Wirksamkeit wurde für eine Duloxetine-Dosis von 60 bis 120 mg/d nachgewiesen. Studien belegen eine signifikant verbesserte depressive Symptomatik bereits nach 2 Wochen im Vergleich zu Placebo [Detke MJ et al. 2002]. Die Untersuchung rückfallpräventiver Effekte zeigte, dass auch bei einer Langzeitbehandlung eine gute Wirksamkeit besteht [Detke MJ et al. 2004a, Detke MJ et al. 2004b, Raskin J et al. 2003]. Ebenso wurde für eine Dosis von 60 mg/d gezeigt, dass bereits in Woche zwei ein signifikanter Rückgang der Angstsymptomatik stattfindet [Dunner DL et al. 2003].

Um die Wirksamkeit von Duloxetine auf körperliche Beschwerden, insbesondere Schmerzen im Rahmen der Depression zu beurteilen, wurde als Ergebnisparameter die HAMD₁₇-Skala (Hamilton Rating Scale for Depression) mit ihren einzelnen Subitems herangezogen. Bei mit Duloxetine behandelten Patienten zeigte sich gegenüber Placebo-Patienten eine signifikante Reduktion aller über die HAMD₁₇-

Skala gemessenen körperlichen Beschwerden [Detke MJ et al. 2002]. Als weiteres Messinstrument zur Überprüfung der Wirksamkeit auf körperliche Beschwerden diente die Visual Analog Skala (VAS). Auch hier ergab sich unter Duloxetin-Therapie verglichen mit Placebo nach neun Wochen eine signifikante Besserung bei allen körperlich-schmerzhaften Beschwerden, ausgenommen bei Kopfschmerzen. Bei Rückenschmerzen zeigte sich bereits ab Woche 1 eine signifikante Verbesserung [Nemeroff CB et al. 2002].

Nebenwirkungen

Zu bekannten Nebenwirkungen, die unter einer Duloxetin-Behandlung auftreten zählen Übelkeit, Mundtrockenheit, Obstipation und Müdigkeit. Selten treten Gewichtsveränderungen und sexuelle Funktionsstörungen auf. Einen Therapieabbruch mit Duloxetin aufgrund auftretender Nebenwirkungen erfolgte bisher nur in Zusammenhang mit Übelkeit [Fachinformation Cymbalta[®], Greist J et al. 2004].

Interaktionspotential

Unsicherheit besteht bei Duloxetin bezüglich seines pharmakokinetischen Interaktionspotentials im Vergleich zu anderen neuen Antidepressiva. Es ist vielfach unklar, mit welchen klinischen Konsequenzen bei einer Kombination von Duloxetin mit Inhibitoren von Cytochrom P450 (CYP)-Isoenzymen zu rechnen und wie groß das von Duloxetin ausgehende pharmakokinetische Hemmpotenzial ist. Die SSRIs Paroxetin, Fluoxetin und sein aktiver Metabolit Norfluoxetin sind potente Inhibitoren von CYP2D6 und Fluvoxamin von CYP1A2, CYP2C9 und CYP2C19 [Hiemke C et al. 2000b]. Bei Kombination dieser SSRI mit Wirkstoffen, die Substrate der vorgenannten Enzyme sind, kann es wegen verminderter Clearance ohne Dosisanpassung zu einem ausgeprägten Anstieg der Plasmakonzentrationen kommen und dadurch zu schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Gut dokumentiert ist dies für Fluoxetin, Paroxetin und trizyklische Antidepressiva [Preskorn SH et al. 2007a, Spina E et al. 2002]. Nach in vitro Befunden wird Duloxetin durch die Enzyme CYP1A2 und CYP2D6 metabolisiert [Lantz RJ et al. 2003, Skinner MH et al. 2003]. In einer neueren Arbeit [Lobo ED et al. 2008] wurde nachgewiesen, dass CYP1A2 das am Abbau von Duloxetin bevorzugt beteiligte Enzym ist. Kombinationen mit CYP1A2-Inhibitoren wie Fluvoxamin, Ciprofloxacin

oder Enoxacin sind aufgrund des zu erwartenden Anstiegs der Plasmakonzentrationen von Duloxetin kontraindiziert [Fachinformation Cymbalta®]. Fluvoxamin ist ein sehr potenter Inhibitor von CYP1A2 [Hemeryck A et al. 2002]. Es senkt in einer Dosierung von 100 mg/d die apparente Plasmaclearance von Duloxetin um 77% und steigert die Verfügbarkeit (AUC) im Mittel um das Sechsfache. Die Eliminationshalbwertszeit von Duloxetin wurde bei einer Tagesdosis von 100 mg Fluvoxamin von 10,5 auf 26,8 Stunden verlängert. In der pharmakokinetischen Untersuchung der Kombination von Duloxetin mit Fluvoxamin wurden allerdings keine Hinweise auf vermehrte Nebenwirkungen festgestellt [Lobo ED et al. 2008].

Umgekehrt senkt Rauchen die Plasmakonzentrationen von Duloxetin. Aromatische Kohlenwasserstoffe im Zigarettenrauch induzieren CYP1A2. Pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass die Duloxetin-Plasmakonzentrationen bei Rauchern um fast 50% niedriger liegen als bei Nichtrauchern [Fachinformation, Fric M et al. 2008]. Duloxetin ist demnach bevorzugtes Substrat von CYP1A2, während CYP2D6 in nur geringem Umfang beteiligt ist. Bezüglich des Hemmpotentials von Duloxetin ist es umgekehrt. In therapeutischen Dosen wird CYP1A2 durch Duloxetin nicht gehemmt [Lobo ED et al. 2008], wohl aber CYP2D6 [Preskorn SH et al. 2007b, Skinner MH et al. 2003]. Die zu klärende Frage ist, ob das von Duloxetin ausgehende Inhibitionspotential klinisch relevant ist und wie die pharmakokinetischen Interaktionen von Duloxetin im Vergleich mit anderen neueren Antidepressiva klinisch einzuschätzen sind.

1.2.1.5 Monoaminoxidaseinhibitoren

Tranlycypromin und Moclobemid (Abbildung 1.8) hemmen das Enzym Monoaminoxidase (MAO), welches in den Nervenendigungen lokalisiert ist und hemmen somit den Abbau von Monoamin-Neurotransmittern [Riederer P et al. 2004, Yamada M et al. 2004]. Isoformen des Enzyms werden als MAO-A oder MAO-B bezeichnet. Tranlycypromin hemmt beide Isoformen irreversibel. Das Einhalten einer speziellen tyraminarmen Ernährung während der Behandlung ist unbedingt notwendig um einen Blutdruckanstieg zu verhindern, der durch den Nichtabbau der Katecholamine ausgelöst werden kann [Youdim MB et al. 2004].

Moclobemid ist ein reversibler Inhibitor der Monoaminoxidase A, welche spezifisch für den Abbau von Noradrenalin, Serotonin und Dopamin verantwortlich ist [Bonnet U 2003]. Tyramin kann weiterhin abgebaut werden, eine Diät ist nicht notwendig.

MAO-Inhibitoren können in Kombination mit Antidepressiva, die das serotonerge System beeinflussen zu einem tödlichen Serotoninsyndrom mit Symptomen wie Fieber, Krämpfe, Übelkeit und Tremor führen, weswegen diese Kombination eine strenge Kontraindikation darstellt [Finfgeld DL 2004, Sternbach H 1995].

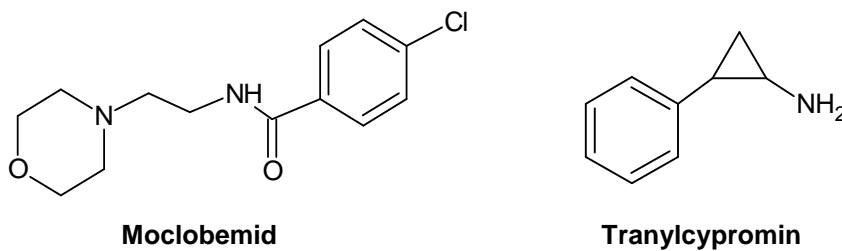


Abbildung 1.8: Strukturformeln der Monoaminoxidase-Inhibitoren Moclobemid und Tranylcypromin

1.2.1.6 Andere Antidepressiva

Neben der genannten Einteilung gibt es weitere antidepressiv wirkende Substanzen mit differenzierten Wirkprinzipien. Ebenfalls einen dualen Wirkmechanismus weist das in April 2007 für die Indikation der depressiven Episode in Deutschland zugelassene Bupropion auf. Die Substanz inhibiert die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Dopamin, das serotonerge System wird kaum beeinflusst [Cooper BR et al. 1980, Wilkes S 2006]. Besonders bei Patienten, die auf SSRI nicht ansprechen oder diese aufgrund der serotonergen Wirkungen nicht einnehmen können, stellt Bupropion eine gute Behandlungsalternative dar, Abbildung 1.9.

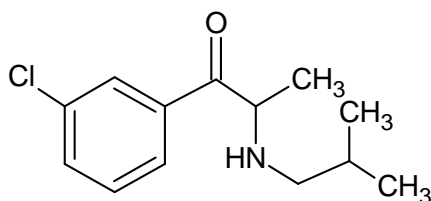


Abbildung 1.9: Strukturformel von Bupropion

Mirtazapin (Abbildung 1.3) gehört chemisch zwar zur Gruppe der tetrazyklischen Antidepressiva, wirkt im Gegensatz zu den bisher beschriebenen Mechanismen jedoch nicht auf die Wiederaufnahme der Neurotransmitter, sondern im Sinne einer Rezeptorantagonisierung. Durch die Blockade von 5-HT_{2A}, 5-HT₃ und α_2 -Autorezeptoren wird der serotonerge und noradrenerge Tonus erhöht und über die H₁-Rezeptor-Blockade eine Sedierung herbeigeführt [Anttila SA et al. 2001, Szegedi A et al. 2005].

Agomelatin (Abbildung 1.10) bindet als selektiver und spezifischer Agonist an Melatonin-Rezeptoren vom Typ MT₁ und MT₂ im Nucleus suprachiasmaticus des Hypothalamus, dem Sitz der „inneren Uhr“. Diese beiden Rezeptorsubtypen sind verantwortlich für die Funktion von Melatonin in der Regulation des circadianen Rhythmus. Agomelatin wirkt gleichzeitig auch als kompetitiver Antagonist an Serotonin-Rezeptoren (5-HT_{2C} und 5-HT_{2B}). Dadurch kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung von Noradrenalin und Dopamin im frontalen Cortex. Die kombinierten melatonergen und 5-HT_{2C}-antagonistischen Eigenschaften von Agomelatin könnten zu dessen antidepressiver Wirkung beitragen [Lam R et al. 2008, San L et al. 2008].

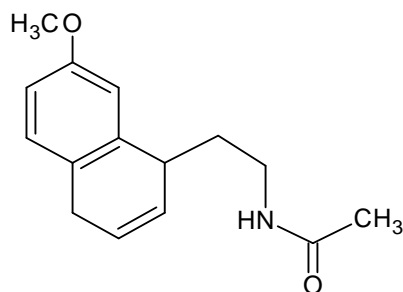


Abbildung 1.10: Strukturformel von Agomelatin

Ein weit verbreitetes pflanzliches Antidepressivum bei leichten bis mittelschweren Depressionen ist der Extrakt von Johanniskraut. Der Wirkmechanismus von *Hypericum perforatum* beruht nach bisherigen Untersuchungen auf einer Rückaufnahmehemmung von Serotonin, Noradrenalin, Dopamin, GABA und Glutamat (Hyperforin) und gleichzeitiger Steigerung der Sekretion von GABA, Aspartat und Glutamat, wobei der Hauptmechanismus in einer Modulation von Ionenkanälen besteht. Die Substanz ist ein starker Induktor von Cytochrom P450 3A4 und besitzt daher großes pharmakokinetisches Interaktionspotential [Benkert O et al. 2007, Laakmann G et al. 2002, Rahimi R et al. 2008, Linde K et al. 2008].

1.2.2 Nicht-medikamentöse Therapie von Depressionen

Im Folgenden werden Behandlungsverfahren vorgestellt, die bei bestimmten Krankheitsbildern einer Depression eingesetzt werden können.

1.2.2.1 Elektrokrampftherapie (EKT)

Die Elektrokrampftherapie (EKT) stellt ein Therapieverfahren bei schwerer Depression mit psychotischen Symptomen oder mit psychomotorischer Verlangsamung dar. Ebenfalls ist sie in Situationen indiziert, die eine rasche Besserung der Depression verlangen, z.B. bei schwerer Suizidalität oder in der Schwangerschaft. Die Behandlungsmethode besteht in der Induktion eines generalisierten Krampfanfalles durch elektrische Stimulation des Zentralen Nervensystems unter kontrollierten Bedingungen. Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht vollständig geklärt [Sackheim HA et al. 1995]. Neurotransmitter- und Rezeptorsysteme sowie Zellmembranen werden bei der EKT in vielfältiger Weise beeinflusst [Sauer G et al. 1987a, Sauer G et al. 1987b]. Die Zeitdauer des Stromdurchflusses beträgt 3-5 Sekunden, die Stromstärke etwa 600 mA. Es kommt zu einer raschen De- und Repolarisierung der elektrisch leitenden Hirnzellen sowie einer kompletten Ausschüttung der wichtigsten Neurotransmitter. Die Wirkung ist leider nicht von langer Dauer weswegen wiederholte Applikationen notwendig sind, die in der Regel dreimal pro Woche erfolgen. Insgesamt werden sechs bis zwölf Einzelbehandlungen durchgeführt.

1.2.2.2 Schlafentzugsbehandlung (Wachtherapie)

Patienten mit endogenen Depressionen leiden typischerweise an Durchschlafstörungen mit morgendlichem Früherwachen und Morgentief. Trotz nicht eindeutig geklärtem Verhältnis zwischen Schlaf und depressiver Erkrankung bewirkt therapeutischer Schlafentzug bei Patienten mit depressivem Syndrom unterschiedlicher Genese einen akuten antidepressiven Effekt [Kuhs H et al. 1986, Kuhs H et al. 1991, Wirz-Justice A et al. 1999]. Verschiedene Wirkmechanismen werden in diesem Zusammenhang erwähnt, wie z.B. eine Verhinderung des „depressiogenen“ REM-Schlafs, wodurch eine Verstärkung der aminergen Aktivität

therapeutisch wirksam sein soll [Vogel GW 1975, Vogel GW et al. 1980]. Ebenfalls diskutiert wird, dass die Veränderungen der hypothalamisch-hypophysären Aktivität, der monoaminergen Stoffwechselwege sowie elektrophysiologische Parameter für den therapeutischen Effekt der Schlafentzugstherapie von Bedeutung sein können [Matussek N et al. 1974, Neumeister A et al. 1998, Post RM et al. 1976].

1.2.2.3 Lichttherapie

Die Lichttherapie stellt bei bestimmten Depressionsformen, vor allem bei der saisonalen Depression (SAD), eine effektive Behandlungsmöglichkeit dar und wird oft in Kombination mit der Schlafentzugstherapie angewandt [Kaspar S et al. 1988, Kaspar S et al. 1989, Rosenthal NE et al. 1984, Wirz-Justice A et al. 2005]. Im Vordergrund der im Herbst/Winter auftretenden Erkrankung stehen Symptome wie Energielosigkeit, Gewichtszunahme und vermehrtes Schlafbedürfnis. Durch die kürzer werdenden Tage im Herbst bewirkt der Lichtmangel eine höhere Melatoninproduktion im Körper, eine erhöhte Konzentration des Hormons kann unter anderem Auslöser einer Depression sein. Sonnenlicht oder künstliches Licht mit einer Intensität zwischen 2.500 und 10.000 Lux wird über das Auge des Patienten aufgenommen und über den Sehnerv zum Nucleus suprachiasmaticus geleitet, wo die circadianen Rhythmen kontrollierende „innere Uhr“ lokalisiert ist.

1.2.2.4 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Das Prinzip der transkraniellen Magnetstimulation beruht darauf, dass der motorische Kortex durch ein von außen am Kopf appliziertes Magnetfeld gereizt wird. Durch die Erzeugung eines Stromflusses von etwa 8.000 Ampere für eine kurze Dauer von ungefähr einer Millisekunde wird eine Depolarisation der Neuronen erreicht, die eine motorische Antwort im entsprechenden Muskel auslöst. Der induzierte Strom kann sowohl exzitatorisch als auch inhibitorisch auf die jeweilige Kortexregion wirken und somit räumlich und zeitlich Hirnregionen vorübergehend in ihrer Funktion hemmen [Marcolin MA et al. 2007, Padberg F et al. 2003].

1.2.2.5 Vagusnervstimulation (VNS)

Bei therapieresistenten Depressionen kann ein ansonsten insbesondere bei Epilepsie-Patienten angewandtes Verfahren eingesetzt werden, das mittels subkutaner Implantierung eines Schrittmachers im Brustbereich über eine Reizelektrode alle 5 Minuten für einen Zeitraum von 30 Sekunden den linken Nervus Vagus stimuliert. Dies könnte zu der Stimmungsverbesserung führen, da afferente Nervenfasern mit der Amygdala und anderen limbischen Strukturen in Verbindung stehen, welche wiederum Emotion und Stimmung beeinflussen [George MS et al. 2000, Rush AJ et al. 2005, Sackeim HA et al. 2001].

1.2.2.6 Psychotherapie

Die Bezeichnung Psychotherapie steht als Oberbegriff für alle Formen psychologischer Verfahren, die ohne Einsatz medikamentöser Mittel auf die Behandlung psychischer und psychosomatischer Krankheiten, Leidenszustände oder Verhaltensstörungen abzielen. Es gibt verschiedene Psychotherapieformen die zur Behandlung der Depression eingesetzt werden [Rush AJ et al. 1999]. Ein wichtiges Verfahren ist die Verhaltenstherapie, die Veränderungen der sozialen Umgebung und Interaktion beinhaltet. Das Ziel ist hierbei die Ausbildung und Förderung von Fähigkeiten und die Ermöglichung einer besseren Selbstregulation. Beispielsweise versucht die kognitive Verhaltenstherapie dem Betroffenen seine Gedanken und Bewertungen bewusst zu machen, diese gegebenenfalls zu korrigieren und in konkrete Verhaltensweisen umzusetzen. In der Tiefenpsychologie (z.B. der Psychoanalyse) findet eher eine Auseinandersetzung mit "dem Unbewussten" (oder Nichtgewussten) statt, um die Hintergründe und Ursachen des Leidens zu klären.

1.3 Pharmakokinetische Eigenschaften von Antidepressiva

Antidepressiva sind strukturchemisch sehr heterogene Gruppen. Mit Ausnahme von z.B. Lithiumsalzen und Hypericum-Bestandteilen besitzen die meisten Antidepressiva hohe Lipophilie, eine relative Molekülmasse zwischen 200 und 500 g/mol und zeigen basisches Verhalten.

Antidepressive Wirkstoffe mit ähnlichen physikochemischen Eigenschaften ähneln sich in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften [Balant-Gorgia AE et al. 1987, Benet LZ et al. 1996, Ereshefsky L et al. 1996, Greenblatt DJ et al. 1993], wie z.B.:

- gute Absorption aus dem Magen-Darm-Trakt mit einer relativ kurzen Zeit, um maximale Plasmakonzentrationen zu erreichen (t_{\max} 0,5-4 h)
- ausgeprägter First-Pass-Metabolismus (systemische Verfügbarkeit 10–70%)
- schnelle Verteilung vom Blut in das Zentralnervensystem mit 10–40fach höheren Konzentrationen im Gehirn als im Blut
- hohe Plasmaproteinbindung (> 90%)
- hohes scheinbares Verteilungsvolumen (10–50 l/kg)
- geringe Plasmakonzentrationen (Talspiegel) im Steady State (0,5–500 ng/ml)
- Metabolisierung ist Vorbedingung für die Ausscheidung
- langsame Elimination aus dem Plasma (Halbwertszeit 12–36 h), hauptsächlich durch hepatische Metabolisierung
- lineare Pharmakokinetik bei therapeutischen Dosierungen
- geringe renale Ausscheidung und geringer Effekt einer Niereninsuffizienz auf die Muttersubstanz und die aktiven Metaboliten
- Cytochrom-P450-Enzyme und UDP-Glucuronyltransferasen sind wichtige metabolische Enzyme

Ausnahmen sind z.B. Venlafaxin mit kurzen Halbwertszeiten von 2–10 h und Fluoxetin mit einer sehr langen Halbwertszeit von 3 bis 15 Tagen wenn man seinen aktiven Metaboliten mitberücksichtigt.

Des Weiteren werden einige Psychopharmaka als racemisches Gemisch verwendet, wobei zu beachten ist, dass die Enantiomere sich beträchtlich in Pharmakologie, Metabolismus und Pharmakokinetik unterscheiden [Baumann P et al. 2002]. Hinzu kommt, dass aufgrund individuell unterschiedlicher Ausstattung der Leber mit Arzneimittel abbauenden Enzymen sich interindividuell sehr große Unterschiede in

der Pharmakokinetik ergeben. Entsprechend sind die Blutspiegel bei gleicher Dosis sehr variabel.

1.3.1 Metabolismus

Die wesentlichen Schritte der Metabolisierung von Antidepressiva umfassen Phase I-Reaktionen durch Oxidation, Reduktion oder hydrolytische Reaktionen wie aromatische und aliphatische Hydroxylierungen, N- und O-Dealkylierungen, Bildung von N-Oxiden, Carbonyl-Reduktion zu sekundären Alkoholen und S-Oxidation zu Sulfoxiden oder Sulfonen. Psychopharmaka werden hauptsächlich in der Leber metabolisiert und nur zu einem geringen Teil in extrahepatischem Gewebe, wie Darmmukosa oder Gehirn.

Die pharmakokinetische Variabilität von Antidepressiva, also die inter- und intraindividuellen Unterschiede in den Plasmakonzentrationen, wird wesentlich durch die unterschiedliche Aktivität der metabolisierenden Enzyme verursacht. Variablen, die von Patienten und dessen Morbidität und Therapie abhängen sind daher von großer Relevanz. Enzymaktivitäten können mit dem Alter abnehmen oder durch Nieren- oder Leberkrankheiten modifiziert werden. Was die Geschlechtsunterschiede in der Pharmakokinetik von Psychopharmaka betrifft, gibt es inkonsistente Ergebnisse deren klinische Relevanz unklar ist [Meibohm B et al. 2002]. Die enzymatische Aktivität kann bei gleichzeitiger Einnahme von mehreren Arzneimitteln oder durch Rauchen induziert und damit beschleunigt werden. Komedikation oder Nahrungsmittel können die Aktivität vermindern. Bei einigen Antidepressiva tragen die Metaboliten zum pharmakologischen Effekt bei, z.B. bei Clomipramin und Fluoxetin [Caccia S et al. 1990].

1.3.2 Pharmakogenetische Faktoren

Die individuelle genetische Disposition bestimmt, mit welchen Enzymen der Organismus ausgestattet ist, um Arzneistoffe abzubauen. Tritt eine genetische Variante mit einer Häufigkeit von 1% in der Population auf, wird dies als genetischer Polymorphismus betrachtet. Individuen mit einer geringen Aktivität eines bestimmten Enzyms werden „poor metabolizer“ (PM), mit normaler Aktivität „extensive metabolizer“ (EM) und mit hoher Aktivität „ultra rapid metabolizer“ (UM) genannt. Der genetische Polymorphismus Arzneistoff-metabolisierender Enzyme ist klinisch

bedeutsam, da bei langsamen Metabolisierern unter Normdosen erhöhte Plasmakonzentrationen und daraus folgend toxische Effekte vorkommen können. Liegt ein ultra rapid metabolizer vor, kann dieser aufgrund des zu raschen Abbaus des Arzneistoffes auf die Therapie nicht ansprechen [Arranz MJ et al. 2007, Brøsen K et al. 1996, Dahl ML et al. 2000, Otani K et al. 2000].

Die Enzymgruppe, die die meisten relevanten Enzyme für den Abbau von Psychopharmaka enthält, ist die Cytochrom-P450-Familie [Ingelman-Sundberg M et al. 2007]. Der Mensch besitzt 39 CYP-Gene, die für funktionelle Enzyme kodieren. Die wichtigsten Isoenzyme für Phase I-Reaktionen bei Antidepressiva sind CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 [Rudorfer MV et al. 1997, Rudorfer MV et al. 1999].

CYP2D6 ist das Enzym, welches die Hydroxylierung von trizyklischen Antidepressiva und die Metabolisierung von vielen anderen Psychopharmaka katalysiert. Die Prävalenz des Polymorphismus in der mitteleuropäischen Bevölkerung liegt bei 6-10% PM und etwa 1-7% UM [Grzesiak M et al. 2002, Thuerauf N et al. 2006]. Klinisch bedeutsam ist die Induzierbarkeit von CYP1A2, beispielsweise durch Rauchen. Hier sind regulatorische Genabschnitte betroffen. Die Relevanz ist für das Antipsychotikum Clozapin [Van der Weide J et al. 2003] und für Duloxetine, ein dualer Noradrenalin- und Serotoninwiederaufnahmehemmer belegt [Fric M et al. 2008], bei deren Abbau CYP1A2 eine wichtige Rolle spielt.

Die Durchführung eines pharmakogenetischen Tests kann zur Therapieoptimierung in der Psychiatrie führen [Dahl ML et al. 2000, Kirchheiner J et al. 2001, Kirchheiner J et al. 2003, Kirchheiner J et al. 2004, Seeringer A et al. 2008], sollte jedoch immer in Verbindung mit einer Konzentrationsmessung des verabreichten Arzneistoffes im Plasma angewandt werden [Jaquenoud Sirot E et al. 2006]. Dennoch gibt es keine Daten, die den Effekt einer Genotypisierung auf die Effizienz des therapeutischen Ansprechens und die Vermeidung von Intoxikationen zeigen. Sinnvoll aus pharmakologischer Sicht eine Genotypisierung durchzuführen ist es, wenn unerwartet hohe oder niedrige Plasmakonzentrationen bei klinisch üblichen Dosen gefunden werden oder bei Arzneimitteln mit einer geringen therapeutischen Breite. Eine weitere Indikation besteht, wenn aufgrund des genetischen Polymorphismus ein erhöhtes Risiko besteht, dass ein Arzneimittel bei poor metabolizern zu hoch (Gefahr einer Intoxikation) oder bei ultra rapid metabolizern zu niedrig (Gefahr des Nichtansprechens) dosiert wird.

Andere Enzymsysteme, wie UDP-Glucuronyltransferasen, sind ebenfalls polymorph und am Metabolismus von Psychopharmaka beteiligt. Deren klinische Bedeutung ist bisher für die Psychopharmakotherapie nicht belegt [De Leon J et al. 2003]. Des Weiteren können Transporter wie das P-Glykoprotein bezüglich der pharmakokinetischen Variabilität eine bedeutende Rolle einnehmen. Hierzu gibt es einige Untersuchungen, deren klinische Relevanz für die Therapie jedoch weitgehend unklar bleibt [Lin JH et al. 2003].

1.4 Therapeutisches Drug Monitoring von Antidepressiva

Ein Durchbruch in der Therapie depressiver Erkrankungen erfolgte 1957 mit der Markteinführung von Imipramin, dem ersten trizyklischen Antidepressivum. Kurz danach folgten weitere Wirkstoffe, heute steht eine Vielzahl antidepressiver Substanzen zur Verfügung. Trotz dieser Entwicklung in den letzten 50 Jahren ist der erreichte Zustand noch nicht zufriedenstellend und es gilt weiter, den Fortschritt der Psychopharmakotherapie voranzutreiben. Dosisänderungen, Umstellungen und Kombinationsbehandlungen gehören in der antidepressiven Psychopharmakotherapie in den klinischen Alltag. Unzureichendes Ansprechen kann pharmakokinetische und pharmakodynamische Ursachen haben, die maximale Ausschöpfung der Effizienz vorhandener Arzneimittel ist daher von großer Notwendigkeit. Es gibt keine objektiven Verfahren die vorhersagen, ob ein Patient auf ein gewähltes Arzneimittel anspricht, welche Dosis von Nöten ist und ob er Nebenwirkungen entwickeln wird. Entscheidend für die Wirkung eines Arzneimittels ist die Konzentration, die am Wirkort erreicht wird. Um einen klinischen Effekt mit optimaler Wirkung und minimalem Risiko zu erzielen, wäre es daher wünschenswert, Arzneimittelkonzentrationen direkt am Wirkort vermessen zu können, was leider routinemäßig nicht zu bewerkstelligen ist. Im klinischen Alltag stellt oft die täglich verabreichte Dosis eine wesentliche Orientierungsgröße dar um therapeutische Effekte zu erzielen. Jedoch führen variable Faktoren wie Compliance, Resorption, Transport, Metabolisierung und Ausscheidung zu interindividuell hoch variablen Wirkstoffkonzentrationen.

Erste Hinweise, dass Blutspiegelmessungen, also Therapeutisches Drug Monitoring (TDM), zur Therapieoptimierung in der Psychiatrie geeignet sind, kamen Anfang der 70er Jahre aus Schweden. Hier wurde ein Zusammenhang zwischen Nebenwirkungen bzw. klinischer Effizienz und Konzentrationen des trizyklischen Antidepressivums Nortriptylin im Plasma gefunden [Asberg M et al. 1970, Asberg M et al. 1972]. Bei Zwillingen unter Therapie mit Nortriptylin wurde beobachtet, dass die Plasmakonzentrationen teilweise genetisch beeinflusst waren [Alexanderson BH et al. 1969]. Ein Nachweis der klinischen Relevanz einer Kombination von TDM mit einem pharmakogenetischen Test folgte 1981 von Bertilsson L et al. Bei einem Patienten mit einem genetischen Defekt, der Debrisoquin-Hydroxylierung, die durch das Cytochrom-P450-Isoenzym CYP2D6 katalysiert wird, fanden sich bei normaler Nortriptylin-Dosis ungewöhnlich hohe Plasmakonzentrationen, die mit schweren Nebenwirkungen einhergingen. Ein weiterer Aspekt, der bei der Psychopharmakotherapie beachtet werden sollte, ist der hohe Anteil an noncomplianten Patienten. Für Antidepressiva und Antipsychotika gibt es Schätzungen die besagen, dass die Compliance mit etwa 20 - 80% unzureichend ist [Lingam R et al. 2002, Rettenbacher MA et al. 2004]. Dieser Anteil kann ebenfalls durch eine Compliancekontrolle mittels Therapeutischem Drug Monitoring reduziert werden.

Problematisch ist die Einstellung der psychiatrischen Patienten auf eine richtige Dosierung. Selbst mit Einhaltung von Dosierungsempfehlungen werden Psychopharmaka oft unter- oder überdosiert. Eine Unterdosierung hat zur Folge, dass die Krankheitsdauer verlängert wird, bei Überdosierung ist mit vermehrtem Auftreten von Nebenwirkungen zu rechnen. In beiden Fällen ist eine Dosiskorrektur erforderlich. Durch Anwendung von Therapeutischem Drug Monitoring lässt sich überprüfen, ob nun eine besondere Pharmakokinetik oder eine unzureichende Compliance Ursache des Therapieversagens eines individuellen Patienten ist.

TDM gehört bei einer Lithiumbehandlung zum Standard der Therapie und auch bei der Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva ist aufgrund der engen therapeutischen Breite und dem erhöhten Nebenwirkungsprofil TDM ein häufig angewandtes Verfahren zur Optimierung der Pharmakotherapie [Preskorn SH et al. 1991]. 1992 wurde erstmalig ein deutscher Zustandsbericht über TDM in der Psychiatrie herausgegeben [Laux G et al. 1992]. Doch es gibt weiterhin

unterschiedliche Einschätzungen, ob und bei welchen Patienten TDM sinnvoll ist und was TDM bei der Behandlung mit Antidepressiva, insbesondere bei neuen Medikamenten, zur Optimierung der Pharmakotherapie leisten kann [Hiemke C et al. 2000a].

Die TDM-Gruppe der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP, <http://www.agnp.de>) hat publizierte Studien und Literatur gesichtet und daraus Konsensus-Empfehlungen erarbeitet [Baumann P et al. 2004]. Diese Leitlinien wurden in den aktuellen Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft zur Depression aufgenommen und als eine Option zur Optimierung der antidepressiven Therapie dargestellt [Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft 2006].

Plasmakonzentrationen und therapeutischer Effekt

Therapeutisches Drug Monitoring geht davon aus, dass es einen Zusammenhang zwischen Plasmakonzentrationen und klinischer Wirkung gibt, sowohl für therapeutisch erwünschte und unerwünschte als auch für toxische Effekte. In Tierversuchen wurde mehrfach gezeigt, dass Plasmakonzentrationen besser mit Hirnkonzentrationen korrelieren als mit der Dosis [Aravagiri M et al. 1999, Glotzbach RK et al. 1982]. Allerdings gibt es in diesem Zusammenhang uneinheitliche Befunde, einige Untersuchungen belegen, dass es keine überzeugende Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Konzentration im Blut und klinischem Effekt gibt [Baldessarini RJ et al. 1988, Reis M et al. 2004].

Ein Grund, warum keine signifikanten Zusammenhänge gefunden wurden, liegt oft in der Schwäche der methodischen Ausführungen [De Oliveira IR et al. 1995, Gram LF et al. 1978]. Demgegenüber stehen systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen aus adäquat geplanten Studien, die belegen, dass eine klare Korrelation zwischen Wirkungen und Nebenwirkungen mit Wirkstoffkonzentrationen vorhanden ist [Glassmann AH et al. 1985, Hiemke C et al. 2004a, Perry PJ et al. 1994]. Mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) wurde sowohl für Antipsychotika als auch für Antidepressiva gezeigt, dass Plasmakonzentrationen sehr gut mit der Besetzung von D₂- bzw. Serotonin-Rezeptoren im Gehirn korrelieren [Farde L et al. 1988, Farde L et al. 1992, Gründer G et al. 2008, Kapur S et al. 2000, Meyer JH et al. 2004] meist deutlich besser als mit der Dosis. Aus den Plasmakonzentrationen der Substanzen kann daher auf die Rezeptorblockierung

rückgeschlossen werden. PET-Studien in Verbindung mit pharmakokinetischen Messungen liefern daher wichtige Hinweise, welches die optimalen Plasmakonzentrationen eines Wirkstoffes sein könnten [Hiemke C et al. 2004b].

Es gibt klare Kriterien, die zur Einschätzung der Qualität von TDM-Studien für die Erstellung eines therapeutischen Bereiches verschiedener Arzneistoffe herangezogen werden können. Die Definition der Zielspiegel für die Optimierung der Pharmakotherapie ist für eine Vielzahl von Psychopharmaka bereits gut belegt.

Unklar ist allerdings, ob diese Befunde auch für die neueren psychotropen Substanzen zutreffend sind [Bengtsson F et al. 2004], da valide Studien über therapeutische Bereiche fehlen und die Datenlage oft unvollständig oder inkonsistent ist. In Fällen bei denen kein optimaler Zielbereich definiert ist, z.B. aufgrund von fehlenden gut belegten Referenzbereichen bei neuen Arzneistoffen, empfiehlt es sich Konzentrationen zu wählen, die im Mittel bei therapeutisch wirksamen Dosen eingestellt werden. Den zu erwartenden Blutspiegel bei therapeutischen Dosen kann man näherungsweise aus pharmakokinetischen Daten errechnen:

$$C_{ss} = (F \cdot D) / \tau \cdot 1 / CL$$

C_{ss} = Gleichgewichtskonstante im Blut (ng/ml)

F = Bioverfügbarkeit

D = Dosis (mg)

τ = Dosisintervall (h)

CL = Clearance (ml/min)

Tabelle 1.6 zeigt eine aktuelle Übersicht über die angestrebten Zielbereiche für Antidepressiva, die zur Therapieoptimierung herangezogen werden können.

Tabelle 1.6: Empfohlene Plasmakonzentrationen von Antidepressiva und literaturbasierte Empfehlungen zur Anwendung von Therapeutischem Drug Monitoring [Baumann P et al. 2004].

Arzneistoff + aktiver Metabolit	Empfohlene Plasmakonzentration ¹ (ng/ml)	Empfehlung zur Anwendung von TDM ²
Amitriptylin + Nortriptylin	80 – 200	1
Citalopram	30 – 130	3
Clomipramin + Norclomipramin	175 – 450	1
Desipramin	100 – 300	2
Doxepin + Nordoxepin	50 – 150	3
Duloxetin	20 – 80	4
Escitalopram	15 – 80	4
Fluoxetin + Norfluoxetin	120 – 300	3
Fluvoxamin	150 – 300	4
Imipramin + Desipramin	175 – 300	1
Maprotilin	125 – 200	3
Mianserin	15 – 70	3
Mirtazapin	40 – 80	3
Moclobemid	300 – 1000	4
Nortriptylin	70 – 170	1
Paroxetin	70 – 120	3
Reboxetin	10 – 100	4
Sertralin	10 – 50	3
Tranlylcypromin	0 – 501	5
Trozodon	650 – 1500	3
Trimipramin	150 – 350	3
Venlafaxin + O-Desmethylvenlafaxin	195 – 400	2

¹ „Empfohlene Plasmakonzentrationen“ bezeichnen Arzneimittelkonzentrationen in Serum oder Plasma von Patienten im Steady State, bei denen nach derzeitigem Stand des Wissens mit höchster Wahrscheinlichkeit mit Therapieansprechen gerechnet werden kann.

² Die Graduierung beziffert die Einschätzung des Nutzens von TDM für die Dosisoptimierung nach Stand der Literatur:

1: Sehr empfohlen: Verschiedene Studien belegen den Nutzen von TDM

2: Empfohlen: Mindestens eine prospektive Studie belegt, dass bei den empfohlenen Plasmakonzentrationen mit Therapieansprechen gerechnet werden kann, und es gibt Berichte über Intoxikationen bei zu hohen Plasmakonzentrationen.

3: Nützlich: Retrospektive Untersuchungen und Einzelfallberichte machen wahrscheinlich, dass bei den empfohlenen Plasmakonzentrationen mit Therapieansprechen gerechnet werden kann.

4: Wahrscheinlich nützlich: Pharmakokinetische Studien (im Steady State) berichten Plasmakonzentrationen bei therapeutisch wirksamen Dosen.

5: Nicht empfohlen: Aus pharmakologischer Sicht ist TDM nicht sinnvoll

1.5 Indikationen für TDM

Mit Hilfe des Therapeutischen Drug Monitoring ist es möglich, die Effizienz der Psychopharmakotherapie eines individuellen Patienten zu optimieren und somit das Auftreten von unerwünschten Wirkungen und Intoxikationen zu vermeiden. Für einige Antidepressiva, für die ein therapeutischer Bereich evaluiert wurde, ist es sinnvoll TDM ergänzend zur Therapie durchzuführen. TDM ist bei einer Behandlung mit Lithiumsalzen obligat. Des Weiteren gibt es einzelfallbezogene Indikationen, bei denen TDM durchgeführt werden sollte:

- Verdacht auf Arzneimittelinteraktion
- Verdacht auf Intoxikation
- ausgeprägte Nebenwirkungen trotz klinisch üblicher Dosis
- kein oder unzureichendes Ansprechen trotz klinisch üblicher Dosis
- Rezidiv unter Erhaltungsdosis
- Rückfallprävention in der Langzeittherapie
- Verdacht auf Noncompliance
- Pharmakovigilanzprogramme
- bekannte pharmakogenetische Besonderheiten
- Kinder und Jugendliche
- Alterspatienten > 65 Jahre
- Komorbidität
- forensische Indikationen

TDM von Psychopharmaka im Blut von schwangeren oder stillenden Frauen kann helfen, die Arzneistoffexposition des Fötus oder des Neugeborenen zu begrenzen [American Academy of Pediatrics 2000, Burt VK et al. 2001, Llewellyn A et al. 1998].

1.6 Praktische Durchführung von TDM in der Psychiatrie

1.6.1 Blutentnahme

Nach dem erstmaligen Verabreichen eines Medikamentes erreicht die Plasmakonzentration des Arzneistoffes in der Regel noch nicht den therapeutischen Bereich. Vielmehr steigt sie nach jeder neuen Einnahme des Medikaments noch weiter an, bis nach dem Ablauf von ca. 5 Halbwertszeiten ein Konzentrationsplateau („Steady State“) erreicht ist. Um zu beurteilen, ob ein Patient mit einer bestimmten Tagesdosis dauerhaft gut eingestellt ist, muss demnach abgewartet werden, bis die Plasmakonzentration ein Steady State-Gleichgewicht erreicht hat. Je nach Halbwertszeiten der Substanz kann dieser Zeitraum stark schwanken, z.B. beträgt er für Sertralin mit einer mittleren Halbwertszeit von 26 Stunden etwa 5-6 Tage, für Fluoxetin, dessen Halbwertszeit 4-6 Tage beträgt, 3-4 Wochen. Bei den meisten Psychopharmaka gilt in der Regel, dass nach etwa einer Woche ein Steady State-Blutspiegel erreicht wird.

Die Tageszeit der Blutabnahme sollte so gewählt werden, dass sie möglichst nicht innerhalb der Resorptionszeit nach einer vorhergehenden Medikamenteneinnahme liegt. Üblicherweise wird empfohlen, das Blut immer morgens vor der ersten Tabletteneinnahme abzunehmen, so dass ca. 12 Stunden (bei zwei- oder dreimal täglicher Einnahme) oder 24 Stunden (bei einmal täglicher morgendlicher Einnahme) seit der letzten Dosis verstrichen sind. Auf diese Weise wird die niedrigste Konzentration während des Steady State bestimmt, die nicht so starken interindividuellen Schwankungen unterworfen ist wie die maximale Steady State-Konzentration. Auch beziehen sich alle Referenzwerte für therapeutische Bereiche auf diese sogenannten „Talkonzentrationen“.

1.6.2 Anforderungsschein

Zu jeder Blutprobe gehört ein ausgefüllter Anforderungsschein. Er sollte die folgenden Angaben enthalten: Name oder Code, Geburtsdatum, Diagnose, Grund der Anforderung, Dosierung und Behandlungsbeginn mit dem Medikament, dessen Konzentration gemessen werden soll, und dessen letzte Einnahme, sowie alle Begleitmedikamente. Wenn möglich, sollten der Schweregrad der Erkrankung und der Therapieeffekt bezogen auf die vergangene Woche mit Hilfe der Clinical Global

Impression (CGI)-Skala [Guy W 1976] angegeben werden. Nebenwirkungen können mit der UKU-Skala (Utvalg for Kliniske Undersogelser) [Lingjaerde O et al. 1987] erfasst werden.

1.6.3 Laboruntersuchungen

Eine wesentliche Voraussetzung für den Einsatz von TDM ist die Verfügbarkeit eines validen Verfahrens für die Messung der Blutspiegel. Die Verfahren müssen ausreichend sensitiv und selektiv sein und die Messergebnisse sollten innerhalb von zwei Tagen vorliegen. Für TDM haben sich Konzentrationsmessungen der wirksamen Arzneistoffe in Blutplasma/-serum bewährt. Von Analysen der Psychopharmaka in anderen Materialien wie Vollblut, Urin, Liquor, Tränenflüssigkeit oder Haaren sind keine validen Daten verfügbar, die sich mit therapeutischen Konzentrationen befassen.

Es gibt immunologische Tests für trizyklische Antidepressiva [Hackett LP et al. 1998], die auf Antigen-Antikörper-Reaktionen beruhen. Für Antipsychotika stehen Radiorezeptorassays zur Verfügung, bei denen die Verdrängung des Radioliganden durch Antipsychotika an präparativ dargestellten Dopaminrezeptoren gemessen wird [Rao ML et al. 1986]. Diese Methoden sind attraktiv, da sie in der Regel keine Trennung des Arzneistoffes von der Matrix erfordern. Sie unterscheiden allerdings oft nicht zwischen dem aktiven Arzneistoff und ähnlichen Molekülen, wie Metaboliten oder Komedikation. Diese Kreuzreaktivität ist daher ein Problem für die Anwendung von Immunoassays für das TDM von Psychopharmaka [Banger M et al. 1997, Rao ML et al. 1994].

Chromatographische Techniken wie Gaschromatographie (GC) und Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) haben sich im Bereich des TDM durchgesetzt und sind für die meisten Psychopharmaka ausreichend selektiv und sensitiv. Die Qualität der Messungen wird nach Richtlinien der Bundesärztekammer (RiliBÄK) und durch interne und externe Kontrollen (Ringversuche) sichergestellt.

Ein Nachteil ist die Notwendigkeit der Probenvorbereitung vor der chromatographischen Trennung und dadurch ein begrenzter Probendurchsatz der klassischen chromatographischen Verfahren. Die Serum- oder Plasmaspiegel werden daher per Hochleistungsflüssigkeitschromatographie mit Säulenschaltung analysiert wobei die Probe direkt in das HPLC-System injiziert wird. Dieses Verfahren mit guter Trennleistung ist für viele Psychopharmaka seit Jahren etabliert

[Matsumoto K et al. 1989, Sachse J et al. 2003, Sachse J et al. 2005, Sachse J et al. 2006, Yasui-Furukori N et al. 2004] und spart eine aufwendige Probenvorbereitung. Proteine und sonstige störende Bestandteile der biologischen Matrix werden somit abgetrennt, die Arzneistoffe verbleiben auf der Vorsäule und werden anschließend durch Umschalten des 6-Wege-Ventils auf die analytische Säule gespült. Hier erfolgt dann die eigentliche qualitative und quantitative Bestimmung der Arzneistoffe. Die Detektion erfolgt bei der HPLC meist spektrophotometrisch mit Ultraviolett- (UV) oder Fluoreszenzdetektoren.

Die Abbildungen 1.11 und 1.12 zeigen eine schematische Darstellung einer HPLC mit Säulenschaltung bei der Probenaufgabe und bei der Probenelution. Nachdem die Probe zentrifugiert wurde, erfolgt die Injektion in das System bei Start der Messung zum Zeitpunkt null. Aus der Pumpe B spült der Anreicherungs-eluent die Probe auf die Anreicherungssäule. Die zu bestimmenden Substanzen werden nun reteniert und von der Matrix gereinigt.

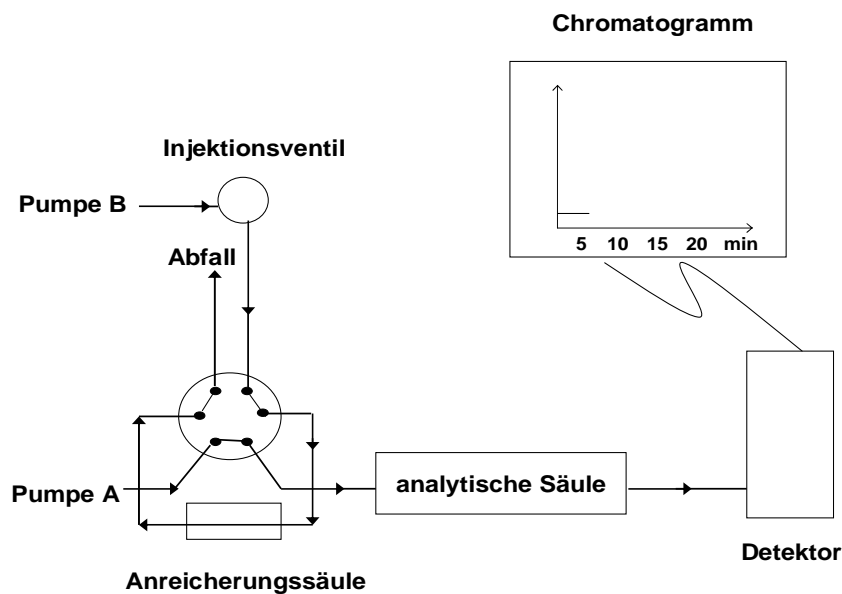


Abbildung 1.11: Probenaufgabe bei der HPLC mit Säulenschaltung

Nach einigen wenigen Minuten verändert das Schaltventil seine Position. Die jeweiligen Schaltzeiten sind abhängig von der Methode und können daher variieren. Der analytische Eluent aus Pumpe A durchströmt nun die Anreicherungssäule und transportiert die gesuchten Substanzen „back flush“ auf die analytische Säule auf der die eigentliche chromatographische Trennung erfolgt.

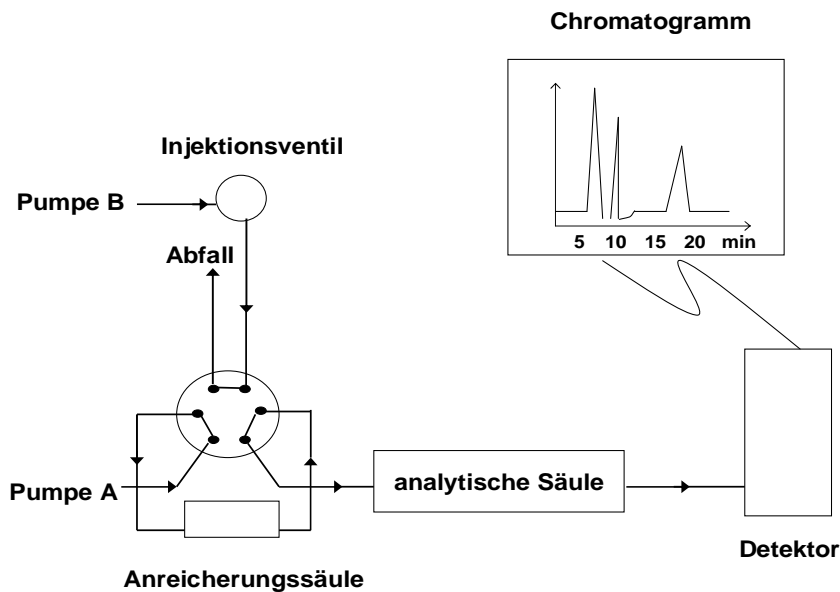


Abbildung 1.12: Probenelution bei der HPLC mit Säulenschaltung

Die höchste Sensitivität, Spezifität und Schnelligkeit wird durch Kopplung chromatographischer Methoden mit einem Massenspektrometer (MS oder MS-MS) erreicht [Kirchherr H et al. 2006, Kollroser M et al. 2002, Saint-Marcoux F et al. 2003, Shinozuka T 2006]. Die Massenspektrometrie ermöglicht die Messung vieler Wirkstoffe mit identischer Probenvorbereitung und gleichen chromatographischen Bedingungen innerhalb kurzer Zeit. Diese Methoden sind teuer und technisch wesentlich aufwendiger als die im Vergleich dazu einfache HPLC oder GC.

1.6.4 Interpretation der Befunde

Die Laborergebnisse müssen im Kontext mit den Angaben auf dem Anforderungsschein interpretiert werden. Die Interpretation kann im Labor oder in der Klinik erfolgen und erfordert nicht nur Kenntnisse über die Pharmakokinetik der betreffenden Arzneisubstanz, sondern auch die Einbeziehung klinischer Befunde, die für das jeweilige Pharmakon von Bedeutung sind. Nur so kann die Plasmakonzentration in ihrer Bedeutung für den einzelnen Patienten angemessen bewertet und adäquate Konsequenzen gezogen werden. Grundsätzlich sind Plasmakonzentrationen, isoliert betrachtet, nicht mit der Wirksamkeit und noch weniger mit der Nützlichkeit einer Therapie gleichzusetzen. Ebenso wie bei anderen

Laborwerten ist es bedeutsam, die Plasmakonzentrationen in den größeren Zusammenhang der klinischen Beurteilung des ganzen Krankheitsfalles zu integrieren. Immer gibt es Patienten, die bereits bei Plasmakonzentrationen unterhalb des therapeutischen Bereichs eine klinische Besserung zeigen, und andererseits Patienten, die höhere Konzentrationen benötigen, um einen befriedigenden Therapieerfolg zu erzielen. Gerade diejenigen Patienten, die Plasmakonzentrationen oberhalb des therapeutischen Bereiches für einen Therapieerfolg benötigen, erfordern eine sorgfältige Beobachtung im Hinblick auf toxische Arzneiwirkungen.

1.7 Medizinischer und Ökonomischer Nutzen von TDM

Entscheidend für die Kosten-Nutzen-Relation des Therapeutischen Drug Monitoring ist neben der richtigen Indikationsstellung die korrekte Interpretation der gemessenen Plasmakonzentrationen und die daraus gezogenen Konsequenzen für die Arzneimitteldosierung.

Der erste Bericht über einen ökonomischen Benefit von TDM wurde 1985 publiziert [Simmons SA et al. 1985]. Bei Patienten die mit Amitriptylin bzw. mit Nortriptylin behandelt werden sollten, wurde durch pharmakokinetische Voruntersuchungen eine Enddosis errechnet. Es zeigte sich, dass Patienten die auf diese Weise eindosiert wurden, im Mittel sechs Tage weniger lang im Krankenhaus waren als die Kontrollgruppe, welche ohne Voruntersuchung antidepressiv behandelt worden waren. Der medizinische Nutzen von TDM wurde ebenfalls in einer prospektiven Untersuchung an Patienten nachgewiesen, die mit trizyklischen Antidepressiva behandelt wurden [Müller MJ et al. 2003]. In einer weiteren Untersuchung wurde festgestellt, dass TDM das Intoxikationsrisiko bei antidepressiv behandelten Patienten senkt und somit anfallende Kosten reduziert [Burke MJ et al. 1999, Preskorn SH et al. 1991]. Eine schwedische Gruppe [Lundmark J et al. 2000] zeigte einen Netto-Einspareffekt durch TDM bei älteren Patienten, die mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) behandelt wurden und bei denen TDM zu einer Dosisreduktion und somit zu niedrigeren Arzneimittelkosten führte. Besonders indirekten Kosten, d.h. Kosten, die mit abnehmender Produktivität und Leistungsabfall durch Arbeitsausfall und Krankmeldungen aufgrund einer

psychiatrischen Erkrankung anfallen, können durch gezielte Anwendung von TDM stark reduziert werden, ebenso ist ein erhebliches Einsparpotential bei der Rückfallprophylaxe zu erwarten.

Weitere Ergebnisse aus prospektiven Untersuchungen im Rahmen des BMBF-geförderten „Kompetenznetzes Depression/Suizidalität“ zeigten, dass mit Hilfe des TDM Medikamentenumstellungen und Therapieabbrüche um etwa zur Hälfte seltener waren als ohne Anwendung von TDM. Auch verkürzte sich der stationäre Aufenthalt bei Patienten mit optimal eingestelltem Zielspiegel im Mittel um 3 bis 7 Tage im Vergleich zu Patienten, deren Medikamentspiegel unterhalb des Zielbereichs lag [Baumann P et al. 2004].

Kosteneffektivitätsstudien für TDM müssen unbedingt auch die Compliance der behandelnden Ärzte beachten. Ein häufiges Problem ist vor allem die nicht durchgeführte Dosisanpassung. Eine unter naturalistischen Bedingungen durchgeführte Studie konnte keine signifikante Auswirkung von TDM bei einer Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva finden, weil die Dosisanpassung zu oft ohne Berücksichtigung der Laborergebnisse stattfand [Meyer UA et al. 1996]. Zu den weiteren Fehlern zählen unpassende Indikationen für TDM, Fehlen von Steady State-Bedingungen sowie falsche und/oder fehlende Angaben auf dem Anforderungsformular [Mann K et al. 2006a].

1.8 Schwachstellen bei der Anwendung von Therapeutischem Drug Monitoring

Die Messung von Konzentrationen im Plasma depressiver Patienten sobald Steady State-Konzentrationen erreicht sind, erlaubt eine individualisierte Pharmakotherapie. TDM hat bereits mehrfach gezeigt, dass dabei der Behandlungsverlauf der Patienten positiv beeinflusst wird [Baumann P et al. 2004]. Wie bereits erwähnt, gibt es leider oftmals Probleme bei der Anwendung von Therapeutischem Drug Monitoring im klinischen Alltag der Psychiatrie und die Umsetzung ist verbesserungswürdig. Festzustellende Schwächen sind in allen beteiligten Bereichen zu finden, sowohl im Labor als auch auf Seite der Ärzteschaft und ebenso bei den Patienten.

Bezüglich der Messmethoden zur quantitativen Bestimmung der angeforderten Substanzen besteht häufig das Problem, dass aufgrund der oft komedizierten Patienten keine ausreichend sensitive Trennung der Analyte unter identischen

Parametern erfolgen kann. Für viele Substanzen existieren deshalb nur Methoden zum Nachweis von einzelnen Arzneistoffen. Der dadurch erhöhte Zeit- und Geräteaufwand könnte durch die Entwicklung und Etablierung von Methoden, die unter identischen analytischen Bedingungen mehrere Substanzen quantifizieren können, reduziert werden. Daneben müssen bei neu zugelassenen Präparaten erst neue Methoden entwickelt und validiert werden, bevor sie in die Laborroutine übernommen werden können. Ein weiteres Problem besteht darin, dass für derartig neue Wirkstoffe noch kein therapeutischer Bereich definiert ist, in dem ein klinisches Ansprechen der Patienten mit großer Wahrscheinlichkeit zu erwarten ist. Erst nach Verfügbarkeit eines validen Messverfahrens kann eine Assoziation zwischen Laborresultat und klinischem Bild der Patienten gestellt werden.

Eine große Schwachstelle in der Anwendung von Therapeutischem Drug Monitoring auf Seiten der Klinik besteht darin, dass die Blutentnahmen zur Plasmaspiegelbestimmung nur zu einem geringen Prozentsatz in einem optimalen Zeitintervall erfolgen. Ferner fehlt oft eine geeignete Indikation und die TDM-Anforderungsscheine mit den notwendigen klinischen Angaben sind nur sehr lückenhaft ausgefüllt. Eine erhebliche Diskrepanz zeigt sich ebenfalls zwischen den ausgesprochenen Laborempfehlungen und der durchgeführten Behandlung [Mann K et al. 2006a, Mann K et al. 2006b, Vuille F et al. 1991, Zernig G et al. 2004].

Um den potentiellen Nutzen von TDM voll auszuschöpfen, muss die Anwendung von TDM im klinischen Alltag unbedingt optimiert werden, Verbesserungsansätze sind an mehreren Stellen ausführbar. Die Möglichkeiten des Therapeutischen Drug Monitorings zur Optimierung der Pharmakotherapie kann jedoch nur zum Tragen kommen, wenn die Methoden in geeigneter Weise in den klinischen Behandlungsprozess integriert sind [Hiemke C 2004a, Tonkin AL et al. 1994].

Ein in den letzten Jahren immer bedeutsameres Thema für die Krankenhäuser in Deutschland ist die Etablierung von qualitätssichernden Maßnahmen. Vor allem die zunehmende Komplexität psychiatrischer Behandlungsprozesse sowie einschneidende Veränderungen der ökonomischen Rahmenbedingungen mit immer knapper werdenden finanziellen und personellen Ressourcen zwingen zu einem systematischen Monitoring der Behandlungsverläufe und zu einer Optimierung der therapeutischen Maßnahmen [Mann K et al. 2005].

Die Richtlinien der Bundesärztekammer (RiliBÄK) zur Qualitätssicherung bei Laboruntersuchungen beschreiben grundlegende Anforderungen an die Qualität der

Messergebnisse aller labormedizinischer Untersuchungen. Die neu überarbeitete Version der RiliBÄK 2008, die nach einer Übergangsfrist von 2 Jahren im Jahr 2010 für jeden Erbringer labormedizinischer Leistungen verbindlich ist, fordert eine noch aufwendigere Dokumentation für jeden Analyten und jede erfolgte Messung. Zudem muss ein Qualitätsmanagement-Handbuch erstellt und gepflegt werden. Die Umsetzung einer solchen standardisierten Verlaufsdocumentation im Rahmen des Therapeutischen Drug Monitoring lässt sich händisch nur sehr schwer durchführen, von der Probenannahme bis zur Ergebnismitteilung der Laborresultate sind viele Schritte zu bewerkstelligen. Die einzelnen Prozesse müssen gut dokumentiert werden und jederzeit abrufbar sein. Eine mögliche Methode zur Verbesserung dieser Abläufe besteht in der Implementierung einer Labor-EDV, die die ständig wachsenden und komplexen Anforderungen des medizinischen Labors erfüllt.

1.9 Zielsetzung der Arbeit

Mit Hilfe von Therapeutischem Drug Monitoring ist eine individuelle Steuerung der antidepressiven Pharmakotherapie möglich. Trotz nachgewiesener therapieverbessernder Effekte von TDM ist der Einsatz selbst bei eindeutiger Indikation zurückhaltend. Es gibt eine Reihe von möglichen Ansatzpunkten, die Defizite der Umsetzung in den klinischen Alltag zu optimieren. Eine Verbesserung der Anwendung von TDM bei Antidepressiva sollte durch folgende Parameter erzielt werden:

Entwicklung einer HPLC-Methode zur quantitativen Bestimmung von Duloxetin und Anwendung in der Klinik zur Definition eines therapeutischen Bereiches

Für das im Jahr 2004 zugelassene Antidepressivum Cymbalta[®] (Duloxetin) gab es im Neurochemischen Labor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie keine verfügbare HPLC-Methode für die Anwendung von TDM in der klinischen Routine. Ziel der Arbeit war es daher, eine flüssigkeitschromatographische Methode mit Säulenschaltung zu entwickeln, mit der eine quantitative Bestimmung von Duloxetin in Patientenserum möglich war. Durch Konzentrationsmessungen sollte untersucht werden, ob in depressiven Patienten ein möglicher Zusammenhang zwischen täglich verabreichter Dosis und Serumspiegel vorhanden ist. Des Weiteren sollte ein für die klinische Anwendung hilfreicher therapeutischer Bereich identifiziert werden, indem

ein gutes Therapieansprechen des Patienten mit großer Wahrscheinlichkeit vorhersehbar ist.

Ein weiterer Bestandteil dieser Auswertung beschäftigte sich mit dem Interaktionspotential von Duloxetin im Vergleich mit anderen Antidepressiva.

Entwicklung einer HPLC-Methode zum Nachweis möglichst vieler Antidepressiva

Bei der Vielzahl der sich im Einsatz befindlichen Antidepressiva ist es für die meisten Labore eine unlösbare Aufgabe, für jeden Arzneistoff ein separates Messverfahren zum quantitativen Nachweis zu entwickeln.

Um den personellen und instrumentellen Aufwand so gering wie möglich zu halten, war es Ziel dieser Arbeit, eine Methode zu entwickeln, mit der sich möglichst viele Antidepressiva in Blutserum nachweisen und quantifizieren lassen. Der häufige Einsatz von Polypharmazie ist ein weiterer Grund für die Entwicklung solcher Methoden. Auch hier diente als Verfahren die Flüssigkeitschromatographie mit Säulenschaltung, da hier eine Probenvorbereitung vor der chromatographischen Trennung zur Entfernung von störenden Matrixbestandteilen weitgehend automatisiert abläuft.

Verbesserung von TDM durch Labor-EDV

Neben der Entwicklung neuer komfortabler Labormethoden zum Nachweis antidepressiver Substanzen im Serum von Patienten, bietet die Einführung einer Labor-EDV eine weitere Möglichkeit, die Anwendung von TDM in der Psychiatrie zu verbessern. Zur Automatisierung, Optimierung und Dokumentation der Laborprozesse wurde im Jahr 2006 die Labor-EDV SwissLab[®] eingeführt, mit der eine elektronische Laborbefundabfrage von Station aus möglich ist und mithilfe derer eine Unterstützung im Qualitätsmanagement des Laborbereichs stattfinden soll.

Die Anwendung von Therapeutischem Drug Monitoring bei der Behandlung von depressiven Patienten sollte vor und nach Etablierung dieser Labor-EDV verglichen werden, um den erwarteten positiven Einfluss solch einer standardisierten Verlaufsdokumentation auf den Behandlungsprozess der Patienten zu überprüfen.

2 Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Geräte und Verbrauchsmaterialien

Für die eigenen Untersuchungen kamen die folgenden Geräte zum Einsatz.

Das verwendete HPLC-System der Firma Agilent Technologies bestand aus einer binären Pumpe, einem automatischen Probengeber, einem temperierten Säulenofen mit integriertem Sechs-Wege-Ventil und einem variablen Wellenlängendetektor. Die Chromatogramme wurden aufgenommen und integriert mit Hilfe der HP ChemStation Software.

Analytische Pumpe	Agilent 1100 Serie Agilent Technologies, Schweiz
Spülpumpe	Agilent 1100 Serie Agilent Technologies, Schweiz
Probengeber	Agilent 1100 Series Autosampler Model-Nr.: G 1313 A Agilent Technologies, Schweiz
Schaltung	Thermostatisierter Säulenofen Agilent 1100 Serie Agilent Technologies, Schweiz
Detektoren	variabler Wellenlängendetektor Agilent 1100, Model-Nr.: G 1314 A Fluoreszenz Detektor Agilent 1100 Model-Nr.: G 1321 A
Datenaufnahme	HP ChemStation Software, Version B.03.01 Agilent Technologies, Schweiz

weitere Laborgeräte

Analysenwaage	Modell MC1 Sartorius AG, Göttingen
Magnetrührer	IKA® Laborgeräte, Staufen

Tischzentrifuge	Biofuge pico Heraeus GmbH, Hanau
Standzentrifuge	Rotina 48R Hettich GmbH & Co.KG, Tuttlingen
pH-Meter	Modell CG 837 Schott, Hofheim/Taunus
Ultraschallbad	Sonorex RK 510S Bandelin electronic GmbH & Co.KG, Berlin
Reinstwassersysteme zur Herstellung von Aqua purificata	Millipore Direkt QUV Ultrapure Water System Millipore GmbH, Bad Schwalbach Membra Pure Astacus membraPure GmbH, Bodenheim

Verbrauchsmaterialien

Pipetten	Eppendorf AG, Hamburg
Pipettenspitzen	Eppendorf AG, Hamburg
Pasteur-Pipetten	Hirschmann Laborgeräte GmbH & Co.KG, Düren
Rollrandflaschen 500 µl	Chromacol LTD, Welwyn Garden City Großbritannien

2.1.2 Chemikalien und Referenzsubstanzen

Für die im Folgenden beschriebenen Methoden wurden Chemikalien und Referenzsubstanzen (Tabelle 2.1) benötigt, die entweder als Reinsubstanzen zu Forschungszwecken von den Herstellern/Lieferanten zur Verfügung gestellt oder käuflich erworben wurden:

Chemikalien

Acetonitril	LGC-Promochem, Wesel
K ₂ HPO ₄ -Trihydratpuffer	Merck, Darmstadt
Na ₂ HPO ₄ wasserfrei	Merck, Darmstadt
Orthophosphorsäure 85 %	Merck, Darmstadt
Wasser, demineralisiert	membraPure GmbH, Bodenheim Millipore GmbH, Schwalbach

Referenzsubstanzen**Tabelle 2.1:** Verwendete Referenzsubstanzen und deren Hersteller bzw. Lieferanten

Substanz	Hersteller/Lieferant
Amisulprid	Sigma (Taufkirchen, Deutschland)
Amitriptylin	Novartis (Basel, Schweiz)
Aripiprazol	Bristol-Myers Squibb (München, Deutschland)
Benperidol	Troponwerke (Köln, Deutschland)
Carbamazepin	Sigma (Taufkirchen, Deutschland)
Citalopram	Promonta (Hamburg, Deutschland)
Clomipramin	Novartis (Basel, Schweiz)
Clozapin	Sigma (Taufkirchen, Deutschland)
Dehydroaripiprazol	Bristol-Myers Squibb (München, Deutschland)
Desipramin	Novartis (Basel, Schweiz)
Diazepam	Hofmann-La Roche (Grenzach-Whylen, Deutschland)
Domperidon	Sigma (Taufkirchen, Deutschland)
Donepezil	Esai (Frankfurt a.M., Deutschland)
Doxepin	Boehringer (Mannheim, Deutschland)
Duloxetin	Lilly (Bad Homburg, Deutschland)
Fluoxetin	Lilly (Bad Homburg, Deutschland)
Flunitrazepam	neuraxpharm Arzneimittel (Langenfeld, Deutschland)
Flupentixol	Sigma (Taufkirchen, Deutschland)
Fluvoxamin	Solvay Duphar (Hannover, Deutschland)
Haloperidol	Janssen (Beerse, Belgien)
Imipramin	Novartis (Basel, Schweiz)
Lorazepam	Hofmann-La Roche (Grenzach-Whylen, Deutschland)
Maprotilin	Novartis (Basel, Schweiz)
Melperon	Abbott (Wiesbaden, Deutschland)
Midazolam	Hofmann-La Roche (Grenzach-Whylen, Deutschland)
Mirtazapin	Organon (Oberschleißheim, Deutschland)

Moclobemid	Hofmann-La Roche (Grenzach-Whylen, Deutschland)
N-Desmethylcitalopram	Promonta (Hamburg, Deutschland)
N-Desmethylclomipramin	Novartis (Basel, Schweiz)
N-Desmethylclozapin	Sigma (Taufkirchen, Deutschland)
N-Desmethyldoxepin	Boehringer (Mannheim, Deutschland)
N-Desmethylfluoxetin	Lilly (Bad Homburg, Deutschland)
N-Desmethylmaprotilin	Novartis (Basel, Schweiz)
N-Desmethylmirtazapin	Organon (Oberschleißheim, Deutschland)
N-Desmethylperazin	Lundbeck (Hamburg, Deutschland)
N-Desmethylsertralin	Pfizer (Karlsruhe, Deutschland)
N-Desmethyltrimipramin	Rhone-Poulenc (Köln, Deutschland)
N-Desmethylvenlafaxin	Lederle Laboratories (Pearl River, USA)
Naltrexon	Sigma (Taufkirchen, Deutschland)
Nefazodon	Bristol-Myers Squibb (München, Deutschland)
Nitrazepam	Hofmann-La Roche (Grenzach-Whylen, Deutschland)
Nordiazepam	Hofmann-La Roche (Grenzach-Whylen, Deutschland)
Nortriptylin	Novartis (Basel, Schweiz)
O-Desmethylvenlafaxin	Lederle Laboratories (Pearl River, USA)
Olanzapin	Lilly (Bad Homburg, Deutschland)
Opipramol	Ciba-Geigy (Wehr, Deutschland)
Oxazepam	Hofmann-La Roche (Grenzach-Whylen, Deutschland)
Paroxetin	Smith Kline Beecham (München, Deutschland)
Perazin	Lundbeck (Hamburg, Deutschland)
Pipamperon	Sigma (Taufkirchen, Deutschland)
Quetiapin	Astra Zeneca (Cheshire, England)
Reboxetin	Pharmacia Upjohn (Kalamazoo, USA)
Risperidon	Janssen (Beerse, Belgien)
9-OH-Risperidon	MP Biomedicals (Ohio, USA)
Sertindol	Lundbeck (Hamburg, Deutschland)
Sertalin	Pfizer (Karlsruhe, Deutschland)
Sulpirid	RBI (Natick, USA)
Temazepam	Sigma (Taufkirchen, Deutschland)
Theobromin	Sigma (Taufkirchen, Deutschland)
Tianeptin	Sigma (Taufkirchen, Deutschland)
Trimipramin	Rhone-Poulenc (Köln, Deutschland)
Venlafaxin	Lederle Laboratories (Pearl River, USA)
Zolpidem	Sanofi Aventis(Frankfurt a.M., Deutschland)
Ziprasidon	Pfizer (Karlsruhe, Deutschland)

2.1.3 Chromatographische Säulen

Die Trennsäulen der HPLC bestehen üblicherweise aus Stahl, seltener aus Glas oder stahlummanteltem Glas, an deren Enden sich Metallfritten befinden. Bei der Analyse von verunreinigten Proben, sollten kurze Vorsäulen vor die Trennsäule geschaltet werden. Häufig werden Kartuschensysteme verwendet, bei denen die Trennsäulen durch aufsteckbare Anschlussstücke befestigt werden und somit leicht anzuschließen und zu wechseln sind. Der Auswahl der Chromatographiesäulen für die jeweilige Methode kommt eine wichtige Bedeutung in der HPLC mittels Säulenschaltung zu. Durch die Automatisierung von Extraktion und Separation müssen gegebenenfalls zwei verschiedene Säulenmaterialien aufeinander abgestimmt werden. Die Trennleistung der Säulen hängt stark von der Partikelgröße und der Partikelgrößenverteilung der stationären Phase ab. Kleinere und gleichmäßig geformte Teilchen führen zu einer hohen Trennleistung. Aus der kleineren Partikelgröße resultiert eine hohe Packungsdichte in der Trennsäule, die dem Elutionsmittel Widerstand entgegensetzt. Um trotz der hohen Packungsdichte eine ausreichende Strömungsgeschwindigkeit des Elutionsmittels zu gewährleisten, wird dieses mithilfe von Pumpen durch die Säule gepumpt. Der für den Fluss der mobilen Phase notwendige Druck hängt von Packungsdichte und Länge der Trennsäule ab. Die verwendeten Extraktionssäulen müssen aufgrund der Beladung mit Matrix eine größere Partikelgröße aufweisen als die Trennsäulen, um Verstopfung mit Matrixbestandteilen zu vermeiden. Generell findet daher Material mit Partikelgröße zwischen 3 und 5 μm ausreichende Selektivitätsunterschiede. Durch die Wahl verschiedener Säulenlängen kann der Zeitbedarf für die jeweilige Analytik variiert werden. Bei Abnahme der Länge der Säule, nimmt die Zahl der theoretischen Böden ab, ebenso die Trennleistung.

Analytische Säulen

LiChrospher 100 CN
5 μm , 250 x 4.6 mm I.D.
MZ-Analysentechnik, Mainz

LiChrospher 60 RP-Select B
5 μm , 125 x 4.0 mm I.D.
MZ-Analysentechnik, Mainz

Vorsäule

Perfect Bond CN
20 μm , 10 x 4.0 mm I.D.
MZ-Analysentechnik, Mainz

2.1.4 Fließmittel

In der HPLC werden an die Elutionsmittel hohe Anforderungen gestellt, da sie im verwendeten Detektor kein Störsignal verursachen dürfen. Störungen können außer durch Verunreinigungen auch durch gelöste Gase wie Luft und Sauerstoff im Elutionsmittel auftreten, die in der Pumpe oder bei der Druckentlastung des Elutionsmittels im Detektor Gasblasen bilden können. Abhilfe schafft eine Entgasung des Elutionsmittels, die z.B. mithilfe von Ultraschall unter Vakuum erreicht werden kann. Ausschlaggebend für die Elutionsstärke ist die Polarität des Lösungsmittels, die in der eluotropen Reihe nach steigender Polarität bzw. abnehmender Lipophilie geordnet wird. Bei der Normalphasenchromatographie steigt die Elutionsstärke mit zunehmender Polarität, bei der Chromatographie an Umkehrphasen (Reversed-Phase-Chromatographie) nimmt die Elutionsstärke mit steigender Polarität ab (Tabelle 2.2)

Tabelle 2.2: Beziehung zwischen Elutionsmittelstärke und Retention in der Normalphasen und Umkehr- (Reversed Phase) Chromatographie

Phase	Sorbens	Retention		Elutionsstärke	
		polare / unpolare Substanzen		polare / unpolare Lsg.mittel	
Normal	hydrophil	stark	schwach	hoch	gering
Umkehr	lipophil	schwach	stark	gering	hoch

Bei der Methode zur Bestimmung von Duloxetin bestand der analytische Eluent aus 50% (v/v) Acetonitril und 50% (v/v) Phosphatpuffer. Zur Herstellung des verwendeten Phosphatpuffers wurden 3,65 g Dikaliumhydrogenphosphat-Trihydrat in 2000ml Wasser gelöst und mit Phosphorsäure (85%) auf einen pH-Wert von 6,4 eingestellt und anschließend im Ultraschallbad entgast.

Als analytischer Eluent für die Multimethode für Antidepressiva diente ein 0,04 molarer Dinatriumhydrogenphosphatpuffer. Hierfür wurden 5,7 g Dinatriumhydrogenphosphat in 1000 ml Wasser gelöst und mit Phosphorsäure (85%) auf einen pH-Wert von 3,35 eingestellt. Anschließend wurden 640 ml Puffer mit 310 ml Acetonitril gemischt und im Ultraschallbad entgast.

Bei beiden Methoden diente als Anreicherungs-eluent eine Mischung aus demineralisiertem Wasser und Acetonitril (92:8 v/v).

2.1.5 Herstellung von Stammlösungen, Arbeitsstandards, Kontrollen und Internen Standards

Zur Herstellung der Stammlösungen mit einer Konzentration von 1 mg/ml wurden 10 mg der jeweiligen Referenzsubstanz in 10 ml Methanol aufgelöst und bei -20°C aufbewahrt. Bei Bedarf wurden die methanolischen Stammlösungen mit medikamentenfreiem Plasma zu entsprechenden Kontrollproben mit bekannter Wirkstoffkonzentration angesetzt. Die jeweiligen Konzentrationen wurden anhand der therapeutisch zu erwartenden Blutspiegel festgelegt.

Durch externe Qualitätskontrollproben unbekannter Konzentration (Cardiff Bioanalytical Services, Cardiff, Wales), die in regelmäßigen Abständen routinemäßig vermessen werden oder auch durch die Teilnahme an Ringversuchen, wird die Qualität der analytischen Bestimmungen überprüft und sichergestellt.

Für den in der Methode zum Nachweis von Duloxetin verwendeten Standard Venlafaxin zur internen Kalibrierung wurde ebenfalls eine methanolische Stammlösung mit einer Konzentration von 1 mg/ml hergestellt und mit Plasma auf die gewünschte Konzentration von 50 µg/ml verdünnt. Der Quotient aus der Peakhöhe der gesuchten Substanz zu der Peakhöhe des internen Standards ist die relative Peakhöhe des Analyten und dient somit als Grundlage für die Berechnung der gefundenen Konzentration der Probe.

2.1.6 Probenaufbereitung von Plasma zur HPLC-Analyse

Die von der Blutbank von gesunden Probanden gewonnenen Plasmaproben wurden im Labor bei 4000 x g für 10 min zentrifugiert und das überstehende Serum entweder sofort verwendet oder im Gefrierschrank bei -20°C bis zur Analyse aufbewahrt. Unmittelbar vor der HPLC-Analyse wurden die Serumproben bei 10 000 x g nochmals für 5 Minuten zentrifugiert, um eventuelle Verunreinigungen sowie Lipide weitgehend vom Serum zu entfernen.

2.2 Methoden

2.2.1 Hochleistungsflüssigkeitschromatographie mit Säulenschalttechnik

Für die Entwicklung, Optimierung und Durchführung von chromatographischen Methoden zum quantitativen Nachweis diverser Arzneistoffe, wurde eine Anlage der Firma Agilent, Serie 1100 verwendet. Diese besteht aus einem automatischen Probengeber mit Probenteller für 100 Rollrandflaschen, einem thermostatisierten Säulenraum mit elektrischem 6-Wege-Schaltventil, das an den Probengeber und an zwei Pumpen angeschlossen ist. Pumpe B transportiert die Probe mit einem Spüleluenten auf die Extraktionssäule, deren Phase so gewählt wird, dass die zu untersuchenden Substanzen durch hohe Affinität auf dieser verbleiben und von der Matrix getrennt werden. Auf diese Art und Weise findet eine Aufreinigung des Plasmas statt, störende Plasmabestandteile wie Proteine und Lipide werden durch die relativ hohe Polarität des Spüleluenten nicht retiniert, somit von den Analyten getrennt und zum Abfall geleitet. Je nach zu detektierender Substanz schaltet das 6-Wege-Ventil nach einigen Minuten um und die auf der Extraktionssäule befindlichen Substanzen werden per Back-Flush-Verfahren mithilfe eines weniger polaren analytischen Eluenten von Pumpe A auf die analytische Trennsäule gepumpt. Hier findet anhand der chemisch-physikalischen Eigenschaften die Trennung der Substanzen statt. Die Schaltzeiten des Ventils werden gemäß der Abtrennung der Matrix vom Analytengemisch bzw. der vollständigen Anreicherung der Analyten auf der Extraktionssäule gewählt. Ein variabler Wellenlängendetektor mit UV- bzw. Xenon-Lampe, der je nach Analyt auf die optimale Wellenlänge eingestellt ist, detektiert die aufgetrennten Probenbestandteile (Abbildung 2.1). Die Auswertung der Chromatogramme erfolgte mit der HP ChemStation (Version B.03.01).

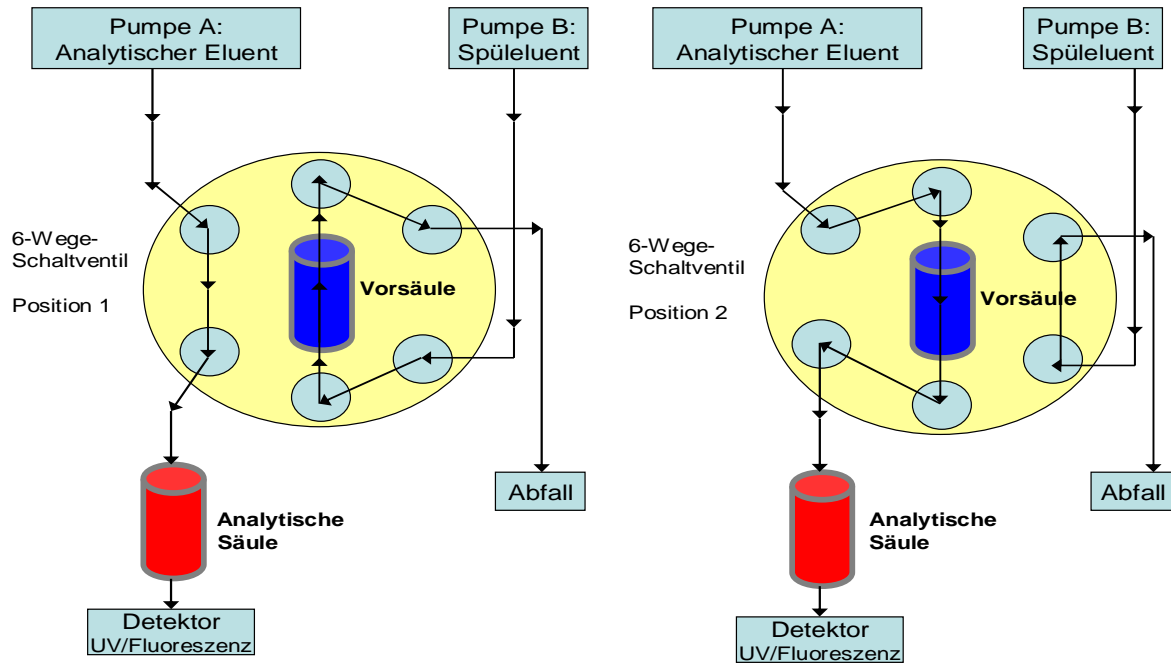


Abbildung 2.1: Schematische Darstellung des Aufbaus einer HPLC-Anlage mit automatisierter Säulenschaltung

2.2.2 Detektion und Integration

Die Bestimmungen erfolgten meist UV-spektrometrisch, teilweise auch per Fluoreszenzdetektion. Zur Quantifizierung wurde die Höhe der jeweiligen Peaks verwendet.

2.2.3 Erstellen einer Kalibriergeraden

Grundlage jeglicher Quantifizierung ist das Erstellen einer Kalibriergeraden. Bei den hier beschriebenen Methoden handelt es sich um eine Einpunktkalibrierung. Dem Kalibrator werden zwei Kontrollen zugeordnet, um mögliche Fehler bei der Quantifizierung zu erkennen. Ausgehend von den methanolischen Stammlösungen wurden die jeweiligen Standards durch Verdünnung in Plasma hergestellt. Die hergestellten Konzentrationen orientieren sich hierbei an den im Patientenplasma zu erwartenden Konzentrationen. Kam ein interner Standard (ISTD) zum Einsatz, wurde der Quotient aus der Peakhöhe der zu analysierenden Substanz und der Peakhöhe des internen Standards gebildet. Diese relative Peakhöhe des Analyten diente als Grundlage für die Berechnung der gefundenen Konzentration der Probe.

2.2.4 Berechnung unbekannter Konzentrationen von Antidepressiva

Zum Zeitpunkt der Blutabnahme befanden sich die Plasmaspiegel der behandelten Patienten im Gleichgewicht (Steady State). Zur Quantifizierung wurde die Geradengleichung $y = a x + b$ herangezogen und nach x aufgelöst $x = (y - b) / a$. Dabei stellt y die relative Höhe dar und x steht für die gesuchte Konzentration. Schnittpunkt der ermittelten Geraden ist b und deren Steigung a .

Die Substanzen in den Patientenproben lagen nicht wie in vielen Reinsubstanzen als Salze vor, sondern als freie Basen. Bei der Herstellung der Stammlösungen wurde daher ein Faktor miteinbezogen, der die Umrechnung der Salze in die Konzentration der freien Basen berücksichtigt (Tabelle 2.2).

Tabelle 2.2: Korrekturfaktoren zur Umrechnung der als Salze vorliegenden Reinsubstanzen in die freien Basen

Substanz	Molekulargewicht g/mol	Salz	Molekulargewicht Salz	Faktor Base/Salz
Amitriptylin	277,4	HCl	313,9	0,88
Aripiprazol	448,4	HCl	484,9	0,92
Dehydroaripiprazol	446,4	HCl	482,9	0,92
Clomipramin	314,9	HCl	351,4	0,9
Norclomipramin	300,9	HCl	337,4	0,89
Clozapin	326,8	Base	/	/
Norclozapin	312,8	Base	/	/
Duloxetin	297,4	HCl	333,9	0,89
Fluoxetin	309,3	HCl	345,8	0,89
Norfluoxetin	295,3	HCl	331,8	0,89
Imipramin	280,4	HCl	316,9	0,88
Desipramin	266,4	HCl	302,9	0,88
Nortriptylin	263,4	HCl	298,9	0,88
Reboxetin	313,4	Methan- sulfonat	409,1	0,77
Sertralin	306,3	HCl	342,8	0,89
Norsertralin	292,3	Maleat	408,4	0,72
Trimipramin	294,4	Maleat	410,5	0,72
Nortrimipramin	280,4	Maleat	396,5	0,71

2.2.5 Validierung

Für die Anwendung in der Routine sind validierte Analysemethoden von Psychopharmaka zwingend notwendig, um die Qualität der Messergebnisse zu gewährleisten und eine Vergleichbarkeit der Daten mit anderen analytischen Labormethoden herzustellen. Für die Validierung solcher Labormethoden stehen Empfehlungen unterschiedlicher Organisationen zur Auswahl [Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 1992; FDA-Guidance for Industry on Biomedical Method Validation 2001; International Conference on Harmonisation (ICH)], die je nach Validierungs- und Akzeptanzkriterien der jeweiligen Fachorganisationen folgende Parameter abdecken:

- Präzision: Die Präzision gibt die Streuung der Einzelwerte um den Mittelwert der Stichprobe an. Die im Ergebnisteil angegebenen Daten werden als „intra-assay Variabilität“ und als „inter-assay Variabilität“ bezeichnet. Die „intra-assay Variabilität“ bezieht sich auf Messungen, die am selben Tag unter identischen Bedingungen durchgeführt werden. Die „inter-assay Variabilität“ hingegen entspricht der Präzision an unterschiedlichen Tagen. Alle Bedingungen sind gleich geblieben, außer dem Tag der analytischen Bestimmung.
- Linearität: Durch Angabe der Linearität einer Messmethode wird ein Bereich beschrieben, in dem die gemessenen Signale der eingesetzten Konzentrationen der zu bestimmenden Substanzen direkt proportional sind. Die Linearität wird bewiesen durch Messung unterschiedlicher Konzentrationen unter Wiederholungsbedingungen und anschließender Prüfung auf Varianzhomogenität und Ausreißer. Als Maß für die Güte der Linearität wird im Ergebnisteil der Korrelationskoeffizient r^2 angegeben.
- Richtigkeit: Die Richtigkeit einer Methode beschreibt die Abweichung des Messwertes vom wahren Wert, welcher durch Qualitätskontrollproben definiert wird. In jedem analytischen Lauf sollten Qualitätskontrollen zur Überprüfung der Richtigkeit eingesetzt werden.

- Wiederfindungsrate: Mit der Ermittlung der Wiederfindungsrate wird die Effizienz der Extraktion überprüft, d.h. die Fähigkeit der Methode, den Analyten aus der Matrix quantitativ, ohne Verlust bei der Extraktion oder Injektion zu bestimmen.
- Nachweisgrenzen (limit of detection, LOD) und Bestimmungsgrenze (limit of quantification, LOQ). Als Nachweisgrenze ist diejenige Konzentration anzugeben, mit der die kleinste Konzentration des Analyten noch *qualitativ* erfasst werden kann. Die Bestimmungsgrenze hingegen gibt die Konzentration des Analyten an, die *quantitativ* (notwendige Ermittlung der Präzision und Richtigkeit) noch gemessen werden kann.

Die hier verwendeten chromatographischen Methoden wurden nach internationalen Richtlinien validiert und anschließend im Neurochemischen Labor routinemäßig im Rahmen des Therapeutischen Drug Monitorings angewendet.

2.2.6 Patienten

Erfasst wurden Patienten, die an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Mainz mit bei der Aufnahme im Vordergrund stehenden depressiven Symptomatik (klassifiziert nach ICD-10) stationär aufgenommen wurden und bei denen im Rahmen der Routineversorgung mindestens eine TDM-Anforderung einer antidepressiven Substanz gestellt wurde. Neben der Diagnose wurden weitere Informationen wie Alter und Geschlecht der Patienten, die Tagesdosis der Antidepressiva sowie Komedikamente aufgenommen.

2.2.7 Beurteilung klinischer Effekte

Clinical Impression Scale (CGI)

Das klinische Ansprechen der Patienten wurde mit der weit verbreiteten und validierten Fremdbeurteilungsskala Clinical Global Impressions (CGI) quantifiziert. Diese Skala dient zur Nutzen-Risiko-Bewertung bei der medikamentösen Behandlung psychisch Kranker und eignet sich für Verlaufsbeschreibung der Therapie [Guy W 1976, National Institute of Mental Health, 1976]. Die Beurteilung erfolgt durch den behandelnden Arzt. Die Skala besteht aus 3 Items: Schweregrad der Erkrankung, Heilungsverlauf und Therapeutische Wirksamkeit (gewünschte Arzneiwirkungen). Item 2 bezieht sich auf den Zustand des Patienten insgesamt, also nicht nur auf das Ergebnis der Medikamentenbehandlung und spielt daher in der hier angewandten Auswertung der Patienten hinsichtlich ihrer psychopharmakologischen Behandlung keine Rolle. Bedeutsam sind Item 1 und 3, bei denen jeweils ein zeitlicher Bezugsrahmen von einer Woche gültig ist. Item 1 beschreibt den Schweregrad der Erkrankung in acht Antwortrubriken von „nicht krank“ bis „extrem schwer krank“. Item 3 beurteilt den therapeutischen Effekt anhand 5 Subitems von „sehr gut“ bis „unverändert oder verschlechtert“.

Utvalg for Kliniske Undersogelser (UKU)

Die Utvalg for Kliniske Undersogelser (UKU) Nebenwirkungsskala ist eine standardisierte Skala mit 48 Items zur Erfassung von unerwünschten Ereignissen, die im Zusammenhang mit der aktuellen Psychopharmakotherapie stehen [Lingjaerde et al. 1987]. Auf dem TDM-Anforderungsschein des Neurochemischen Labors wird die Kurzversion der UKU verwendet. Der behandelnde Arzt kann den aktuellen Schweregrad der Nebenwirkungen mit 0 = keine bis 3 = schwere Nebenwirkungen einschätzen und folgende unerwünschte Ereignisse ankreuzen:

- Schläfrigkeit / Sedierung
- Spannung / innere Unruhe
- Akkomodationsstörungen
- Hauterscheinungen
- Speichelfluß (erhöht/verringert)
- Polydipsie

- andere Nebenwirkungen
- EPS-Nebenwirkungen
(Dystonie/Rigidität/Hypokinese/Akinese/Tremor/Akathisie)
- kardiovaskuläre Störungen (orthostatische Dysregulation/Tachykardie)
- gastrointestinale Störungen (Übelkeit/Erbrechen/Nausea/Diarrhoe/Obstipation)
- urogenitale Störungen (Miktionsstörungen/sexuelle Dysfunktion/Polyurie)
- Gewichtszunahme

Zusammenhang mit dem zu analysierenden Medikament:

- wahrscheinlich möglich unwahrscheinlich

2.2.8 Evaluierung der klinischen Anwendung von TDM für Antidepressiva

Im Zeitraum von Mai bis November 2006 fand in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Mainz eine retrospektive Datenanalyse statt, die angelehnt an die von Mann et al. im Jahr 2003 durchgeführte Studie, alle Patienten mit der Hauptdiagnose einer unipolaren Depression einschloss und bei deren stationären Aufenthalt Plasmaspiegel der jeweiligen Antidepressiva gemessen wurden. Die Messungen erfolgten täglich im Neurochemischen Labor der Psychiatrie mit den dort etablierten chromatographischen Methoden. Die Laborergebnisse umfassten die Plasmakonzentrationen der angeforderten Arzneistoffe inklusive deren Metabolite und dem jeweiligen empfohlenen therapeutischen Bereich. Zusätzlich wurden die Laborresultate zu den klinischen Angaben in Kontext gesetzt, die auf dem TDM-Anforderungsschein von dem behandelnden Arzt gemacht wurden und eine Empfehlung der Dosisanpassung bzw. -beibehaltung anhand der gemessenen Konzentrationen ausgesprochen. Keine Empfehlungen wurden getätigt, wenn Angaben bezüglich Dosis, Komedikation, Therapieeffekt, Schweregrad der Erkrankung und Nebenwirkungen unvollständig waren oder gar fehlten. In Fällen der Kombinationstherapie wurden mögliche pharmakokinetische und pharmako-dynamische Interaktionen in Betracht gezogen und ins Verhältnis zu den Blutspiegeln gesetzt. Um den zeitlichen Verlauf der Medikation zu untersuchen, wurde hierfür die exakte Komedikation mit Dosierungsangabe zum Zeitpunkt der Blutentnahme aus den Patientenkurven entnommen.

Um die Qualität der Anwendung von Therapeutischem Drug Monitoring genauer zu untersuchen, wurden folgende Parameter erhoben:

- Zeitpunkt der Blutentnahme nach vorangegangener Dosisänderung.
Nach Dosisanpassung gibt es ein optimales Zeitintervall, in dem die Blutentnahme stattfinden sollte, welche von der Halbwertszeit des verabreichten Arzneistoffes abhängt. Falls Blut zu früh nach einer Dosisanpassung entnommen wird, hat sich noch kein Steady State-Gleichgewicht eingestellt. Falls die Entnahme zu spät erfolgt, sind notwendige Dosisanpassungen unnötigerweise verspätet. Für die meisten Antidepressiva befindet sich dieses optimale Zeitintervall zwischen 5 und 7 Tagen, Fluoxetin mit einer sehr langen und Venlafaxin mit relativ kurzen Halbwertszeiten bilden hierbei Ausnahmen [Baumann P et al 2004].

- Zeit für die Bearbeitung der Blutproben im Labor
Differenz zwischen Aushändigung der Proben an das Labor und Verteilung der Ergebnisse an die Stationen

- Berücksichtigung der ausgesprochenen Empfehlung hinsichtlich der klinischen Entscheidung bezüglich einer Dosisanpassung

- Zeitaufwand für die Befundkommentierung

- Dauer zwischen Verteilung der Laborergebnisse und erfolgter Reaktion durch Dosisanpassung

2.2.9 Computerprogramme

Die Auswertung der Patientendaten hinsichtlich der Interaktionen zwischen den verabreichten Substanzen fand mit Hilfe des Computerprogrammes PSIAC (Interaktionscomputer für Psychiatrie, <http://www.psiac.de>) statt.

Zur Integration und Auswertung der erhaltenen Chromatogramme für die Methodenentwicklung und klinische Anwendung wurde die Software HP ChemStation LC Version B.03.01 der Firma Agilent Technologies verwendet.

Im Neurochemischen Labor neu eingeführt und etabliert wurde das Laborinformationssystem SwissLab[®] von der Firma Frey Computersysteme GmbH, Berlin. Die Labor-EDV kontrolliert die Durchführung der verlangten Labortests,

verarbeitet Resultate und administriert die Qualitätskontrolle. Gemäß den Anforderungen steuert SwissLab[®] Probeneingang, Probenverteilung, Probenverfolgung und auch die Probenarchivierung. Die Implementierung des Systems ermöglicht eine übergangslose Integration in unterschiedliche Systemumfelder. Für die Befundung der TDM-Anforderungen bedeutet dies, dass die auf dem Anforderungsschein ausgefüllten Informationen elektronisch anhand formulierter Textbausteine zu den Messresultaten gefügt werden. Das Laborpersonal ergänzt diesen Befund gegebenenfalls mit Dosisempfehlungen und Kommentaren und gibt die Daten anschließend frei.

Das System zur Laborbefundabfrage und Laboruntersuchungsanforderung LAURIS[®] ermöglicht den Zugriff der Stationen und Ambulanzen auf die SwissLab[®]-Daten. Jeweils täglich um 12 und um 16 Uhr werden diese Befunde automatisch transferiert und sind auf den Stationen über LAURIS[®] abrufbar.

2.2.10 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS Version 12.0 der Firma SPSS Inc (Chicago, USA). Eine statistische Signifikanz bezüglich eines Unterschieds wurde bei einem p-Wert von $p \leq 0.05$ angenommen.

Zur graphischen Darstellung einer speziellen Häufigkeitsverteilung wurde ein Boxplot-Diagramm verwendet. Alle Werte der Fünf-Punkte-Zusammenfassung, also der Median, die zwei Quartile und die beiden Extremwerte, sind dargestellt und geben somit Eindruck über die wichtigsten Eigenschaften einer Verteilung wie Zentrum, Streuung, Symmetrie und Schiefe. Als Box wird das Rechteck bezeichnet, welches durch das obere und untere Quartil begrenzt wird. Die Box umfasst 50% der Daten. Durch die Länge der Box ist der Interquartilsabstand (interquartile range, IQR) abzulesen. Dies ist ein Maß der Streuung, welches durch die Differenz des oberen und unteren Quartils bestimmt ist. Des Weiteren ist der Median in die Box eingezeichnet, welcher durch seine Lage innerhalb der Box einen Eindruck von der Schiefe der den Daten zugrunde liegenden Verteilung vermittelt. Als „Antennen“ werden die vertikalen Linien bezeichnet. Die Länge dieser Linien beträgt maximal das 1,5-fache des Interquartilsabstands ($1,5 \times \text{IQR}$) und wird immer durch einen Wert aus den Daten bestimmt. Werte, die über dieser Grenze liegen, werden separat in das Diagramm eingetragen und als Ausreißer bezeichnet. Häufig werden Ausreißer,

die zwischen $1,5 \times \text{IQR}$ und $3 \times \text{IQR}$ liegen als „milde“ Ausreißer bezeichnet und Werte, die über $3 \times \text{IQR}$ liegen als „extreme“ Ausreißer. Diese werden dann auch unterschiedlich im Diagramm gekennzeichnet [Tukey JW 1977].

Um eine Duloxetinkonzentration (cut off) zu definieren, bei der Patienten die auf die Therapie ansprechen (Responder) von Patienten die nicht auf die Therapie ansprechen (Nonresponder) signifikant unterscheiden zu können, wurde eine ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristics) gerechnet [Suzuki Y et al 2008]. ROC-Analysen wurden entwickelt, um die Güte diagnostischer Testsysteme zu beurteilen [Lee WC et al 1996, Metz CE 1978]. Dabei wird in einem Diagramm die Abhängigkeit der Effizienz des Testsystems von der Fehlerrate angegeben. Eine ROC-Kurve benötigt zur Erstellung eine stetige (abhängige) Variable, z.B. Serumkonzentration und eine dichotome (unabhängige) Variable mit zwei Ausprägungen, z.B. Ansprechen der Patienten auf die Therapie, klassifiziert als Responder (1) und Nonresponder (0). Die Begriffe Sensitivität und Spezifität beschreiben einerseits das richtige Erkennen eines wahren Wertes (Responder) und andererseits das richtige Erkennen eines falschen Wertes (Nonresponder). Der graphische Auftrag dieser Wertepaare erfolgt in einem Diagramm (Sensitivität: y-Achse und 1-Spezifität: x-Achse). Ein cut off legt dabei der Wert fest, an dem beide Zustände klar voneinander unterschieden werden können. Dieser hat gleichzeitig den größten Abstand von der Winkelhalbierenden. Die Wahl der cut off-Konzentration sollte so getroffen werden, dass Sensitivität und Spezifität ungefähr gleich groß sind, d.h. die Wahrscheinlichkeit, einen Responder richtig als solchen aufgrund der gewählten Konzentration einzuordnen sollte genauso groß sein wie die Wahrscheinlichkeit, einen Nonreponder richtig als solchen zu erkennen.

Sonstige Anwendungen und Berechnungen wie z.B. Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD) und Korrelationskoeffizient (r^2), sowie das Erstellen von Tabellen und Diagramme, wurden mit dem Betriebssystem Microsoft Windows XP ausgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Entwicklung einer HPLC-Methode mit Säulenschaltung und UV-Detektion zum quantitativen Nachweis von Duloxetin und Anwendung im Rahmen des Therapeutischen Drug Monitoring

Für das im Jahr 2004 zugelassene Antidepressivum Duloxetin gab es im Neurochemischen Labor keine Methode zur quantitativen Bestimmung in Patientenserum. Einen therapeutischen Bereich, in dem ein Ansprechen der Patienten wahrscheinlich ist, war ebenfalls nicht definiert. Erster Schritt war es daher, eine neue Methode zum Nachweis von Duloxetin zu entwickeln und anschließend zu validieren. Hierzu wurde ein Hochleistungsflüssigkeitschromatographisches Verfahren (HPLC) mit Säulenschaltung und spektroskopischem Nachweis gewählt (s. Kapitel 2.2.1). Ausgangsmethode war eine im Neurochemischen Labor etablierte Methode zum quantitativen Nachweis von Antidepressiva. Sie wurde für den Nachweis der neuen Substanz Duloxetin modifiziert und anschließend validiert.

3.1.1 Chromatographische Durchführung zur Bestimmung von Duloxetin

Nach Herstellung der Stammlösungen und Arbeitsstandards sowie der Vorbereitung der Plasmaproben (Kapitel 2.1.5 und 2.1.6), wurden je 250 µl der Proben in Rollrandflaschen pipettiert und auf den Probenhalter der HPLC-Anlage gestellt. In Position 91 befand sich der interne Standard (ISTD) Venlafaxin mit einer Konzentration von 50 µg/l. Der automatische Probengeber saugte bei Raumtemperatur (25°C) 99 µl einer zu analysierenden Probe sowie 1 µl des internen Standards an und injizierte zum Zeitpunkt 0 die Flüssigkeit nach Durchmischung in der Mischkammer in die Kapillare. Der Spüeluent, bestehend aus demineralisiertem Wasser mit 8% Acetonitril (v/v), transportierte die Probe mithilfe der Pumpe B und mit einer Flussrate von 0,8 ml/min auf die Extraktionssäule (Perfect Bond CN 20 µm, 10 x 4.0mm I.D.), auf der störende Plasmabestandteile wie Protein und Lipide weitgehend entfernt und zum Abfall geleitet wurden. Nach 6 Minuten schaltete das 6-Wege-Ventil und die Probe wurde in einem Back-Flush-Verfahren mit Hilfe des analytischen Eluenten (Acetonitril-H₂O / KH₂PO₄-Trihydratpuffer pH 6,4; 50:50 vol/vol) von Pumpe A mit einer Fließgeschwindigkeit von 1,25 ml/min von der

Extraktionssäule auf die analytische Säule (LiChrospher 100 CN, 5µm, 250 x 4.6 mm I.D.) transportiert. Nach wiederum 12 Minuten war die Elution von der Vorsäule abgeschlossen und das Ventil schaltete in seine Ausgangsposition zurück. Die Detektion erfolgte mit einem variablen Wellenlängendetektor bei einer Wellenlänge von 218 nm, die Datenauswertung wurde mit der Software HP ChemStation durchgeführt. Die Analyse war nach insgesamt 30 min Laufzeit beendet. In Tabelle 3.1 sind alle Einzelschritte des chromatographischen Ablaufes aufgeführt.

Tabelle 3.1: Zeitlicher Ablauf der chromatographischen Analyse

Chromatographische Analyse	Zeit (min)
Injektion der Probe (100µl) auf die Vorreinigungssäule Start des chromatographischen Laufs	0 – 6
Transfer der Probe von der Vorreinigungssäule auf die analytische Säule im Back-flush-Verfahren	6 – 18
Zurückschalten des 6-Wege-Ventils in die Ausgangsposition	18
Retention der Arzneistoffe	18 – 30
Ende des chromatographischen Laufs Aufgabe der nächsten Probe	30

3.1.2 Validierung

3.1.2.1 Durchführung

Die Validierung der Methode erfolgte nach internationalen Richtlinien (s. Kapitel 2.2.5). Parameter wie Linearität, Präzision, Genauigkeit, Wiederfindung, Quantifizierungsgrenze, Nachweisgrenze und Interferenzen wurden erfasst. Zur Bestimmung von Duloxetin wurden acht Kalibrator- und drei Qualitätskontrollproben an fünf aufeinanderfolgenden Tagen jeweils zweimal analysiert. Ein Lauf bestand aus folgenden Proben in der angegebenen Reihenfolge: Leerplasma - Kalibratorprobe 1 (5 ng/ml) - Kalibratorprobe 2 (20 ng/ml) - mittlere Qualitätskontrollprobe (50 ng/ml) - niedrige Qualitätskontrollprobe (10 ng/ml) -

Kalibratorprobe 3 (75 ng/ml) - hohe Qualitätskontrollprobe (100 ng/ml) - Kalibratorprobe 4 (125 ng/ml) - Kalibratorprobe 5 (200 ng/ml) - hohe Qualitätskontrollprobe (100 ng/ml) - mittlere Qualitätskontrollprobe (50 ng/ml) - Kalibratorprobe 6 (250 ng/ml) - niedrige Qualitätskontrollprobe (10 ng/ml) - Kalibratorprobe 7 (400 ng/ml) - hohe Qualitätskontrollprobe (100 ng/ml) - mittlere Qualitätskontrollprobe (50 ng/ml) - niedrige Qualitätskontrollprobe (10 ng/ml) - Kalibratorprobe 8 (500 ng/ml). Nach 60 Minuten wurde der Lauf ein zweites Mal wiederholt. In 5 Tagen mit jeweils 2 Läufen pro Tag fanden insgesamt 10 Läufe statt.

3.1.2.2 Auswertung

Für die Quantifizierung von Duloxetin wurde die Peakhöhe verwendet und diese auf die Höhe des Peaks des internen Standards bezogen. Korrelationskoeffizienten würden über lineare Regressionsanalysen bestimmt.

Linearität wurde in einem Bereich von 5 bis 500 ng/ml bestimmt. Die Präzision innerhalb eines Laufs, zwischen den zwei Läufen pro Tag und zwischen den fünf Validierungstagen wurde als Qualitätsparameter der Methode verwendet. Die Genauigkeit wurde über die Wiederfindungsrate durch Messung von Duloxetin mit und ohne Extraktionssäule erfasst. Die Quantifizierungsgrenze wurde bei einer Präzision der jeweiligen analysierten Konzentration von mindestens 10 % akzeptiert. Die Stabilität von Duloxetin wurde über acht Tage durch Vergleich einer wässrigen Probe bei -20°C und bei Raumtemperatur gelagert, gemessen.

3.1.2.3 Beurteilung der analytischen Qualität der Methode

Die beschriebene Methode ermöglichte eine Analyse von Duloxetin mit einer Retentionszeit von 21,5–23,5 min innerhalb von 30 Minuten. Durch die vorgeschaltete Extraktionssäule wurden die Serumproben ausreichend von Matrixbestandteilen gereinigt und Duloxetin sowie der interne Standard Venlafaxin gut voneinander getrennt (Abbildung 3.1).

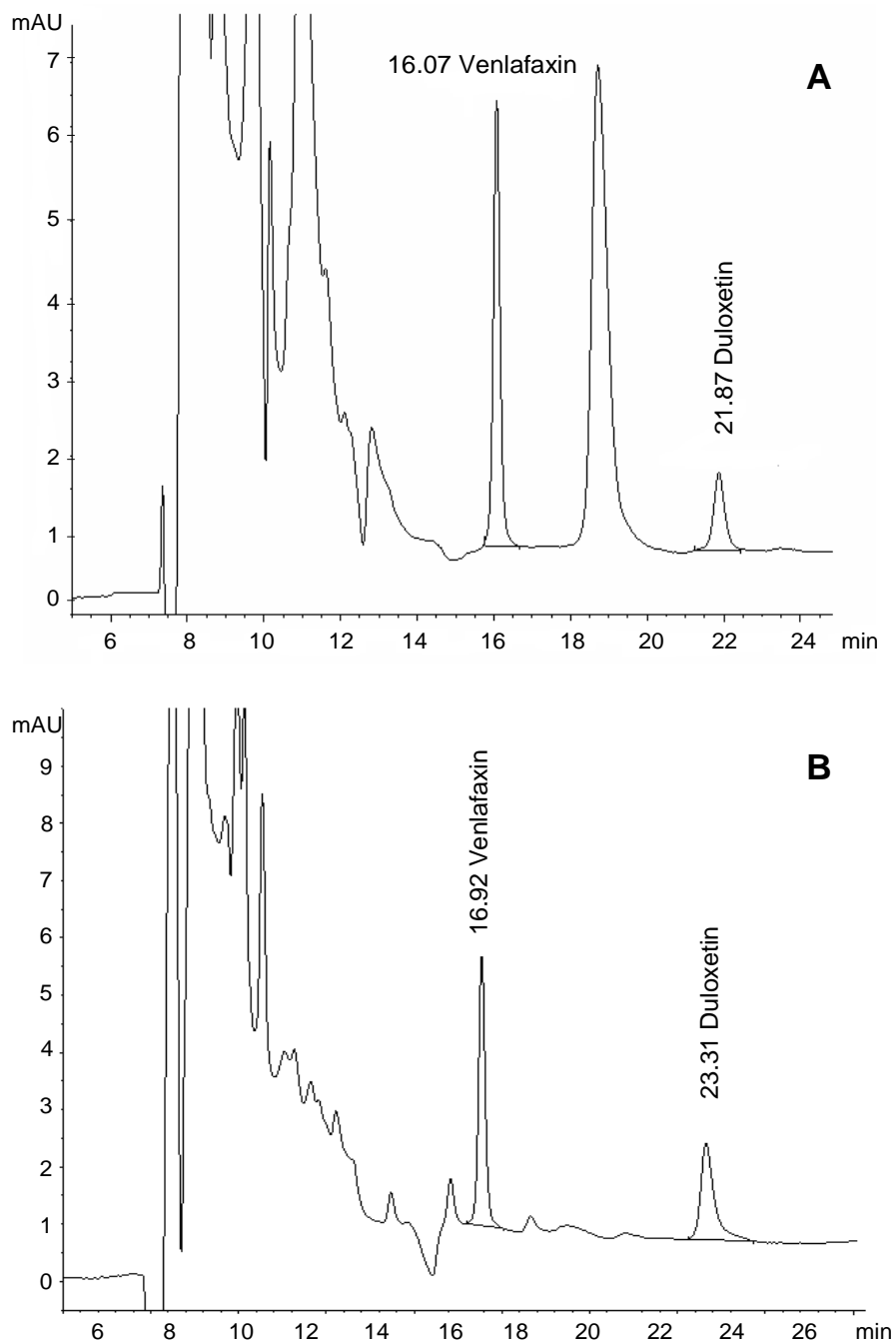


Abbildung 3.1: Chromatogramme (A) des mittleren Kalibrators mit einer Duloxetin-Konzentration von 50 ng/ml und (B) einer Patientenprobe mit einer Duloxetinkonzentration von 95 ng/ml

Linearität von Duloxetin konnte durch eine lineare Regressionsanalyse über den untersuchten Bereich von 5 bis 500 ng/ml mit einem Korrelationskoeffizienten (r^2) von > 0.999 und einer Geradengleichung von $y = 0,00254 x + 0,0025$ gezeigt werden (Abbildung 3.2).

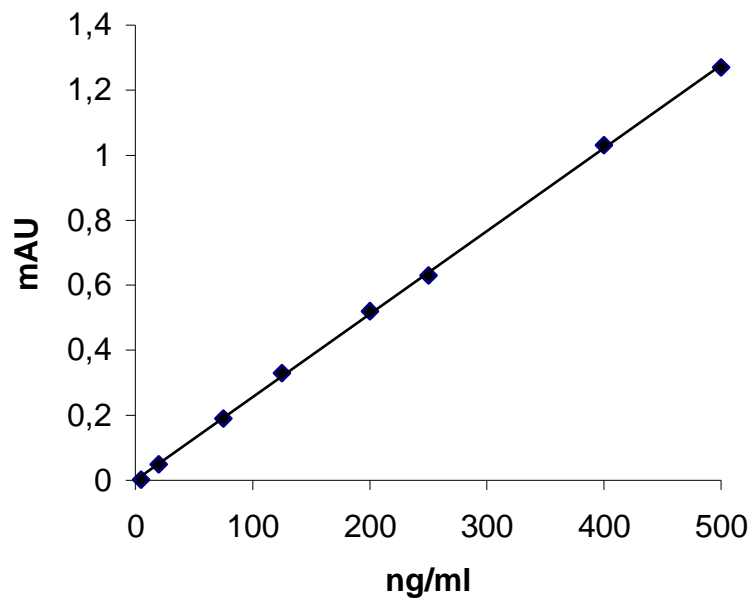


Abbildung 3.2: Linearitätsprüfung anhand acht Duloxetinkonzentrationen

Tabelle 3.2 zeigt eine Übersicht der Präzisionsdaten für die drei Qualitätskontrollproben innerhalb eines Laufes, zwischen zwei Läufen an einem Tag und zwischen den fünf Tagen, an denen die Validierung stattgefunden hatte.

Tabelle 3.2: Ergebnisse der Präzisionsuntersuchungen. Dargestellt sind die Mittelwerte der resultierenden Korrelationskoeffizienten in %

	niedrige Qualitätskontrolle (10 ng/ml)	mittlere Qualitätskontrolle (50 ng/ml)	hohe Qualitätskontrolle (100 ng/ml)
Präzision innerhalb eines Laufes (intraassay)	6,3	4,2	3,2
Präzision innerhalb eines Tages (interassay)	9,7	6,4	3,6
Präzision von Tag zu Tag (interday)	8,4	2,0	5,6
Gesamtpräzision	11,1	7,4	4,9

Die Genauigkeit, gemessen mittels der Wiederfindung mit und ohne Extraktions-säule, lag für Duloxetin-Konzentrationen von 10, 50 und 100 ng/ml bei 100-107%.

Anhand der Vorgabe eines Signal-Rausch-Verhältnisses von 3:1 wurde für Duloxetin eine Nachweisgrenze von 5 ng/ml gefunden. Bei dieser Konzentration lag die Präzision über 10 Messungen bei 98,6%.

Stabilität

Eine Überprüfung der Stabilität von Duloxetin ergab keine quantitativen Verluste. Eine Plasmaprobe mit einer Konzentration von 100 ng/ml wurde nach Tag 1, Tag 4 und Tag 8 gemessen, jeweils zuvor eingefroren bei -20°C und bei Raumtemperatur. Nach Tag 8 wurde bei der Probe die bei Raumtemperatur gelagert wurde eine Konzentration von 107 ng/ml, bei tiefgefrorenem Plasma eine Konzentration von 99 ng/ml gemessen.

Interferenzen

Ein durchgeführter Interferenztest mit psychotropen Substanzen die möglicherweise bei der Kombinationstherapie eingesetzt werden könnten ergab, dass mit Ausnahme von Desmethylclomipramin und Chlorproxithen, keine weiteren Stoffe mit der Detektion von Duloxetin interferieren (Tabelle 3.3).

Tabelle 3.3: Retentionszeiten weiterer psychotroper Substanzen die möglicherweise in Kombination mit Duloxetin verabreicht werden können (Metabolite sind kursiv gedruckt)

Substanz	Retentionszeit (min)	Substanz	Retentionszeit (min)
Duloxetin	21,5-23,5	<i>Desmethylmirtazapin</i>	12,3
Amisulprid	13,0	Nortriptylin	18,7
Amitriptylin	19,9	Olanzapin	12,9
Aripiprazol	13,3	Paroxetin	17,6
<i>Dehydroaripiprazol</i>	12,3	Pipamperon	13,9
Chlorprothixen	21,9	Promethazin	17,9
Clomipramin	20,6	Prothipendyl	17,1
<i>Desmethylclomipramin</i>	22,0	Quetiapin	9,1
Clozapin	12,2	Reboxetin	13,1
<i>Desmethylclozapin</i>	13,9	Quetiapin	9,1
Citalopram	17,1	Reboxetin	13,1
<i>Desmethylcitalopram</i>	16,1	Risperidon	12,5
Diazepam	8,6	Sertralin	20,6
Donepezil	16,2	<i>Desmethylsertralin</i>	18,1
Doxepin	17,7	Sulpirid	11,4
<i>Desmethyldoxepin</i>	16,8	Trimipramin	20,5
Fluoxetin	19,6	<i>Desmethyltrimipramin</i>	19,7
<i>Desmethylfluoxetin</i>	17,6	Venlafaxin	14,6
Imipramin	18,1	<i>O-Desmethylvenlafaxin</i>	12,4
<i>Desmethylimipramin</i>	19,4	<i>N-Desmethylvenlafaxin</i>	13,8
Melperon	17,1	Ziprasidon	9,2
Mirtazapin	10,7		

3.1.3 Anwendung der entwickelten HPLC-Methode für das Therapeutische Drug Monitoring und Definition eines therapeutischen Bereiches

3.1.3.1 Patientenkollektiv

Zur Überprüfung der Tauglichkeit der Methode in der klinischen Routine wurden Serumproben von Patienten, die mit Duloxetin behandelt wurden, gemessen. Im Zeitraum von März 2005 bis Oktober 2007 wurde für 103 Patienten, die stationär in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Mainz mit Duloxetin (Cymbalta®) behandelt wurden, Therapeutisches Drug Monitoring angefordert. Insgesamt wurden 280 Blutproben der Patienten gemessen, die mindestens für 7 Tage mit Duloxetin behandelt wurden (Steady State). Durchschnittlich 2,7 TDM-Anforderungen von Duloxetin wurden pro Patient gestellt.

71 (69%) der Patienten waren weiblich mit einem Durchschnittsalter von 54 ± 17 (21-84) Jahren, bei den Männern betrug das mittlere Alter 57 ± 14 (24-81) Jahre.

Bei 80% der Patienten wurde nach ICD-10 Kriterien eine Affektive Störung (F3) diagnostiziert, die restlichen 20% der Behandelten litten unter einer schizoaffektiven Störung (F25) oder einer emotional instabilen Persönlichkeitsstörung (F60.3). Die täglich verabreichte orale Dosis reichte von 30 – 120 mg, die mittlere Dosis betrug 80 ± 26 mg/d (Median 90 mg). Geschlechtsunterschiede bezüglich den mittleren Tagesdosen wurden nicht festgestellt (Frauen 79 ± 26 mg/d, Männer 84 ± 23 mg/d), 46% aller Patienten erhielten eine Tagesdosis von 60 mg, 28% bekamen 90 mg und 22% 120 mg Duloxetin.

3.1.3.2 Zusammenhang Dosis-Konzentration

Die Auswertung der 280 Serumproben ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der täglich verabreichten Dosis von Duloxetin und den gemessenen Spiegeln mit einem Korrelationskoeffizienten (Spearman Rho) von $r^2 = 0.24$ ($p < 0.01$). Die mittlere Serumkonzentration aller Duloxetinproben lag bei 58 ng/ml (2-318 ng/ml, Median 37 ng/ml, 25.-75. Perzentil: 23-66 ng/ml), bei Frauen betrug sie 59 ± 65 (2-318) ng/ml und 56 ± 53 (9-266) ng/ml bei Männer. Unter Tagesdosen von 60, 90 oder 120 mg resultierten mittlere Serumspiegel von 39 ± 31 (6-194), 68 ± 58 (2-318) oder 68 ± 62 (10-280) ng/ml. Dosisabhängige Serumkonzentrationen sind in Abbildung 3.3 dargestellt.

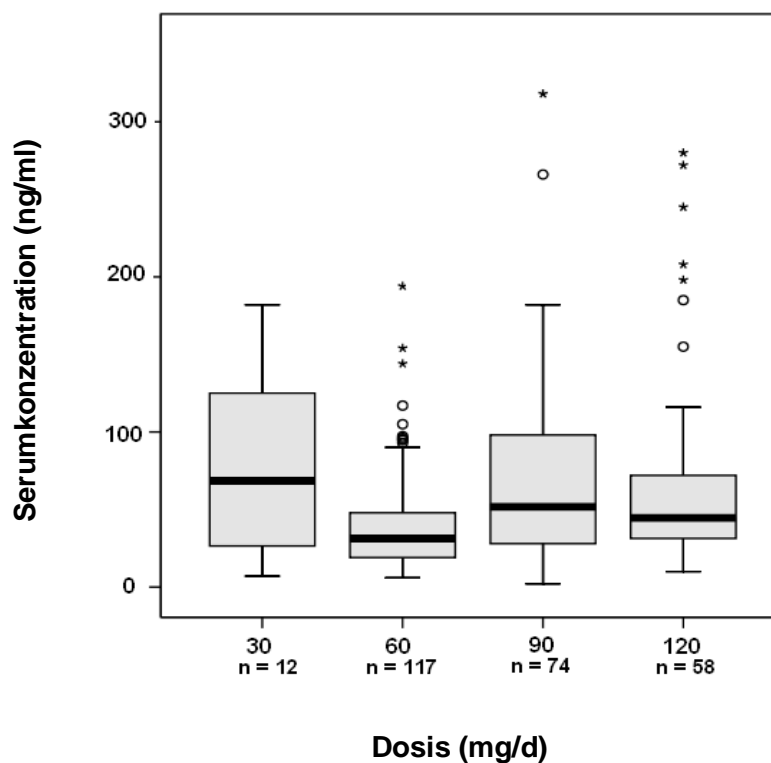


Abbildung 3.3: Serumkonzentrationen von Duloxetin in Abhängigkeit der Tagesdosis (mg/d) von Patienten unter Duloxetin-Behandlung

3.1.3.3 Einfluss der Komedikation

Eine Übersicht der Komedikation der mit Duloxetin behandelten Patienten ist in Tabelle 3.4 dargestellt.

Tabelle 3.4: Medikation der mit Duloxetin behandelten Patienten

	Anzahl der Patienten (weiblich)	Duloxetin Serumkonzentration Mittelwert \pm SD (ng/ml)
Duloxetin-Monotherapie	36 (25)	56 \pm 44
Duloxetin + Lithium	19 (15)	52 \pm 56
Duloxetin + 2. Antidepressivum	38 (25)	51 \pm 48
Duloxetin + Lithium + 2. Antidepressivum	5 (4)	63 \pm 65
Duloxetin + Antipsychotikum	49 (34)	60 \pm 69
Duloxetin + Benzodiazepin	51 (39)	60 \pm 67

Beim Vergleich der dosiskorrigierten Serumkonzentrationen von 58 TDM-Anforderungen der 36 Patienten, die eine Duloxetin-Monotherapie erhielten, mit Patienten unter Kombinationstherapie mit Lithium, weiteren Antidepressiva, Antipsychotika oder Benzodiazepinen, ergeben sich keine signifikanten Unterschiede ($p = 0.215$), (Abbildung 3.4).

Die mittlere Duloxetinkonzentration der monotherapierten Patienten betrug 56 ± 44 ng/ml (Median 35 ng/ml, 25. und 75. Perzentil 25 - 68 ng/ml), bei den Patienten unter Kombinationstherapie lag sie im Durchschnitt bei 54 ± 50 ng/ml (Median 34 ng/ml, 25. und 75. Perzentil 25 - 61 ng/ml). Eine Kombinationstherapie scheint demnach keinen Einfluss auf die Serumkonzentration von Duloxetin zu nehmen.

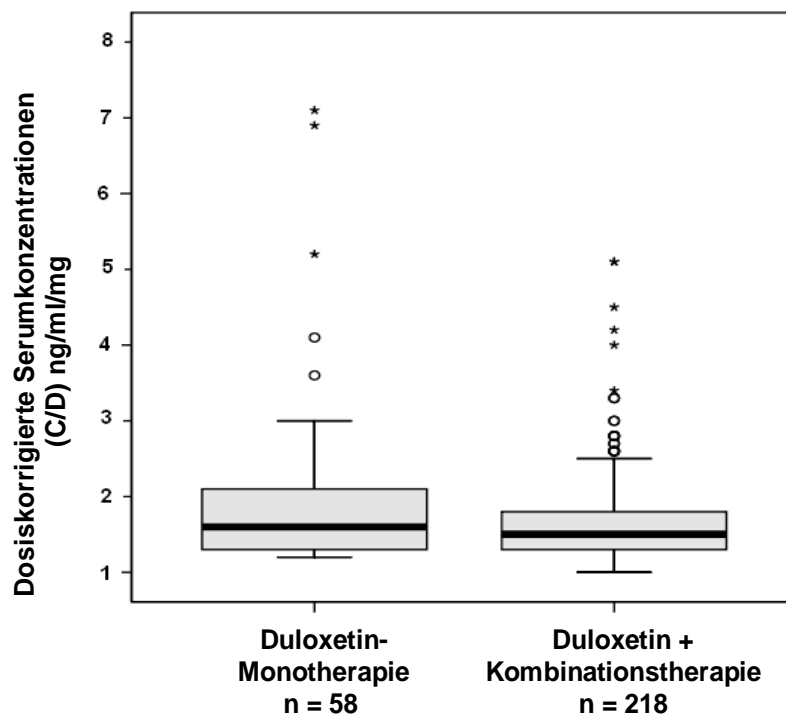


Abbildung 3.4: Dosiskorrigierte Serumkonzentrationen von Duloxetin von Patienten unter Monotherapie versus Kombinationstherapie

Untersuchte man einzelne Arzneistoffe aus den verschiedenen Gruppen genauer und rechnete hierzu mittels logarhythmischer Regressionsanalyse aus, welchen Einfluss die jeweilige Komedikation auf die Serumkonzentration von Duloxetin hatte, stellte man fest, dass unter Kombination mit Lithium, Clozapin und Mirtazapin der Duloxetinspiegel signifikant ($p < 0.05$) niedrigerer lag als zu erwarten war. Quetiapin und Pipamperon waren Substanzen, bei denen mit einer leicht erhöhten Duloxetinkonzentration gerechnet wurde. Mehrfachmessungen bei gleichem

Patienten wurden in die Auswertung miteinbezogen, da die Art der angewendeten Regressionsanalyse eine Korrelation zwischen wiederholten Messungen erlaubt [Everitt B et al. 2001]. Gemäß diesen Modells, lässt sich mit folgender Gleichung die erwarteten dosiskorrigierten Duloxetinkonzentrationen (Duloxetin C/D ratio) berechnen:

$$\text{Duloxetin C/D ratio} = e^{\beta_0 + \beta_1 + \dots + \beta_i}$$

β_0 präsentiert die Gruppe der monotherapierten Patienten, die die Referenzgruppe mit erwarteter Duloxetin C/D ratio von 1 darstellt und β_1 bis β_i die Gruppen mit jeweiligen Komedikationen (Tabelle 3.5).

Die Befunde der psychopathologischen Ratings mit der Clinical Impression Scale (CGI) und der Skala zur Erfassung von Nebenwirkungen (UKU) sprachen nicht dafür, dass die gefundenen Interaktionen von klinischer Relevanz waren.

Tabelle 3.5: Effekte der Komedikation auf das Konzentrations-Dosis-Verhältnis von Duloxetin

Komedikation (n Bestimmungen)	Log _e (Duloxetin C/D ratio)				erwartete Duloxetin C/D ratio
	Schätz- wert	p- Wert	95% KI untere Grenze	95% KI obere Grenze	Mittelwert (ng/ml/d)
Monotherapie (58)	-0,395		-0,595	-0,195	1,0
Mirtazapin (50)	-0,369	0.015	-0,666	-0,071	0,691
Trimipramin (9)	-0,419	0.139	-0,375	-0,136	0,658
Diazepam (15)	-0,4	0.081	-0,848	-0,049	0,67
Lithium (71)	-0,293	0.035	-0,565	-0,021	0,746
Quetiapin (28)	0,068	0.706	-0,287	0,424	1,07
Clozapin (13)	-0,571	0.001	-0,896	-0,245	0,565
Olanzapin (11)	-0,34	0.190	-0,850	0,169	0,711
Risperidon (8)	-0,038	0.900	-0,623	0,547	0,963
Pipamperon (20)	0,048	0.768	-0,271	0,366	1,049

Duloxetin in Kombination mit CYP2D6 Inhibitoren

Da beim Metabolismus von Duloxetin das Enzym CYP2D6 beteiligt ist, wurde der Einfluss von CYP2D6 Inhibitoren auf die Serumspiegel gesondert untersucht. Zwölf Patienten erhielten den Betablocker Metoprolol, einen CYP2D6 Inhibitor, als Komedikation. Die durchschnittliche Duloxetinkonzentration im Plasma dieser Patienten betrug 53 ± 39 ng/ml bei einer mittleren Dosis von 76 ± 25 mg/d und unterscheidet sich somit nicht signifikant von den Patienten, die ohne CYP2D6 Inhibitor behandelt wurden. Letztere lagen im Mittel bei 56 ± 44 ng/ml bei einer Tagesdosis von 78 ± 26 mg.

3.1.3.4 Duloxetin-Konzentrationen im Serum und Therapieeffekt

Um den Therapieeffekt der Duloxetintherapie erfassen zu können, wurde vom behandelten Arzt mittels CGI-Skala eine Einschätzung unternommen und diese auf dem TDM-Anforderungsschein vermerkt. Der mittlere Schweregrad aller Patienten unter Duloxetintherapie lag bei einem CGI Item 3.1- Wert von 5,7 (mäßig bis deutlich krank). Der durchschnittlich vermerkte Therapieeffekt, CGI Item 3.2, wurde mit 2,3 angegeben (mäßig bis gering). Um die Einflüsse der Komedikation auf den Therapieeffekt auszuschließen, wurde nur die Gruppe der 36 monotherapierten Patienten mit ähnlicher Ausprägung des Schweregrades (CGI 1 = 5,6) betrachtet, von denen insgesamt 49 TDM-Anforderungen mit CGI-Angabe ausgewertet wurden. Bei den meisten Anforderungen (n=40) war ein CGI-Wert ≤ 2 angegeben, d.h. 82% der Patienten erfuhren mindestens einen mäßigen Therapieerfolg. In neun Anforderungen wurde sogar ein sehr guter Therapieeffekt (CGI = 1) angegeben.

Unterteilt man die monotherapierten Patienten in Responder (CGI = 1) und Nonresponder (CGI ≥ 2) ergeben sich bezüglich der mittleren Tagesdosen ähnliche Ergebnisse (76 ± 27 vs. 83 ± 27 mg). Dieses Ergebnis zeigt, dass zwischen Tagesdosis und klinischer Besserung keine Korrelation zu erwarten ist. Wohingegen sich die Serumkonzentrationen beider Gruppen signifikant unterscheiden. In der Responder-Gruppe lag der mediane Plasmaspiegel bei 93 ng/ml (30-182 ng/ml, 25. und 75. Perzentil 65 und 123 ng/ml) und somit deutlich höher als die mediane Konzentration von 46 ng/ml bei der nicht respondierenden Patientengruppe (5-178 ng/ml, 25. und 75. Perzentil 23 und 54 ng/ml), Abbildung 3.5.

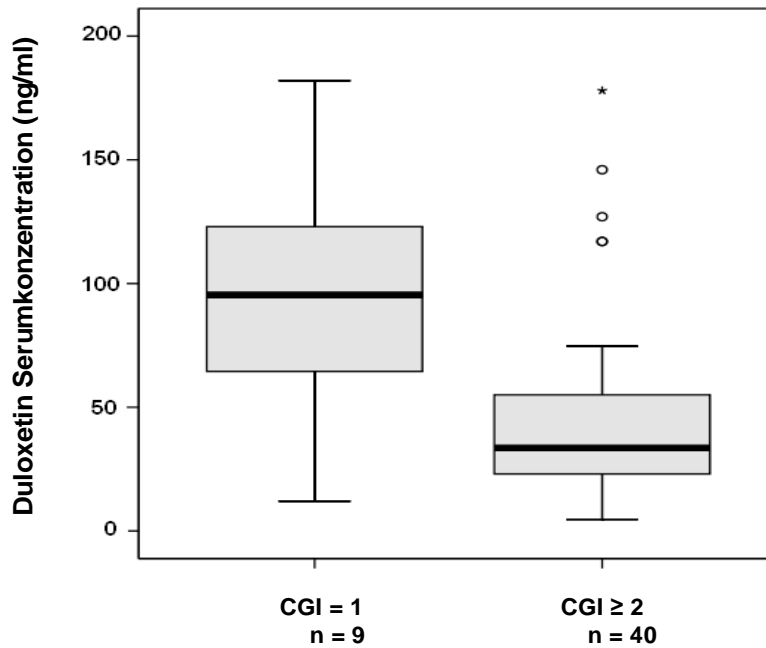


Abbildung 3.5: Duloxetin-Serumkonzentration von Patienten mit CGI = 1 (Therapieeffekt sehr gut) versus Patienten mit CGI ≥ 2 (Therapieeffekt mäßig, gering oder unverändert / verschlechtert)

Um einen cut off-Wert zu erhalten, ab welcher Duloxetinkonzentration man einen sehr guten Therapieeffekt erwarten kann, wurde eine ROC (Receiver operating characteristics) Analyse gerechnet, um ein klinisches Ansprechen (Response) gemäß Global Clinical Impression (CGI item 3.1) in 36 Patienten unter Duloxetin-Monotherapie zu prädictieren. Response war definiert als eine CGI Punktzahl = 1 (sehr gut gebessert). Nonresponder hatten demnach eine CGI Punktzahl ≥ 2 (mäßig/gering gebessert bis unverändert/verschlechtert). Die ROC Analyse ergab, dass signifikant ($p = 0.011$) mehr Patienten einen sehr guten Therapieeffekt haben, bei denen eine Serumkonzentration von größer als 58 ng/ml gemessen wurde (Abbildung 3.6). Die Sensitivität und Spezifität für diesen Schwellenwert lag bei 78% und 81%, ein oberer Grenzwert wurde nicht gefunden.

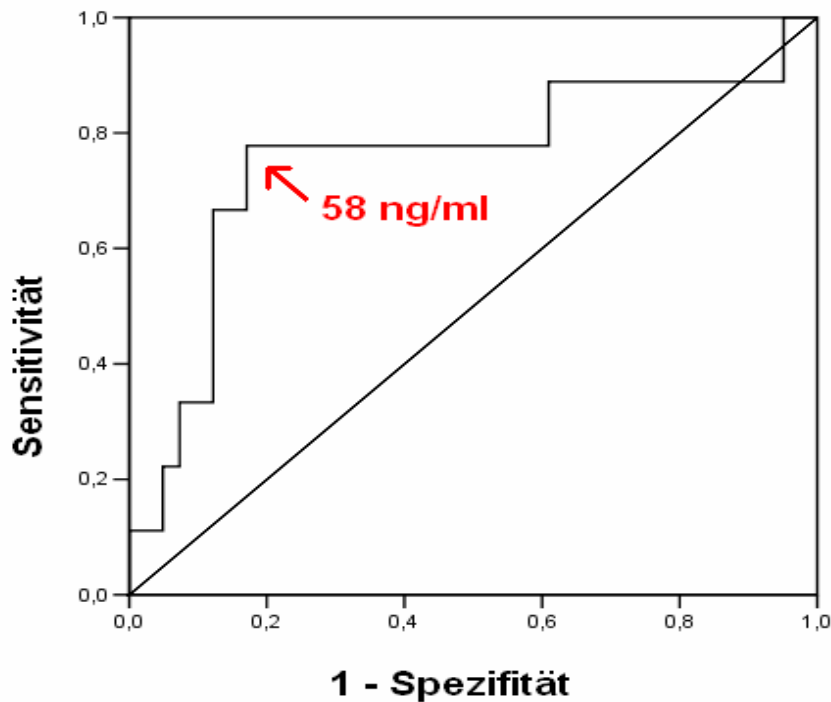


Abbildung 3.6: Receiver operating characteristics (ROC) Analyse

3.1.3.5 Duloxetine-Konzentrationen im Serum und Nebenwirkungen

Duloxetine wurde in Monotherapie sehr gut vertragen. In der Monotherapiegruppe klagten nur 4 der 36 Patienten über leichte Nebenwirkungen, in zwei Fällen wurde von Müdigkeit berichtet, andere Nebenwirkungen waren gastrointestinale und kardiovaskuläre Störungen. Diese unerwünschten Ereignisse waren jedoch nicht mit hohen Duloxetinserumkonzentrationen assoziiert. Die mittleren Spiegel lagen hier bei 60 ng/ml bei den Patienten die Nebenwirkungen beklagten versus einer mittleren Konzentration von 56 ng/ml bei Patienten, die nebenwirkungsfrei waren.

3.1.4 Interaktionspotential von Duloxetin im Vergleich zu dem von anderen Antidepressiva nach Daten der Literatur

Eigene Untersuchungen zum Einfluss der Kombination mit CYP2D6-Inhibitoren wie Metoprolol auf die Plasmakonzentrationen von Duloxetin von behandelten Patienten brachten keine signifikanten Unterschiede zu monotherapierten Patienten. Demnach scheint das Enzym CYP2D6 im Metabolismus von Duloxetin eine untergeordnete Rolle zu spielen. Ob von Duloxetin selbst ein inhibitorisches Potential ausgeht und inwiefern dieses relevant für auftretende klinische Interaktionen ist, wurde mehrfach untersucht. In therapeutischen Dosen wird CYP1A2 durch Duloxetin nicht gehemmt [Lobo et al. 2008], wohl aber CYP2D6 [Preskorn SH et al. 2007b, Skinner MH et al. 2003]. In der Studie von Preskorn et al [Preskorn SH et al. 2007b] wurde ein erster direkter Vergleich der Hemmeffekte von Duloxetin, Escitalopram und Sertralin auf die funktionelle Aktivität von CYP2D6 vorgenommen. Untersucht wurde die veränderte Pharmakokinetik von Metoprolol, einem Substrat und Inhibitor von CYP2D6. Es wurden die pharmakokinetischen Parameter Fläche unter Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC), maximale Plasmakonzentration (C_{max}), Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) und Clearance (CL) von Metoprolol vor (Tag -7) und nach einer 17tägigen (Tag 17) Kombination mit 20 mg/d Escitalopram, 60 mg/d Duloxetin und 100 mg/d Sertralin in gesunden Probanden gemessen. Die Ergebnisse zeigen, dass alle drei Antidepressiva einen statistisch signifikanten ($p < 0.05$) Einfluss auf die Pharmakokinetik von Metoprolol hatten. Duloxetin zeigte im Vergleich zu Sertralin und Escitalopram eine stärker hemmende Wirkung, (Tabelle 3.6). Gemessen am Anstieg von $AUC_{Metoprolol}$ ergab sich folgende Reihenfolge hinsichtlich des CYP2D6 hemmenden Potentials: Duloxetin (+49%) > Escitalopram (+29%) > Sertralin (+28%). Bezüglich des Anstieges der C_{max} -Werte von Metoprolol ergab sich nach Zugabe der drei Antidepressiva die gleiche Reihenfolge: Duloxetin (+40%) > Escitalopram (+30%) > Sertralin (+26%).

Tabelle 3.6: Pharmakokinetische Parameter von Metoprolol im Steady State vor (Tag -7) und nach (Tag 17) zusätzlicher Gabe von Escitalopram, Sertralin oder Duloxetin [Preskorn SH et al. 2007b]

Pharmakokinetik	Escitalopram (n=15)		Sertralin (n=16)		Duloxetin (n=16)		
	Metoprolol	Tag -7	Tag 17	Tag - 7	Tag 17	Tag - 7	Tag 17
C_{max} (ng/ml)		168 ±33	240±33*	175±12	235±15*	147±91	247±82*
AUC (h*ng/ml)		1217±293	1721±339*	1120±136	1559±150*	831±927	1616±830*
T_½ (h)		3,82±0,22	3,86±0,27*	3,26±0,23	3,96±0,15*	3,03±1,23	4,22±1,23*
CL (ml/min)		2577±293	1299±258*	1378±139	968±11*	2169±1616	743±309*

* p < 0.01

Tag -7 = keine Antidepressiva-Behandlung

Tag 17 = Antidepressiva-Behandlung

Bei TDM werden in der Regel Minimal Spiegel (C_{min}) gemessen und bewertet. Berechnet man aus den Ergebnissen von Preskorn und Mitarbeitern [Preskorn SH et al. 2007b] die Talspiegel von Metoprolol, dann ergibt sich durch Escitalopram keine, durch Sertralin eine 1.7fache und durch Duloxetin eine 2.2fache Erhöhung der Metoprolol-Spiegel (Abbildung 3.7). Die potenten CYP2D6-Inhibitoren Fluoxetin und Paroxetin steigern die Blutspiegel noch ausgeprägter, nämlich um das 4- bzw. 6-fache [Preskorn SH et al. 2003]. Bezogen auf Metoprolol als in vivo-Substrat von CYP2D6 stellt sich Duloxetin als moderater Inhibitor von CYP2D6 dar, schwächer als Fluoxetin oder Paroxetin, aber stärker als Sertralin oder Escitalopram.

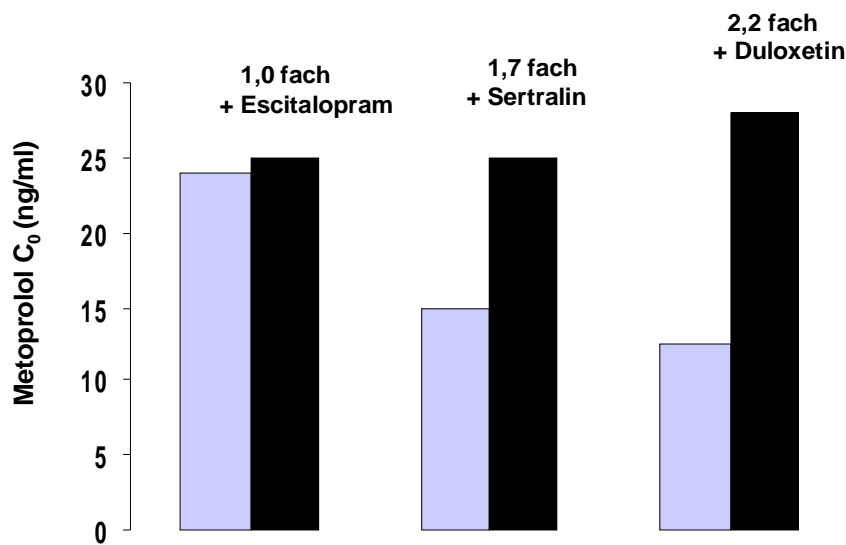


Abbildung 3.7: Veränderung der Talspiegel im Steady State von Metoprolol (Substrat von CYP2D6) vor (helle Balken) und nach (dunkle Balken) Zugabe von Escitalopram, Sertralin oder Duloxetin (berechnet aus Daten von Preskorn et al. [Preskorn SH et al. 2007b]) zur Darstellung der unterschiedlichen in vivo Hemmpotenziale der drei Antidepressiva auf CYP2D6

In einer Untersuchung von Skinner et al. [Skinner MH et al. 2003], die ebenfalls an gesunden Probanden durchgeführt wurde, wurde Desipramin als CYP2D6-Substrat eingesetzt. Desipramin wird im Wesentlichen durch CYP2D6 zum 2-Hydroxydesipramin hydroxyliert. Im Unterschied zu Metoprolol ist Desipramin kein Inhibitor von CYP2D6, es entfällt daher ein bei Metoprolol möglicher überlagernder Substrathemmeffekt. Bei gleichzeitiger Gabe von täglich 120 mg Duloxetin und Desipramin 50 mg änderten sich sämtliche pharmakokinetischen Parameter (AUC, C_{max} , $t_{1/2}$, CL, V) von Desipramin signifikant ($p < 0.0001$). Die Desipramin-Minimalspiegel stiegen um das 3.3fache an, Nebenwirkungen traten unter der Kombination beider Antidepressiva nicht häufiger auf als unter Desipramin-Monotherapie. Ebenfalls klinisch relevante Parameter wie Herzfrequenz oder Blutdruck änderten sich nicht unter der Kombinationstherapie.

Um das CYP2D6 inhibitorische Potential von Sertralin und Fluoxetin zu vergleichen benutzte Preskorn ebenfalls den Einfluss auf die Pharmakokinetik von Desipramin [Preskorn SH et al. 1994]. Nach 21 Tagen Behandlung mit Sertralin 50 mg/d stieg C_{max} von Desipramin auf 31% an während nach Komedikation mit Fluoxetin 20 mg/d

ein 4facher Anstieg der maximalen Plasmaspiegel zu beobachten war. Auch AUC von Desipramin war nach Fluoxetin-Gabe 4,8fach erhöht, nach Sertralin-Medikation erfolgte ein moderater Anstieg um 23%. Diese Ergebnisse zeigen, dass Sertralin zwar einen signifikanten Einfluss auf verschiedene Parameter hat ($p < 0.01$), der jedoch im Vergleich zu Fluoxetin auf ein geringes pharmakokinetisches Interaktionspotential hinweist (Tabelle 3.7).

Tabelle 3.7: Pharmakokinetische Parameter von Desipramin im Steady State vor (Tag 7) und nach (Tag 28) Gabe von Sertralin oder Fluoxetin [Preskorn SH et al. 1994]

Pharmakokinetik Desipramin	Sertralin (n = 9)		Fluoxetin (n = 9)	
	Tag 7	Tag 28	Tag 7	Tag 28
C_{max} (ng/ml)	24,5 ±2,6	32,8 ±4,5*	51,2 ±6,4	193,3 ±19,7*
AUC (h*ng/ml)	387 ±47	486 ±74	881 ±144	3890 ±384 *
T_½ (h)	7,3 ±0,3	5,8 ±0,6	7,1 ±0,5	5,2 ±0,8

* $p < 0.01$

Tag 7 = Desipramin-Monotherapie

Tag 28 = 21 Tage Behandlung mit Sertralin bzw. Fluoxetin

Skinner untersuchte den Effekt von Paroxetin, dem bekanntermaßen potentesten Inhibitor von CYP2D6 [Hiemke C et al. 2000b] auf die Pharmakokinetik von Duloxetin. Die gleichzeitige Verabreichung von Duloxetin 40 mg/d bei anhaltender Paroxetintherapie mit einer Dosierung von 20 mg/d führte zu einer um 60% erhöhten Duloxetin-Plasmakonzentration ($p < 0.001$), ebenso erfolgte ein signifikanter Anstieg von AUC_{ss} ($p < 0.002$), (Tabelle 3.8).

Tabelle 3.8: Pharmakokinetische Parameter von Duloxetin unter Monotherapie und in Kombination mit dem CYP2D6 Inhibitor Paroxetin [Skinner MH et al. 2003]

Pharmakokinetik Duloxetin	Duloxetin 40 mg/d	Duloxetin 40 mg/d + Paroxetin 20 mg/d
	Mittelwert ± SD (n = 10)	Mittelwert ± SD (n = 9)
C_{max} (ng/ml)	35,2 ±8,4	55,7 ±10,0*
AUC (h*ng/ml)	497 ±165	780 ±204*
T_½ (h)	10	13*
CL (ml/min)	1472 ±462	913 ±260*

* $p < 0.01$

Das Ausmaß der CYP2D6 Inhibition durch Paroxetin wurde mit Dextromethorphan als CYP2D6-Modellsubstrat untersucht. Die Dextromethorphan/Dextrophan-Ratio, als Maß für die CYP2D6-Aktivität, war durch Duloxetin kaum verändert, was ebenfalls auf eine geringere Potenz hinsichtlich der inhibitorischen Effekte im Vergleich zu Paroxetin hinweist.

Trotz signifikanten Anstiegs der pharmakokinetischen Parameter von Desipramin durch Duloxetin ist das Ausmaß der Änderungen infolge der CYP2D6-Hemmung verglichen mit Paroxetin relativ gering. In einer Arbeit von Alderman et al [Aldermann J et al. 1997] wird berichtet, dass die Kombination von Paroxetin 20-30 mg/d und Desipramin 50 mg/d in einen 7.4fachen Anstieg des Talspiegels (C_0) und in einen 5,2 - 5,5fachen Anstieg von der $AUC_{0-24h,ss}$ resultiert. Sertralin zeigte im Vergleich zu Paroxetin schwaches inhibitorisches Potential. Bei einer Dosis von 50 bzw. 100 mg/d stieg C_0 Desipramin auf das 1,3fache an, die $AUC_{0-24h,ss}$ erhöhte sich auf das 1,4- bzw. 1,5fache [Aldermann J et al. 1997]. Abbildung 3.8 stellt in einer Übersicht den Einfluss der jeweiligen Komedikation auf die Talspiegel von Desipramin im Steady State dar.

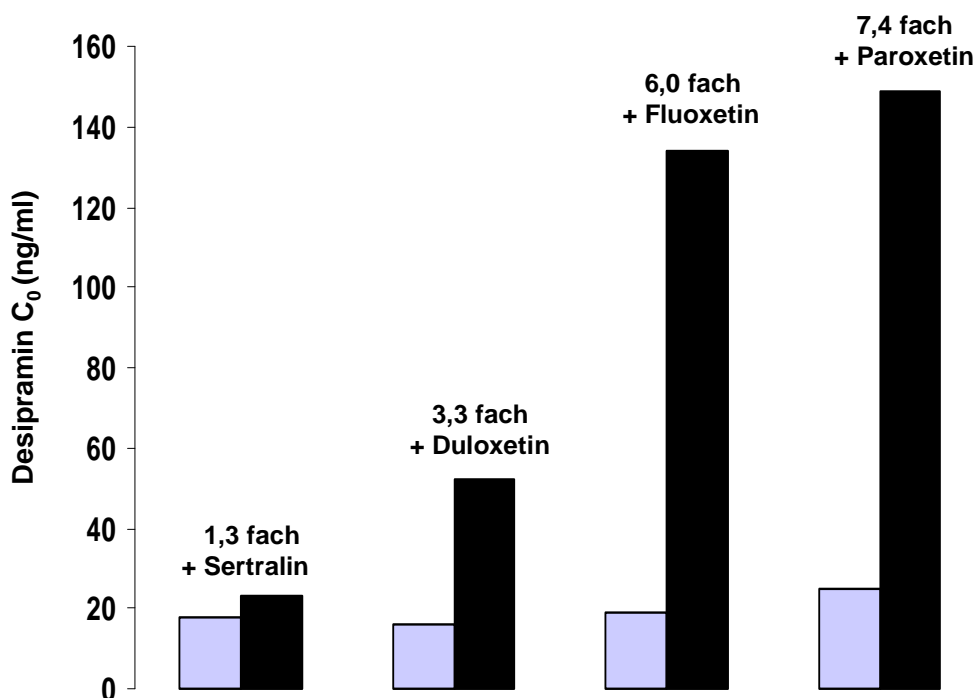


Abbildung 3.8: Veränderung der Talspiegel (C_0) im Steady State von Desipramin (Substrat von CYP2D6) vor (helle Balken) und nach (dunkle Balken) Zugabe von Sertralin, Duloxetin, Fluoxetin oder Paroxetin, berechnet aus Daten von Preskorn et al. 1997 zur Darstellung der unterschiedlichen in vivo Hemmpotenziale der vier Antidepressiva auf CYP2D6. Nach Aldermann J et al. 1997, Preskorn SH et al. 1994 und Skinner MH et al. 2003

Das neuerdings als Antidepressivum zugelassene Bupropion ist ebenfalls ein Inhibitor von CYP2D6. Der Hemmeffekt ist in vitro nur schwach ausgeprägt, deutlicher ist das inhibitorische Potential in vivo. Der Abbau von Dextromethorphan wird durch Bupropion deutlich verlangsamt [Reese MJ et al. 2008]. Da es für Bupropion Fallberichte über Intoxikationen gibt [McCollum DL et al. 2004, Munhoz RP 2004; Stockley IH 2002] wurde der Hemmeffekt in Tabelle 3.9 so eingeordnet wie das von Fluoxetin oder Paroxetin. Nach Einschätzung von Spina und Mitarbeitern [Spina E et al. 2008] wird Bupropion bezüglich seines CYP2D6-Hemmpotentials mit Duloxetin gleichgesetzt.

Tabelle 3.9: Hemmpotenzial von neuen Antidepressiva auf Cytochrom P-450 Enzyme bei therapeutischen Dosen der jeweiligen Antidepressiva

	Cytochrom P450-Isoenzym (CYP)					
	1A2	2B6	2C9	2C19	2D6	3A4
Bupropion	0	+	0	0	+++	0
Citalopram	0	0	0	+	+	0
Desmethyhcitalopram	0	0	0	0	+	+
Duloxetin	0	0	0	0	++	0
Escitalopram	0	0	0	+	+	0
Fluoxetin	0	0	+	+	+++	+
Desmethylfluoxetin	0	+	+	+	+++	++
Fluvoxamin	+++	+	++	+++	+	+
Mirtazapin	+	0	0	0	+	+
Paroxetin	+	+	0	+	+++	+
Reboxetin	0	-	0	0	0	0
Sertralin	0	0	0	0	+	+
Desmethylsertalin	+	0	+	+	+	+
Venlafaxin	0	0	0	0	+	0
O-Desmethylvenlafaxin	0	0	0	0	0	+

0 keine Hemmung, - keine Daten verfügbar, + geringfügige Hemmung ohne klinische Bedeutung, ++ moderate Hemmung, unter Umständen bedeutsam, Dosisanpassung empfohlen, +++ deutlicher Anstieg der Plasmaspiegel, Dosisanpassung erforderlich, wenn möglich mit Kontrolle der Plasmaspiegel. Zusammenstellung nach [Aldermann J et al. 1997, Gillmann PK 2007, Hiemke C et al. 2000b, Preskorn SH et al. 1994, Preskorn SH et al. 2007, Skinner MH et al. 2003, Waldschmitt C et al. 2007]

3.2 Entwicklung einer HPLC-Multimethode mit Säulenschaltung und UV-Detektion zum quantitativen Nachweis von Antidepressiva

Zum quantitativen Nachweis antidepressiver Arzneistoffe sind sechs verschiedene chromatographische Methoden im Neurochemischen Labor im Einsatz (Tabelle 3.10). Die jeweiligen Applikationen unterscheiden sich in Parametern wie Wellenlänge, Art der Detektion (UV-Absorption oder Fluoreszenz), Flussraten und der Schaltzyklen und erfordern somit einen relativ hohen Geräte- und Zeitaufwand. Daher sollte eine Methode entwickelt werden, mit der sich innerhalb einer Applikation und identischen analytischen Bedingungen möglichst viele antidepressive Wirkstoffe im Serum von Patienten bestimmen lassen.

Tabelle 3.10: Überblick über die bestehenden Methoden für die Bestimmung von antidepressiven Pharmaka [Härter S et al. 1992a, Härter S et al. 1992b, Härter S et al. 1994, Härter S et al. 1995, Härter S et al. 2000, Banger M et al. 1997, Waldschmitt et al. 2007]

Substanzen	Bedingungen
<i>Methode 1</i> Amitriptylin / Nortriptylin Imipramin / Desmethylimipramin Doxepin / Desmethyldoxepin Clomipramin / Desmethylclomipramin Maprotilin / Desmethylmaprotilin Trimipramin / Desmethyltrimipramin Sertralin / Desmethylsertralin Fluoxetin / Desmethylfluoxetin Paroxetin	Analysenzeit: 35 min Schaltzyklus 5/15 min Perfect Bond CN 20 µm, 10 x 4 mm I.D LiChrospher 100 CN 5 µm, 250 x 4,6 I.D Phosphatpuffer pH 6,4; 1,4 ml/min, Acetonitril 8%; 0,8 ml/min UV-Detektion bei 210 nm
<i>Methode 2</i> Fluvoxamin	Analysenzeit: 35 min Schaltzyklus 5/15 min Perfect Bond CN 20 µm, 10 x 4 mm I.D LiChrospher 100 CN 5 µm, 250 x 4,6 I.D Phosphatpuffer pH 6,4; 1,4 ml/min, Acetonitril 8%; 0,8 ml/min UV-Detektion bei 254 nm
<i>Methode 3</i> Reboxetin	Analysenzeit: 25 min Schaltzyklus 7/12 min C 8 20 µm, 10 x 4 mm I.D LiChrospher CN 5 µm, 250 x 4,6 mm I.D Phosphatpuffer pH 6,4; 1,4 ml/min Acetonitril 8%; 0,8 ml/min UV-Detektion bei 226 nm

<i>Methode 4</i>	Analysenzeit: 30 min Schaltzyklus 6/18 min Perfect Bond CN 20 µm, 10 x 4 mm I.D. LiChrospher 100 CN 5 µm, 250 x 4,6 I.D. Phosphatpuffer pH 6,4; 1,25 ml/min, Acetonitril 8%; 0,8 ml/min UV-Detektion bei 218 nm
Duloxetine	
<i>Methode 5</i>	Analysenzeit: 30 min Schaltzyklus 7/12 min Perfect Bond CN 20 µm, 10 x 4 mm I.D. LiChrospher CN 5 µm, 250 x 4,6 mm I.D. Triethylaminpuffer pH 2,5; 0,9 ml/min Acetonitril 5%; 1,5 ml/min Fluoreszenzdetektion Venlafaxin: Extinktionswellenlänge: 220 nm Emissionswellenlänge : 305 nm Mirtazapin: Extinktionswellenlänge: 290 nm Emissionswellenlänge : 350 nm
Venlafaxin / O-Desmethylvenlafaxin N-Desmethylvenlafaxin Mirtazapin / N-Desmethylmirtazapin	
<i>Methode 6</i>	Analysenzeit: 35 min Schaltzyklus 5/15 min Perfect Bond CN 20 µm, 10 x 4 mm I.D. LiChrospher 100 CN 5 µm, 250 x 4,6 I.D. Phosphatpuffer pH 6,4; 1,4 ml/min, Acetonitril 8%; 0,8 ml/min Fluoreszenzdetektion Fluoxetin/Citalopram: Excitationswellenlänge 240 nm Emissionswellenlänge 310 nm Paroxetin: Excitationswellenlänge 290 nm Emissionswellenlänge 340 nm
Citalopram / Desmethylcitalopram [Paroxetin und Fluoxetin falls Interferenzen bei UV]	

Alle sechs im Labor etablierten Methoden benutzen zum chromatographischen Nachweis antidepressiver Substanzen als stationäre Phase der analytischen Säule LiChrospher CN mit einer Partikelgröße von 5 µm und einer Säulenlänge von 250 x 4,6 mm I.D. Ebenfalls konstant bei allen Verfahren wurde ein analytischer Eluent eingesetzt, der aus 50% (v/v) Acetonitril und 50% (v/v) K₂HPO₄-Trihydratpuffer mit einem pH-Wert von 6,4 besteht. Es sollte daher untersucht werden, zu welchem Ergebnis ein Austausch der analytischen Säule und des Eluenten führt.

Als aussichtsreich erschien ein Verfahren, welches an der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie in Freiburg für die chromatographische Bestimmung von Ziprasidon angewandt wird [Clement HW, persönliche Mitteilung]. Hierbei erfolgt die Trennung auf LiChrospher 60 RP-Select B mit einer Porengröße von 5 µm in einer

Säule der Länge und des Durchmessers von 125 x 4.0 mm. Als analytischen Eluenten wird ein Gemisch aus Acetonitril und 0,04 molarem Na₂HPO₄-Puffer verwendet, der mit Phosphorsäure auf einen pH-Wert von 3,35 eingestellt wird. Diese beiden Parameter sollten im Neurochemischen Labor getestet, mit der bestehenden Methode verglichen, bei Überlegenheit validiert und in die Laborroutine übernommen werden.

3.2.1 Aufbau einer bestehenden HPLC-Methode zum Nachweis von Antidepressiva

Als Vergleichsmethode diente die Applikation, mit der die Mehrzahl an Antidepressiva in der Laborroutine bestimmt wurde. Sechs für die Substanzgruppe der Antidepressiva bezüglich ihrer Struktur und chromatographischen Eigenschaften repräsentative Substanzen wurden ausgewählt, anhand derer die Qualität der chromatographischen Trennung beurteilt werden sollten.

Die Messungen erfolgten UV-spektrometrisch bei einer Wellenlänge von 210 nm. Zur Quantifizierung wurde die Höhe der jeweiligen Peaks verwendet. Tabelle 3.11 zeigt den zeitlichen Ablauf und die analytischen Bedingungen der HPLC-Methode.

Tabelle 3.11: Zeitlicher Ablauf der chromatographischen Analyse

Chromatographische Analyse	Zeit (min)
Injektion der Probe (100µl) auf die Vorreinigungssäule (Perfect Bond CN, 20 µm, 10 x 4.0mm I.D.) Flussrate 0,8 ml/min Start des chromatographischen Laufs	0 – 5
Transfer der Probe von der Vorreinigungssäule auf die analytische Säule (LiChrospher 100 CN, 5µm, 250 x 4.6 mm I.D.) Flussrate 1,4 ml/min	5 – 15
Zurückschalten des 6-Wege-Ventils in die Ausgangsposition	15
Retention der Arzneistoffe	5 – 35
Ende des chromatographischen Laufs Aufgabe der nächsten Probe	35

Mit einem Phosphatpuffer (Acetonitril/ KH_2PO_4 -Trihydratpuffer 50:50 vol/vol, pH 6,4) als analytischen Eluenten und einer Laufzeit von 35 Minuten ergaben sich bei Raumtemperatur (25°C) für die ausgewählten antidepressiven Substanzen mit einer Konzentration von 500 ng/ml folgende Retentionszeiten:

Substanz	Retentionszeit (min)
Citalopram	18,7
Nortriptylin	21,2
Duloxetin	21,4
Fluoxetin	22,2
Trimipramin	22,8
Clomipramin	25,3

Innerhalb der Minuten 21 bis 23 wurden vier Substanzen reteniert, eine ausreichend sensitive Trennung konnte unter den bestehenden Bedingungen demnach nicht erzielt werden.

3.2.2 Entwicklung einer neuen Applikation zum Nachweis von Antidepressiva

Zur Optimierung der bestehenden Applikation in der Hoffnung auf eine Trennung mit verbesserter Auflösung wurde die analytische Säule mit der Säule vom Typ LiChrospher 60 RP-Select B ersetzt. Ebenfalls wurde in Anlehnung an die chromatographische Bestimmung von Ziprasidon der Acetonitrilanteil im analytischen Eluenten verringert und der pH-Wert auf 3,35 eingestellt. Die Flussrate blieb unabhängig vom Schaltzyklus konstant bei der Geschwindigkeit von 1 ml pro Minute. Folgende Retentionszeiten ergaben sich für die sechs Substanzen bei einer Gesamtanalysenzeit von 30 min (Tabelle 3.12):

Tabelle 3.12: Retentionszeiten der sechs Antidepressiva

Substanz	Konz. (ng/ml)	Rt (min)	Konz. (ng/ml)	Rt (min)	Konz. (ng/ml)	Rt (min)
Citalopram	500	10,2	100	10,3	50	10,5
Nortriptylin	500	13,2	100	13,4	50	13,5
Duloxetin	500	13,8	100	14,0	50	14,3
Trimipramin	500	15,3	100	15,6	50	15,8
Fluoxetin	500	17,5	100	17,9	50	17,9
Clomipramin	500	18,8	100	19,1	50	19,4

Die analytische Trennung war nun wesentlich besser und die Retentionszeiten erheblich kürzer im Vergleich zu der Trennung auf LiChrospher 100 CN als Füllmaterial der analytischen Säule und mit einem Acetonitril / K_2HPO_4 -Trihydratpuffer (50/50 v/v, pH 6,4) als analytischer Eluent der bestehenden Methode. Auch bei kleineren Konzentrationen der Antidepressiva bestätigte sich sowohl Reihenfolge als auch Abstand der detektierten Substanzen.

3.2.2.1 Einfluss des Acetonitril-Gehaltes des Analytischen Eluenten auf die Retentionszeiten der Antidepressiva

Als analytischer Eluent wurden verschiedene Mischungen aus Acetonitril und Na_2HPO_4 -Puffer getestet. Der Acetonitrilanteil sollte, mit dem Ziel einer noch sensitiveren Trennung der antidepressiven Substanzen, variiert werden.

Optimal war eine Mischung bestehend aus 310 ml Acetonitril und 640 ml Na_2HPO_4 -Puffer (0,04 molar). Dies entspricht einem prozentualen Acetonitril-Gehalt von 32,6%. Bei Erniedrigung des Acetonitrilgehalt auf 28,9% verlängerten sich die Retentionzeiten der sechs Substanzen um durchschnittlich 5,5 Minuten. Erhöhte man den Acetonitrilgehalt im analytischen Eluenten auf 36%, verkürzten sich die Retentionszeiten von Duloxetin, Trimipramin, Clomipramin und Fluoxetin im Mittel um 3,8 Minuten. Dabei war allerdings die Detektion von Citalopram und Nortriptylin nicht möglich, da die Substanzen von dem Frontpeak überlagert wurden. Bei einem Acetonitrilgehalt von 32,6% waren alle Substanzen mit ausreichender Auflösung und Sensitivität detektierbar (Tabelle 3.13).

Tabelle 3.13: Abhängigkeit der jeweiligen Retentionszeiten vom Acetonitrilgehalt des analytischen Eluenten

Substanz (100ng/ml)	- 50ml ACN = 28,9% ACN	32,6% ACN	+ 50ml ACN = 36% ACN
Citalopram	12,4	10,3	n.d.
Nortriptylin	17,5	13,4	n.d.
Duloxetin	18,8	14,0	13,2
Trimipramin	20,9	15,6	11,8
Fluoxetin	25,6	17,9	12,7
Clomipramin	28,2	19,1	13,6

n.d. nicht detektierbar

3.2.2.2 Vergleich isokratische versus Gradiententrennung

Eine optimale Trennung von Substanzen lässt sich nicht immer mit einem Elutionsmittelgemisch konstanter, isokratischer Zusammensetzung erreichen. Eine Möglichkeit, die Analyse zu verbessern, besteht darin, während der Analyse das Mischungsverhältnis der Komponenten des Elutionsmittels zu verändern. Wird das Mischungsverhältnis von zwei Komponenten variiert, spricht man von einem binären Gradienten. Die analytische Pumpe setzt sich hierbei aus zwei Pumpenköpfen A und B zusammen (binäre Pumpe), die in bestimmten Zeitabständen das Mengenverhältnis der Elutionsmittelbestandteile verändern.

Es wurde untersucht, ob durch Anlegung eines Stufengradienten, bei dem das Mengenverhältnis von zwei Komponenten in bestimmten Zeitabständen stufenweise verändert wurde, eine Verbesserung der Trennleistung gegenüber der isokratischen Trennung erzielt werden kann.

Eluent A	Eluent B	max. Acetonitrilgehalt
Na ₂ HPO ₄ Puffer, pH 3,35 + 20% ACN	100% ACN	36%

	Zeit (min)	0	5	15	20	25	30
Gradient 1	Eluent A	100	100				80
	Eluent B	0	0				20

	Zeit (min)	0	5	15	20	25	30
Gradient 2	Eluent A	100	100		80	80	80
	Eluent B	0	0		20	20	20

	Zeit (min)	0	5	15	20	25	30
Gradient 3	Eluent A	100	100	80	80	80	80
	Eluent B	0	0	20	20	20	20

Bei den ersten drei Gradienten verlängerten sich die Retentionszeiten der Substanzen um einige Minuten, auch bei variierenden Zeitpunkten des maximalen Acetonitrilgehaltes. Als nächstes wurde die Laufzeit auf 40 Minuten verlängert und der Acetonitrilanteil der beiden Komponenten dahingehend verändert, dass ein maximaler Gehalt von 40% erreicht wurde.

Eluent A	Eluent B	max. Acetonitrilgehalt
Na ₂ HPO ₄ Puffer, pH 3,35 + 30% ACN	80% ACN	40%

	Zeit (min)	0	5	15	20	25	30	40
Gradient 4	Eluent A	100				80		100
	Eluent B	0				20		0

Eine Reihe weiterer Gradienten mit unterschiedlichem Acetonitrilgehalt in verschiedenen Zeitzyklen wurde angelegt, um den Einfluss auf die chromatographische Analyse zu testen. Das beste Trennergebnis wurde mit einem maximalen Acetonitrilgehalt von 44,1% und folgendem Zeitschema erzielt:

Eluent A	Eluent B	max. Acetonitrilgehalt
Na ₂ HPO ₄ Puffer, pH 3,35 = 32,6% ACN	90% ACN	44,1%

	Zeit (min)	0	5	15	20	25	30
Gradient 5	Eluent A	100	100		80		100
	Eluent B	0	0		20		0

Tabelle 3.14 vergleicht Retentionszeiten und Peakhöhen der Substanzen der isokratischen- gegenüber der Gradiententrennung.

Tabelle 3.14: Vergleich isokratische- versus Gradiententrennung

Substanz (500 ng/ml)	Retentionzeit (min) <u>isokratisch</u>	Retentionzeit (min) <u>Gradient</u>	Faktor
Citalopram	10,5	9,9	0,94
Nortriptylin	13,9	12,0	0,86
Duloxetin	14,9	12,3	0,83
Trimipramin	17,1	13,4	0,78
Fluoxetin	19,8	14,2	0,72
Clomipramin	21,1	15,2	0,72

Substanz (500 ng/ml)	Peakhöhe mAU/10ng/ml <u>isokratisch</u>	Peakhöhe mAU/10ng/ml <u>Gradient</u>	Faktor
Citalopram	0,17	0,22	1,29
Nortriptylin	0,18	0,3	1,67
Duloxetin	0,22	0,38	1,73
Trimipramin	0,07	0,14	2
Fluoxetin	0,04	0,09	2,25
Clomipramin	0,06	0,18	1,73

Durch den Gradienten wurde eine durchschnittliche Sensitivitätserhöhung um den Faktor 1,8 erreicht. Ebenso verlief die Messung der Substanzen um den Faktor 0,8 schneller.

Trotz gewisser Verbesserungen, die durch Anlegung des Gradienten in den Parametern Peakhöhe und Retentionszeit erzielt wurden, war für die routinemäßige Bestimmung der Substanzen die isokratische Trennung vorteilhaft. Es konnte im Rückfluss gearbeitet werden und die Trennung war weniger störanfällig gegenüber der Gradiententrennung. Diese Methode war demnach wesentlich ökonomischer und durch den geringeren Verbrauch an Acetonitril auch ökologischer.

3.2.2.3 Interferenztest

Die Spezifität der Methode wurde anhand der spezifischen Retentionszeit verschiedener Substanzen getestet. Dabei wurden häufig verordnete, psychiatrische Arzneistoffe, die im Rahmen der Routinemessungen als Komedikation vorkommen, auf ihre Retentionszeiten und eventuelle Interferenzen mit den Analyten getestet. Tabelle 3.15 stellt eine Übersicht der getesteten Substanzen dar.

Tabelle 3.15: Retentionszeiten (R_t in min) und Peakhöhen (mAU/100ng/ml) der getesteten Substanzen

Substanz	Peakhöhe	R_t	Substanz	Peakhöhe	R_t
Pipamperon	1,5	7,1	Fluoxetin	0,8	14,3
Norclozapin	2,9	7,8	Nordiazepam	1,3	15,3
Domperidon	10	7,9	Trimipramin	0,8	15,4
Benperidol	6,3	8,5	Zolpidem	0,3	15,5
Clozapin	2,9	8,5	Sertralin	0,9	16,1
Melperon	0,8	8,8	Maprotilin	1,4	16,3
Opipramol	0,8	8,8	Norclomipramin	1,2	16,4
Norperazin	0,8	8,9	Clomipramin	0,6	18,3
Reboxetin	1,5	9,2	Nefazodon	0,5	18,8
Donepezil	2	9,4	Flupenthixol	4,3	21,5
Nordoxepin	4	9,5	Diazepam	3,5	22,7
Midazolam	0,8	9,6			
Ziprasidon	4,5	9,9			
Quetiapin	3,2	10	Amisulpirid		n.d.
Doxepin	3,3	10,1	Carbamazepin		n.d.
Prothipendyl	0,9	10,3	Coffein		n.d.
Citalopram	1,6	10,5	Flunitrazepam		n.d.
Perazin	0,4	11	Mirtazapin		n.d.
Desipramin	1,2	11,4	Naltrexon		n.d.
Haloperidol	1,2	11,6	Normirtazapin		n.d.
Lorazepam	1	12,2	Moclobemid		n.d.
Dehydroaripiprazol	1	12,2	Nitrazepam		n.d.
Imipramin	1,1	12,4	Olanzapin		n.d.
Paroxetin	0,5	12,5	Risperidon		n.d.
Nortriptylin	1,7	12,6	9-OH-Risperidon		n.d.
Norfluoxetin	0,8	12,8	Sertindol		n.d.
Duloxetin	2,2	13,0	Sulpirid		n.d.
Amitriptylin	1,2	13,9	Temazepam		n.d.
Fluvoxamin	0,5	14	Theobromin		n.d.
Aripiprazol	1,1	14,1	Tianeptin		n.d.
Norsertalin	0,9	14,1	Venlafaxin		n.d.
Nortrimipramin	1,5	14,2	O-Desmethylvenlafaxin		n.d.
Normaprotilin	1,4	14,2	N-Desmethylvenlafaxin		n.d.

n.d. nicht detektierbar

3.2.2.4 Messungen per Fluoreszenzdetektor

Bei einigen antidepressiven Substanzen bringt die Messung per Fluoreszenzdetektion eine Sensitivitätssteigerung gegenüber der in der Laborroutine häufiger verwendeten Detektion per UV (siehe Tabelle 3.10). Außerdem stellt die Messung per Fluoreszenzdetektion im Falle von auftretenden Interferenzen bei der UV-Detektion eine Alternative dar.

Escitalopram/Citalopram und Fluoxetin wurden bei einer Excitationswellenlänge von 240 nm und einer Emissionswellenlänge von 310 nm gemessen. Die resultierenden Retentionszeiten und Peakhöhen sind in Tabelle 3.16 dargestellt.

Tabelle 3.16: Retentionszeiten und Peakhöhen von Citalopram und Fluoxetin bei der Messung per Fluoreszenzdetektion

Substanz (ng/ml)	Retentionszeit (min)	Peakhöhe
Citalopram (100)	9,8	6,4
Citalopram (50)	9,9	4,3
Citalopram (20)	9,7	1,7
Citalopram (5)	9,7	0,6
Fluoxetin (100)	16,6	0,6
Fluoxetin (50)	16,7	0,4
Fluoxetin (20)	n.d.	n.d.
Fluoxetin (5)	n.d.	n.d.

Fluoxetin war in den Konzentrationen von 20 und 5 ng/ml nicht detektierbar. Citalopram jedoch wurde auch in einer Konzentration von 5 ng/ml ausreichend sensitiv detektiert.

Um Fluoxetin auch in geringeren Konzentrationen nachweisen zu können, wurden Excitationswellenlängen von 290 nm und Emissionswellenlängen von 340 nm gewählt. Bei Paroxetin erfolgte der Nachweis auch bei einer Konzentration von 5 ng/ml ausreichend sensitiv, Fluoxetin wurde allerdings selbst in hohen Konzentrationen mit der Methode nicht detektiert (Tabelle 3.17).

Tabelle 3.17: Retentionszeiten und Peakhöhen von Paroxetin bei der Messung per Fluoreszenzdetektion

Substanz (ng/ml)	Retentionszeit (min)	Peakhöhe
Paroxetin (100)	9,7	6,4
Paroxetin (50)	9,7	1,9
Paroxetin (20)	9,8	0,8
Paroxetin (5)	9,7	0,4

Paroxetin und Escitalopram/Citalopram werden demnach auch in geringen Konzentrationen per Fluoreszenz besser detektiert als per UV. Allerdings erfolgte der Nachweis von Fluoxetin per UV-Detektion wesentlich sensitiver als per Fluoreszenz.

3.2.2.5 Einschluss weiterer Antidepressiva und Antipsychotika

Der Interferenzttest (3.2.2.3) belegt, dass die optimierte HPLC-Methode mit Säulenschaltung und UV-Detektion weit mehr Substanzen nachweisen kann, als die verwendeten sechs Antidepressiva. Ursprüngliches Ziel der Arbeit war die Entwicklung einer Methode, mit der man unter gleichen analytischen Bedingungen möglichst viele Antidepressiva detektieren kann. Da sich jedoch mit dieser Methode auch viele antipsychotische Wirkstoffe bestimmen lassen, kam der Entschluss zustande, die Substanzen Aripiprazol und Clozapin inklusive deren Metaboliten in die Auswahl der zu analysierenden Wirkstoffe mit einzuschließen. Diese beiden Antipsychotika werden oft kombiniert bei schizophrenen Patienten eingesetzt und nicht selten kommt es zu Interferenzen bei der Analyse. Bisher besteht im Labor eine Methode zum Nachweis von Clozapin [Sachse et al. 2006] und eine davon variierende Methode zum Nachweis von Aripiprazol [Kirschbaum KM et al. 2007]. Mit der hier beschriebenen Methode lassen sich beide Substanzen ausreichend sensitiv voneinander trennen, so dass bei Patienten, die mit beiden antipsychotischen Wirkstoffen behandelt werden, keine Störungen bei der Messung auftreten.

Tabelle 3.18 zeigt eine Übersicht der Substanzen mit zugehörigen Metaboliten und deren Retentionszeiten bei Einzelmessung, die unter den neu entwickelten Bedingungen innerhalb einer Applikation gemessen werden sollten.

Tabelle 3.18: Retentionszeiten der eingeschlossenen Wirkstoffe

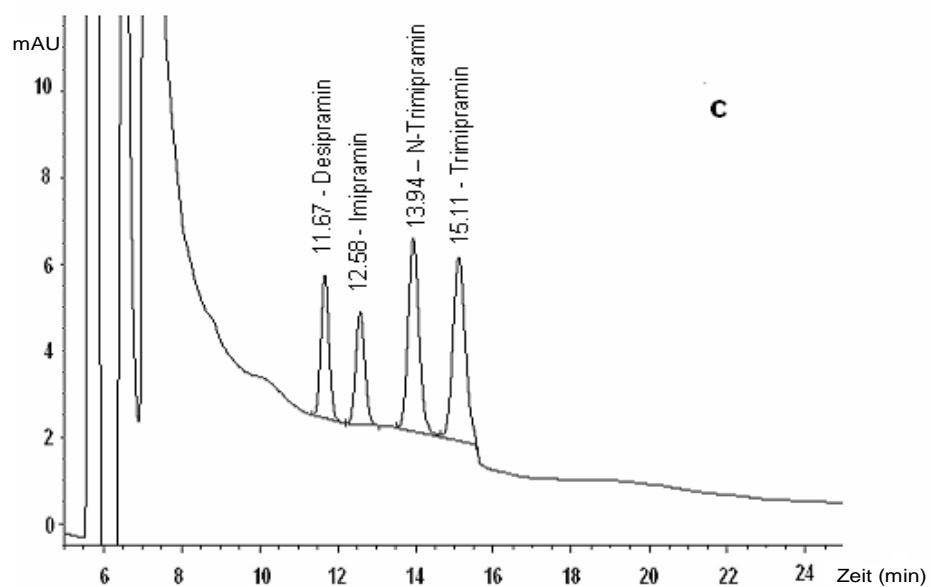
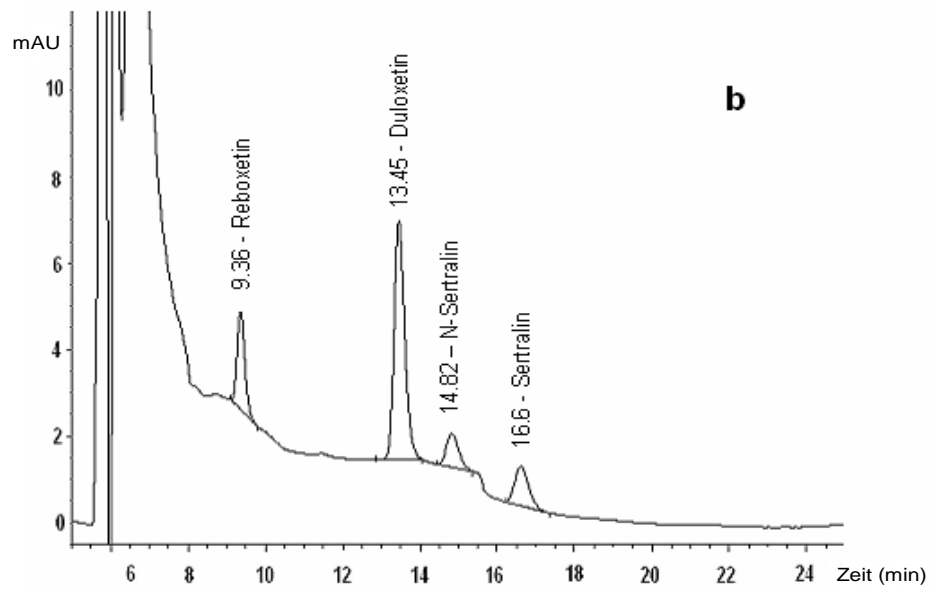
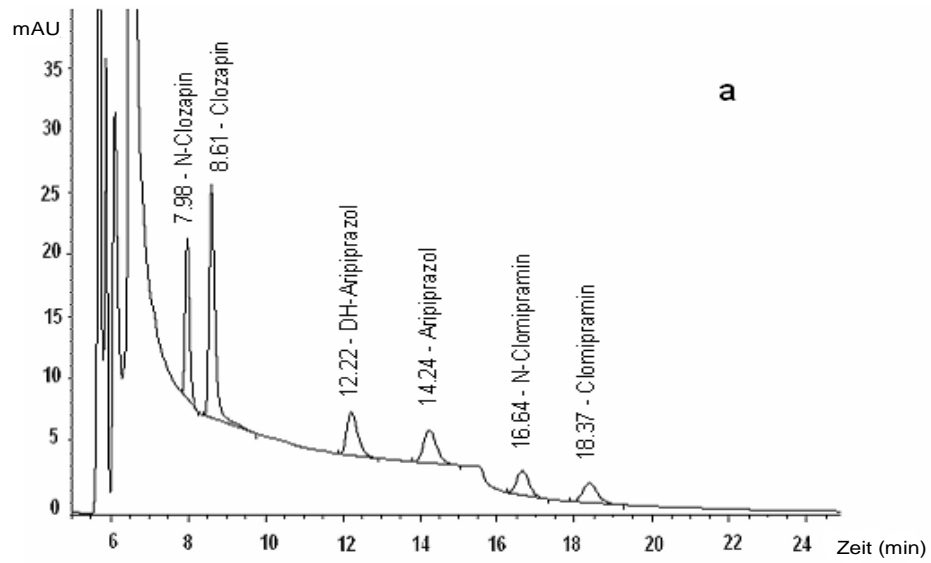
Substanz	Retentionszeit (min)
Norclozapin	8,1
Clozapin	8,7
Reboxetin	9,2
Desipramin	11,3
Dehydro-Aripiprazol	11,9
Imipramin	12,2
Nortriptylin	12,6
Nortrimipramin	13,5
Duloxetin	13,5
Amitriptylin	13,5
Aripiprazol	13,9
Norsertalin	14,5
Norfluoxetin	14,6
Trimipramin	14,6
Sertralin	16,3
Norclomipramin	16,5
Fluoxetin	16,6
Clomipramin	18,2

Die letzte Substanz eluierte nach etwa 18 Minuten detektiert, dementsprechend wurde die Laufzeit von 30 auf 25 Minuten verkürzt.

Voraussetzung für die Qualität einer Methode ist eine ausreichend scharfe Trennung der aufeinanderfolgenden Substanzen. Durch die Auswahl von 12 Wirkstoffen (10 Antidepressiva und 2 Antipsychotika inklusive deren Metabolite) sollten insgesamt 18 Verbindungen unter den angelegten Bedingungen innerhalb der Gesamtlaufzeit einer Messung detektiert werden. Dabei sind Peak-Überlagerungen nicht zu vermeiden. Daher war es notwendig, vier verschiedene Mixturen mit jeweils den Substanzen anzusetzen, bei denen eine ausreichend scharfe Trennung gewährleistet werden kann (Tabelle 3.19, Abbildung 3.9).

Tabelle 3.19: Aufteilung der Antidepressiva mit zugehörigen Retentionszeiten (Rt in min) in vier Mixturen (a-d)

Mixtur a	Rt	Mixtur b	Rt	Mixtur c	Rt	Mixtur d	Rt
Norclozapin	8,0	Reboxetin	9,4	Desipramin	11,7	Nortriptylin	13,6
Clozapin	8,6	Duloxetin	13,5	Imipramin	12,6	Amitriptylin	14,9
DH-Aripiprazol	12,2	Norsertalin	14,8	Nortrimipramin	13,9	Norfluoxetin	16,4
Aripiprazol	14,2	Sertralin	16,6	Trimipramin	15,1	Fluoxetin	18,7
Norclomipramin	16,6						
Clomipramin	18,4						



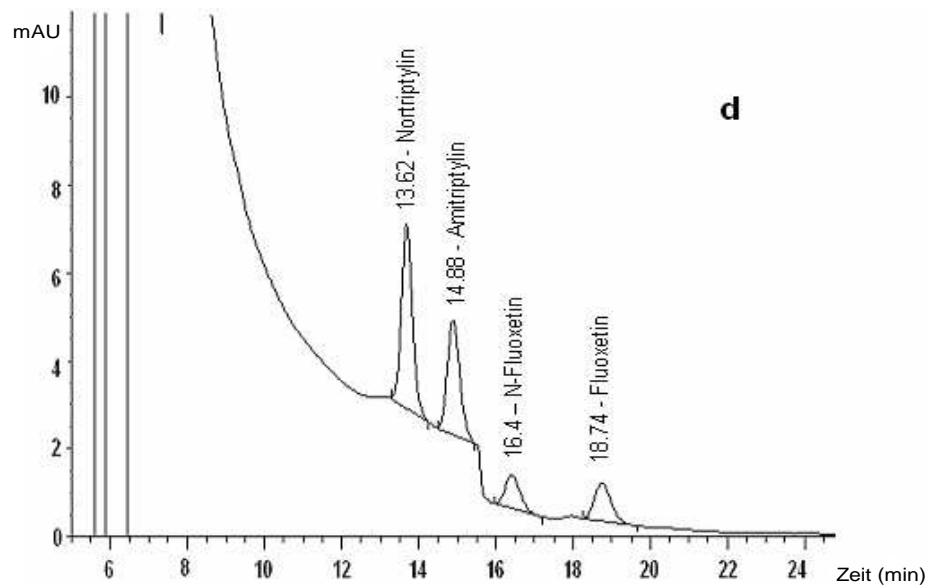


Abbildung 3.9: Chromatogramme von gespikten Plasmaproben mit (a) 500 ng/ml Clozapin, 250 ng/ml Norclozapin, 200 ng/ml Aripiprazol / Dehydroaripiprazol und 150 ng/ml Clomipramin / Norclomipramin; (b) 200 ng/ml Reboxetin, 150 ng/ml Duloxetin und 50 ng/ml Sertralin / Norsertralin; (c) 125 ng/ml Imipramin / Desipramin und 250 ng/ml Trimipramin / Nortrimipramin und (d) 100 ng/ml Amitriptylin / Nortriptylin und 100 ng/ml Fluoxetin / Norfluoxetin

3.2.2.6 Optimierte Endversion der Multimethode

Analytische Säule

Zum quantitativen Nachweis der Wirkstoffe wurde eine Separationssäule des Typs LiChrospher 60 RP-Select B mit einer Länge von 125 mm und einem Innendurchmesser von 4.0 mm gewählt. Die Porengröße dieser analytischen Säule beträgt 5 μm , nach etwa 300 Messungen musste sie erneuert werden.

Extraktionssäule

Die Vorreinigung des Plasmas erfolgte mit einer CN gefüllten Perfect Bond Aufreinigungssäule. Die Länge dieser Reinigungssäule beträgt 10 mm, der Innendurchmesser 4 mm und die Porengröße 20 μm . Nach der Aufreinigung von 80-100 Serumproben wurde die Reinigungssäule ausgetauscht.

<u>Analytischer Eluent</u>	640ml 0,04 molarer Na ₂ HPO ₄ -Puffer, pH 3,35 + 310 ml Acetonitril
<u>Spüleluent</u>	Wasser (demin.) + 8% (v/v) Acetonitril
<u>Flußrate</u>	1 ml/min
<u>Wellenlänge</u>	210 nm

Schaltzeiten des 6-Wege-Ventils und zeitlicher Ablauf der chromatographischen Analyse sind in Tabelle 3.20 dargestellt.

Tabelle 3.20: Zeitlicher Ablauf der chromatographischen Analyse

Chromatographische Analyse	Zeit (min)
Injektion der Probe (100µl) auf die Vorreinigungssäule Start des chromatographischen Laufs	0 – 5
Transfer der Probe von der Vorreinigungssäule auf die analytische Säule im Back-Flush-Verfahren	5 – 15
Zurückschalten des 6-Wege-Ventils in die Ausgangsposition	15
Retention der Arzneistoffe	5 – 25
Ende des chromatographischen Laufs Aufgabe der nächsten Probe	25

3.2.3 Validierung der neuen HPLC-Methode zum Nachweis von zehn Antidepressiva, zwei Antipsychotika und deren Metabolite

Die Validierung der Methode erfolgte nach internationalen Richtlinien (s. Kapitel 2.2.5) Für die Quantifizierung der gemessenen Analyte wurde die Höhe der Peaks verwendet. Korrelationskoeffizienten wurden über lineare Regressionsanalysen bestimmt.

3.2.3.1 Präzision

Orientierend an den therapeutischen Bereichen der jeweiligen Wirkstoffe, wurden drei Konzentrationen festgelegt: eine niedrige, eine hohe Kontrolle und eine mittlere Kontrolle, die als Kalibrator diente.

Mixtur a

Arzneistoff	Therapeutischer Bereich	niedrige Kontrolle	mittlere Kontrolle = Kalibrator	hohe Kontrolle
Clozapin	350 - 600	350	500	600
Aripiprazol	150 - 250	150	200	250
Clomipramin	175 - 450	50	150	300

Mixtur b

Arzneistoff	Therapeutischer Bereich	niedrige Kontrolle	mittlere Kontrolle = Kalibrator	hohe Kontrolle
Reboxetin	10 - 100	20	100	200
Duloxetin	20 - 80	20	75	150
Sertralin	10 - 50	10	30	50

Mixtur c

Arzneistoff	Therapeutischer Bereich	niedrige Kontrolle	mittlere Kontrolle = Kalibrator	hohe Kontrolle
Imipramin	175 - 300	50	125	200
Trimipramin	150 - 350	150	250	350

Mixtur d

Arzneistoff	Therapeutischer Bereich	niedrige Kontrolle	mittlere Kontrolle = Kalibrator	hohe Kontrolle
Amitriptylin	80 - 200	50	100	200
Fluoxetin	120 - 300	50	100	200

Der Ablauf der Validierung folgte einem festgelegten Schema (Abbildung 3.10). Pro Tag mussten zwei Läufe hintereinander gemessen werden mit einer Pause von 60 Minuten dazwischen, um nicht nur einen Vergleich innerhalb eines Laufes an einem Tag (*intraassay*), sondern auch einen Vergleich zwischen zwei verschiedenen Läufen an einem Tag ziehen zu können (*interassay*). Dieses Prozedere sollte an fünf hintereinander folgenden Tagen stattfinden, so dass insgesamt zehn Läufe zur Bestimmung der Präzision zur Verfügung standen. Lag der Korrelationskoeffizient unter 15%, lag die Präzision im Bereich der Gültigkeit und die Werte bewiesen somit Validität. Das Ergebnis der Präzisionsmessung ist in Tabelle 3.21 dargestellt.

Lauf 1

1. Leerplasma
2. mittlere Kontrolle
3. niedrige Kontrolle
4. hohe Kontrolle
5. niedrige Kontrolle
6. mittlere Kontrolle
7. hohe Kontrolle
8. hohe Kontrolle
9. mittlere Kontrolle
10. niedrige Kontrolle
11. Leerplasma
12. Leerplasma

Lauf 2

13. Leerplasma
14. mittlere Kontrolle
15. niedrige Kontrolle
16. hohe Kontrolle
17. niedrige Kontrolle
18. mittlere Kontrolle
19. hohe Kontrolle
20. hohe Kontrolle
21. mittlere Kontrolle
22. niedrige Kontrolle
23. Leerplasma
24. Leerplasma

Abbildung 3.10: Zeitlicher Ablauf der Validierung an einem Tag

Tabelle 3.21: Variationskoeffizienten (VK%) für die Bestimmung der Präzision

Substanz	Konzentration (ng/ml)	Intraassay (VK %)	Interassay (VK %)	Gesamt- präzision (VK %)
Clozapin	350	2,1	1,5	2,7
	500	1,9	0,1	4,1
	600	2,7	1,1	4,7
Norclozapin	125	2,5	2	3,3
	250	2,8	2,3	5,5
	375	2,3	0,5	2,7
Aripiprazol	150	2,2	1,7	3,2
	200	1,7	0,8	5
	250	2,9	0,4	8,3
Dehydro- Aripiprazol	150	1,8	0,5	2,5
	200	2,4	0,7	4,2
	250	2,7	2,1	8,2

Clomipramin	50	2,8	1	3,8
	150	2,5	1,4	4,2
	300	2,8	0,4	4,4
Norclomipramin	50	2,9	1,4	3,6
	150	2,1	1,4	3,7
	300	2,8	0,9	4,8
Reboxetin	20	4,5	0,9	9,4
	100	2,4	1,9	8,5
	200	2,0	1,6	3,4
Duloxetin	20	2,7	1,9	4,2
	75	2,1	0,7	4,4
	150	2,9	0,9	2,8
Sertralin	10	7	1,3	8,2
	30	3,1	3,8	5,6
	50	3,4	1,4	3,4
Norsertralin	10	5,5	2,1	5,6
	30	3,9	3,2	9,7
	50	4,2	2,2	4,7
Imipramin	50	3,8	1,4	4,7
	125	3,4	0,9	5,8
	200	3,6	1,3	3,9
Desipramin	50	3,4	1	4,2
	125	3,9	0,6	5,6
	200	3,7	0,6	3,9
Trimipramin	50	2,7	2	4
	250	3,3	0,9	8,6
	350	3,1	1	3,3
Nortrimipramin	50	3,9	1,4	4,8
	250	3,7	0,6	5,7
	350	3,8	0,6	3,9
Amitriptylin	50	3,5	1,8	4,7
	125	2,6	0,4	5,4
	200	3,7	0,7	4,2
Nortriptylin	50	3,1	0,9	3,8
	125	2,8	0,3	6,9
	200	3,8	0,6	4,2
Fluoxetin	50	5,1	1,8	6,5
	100	2,8	1,2	5,5
	200	3,8	0,9	4,1
Norfluoxetin	50	4,2	0,9	9,8
	100	2,7	0,4	6,5
	200	4,6	2,2	7,6

Die interassay Variationskoeffizienten lagen für alle Substanzen < 3,8%, die intraassay Variationskoeffizienten < 7% und die Gesamtpräzision lag < 9,7%.

Somit war die Präzision der Methode ausreichend für die Anwendung im Patienten [Causon R 1997].

3.2.3.2 Linearität

Für die Linearitätsmessung sollten die Wirkstoffe über fünf verschiedene Konzentrationen Linearität beweisen. Zur Herstellung der fünf Konzentrationen wurde folgendes Mischungsschema verwendet:

Konzentration	% von A	% von B
1	0	100
2	25	75
3	50	50
4	75	25
5	100	0

A = niedrige Konzentration der Substanz

B = hohe Konzentration der Substanz

Für die vier Mixturen ergaben sich somit folgende Konzentrationen (ng/ml):

Mixtur a

Substanz	niedrig = A (ng/ml)	hoch = B (ng/ml)
Clozapin	50	1000
Norclozapin	50	500
Aripiprazol / DH-Aripiprazol	50	500
Clomipramin / Norclomipramin	50	500

Konzentration	Clozapin	Norclozapin	Aripiprazol DH-Aripiprazol	Clomipramin Norclomipramin
1	1000	500	500	500
2	762,5	387,5	387,5	387,5
3	525	275	275	275
Kalibrator	500	250	200	200
4	287,5	162,5	162,5	162,5
5	50	50	50	50

Mixtur b

Substanz	niedrig = A (ng/ml)	hoch = B (ng/ml)
Reboxetin	25	500
Duloxetin	10	500
Sertralin / Norsertralin	5	200

Konzentration	Reboxetin	Duloxetin	Sertralin Norsertralin
1	500	500	200
2	381,25	377,5	151,25
3	262,5	255	102,5
4	143,75	132,5	53,75
Kalibrator	100	75	30
5	25	10	5

Mixtur c

Substanz	niedrig = A (ng/ml)	hoch = B (ng/ml)
Desipramin / Imipramin	50	500
Trimipramin / Nortrimipramin	50	500

Konzentration	Imipramin Desipramin	Trimipramin Nortrimipramin
1	500	500
2	387,5	387,5
3	275	275
Kalibrator	125	250
4	162,5	162,5
5	50	50

Mixtur d

Substanz	niedrig = A (ng/ml)	hoch = B (ng/ml)
Amitriptylin / Nortriptylin	25	500
Fluoxetin / Norfluoxetin	50	500

Konzentration	Nortriptylin Amitriptylin	Fluoxetin Norfluoxetin
1	500	500
2	381,25	387,5
3	262,5	275
4	143,75	100
Kalibrator	100	162,5
5	25	50

Die jeweiligen Konzentrationen wurden pro Substanz viermal hintereinander bestimmt. Der mittlere Korrelationskoeffizient diente als Maß für die Linearität und damit auch für die Qualität des analytischen Verfahrens. Die Summe der Quadrate der vertikalen Abweichung der empirischen y-Werte von der geschätzten Gerade sollte minimal sein [Sachs L 2003]. Als weitere Kenngröße der Linearität wurde der Ordinatenschnittpunkt der Geraden bestimmt, der sich möglichst nahe am Ursprung befinden sollte. Per lineare Regressionsanalyse wurde ermittelt, ob die vorliegende Methode über den gesamten Messbereich und darüber hinaus linear war. Tabelle 3.22 zeigt die Ergebnisse der Linearitätsprüfung.

Tabelle 3.22: Geradengleichungen und Korrelationskoeffizienten (r^2) der Linearitätsprüfung

Substanz	Konzentrationsbereich (ng/ml)	Korrelationskoeffizient (r^2)	Geradengleichung $y = a x + b$
Clozapin	50-1000	0.99549	$y = 0.0283 x + 0.9618$
Norclozapin	50-500	0.98589	$y = 0.0271 x + 0.9617$
Aripiprazol	50-500	0.96618	$y = 0.0078 x + 0.3305$
DH-Aripiprazol	50-500	0.97234	$y = 0.0117 x + 0.5619$
Clomipramin	50-500	0.99961	$y = 0.0101 x + (-0.0515)$
Norclomipramin	50-500	0.99948	$y = 0.0133 x + (0.0435)$
Reboxetin	25-500	0.99924	$y = 0.0119 x + (-0.0844)$
Duloxetin	10-500	0.99967	$y = 0.0257 x + 0.0294$
Sertralin	5-200	0.99867	$y = 0.0156 x + 0.0377$
N-Sertralin	5-200	0.99907	$y = 0.013 x + 0.0133$
Imipramin	50-500	0.99959	$y = 0.025 x + 0.0497$
Desipramin	50-500	0.99905	$y = 0.0144 x + (-0.0323)$
Trimipramin	50-500	0.99574	$y = 0.0119 x + 0.0127$
Nortrimipramin	50-500	0.99944	$y = 0.0149 x + 0.0111$
Amitriptylin	25-500	0.99914	$y = 0.0279 x + (-0.0557)$
Nortriptylin	25-500	0.99979	$y = 0.0155 x + 0.0821$
Fluoxetin	50-500	0.99932	$y = 0.0035 x + (-0.0334)$
Norfluoxetin	50-500	0.99939	$y = 0.0065 x + (-0.004)$

3.2.3.3 Absolute Wiederfindungsrate

Die Genauigkeit wurde über die Wiederfindungsrate durch Messungen der Substanzen mit und ohne Extraktionssäule erfasst. Die Proben zur Bestimmung der Wiederfindung wurden nicht in Plasma, sondern im analytischen Eluenten hergestellt und konnten so direkt unter Umgehung der Anreicherungssäule auf die analytische Säule injiziert werden. Die aus der Messung resultierenden Höhen wurden als 100% bewertet. Die Plasmaproben wurden mit Säulenschaltung vermessen. Der Quotient aus der Höhe der mit Säulenschaltung gemessenen Peaks durch die Höhe der mit Direktinjektion gemessenen Peaks mit 100 multipliziert ergab die Wiederfindungsrate in Prozent. Pro Substanz wurden drei Konzentrationen gewählt und die Wiederfindungsraten bestimmt (Tabelle 3.23).

Tabelle 3.23: Mittlere Wiederfindungsraten der Substanzen in %

Substanz	Wiederfindungsrate (%) ± Standardabweichung
Clozapin	101 ± 2,9
Norclozapin	98 ± 5,4
Aripiprazol	104 ± 4,1
DH-Aripiprazol	102 ± 0,9
Clomipramin	100 ± 2,3
Norclomipramin	99 ± 1,7
Reboxetin	97 ± 1,9
Duloxetin	99 ± 0,9
Sertralin	100 ± 5,2
Norsertralin	103 ± 7,1
Imipramin	96 ± 3,8
Desipramin	95 ± 0,4
Trimipramin	99 ± 2,0
Nortrimipramin	96 ± 4,8
Amitriptylin	100 ± 7,3
Nortriptylin	95 ± 1,6
Fluoxetin	96 ± 1,7
Norfluoxetin	108 ± 2

3.2.3.4 Untere Nachweisgrenzen

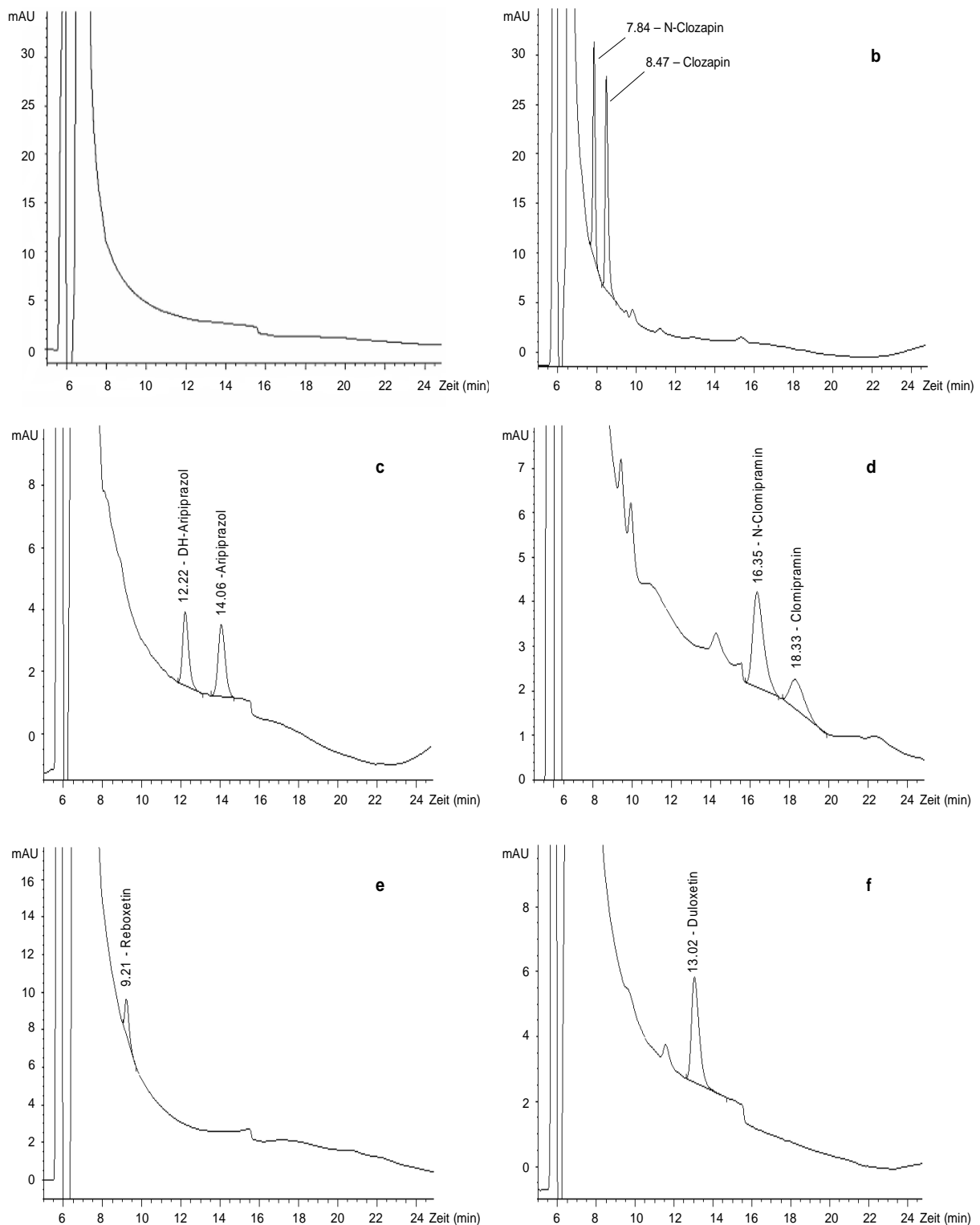
Die unteren Nachweisgrenzen wurden nicht über ein Signal-Rausch-Verhältnis von 3:1 bestimmt, sondern je nach therapeutischem Bereich der Substanzen festgelegt. Der Variationskoeffizient (VK%) durfte bei wiederholter Messung (n=10) nicht größer als 10% sein. Bei den hier gemessenen Konzentrationen lagen die Variationskoeffizienten $\leq 8,4\%$ (Tabelle 3.24).

Tabelle 3.24: Untere Nachweisgrenzen

Substanz	Konzentration ng/ml	VK in %
Clozapin	50	1,8
Norclozapin	50	1,0
Aripiprazol	50	2,4
Dehydroaripiprazol	50	3,4
Clomipramin	50	3,0
Norclomipramin	50	3,0
Reboxetin	25	4,2
Duloxetin	10	2,1
Sertralin	5	8,3
Norsertralin	5	8,4
Imipramin	50	1,1
Desipramin	50	0,9
Trimipramin	50	2,1
Nortrimipramin	50	0,8
Amitriptylin	25	4,2
Nortriptylin	25	2,0
Fluoxetin	50	2,0
Norfluoxetin	50	1,8

3.2.4 Eignung der validierten Methode für die Laborroutine

Um zu überprüfen, ob die Methode im Laboralltag im Rahmen des Therapeutischen Drug Monitorings zur Bestimmung der Konzentrationen der jeweiligen Wirkstoffe im Patienten geeignet ist, wurden Patientenproben gesammelt und gemessen. Abbildung 3.11 zeigt Beispiele der entsprechenden Patientenchromatogramme.



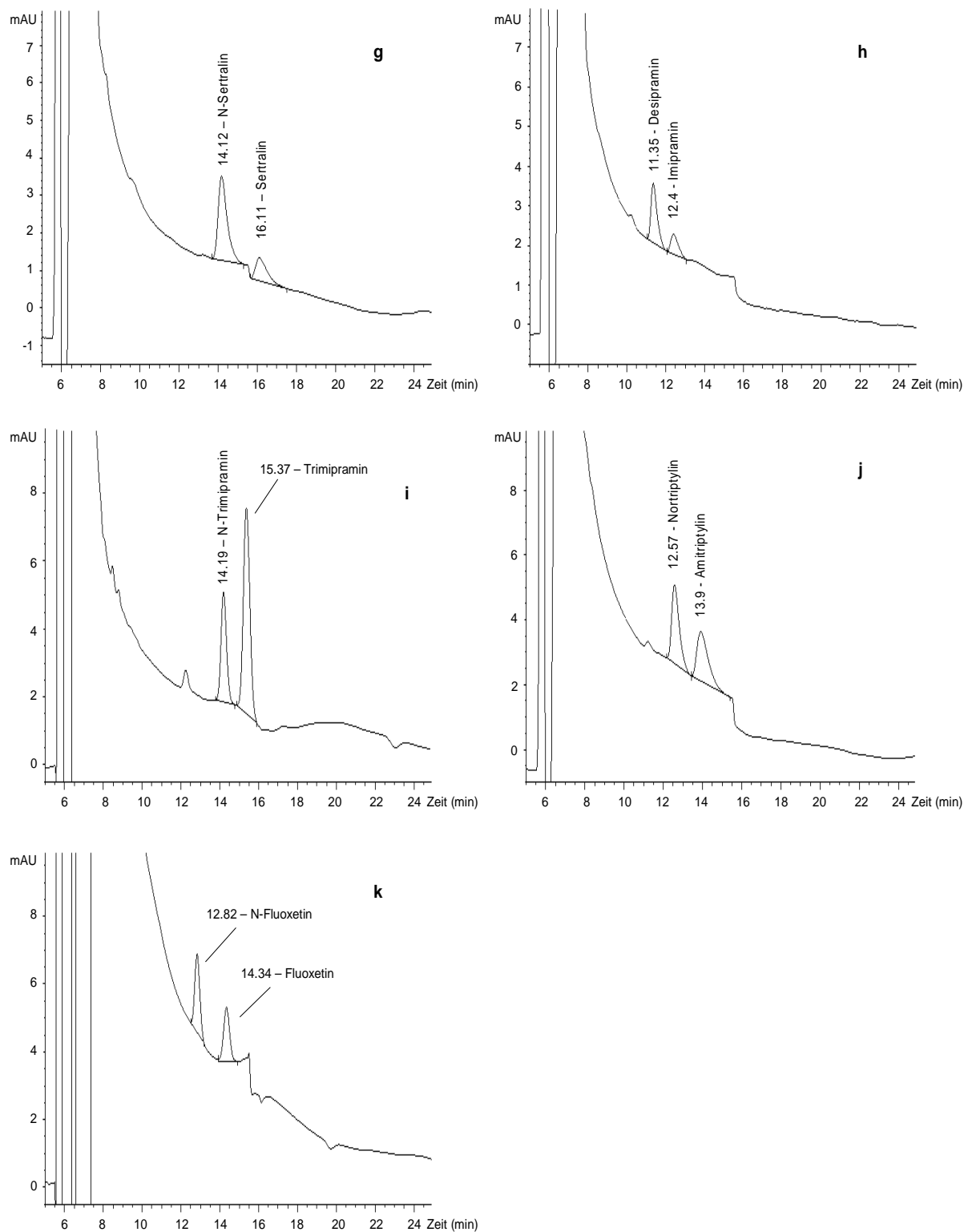
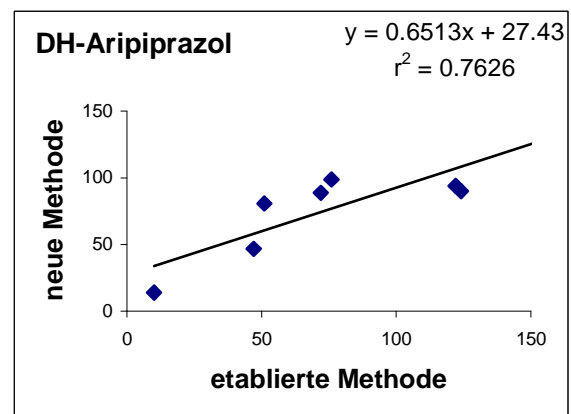
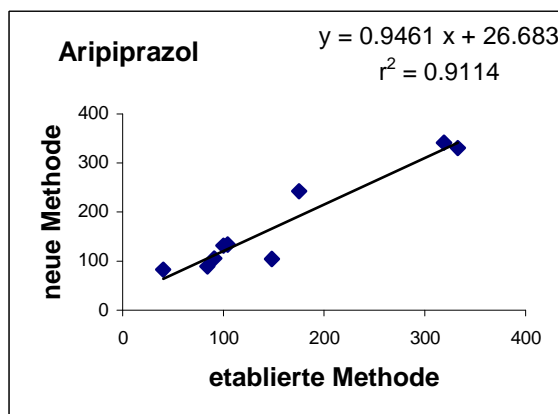
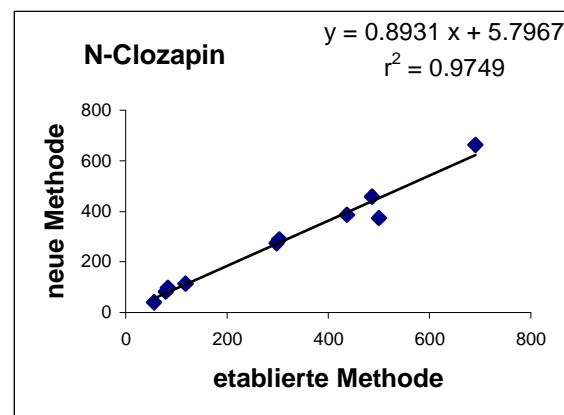
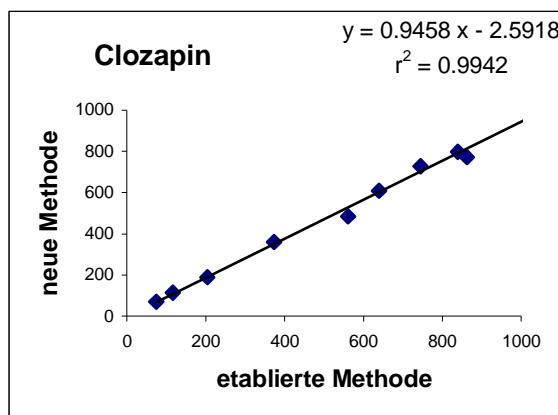
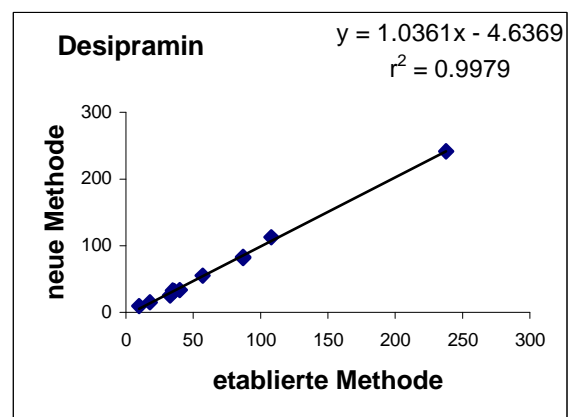
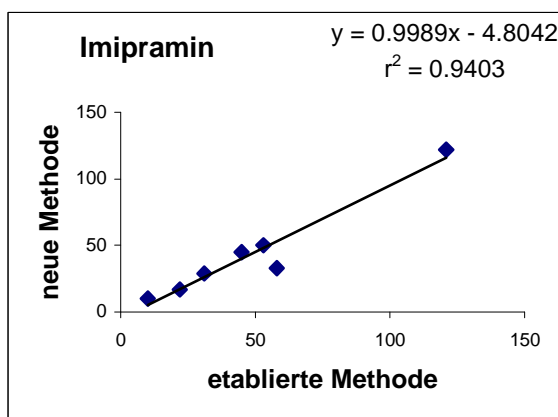
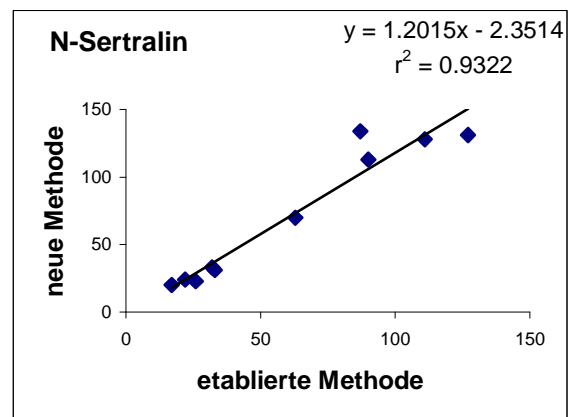
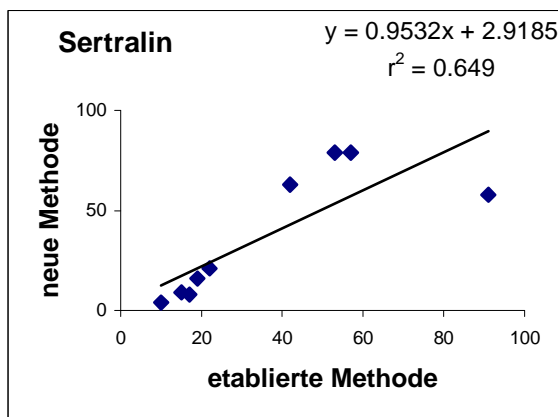
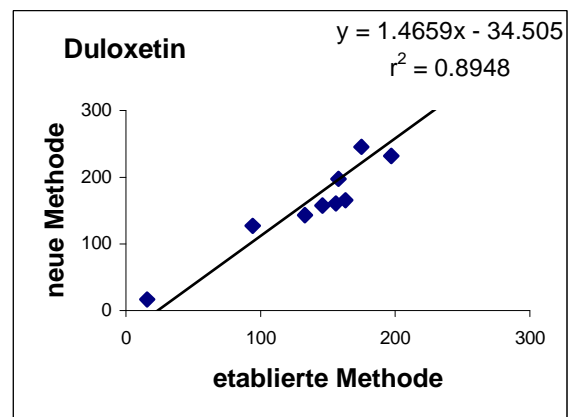
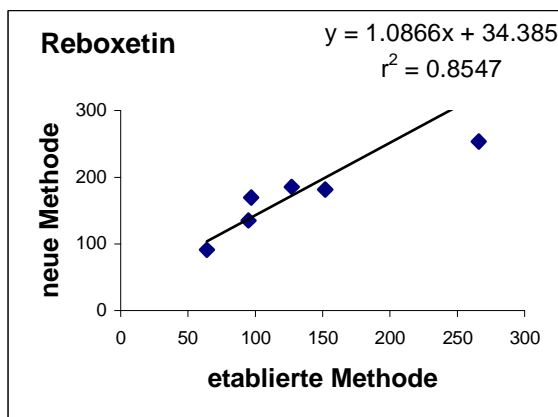
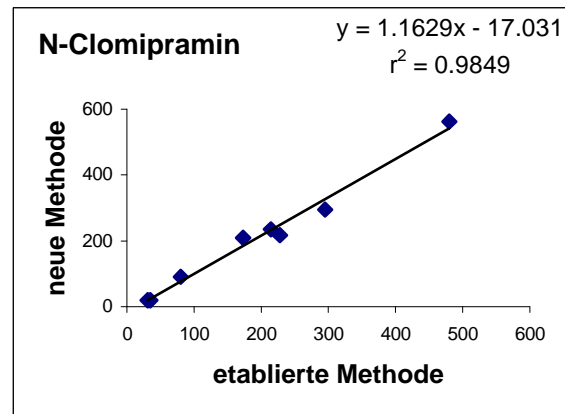
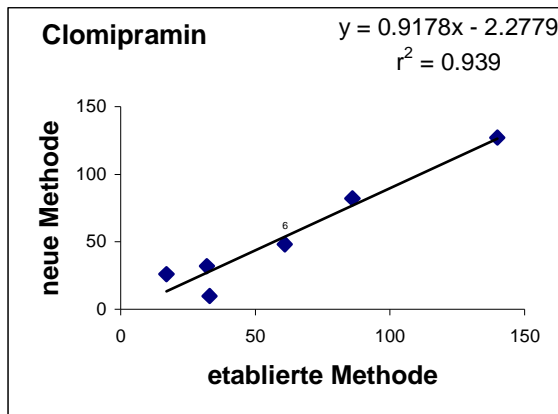


Abbildung 3.11: Repräsentative Chromatogramme von (a) Leerplasma und Patienten unter Medikation mit (b) Clozapin 485 ng/ml und Norclozapin 387 ng/ml, (c) Aripiprazol 131 ng/ml und Dehydroaripiprazol 105 ng/ml, (d) Clomipramin 139 ng/ml und Norclomipramin 294 ng/ml, (e) Reboxetin 174 ng/ml, (f) Duloxetin 160 ng/ml, (g) Sertralin 58 ng/ml und Norsertralin 131 ng/ml, (h) Imipramin 50 ng/ml und Desipramin 82 ng/ml, (i) Trimipramin 189 ng/ml und Nortrimipramin 319 ng/ml, (j) Amitriptylin 97 ng/ml und Nortriptylin 80 ng/ml, (k) Fluoxetin 162 ng/ml und Norfluoxetin 255 ng/ml

3.2.5 Vergleich der neuen Methode mit den bestehenden Methoden zum Nachweis der zehn Antidepressiva, zwei Antipsychotika und deren Metabolite

Um die neu entwickelte Methode mit den im Labor etablierten Methoden zum Nachweis der Wirkstoffe im Rahmen des Therapeutischen Drug Monitorings zu vergleichen, wurden Plasmaproben von Patienten gesammelt, die mit der jeweiligen Substanz therapiert wurden. Abbildung 3.12 stellt die Ergebnisse der Vergleichsanalyse inklusive der Geradengleichung dar. Bis auf die Ausnahmen von Dehydroaripiprazol und Sertralin ($r^2 < 0,8$) zeigten die Methoden Übereinstimmung in den gemessenen Werten.





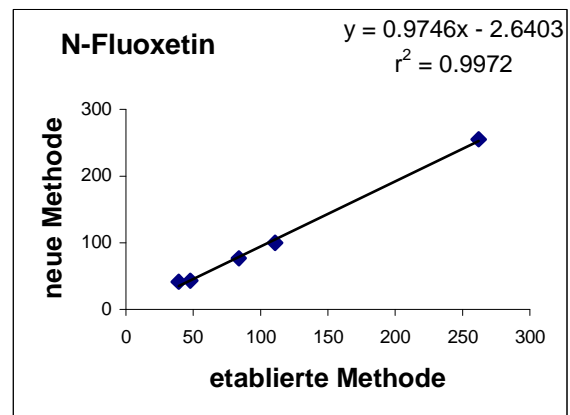
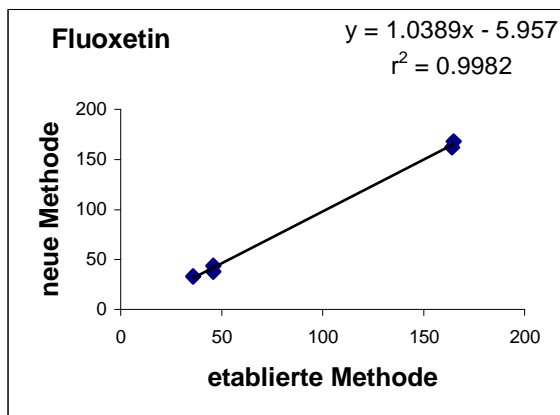
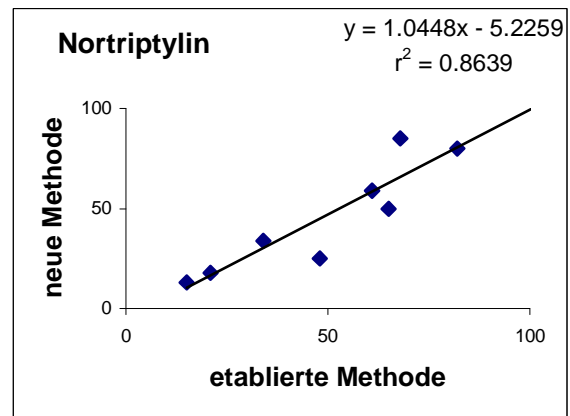
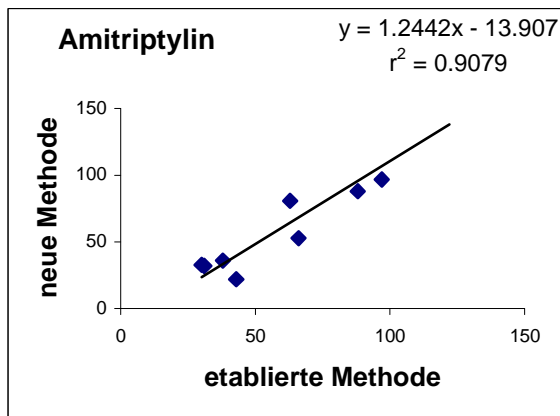
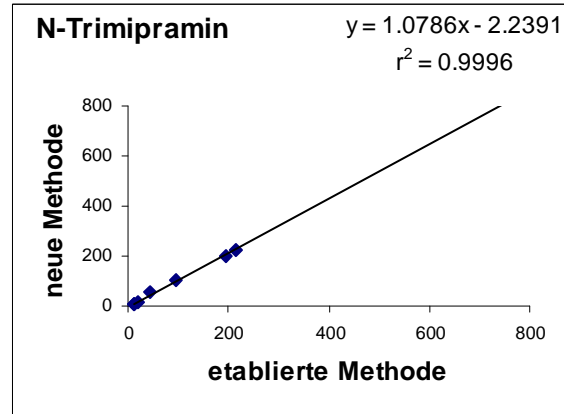
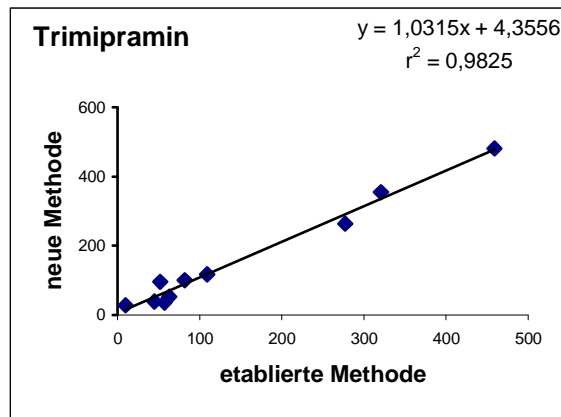


Abbildung 3.12: Vergleich der etablierten HPLC-Methoden [Härter S et al. 1992a, Härter S et al. 1995, Härter S et al. 2000, Kirschbaum KM et al. 2005, Sachse J et al. 2006, Waldschmitt C et al. 2007, Weigmann H et al. 1998] mit der neu validierten Methode

3.3 Die Anwendung von Therapeutischem Drug Monitoring bei Antidepressiva im stationären Bereich der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie vor und nach Einführung eines Laborinformationsprogrammes

Um den Einfluss der Einführung einer Labor-EDV auf den antidepressiven Behandlungsprozess der Patienten zu untersuchen, erfolgte jeweils in den Jahren 2003 und 2006, also vor und nach Einführung von SwissLab[®], eine Auswertung von Patientendaten im Hinblick auf die Qualität der Anwendung von TDM im stationären Bereich.

Bevor die elektronische Übermittlung der Laborergebnisse auf die Stationen eingeführt wurde, wurden die Messresultate handschriftlich auf dem TDM-Anforderungsschein, der zusammen mit der Probe von Station an das Labor übergeben wurde, vermerkt. Ebenfalls erfolgte die Befundung der Ergebnisse inklusive Therapieempfehlungen händisch. Anschließend wurden die Anforderungsscheine für die Labordokumentation kopiert und die Originalversion auf die jeweiligen Stationen verteilt. Durch die Implementierung von SwissLab[®] erfolgt die Umstellung auf eine elektronische Befundmitteilung. Jeder zusammen mit der Patientenprobe eingehende Anforderungsschein enthält zur Identifizierung einen Aufkleber, auf dem der Patientencode versehen ist, der Auskunft über alle vorhandenen Patientendaten gibt. Diese Daten werden in die Labor-EDV per Barcode eingescannt und eine Auftragsnummer erteilt, mit welcher die Probe im Folgenden bearbeitet wird. Liegen die Messergebnisse vor, wird der Vorgang über die Auftragsnummer aufgerufen und die Resultate in die dafür vorgesehenen Felder eingetragen. Befinden sich die Werte außerhalb des für die Substanz definierten therapeutischen Bereiches, werden diese vom System automatisch mit einem + oder – gekennzeichnet. Nun erfolgt die Befundung von geschulten Apotheker/innen, die die Ergebnisse der Blutspiegeluntersuchung mit den auf dem Anforderungsschein vermerkten klinischen Angaben in Kontext setzen. Hierfür sind formulierte Textbausteine vorgesehen, eine individuelle Texteingabe ist ebenfalls möglich. Anschließend wird der Befund freigegeben und die Daten zweimal täglich auf die Stationen transferiert, wo sie über das Programm für Laboruntersuchungsanforderungen LAURIS[®] abrufbar sind. Vorteilhaft ist, dass nicht nur der aktuelle Befund, sondern alle durchgeführten Blutspiegelbestimmungen des Patienten seit

Aufnahme oder auch von vorherigen Aufenthalten über eine kumulative Berichterstattung eingesehen werden können. Abbildung 3.13 zeigt ein Beispiel aus Zeiten der händischen Befundung. In der Abbildung 3.14 ist dagegen ein Ausdruck der Befundmitteilung nach Einführung der Labor-EDV dargestellt.

Therapeutisches Drug Monitoring von Psychopharmaka

<p>Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Universität Mainz Neurochemisches Labor Untere Zahlbacher Str. 8 D-55131 MAINZ</p>	<p>EINSENDER (Stempel mit Fax-Nr. für die Befundmitteilung):</p>																																																																																																																					
<p>Name des/r Patienten/in: Vorname: Geb.:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> stationär <input type="checkbox"/> privat stationär <input type="checkbox"/> ambulant <input type="checkbox"/> privat ambulant</p> <p>Diagnose(n): <u>F 33.1</u> Raucher Nichtraucher</p> <p>Dosis des angeforderten Medikamentes: <u>225</u> mg/Tag Letzte Einnahme: <u>Vortag</u></p> <p>Beginn der Behandlung mit dem angeforderten Medikament vor <u>> 4</u> Wochen</p> <p>Letzte Dosisänderung des angeforderten Medikamentes vor <u>3</u> Wochen</p> <p>Weitere Medikamente (bitte alle angeben): <u>Bisohexal 7,5 mg, Simvastatin 20 mg, Tavor 20 mg, Delix 2,5 mg, α-Thyroxin 75 mg; ASS 100 mg</u></p> <p>Anforderung (bitte vollständig ausfüllen und Hinweise auf Seite 2 beachten)</p> <p>BLUTENTNAHME nüchtern, mind. 12 Stunden nach der letzten Medikamenteneinnahme, 5 bis 10 ml Vollblut in Serum-Monovette, weiß (gewünschte Bestimmung ankreuzen)</p> <table style="width: 100%; font-size: small;"> <tr> <td style="width: 33%;">Phasenprophylaktika</td> <td style="width: 33%;">Fluoxetin (FLUOX, 120-300 ng/ml)*</td> <td style="width: 33%;">Antipsychotika</td> </tr> <tr> <td>Lithium (Li, 0,5-0,8 mmol/l)</td> <td>Imipramin (IMI, 175-300 ng/ml)*</td> <td>Amisulprid (AMS, 100-320 ng/ml)</td> </tr> <tr> <td>.....</td> <td>Maprotilin (MAP, 125-200 ng/ml)*</td> <td>Aripiprazol (ARI 150-250 ng/ml)</td> </tr> <tr> <td>Antidepressiva</td> <td>Mirtazapin (MIR, 40-80 ng/ml)</td> <td>Clozapin (CLZ, 350-600 ng/ml)</td> </tr> <tr> <td>Amitriptylin (AMI, 80-200 ng/ml)*</td> <td>Nortriptylin (NOR, 70-170 ng/ml)</td> <td>Olanzapin (OLZ, 20-80 ng/ml)</td> </tr> <tr> <td>Citalopram (CIT, 30-130 ng/ml)</td> <td>Paroxetin (PAROX, 40-120 ng/ml)</td> <td>Perazin (PER, 100-230 ng/ml)</td> </tr> <tr> <td>Clomipramin (CI, 175-450 ng/ml)*</td> <td>Reboxetin (REB, 10-100 ng/ml)</td> <td>Paliperidon (PAL, 20-60 ng/ml)</td> </tr> <tr> <td>Doxepin (DOX, 50-150 ng/ml)*</td> <td>Sertralin (SER, 20-50 ng/ml)</td> <td>Quetiapin (QUE, >75 ng/ml)</td> </tr> <tr> <td>Duloxetin (DLX, 60-120 ng/ml)</td> <td>Trimipramin (TRIMI, 150-350 ng/ml)</td> <td>Risperidon (RIS, 20-60 ng/ml)*</td> </tr> <tr> <td>Escitalopram (ESC, 15-80 ng/ml)</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> Venlafaxin (VEN, 200-400 ng/ml) *</td> <td>Sertindol (SERT, 40-90 ng/ml)</td> </tr> <tr> <td>Fluvoxamin (FLV, 150-300 ng/ml)</td> <td>.....</td> <td>Ziprasidon (ZIP, 50-120 ng/ml)</td> </tr> </table> <p>* Summe Muttersubstanz plus pharmakologisch aktiver Metabolit</p> <p>GRUND DER ANFORDERUNG (Zutreffendes bitte ankreuzen, siehe auch Hinweise für Einsender)</p> <table style="width: 100%; font-size: small;"> <tr> <td><input type="checkbox"/> Ersteinstellung</td> <td><input type="checkbox"/> Umstellung der Medikation</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> Verlaufskontrolle</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Nichtansprechen/</td> <td><input type="checkbox"/> Compliance-Kontrolle</td> <td><input type="checkbox"/> Nebenwirkung (bitte unten spezifizieren)</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> anderer Grund (bitte spezifizieren)</td> <td><input type="checkbox"/> Sonderuntersuchung (bitte spezifizieren)</td> <td></td> </tr> </table> <p>SCHWEREGRAD DER ERKRANKUNG (nach CGI, siehe Hinweise für Einsender)</p> <table style="width: 100%; font-size: small;"> <tr> <td><input type="checkbox"/> nicht beurteilbar (1)</td> <td><input type="checkbox"/> nicht krank (2)</td> <td><input type="checkbox"/> Grenzfall (3)</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> leicht krank (4)</td> <td><input type="checkbox"/> mäßig krank (5)</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> deutlich krank (6)</td> <td><input type="checkbox"/> schwer krank (7)</td> <td><input type="checkbox"/> extrem schwer krank (8)</td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>THERAPIE-EFFEKT (nach CGI, siehe Hinweise für Einsender)</p> <table style="width: 100%; font-size: small;"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> sehr gut (1)</td> <td><input type="checkbox"/> mäßig (2)</td> <td><input type="checkbox"/> gering (3)</td> <td><input type="checkbox"/> unveränd. od. verschlechtert (4)</td> <td><input type="checkbox"/> nicht beurteilbar (5)</td> </tr> </table> <p>NEBENWIRKUNGEN (nach UKU):</p> <table style="width: 100%; font-size: small;"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> keine</td> <td><input type="checkbox"/> leicht</td> <td><input type="checkbox"/> mittel</td> <td><input type="checkbox"/> schwer</td> </tr> <tr> <td>Schläfrigkeit/Sedierung</td> <td>Spannung/innere Unruhe</td> <td>Akkommodationsstörungen</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hauterscheinungen</td> <td>Speichelfluß (erhöht/verringert)</td> <td>Polydipsie</td> <td>andere Nebenwirkung</td> </tr> <tr> <td>EPS-Nebenwirkungen (Dystonie/Rigidität/Hypokinese/Akinese/Tremor/Akathisie)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>kardiovaskuläre Störung (orthostatische Dysregulation/Tachykardie)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>gastrointestinale Störungen (Übelkeit/Erbrechen/Nausea/Diarrhoe/Obstipation)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>urogenitale Störungen (Miktionsstörung/sexuelle Dysfunktion/Polyurie)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Zusammenhang mit dem zu analysierenden Medikament:</td> <td><input type="checkbox"/> wahrscheinlich</td> <td><input type="checkbox"/> möglich</td> <td><input type="checkbox"/> unwahrscheinlich</td> </tr> </table> <p>Datum: Unterschrift (behandelnde/r Arzt/ Ärztin):</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="4">ERGEBNISSE (ng/ ml) und BEURTEILUNG</td> </tr> <tr> <td>Blutspiegel:</td> <td>im therapeutisch üblichen Bereich</td> <td>zu niedrig</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> zu hoch</td> </tr> <tr> <td>Empfehlung:</td> <td>Dosis beibehalten</td> <td>erhöhen</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> reduzieren auf mg/Tag</td> </tr> <tr> <td colspan="2">VEN: 162 ng/ml</td> <td colspan="2">Σ 561 ng/ml</td> </tr> <tr> <td colspan="2">OD-VEN: 399 ng/ml</td> <td colspan="2">Auf Nebenwirkungen achten</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td colspan="2">EKG-Kontrolle empfehlen</td> </tr> <tr> <td>Datum</td> <td colspan="3">Unterschrift (Labor)</td> </tr> </table>		Phasenprophylaktika	Fluoxetin (FLUOX, 120-300 ng/ml)*	Antipsychotika	Lithium (Li, 0,5-0,8 mmol/l)	Imipramin (IMI, 175-300 ng/ml)*	Amisulprid (AMS, 100-320 ng/ml)	Maprotilin (MAP, 125-200 ng/ml)*	Aripiprazol (ARI 150-250 ng/ml)	Antidepressiva	Mirtazapin (MIR, 40-80 ng/ml)	Clozapin (CLZ, 350-600 ng/ml)	Amitriptylin (AMI, 80-200 ng/ml)*	Nortriptylin (NOR, 70-170 ng/ml)	Olanzapin (OLZ, 20-80 ng/ml)	Citalopram (CIT, 30-130 ng/ml)	Paroxetin (PAROX, 40-120 ng/ml)	Perazin (PER, 100-230 ng/ml)	Clomipramin (CI, 175-450 ng/ml)*	Reboxetin (REB, 10-100 ng/ml)	Paliperidon (PAL, 20-60 ng/ml)	Doxepin (DOX, 50-150 ng/ml)*	Sertralin (SER, 20-50 ng/ml)	Quetiapin (QUE, >75 ng/ml)	Duloxetin (DLX, 60-120 ng/ml)	Trimipramin (TRIMI, 150-350 ng/ml)	Risperidon (RIS, 20-60 ng/ml)*	Escitalopram (ESC, 15-80 ng/ml)	<input checked="" type="checkbox"/> Venlafaxin (VEN, 200-400 ng/ml) *	Sertindol (SERT, 40-90 ng/ml)	Fluvoxamin (FLV, 150-300 ng/ml)	Ziprasidon (ZIP, 50-120 ng/ml)	<input type="checkbox"/> Ersteinstellung	<input type="checkbox"/> Umstellung der Medikation	<input checked="" type="checkbox"/> Verlaufskontrolle	<input type="checkbox"/> Nichtansprechen/	<input type="checkbox"/> Compliance-Kontrolle	<input type="checkbox"/> Nebenwirkung (bitte unten spezifizieren)	<input type="checkbox"/> anderer Grund (bitte spezifizieren)	<input type="checkbox"/> Sonderuntersuchung (bitte spezifizieren)		<input type="checkbox"/> nicht beurteilbar (1)	<input type="checkbox"/> nicht krank (2)	<input type="checkbox"/> Grenzfall (3)	<input checked="" type="checkbox"/> leicht krank (4)	<input type="checkbox"/> mäßig krank (5)	<input type="checkbox"/> deutlich krank (6)	<input type="checkbox"/> schwer krank (7)	<input type="checkbox"/> extrem schwer krank (8)			<input checked="" type="checkbox"/> sehr gut (1)	<input type="checkbox"/> mäßig (2)	<input type="checkbox"/> gering (3)	<input type="checkbox"/> unveränd. od. verschlechtert (4)	<input type="checkbox"/> nicht beurteilbar (5)	<input checked="" type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mittel	<input type="checkbox"/> schwer	Schläfrigkeit/Sedierung	Spannung/innere Unruhe	Akkommodationsstörungen		Hauterscheinungen	Speichelfluß (erhöht/verringert)	Polydipsie	andere Nebenwirkung	EPS-Nebenwirkungen (Dystonie/Rigidität/Hypokinese/Akinese/Tremor/Akathisie)				kardiovaskuläre Störung (orthostatische Dysregulation/Tachykardie)				gastrointestinale Störungen (Übelkeit/Erbrechen/Nausea/Diarrhoe/Obstipation)				urogenitale Störungen (Miktionsstörung/sexuelle Dysfunktion/Polyurie)				Zusammenhang mit dem zu analysierenden Medikament:	<input type="checkbox"/> wahrscheinlich	<input type="checkbox"/> möglich	<input type="checkbox"/> unwahrscheinlich	ERGEBNISSE (ng/ ml) und BEURTEILUNG				Blutspiegel:	im therapeutisch üblichen Bereich	zu niedrig	<input checked="" type="checkbox"/> zu hoch	Empfehlung:	Dosis beibehalten	erhöhen	<input checked="" type="checkbox"/> reduzieren auf mg/Tag	VEN: 162 ng/ml		Σ 561 ng/ml		OD-VEN: 399 ng/ml		Auf Nebenwirkungen achten				EKG-Kontrolle empfehlen		Datum	Unterschrift (Labor)		
Phasenprophylaktika	Fluoxetin (FLUOX, 120-300 ng/ml)*	Antipsychotika																																																																																																																				
Lithium (Li, 0,5-0,8 mmol/l)	Imipramin (IMI, 175-300 ng/ml)*	Amisulprid (AMS, 100-320 ng/ml)																																																																																																																				
.....	Maprotilin (MAP, 125-200 ng/ml)*	Aripiprazol (ARI 150-250 ng/ml)																																																																																																																				
Antidepressiva	Mirtazapin (MIR, 40-80 ng/ml)	Clozapin (CLZ, 350-600 ng/ml)																																																																																																																				
Amitriptylin (AMI, 80-200 ng/ml)*	Nortriptylin (NOR, 70-170 ng/ml)	Olanzapin (OLZ, 20-80 ng/ml)																																																																																																																				
Citalopram (CIT, 30-130 ng/ml)	Paroxetin (PAROX, 40-120 ng/ml)	Perazin (PER, 100-230 ng/ml)																																																																																																																				
Clomipramin (CI, 175-450 ng/ml)*	Reboxetin (REB, 10-100 ng/ml)	Paliperidon (PAL, 20-60 ng/ml)																																																																																																																				
Doxepin (DOX, 50-150 ng/ml)*	Sertralin (SER, 20-50 ng/ml)	Quetiapin (QUE, >75 ng/ml)																																																																																																																				
Duloxetin (DLX, 60-120 ng/ml)	Trimipramin (TRIMI, 150-350 ng/ml)	Risperidon (RIS, 20-60 ng/ml)*																																																																																																																				
Escitalopram (ESC, 15-80 ng/ml)	<input checked="" type="checkbox"/> Venlafaxin (VEN, 200-400 ng/ml) *	Sertindol (SERT, 40-90 ng/ml)																																																																																																																				
Fluvoxamin (FLV, 150-300 ng/ml)	Ziprasidon (ZIP, 50-120 ng/ml)																																																																																																																				
<input type="checkbox"/> Ersteinstellung	<input type="checkbox"/> Umstellung der Medikation	<input checked="" type="checkbox"/> Verlaufskontrolle																																																																																																																				
<input type="checkbox"/> Nichtansprechen/	<input type="checkbox"/> Compliance-Kontrolle	<input type="checkbox"/> Nebenwirkung (bitte unten spezifizieren)																																																																																																																				
<input type="checkbox"/> anderer Grund (bitte spezifizieren)	<input type="checkbox"/> Sonderuntersuchung (bitte spezifizieren)																																																																																																																					
<input type="checkbox"/> nicht beurteilbar (1)	<input type="checkbox"/> nicht krank (2)	<input type="checkbox"/> Grenzfall (3)	<input checked="" type="checkbox"/> leicht krank (4)	<input type="checkbox"/> mäßig krank (5)																																																																																																																		
<input type="checkbox"/> deutlich krank (6)	<input type="checkbox"/> schwer krank (7)	<input type="checkbox"/> extrem schwer krank (8)																																																																																																																				
<input checked="" type="checkbox"/> sehr gut (1)	<input type="checkbox"/> mäßig (2)	<input type="checkbox"/> gering (3)	<input type="checkbox"/> unveränd. od. verschlechtert (4)	<input type="checkbox"/> nicht beurteilbar (5)																																																																																																																		
<input checked="" type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mittel	<input type="checkbox"/> schwer																																																																																																																			
Schläfrigkeit/Sedierung	Spannung/innere Unruhe	Akkommodationsstörungen																																																																																																																				
Hauterscheinungen	Speichelfluß (erhöht/verringert)	Polydipsie	andere Nebenwirkung																																																																																																																			
EPS-Nebenwirkungen (Dystonie/Rigidität/Hypokinese/Akinese/Tremor/Akathisie)																																																																																																																						
kardiovaskuläre Störung (orthostatische Dysregulation/Tachykardie)																																																																																																																						
gastrointestinale Störungen (Übelkeit/Erbrechen/Nausea/Diarrhoe/Obstipation)																																																																																																																						
urogenitale Störungen (Miktionsstörung/sexuelle Dysfunktion/Polyurie)																																																																																																																						
Zusammenhang mit dem zu analysierenden Medikament:	<input type="checkbox"/> wahrscheinlich	<input type="checkbox"/> möglich	<input type="checkbox"/> unwahrscheinlich																																																																																																																			
ERGEBNISSE (ng/ ml) und BEURTEILUNG																																																																																																																						
Blutspiegel:	im therapeutisch üblichen Bereich	zu niedrig	<input checked="" type="checkbox"/> zu hoch																																																																																																																			
Empfehlung:	Dosis beibehalten	erhöhen	<input checked="" type="checkbox"/> reduzieren auf mg/Tag																																																																																																																			
VEN: 162 ng/ml		Σ 561 ng/ml																																																																																																																				
OD-VEN: 399 ng/ml		Auf Nebenwirkungen achten																																																																																																																				
		EKG-Kontrolle empfehlen																																																																																																																				
Datum	Unterschrift (Labor)																																																																																																																					

Abb. 3.12: Befundmitteilung vor Einführung der Labor-EDV

Station: PS03
Psy-920-St.-3Pat-ID: 0005037638
Pat-Fall: 9094438

Befundzeitraum: 03.12.2008 - 05.01.2009

1

gedruckt: 06.01.2009 / 12:33			05.01.2009 10:27 PS03 16058969	19.12.2008 10:54 PS03 16058952	03.12.2008 10:59 PS03 16062620			
Analyt	Normwert	Einheit						
Neurochemisches Labor Prof. Hiemke								
Venlafaxin		ng/ml	162	126	67			
O-Desmethylvenlafaxin		ng/ml	399	358	313			
Venlafaxin + Desmethylven	195 - 400		+ 561	+ 484	380			

Kommentare

16058969	05.01.2009 / 10:27	Venlafaxin + Desmethylvenlafaxin	Dosis (mg/d) 225 Blutspiegel: zu hoch Empfehlung: Dosis reduzieren Auf Nebenwirkungen achten evtl. EKG Kontrolle empfohlen Grund der Anforderung: Verlaufskontrolle Schweregrad der Erkrankung (CGI I): leicht krank (4) Therapieeffekt (CGI II): sehr gut (1) Nebenwirkungen: keine
16058952	19.12.2008 / 10:54	Venlafaxin + Desmethylvenlafaxin	Dosis (mg/d) 225 Blutspiegel: zu hoch Obergrenze des therapeutischen Bereichs nicht klar definiert Empfehlung: Dosis kann unter Spiegelkontrolle beibehalten werden zusätzlich NA + EKG kontrollieren Grund der Anforderung: Verlaufskontrolle Schweregrad der Erkrankung (CGI I): schwer krank (7) Therapieeffekt (CGI II): mäßig (2) Nebenwirkungen: keine
16062620	03.12.2008 / 10:59	Venlafaxin + Desmethylvenlafaxin	Dosis (mg/d) 150 Blutspiegel: im therapeutischen Bereich Empfehlung: Dosis beibehalten Grund der Anforderung: Ersteinstellung Schweregrad der Erkrankung (CGI I): leicht krank (4) Therapieeffekt (CGI II): sehr gut (1) Nebenwirkungen: keine

Abb.3.14: elektronische Befundmitteilung nach Einführung der Labor-EDV

Vergleicht man den zeitlichen Aufwand für die kommentierte Befundung vor und nach Einführung der EDV, ergibt sich für die elektronische Art und Weise eine etwa 25%ige Steigerung des Zeitaufwandes gegenüber der händischen Ausführung (ca. 4 versus 3 Minuten pro TDM-Anforderung). Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass die auf dem Anforderungsschein vermerkten klinischen Angaben erst per formulierter Textbausteine bzw. individuell angepasst in Swisslab[®] eingegeben werden müssen, um diese in der elektronischen Befundabfrage sichtbar zu machen.

Acht Wochen nach Umstellung auf die Labor-EDV erfolgte eine Befragung der Ärzteschaft bezüglich der Akzeptanz der software-gestützten Befundmitteilung. 65% der Befragten fanden die neue Art der Befundmitteilung besser als die vorhergehende. Auch die Frage, ob ein Kumulativbericht gegenüber dem einfachen Befundausdruck vorgezogen werden würde, wurde mit 64% zugunsten des Kumulativberichtes beantwortet. Die insgesamt positiveren Rückmeldungen sprachen für eine Etablierung der elektronischen Ergebnismitteilung in die Routine.

3.3.1 Analyse der Anwendung von TDM vor und nach Einführung von SwissLab®

Im Rahmen der Studie 2003 von Mann et al. wurden 191 Patienten (73 Männer, 118 Frauen) mit einer unipolaren Diagnose nach ICD-10 stationär aufgenommen. Bei 157 Patienten wurde mindestens einmal während des Aufenthalts eine TDM-Bestimmung angefordert. Das Durchschnittsalter betrug 54 (19-85) Jahre, die mittlere Aufenthaltsdauer 36 (2-204) Tage.

Im Vergleich dazu wurden im Jahr 2006 ebenfalls 157 Patienten (52 Männer, 105 Frauen) stationär aufgenommen, bei denen mindestens eine Blutspiegelmessung stattfand. Die Patienten waren durchschnittlich 53 (19-86) Jahre alt, die Aufenthaltsdauer verlängerte sich im Mittel um 13 Tage auf 49 (2-238) Tage. Die mediane Anzahl von TDM-Anforderungen pro Patient und Aufenthalt betrug in beiden Untersuchungen zwei, reichte 2003 von 1-71 und im Jahr 2006 von 1-37 Blutspiegelmessungen. In der ersten Studie wurden insgesamt 1.102 Blutspiegel von Patienten gemessen versus 706 Messungen in der zweiten Studie. Von 1.102 Plasmaspiegeln in Studie 1 erfolgten 748 Bestimmungen für Antidepressiva, 179 Anforderungen für Mood Stabilizer (Lithium) und 175 Anforderungen für Antipsychotika. Im Jahr 2006 wurden im Labor 523 Anforderungen für Antidepressiva, 163 für Mood Stabilizer (Lithium) und 205 Anforderungen für Antipsychotika gemessen (Tabelle 3.25).

Tabelle 3.25: Demographischer Datenvergleich 2003 versus 2006

	2003	2006
Patientenanzahl	191 (davon 34 ohne TDM) 157 mit TDM	157 (alle mit TDM)
Männer in %	38	33
Alter in Jahren (range)	54 (19-85)	53 (19-86)
Diagnose nach ICD-10 (n)	F 32 = 65 F 33 = 120 F 34/39 = 6	F 30 = 7 F 32 = 63 F 33 = 123 (inkl. Mehrfachaufenthalte)
mittlere Aufenthaltsdauer in Tagen (range)	36 (2-204)	49 (2-238)
Anzahl d. Blutspiegelmessungen		
- Antidepressiva	748	523
- Mood Stabilizer	179	163
- Antipsychotika	175	205
TDM pro Patient	1-71 (median= 2)	1-37 (median= 2)

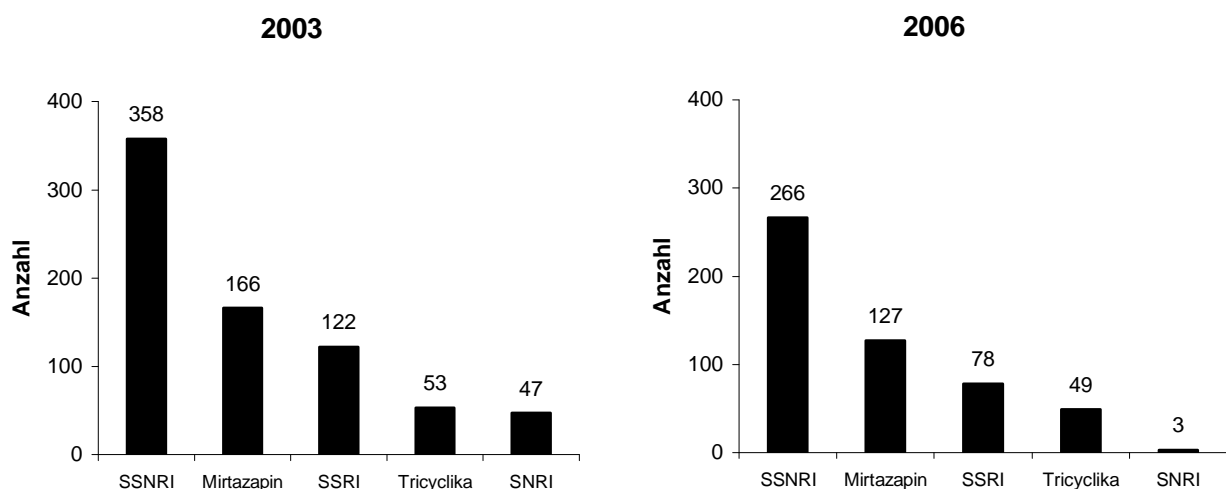
3.3.1.1 Verordnete Wirkstoffe

Das meist verordnete Antidepressivum in beiden Untersuchungen war Venlafaxin, gefolgt von Mirtazapin und Sertralin. Die Verteilung der übrigen Antidepressiva ähnelte sich ebenfalls in beiden Untersuchungen. Ausnahmen waren Reboxetin, das 2003 wesentlich häufiger verordnet wurde und Escitalopram, welches im Jahr 2003 überhaupt keine Rolle spielte. Die Gruppe der Selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer bestand 2003 nur aus Venlafaxin, im Jahr 2006 kam die in 2004 zugelassene duale antidepressive Substanz Duloxetin hinzu. Die Anzahl der TDM-Anforderungen für die einzelnen antidepressiven Wirkstoffe und die Dauer, die die Bearbeitung der Patientenproben im Labor in Anspruch nahm, sind in Tabelle 3.26 dargestellt. Obwohl die Analysen im Jahr 2006 mit Hilfe des EDV-Systems SwissLab[®] bearbeitet wurden, ergab sich im Vergleich zu 2003 keine schnellere Bearbeitung. Bei einigen Substanzen dauerte es sogar länger, bis die Ergebnisse mitgeteilt werden konnten.

Tabelle 3.26: Anzahl der TDM-Anforderungen und Dauer der Bearbeitung im Labor

Substanz	Anzahl der TDM-Anforderungen im Jahr <u>2003</u>	Anzahl der TDM-Anforderungen im Jahr <u>2006</u>	Dauer der Bearbeitung im Labor <u>2003</u> in Tagen Median (range)	Dauer der Bearbeitung im Labor <u>2006</u> in Tagen Median (range)
Venlafaxin	358	233	1 (0-6)	1 (0-6)
Mirtazapin	166	127	1 (0-8)	1 (0-7)
Sertralin	59	40	1 (1-9)	1 (0-8)
Reboxetin	47	3	3 (0-10)	2 (1-3)
Citalopram	31	12	1 (1-9)	1 (1-7)
Paroxetin	16	2	1,5 (1-8)	2 (2-2)
Nortriptylin	16	20	1 (1-5)	2 (1-7)
Doxepin	13	2	1 (1-6)	3 (1-3)
Amitriptylin	11	3	2 (1-6)	1,5 (1-6)
Trimipramin	7	15	1 (1-3)	1 (1-3)
Clomipramin	6	6	1 (1-3)	3 (1-5)
Fluoxetin	4	2	1 (1-5)	3 (2-3)
Maprotilin	2		3 (3-3)	
Duloxetin		33		1 (0-8)
Escitalopram		22		1 (1-4)

Folgende Graphiken (Abbildung 3.15) bestätigen, dass die Verteilung der Wirkstoffe aus den verschiedenen Gruppen ähnlich war.

**Abbildung 3.15:** Verteilung der Wirkstoffe auf die verschiedenen Substanzklassen

3.3.1.2 Plasmaspiegelbestimmungen nach vorausgegangener Dosisänderung

Es wurde untersucht, nach wie vielen Tagen einer vorangegangenen Dosisänderung eine Plasmaspiegelbestimmung angefordert wurde. Wie bereits erläutert, geht man bei antidepressiven Wirkstoffen in der Regel von 5-7 Tagen aus (etwa 5 Halbwertszeiten), bis ein Steady State-Gleichgewicht erreicht ist (Ausnahme Venlafaxin und Fluoxetin, s.o.). Erst nachdem sich die Gleichgewichtskonzentration nach Dosisumstellung eingestellt hat, macht es Sinn einen Blutspiegel anzufordern. Die Histogramme in Abbildung 3.16 stellen diese Art der Auswertung gegenüber.

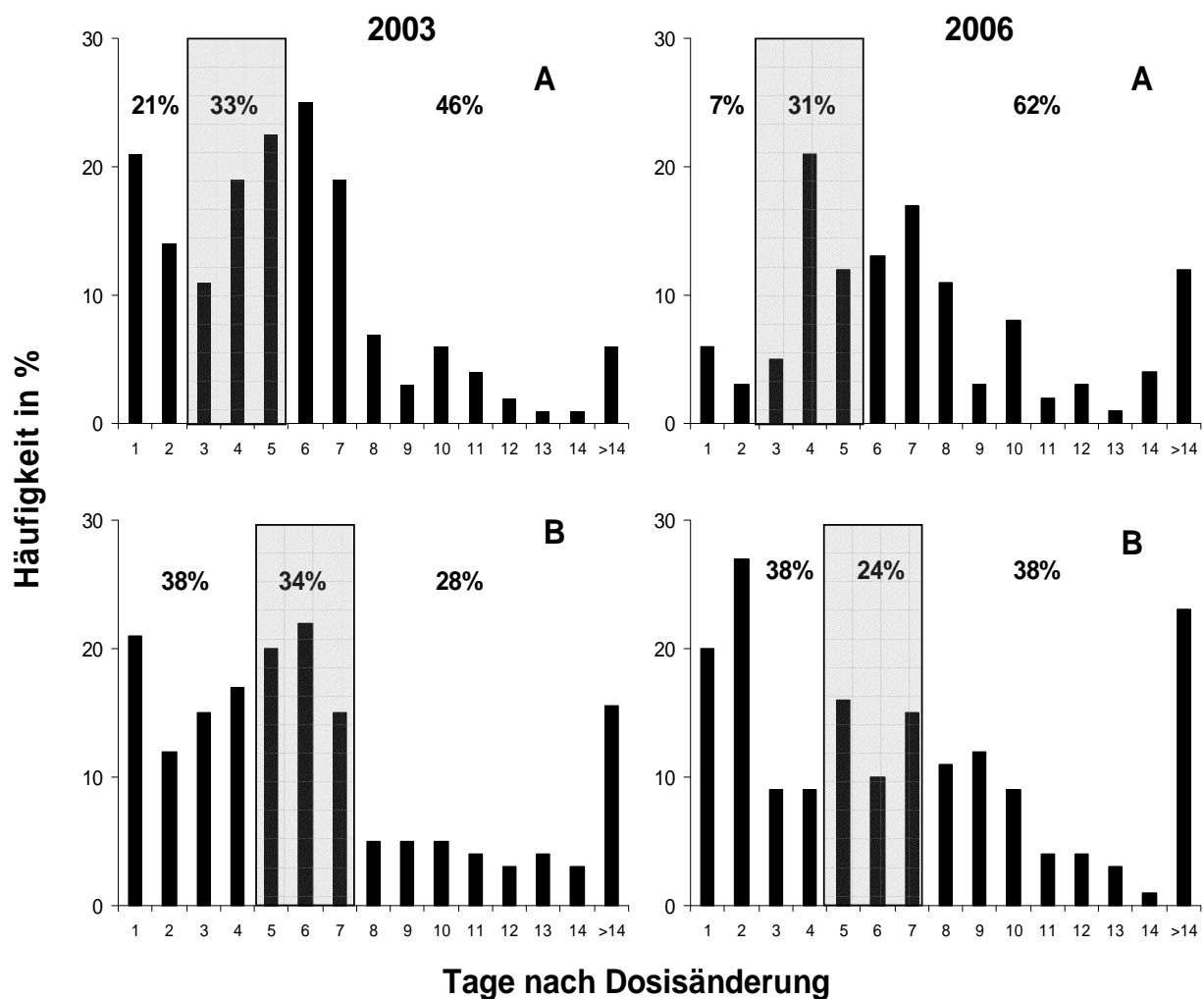


Abbildung 3.16: Histogramme der Zeitintervalle zwischen Dosisänderung und TDM-Anforderungen für Venlafaxin (A) und für andere Antidepressiva (B) (Fluoxetin ausgeschlossen)

Betrachtet man Venlafaxin (A), wurden die Plasmaspiegel im Jahr 2003 gerade einmal zu 33% innerhalb dieses optimalen Zeitraumes von 3-5 Tagen angefordert, im Jahr 2006 waren es noch weniger (31%). Zu früh wurde bei der 1. Studie in 21% der Fälle ein TDM für Venlafaxin angefordert, während es 2006 nur noch 7% waren, die eine Anforderung stellten bevor Steady State erreicht war. Ab dem Zeitpunkt Tag 6 und später wurden in der 1. Studie 46% der gesamten Anforderungen gestellt versus 62% in der 2. Untersuchung.

Beobachtet man nun die unteren Diagramme, in denen die anderen Antidepressiva außer Fluoxetin dargestellt sind (B), erkennt man, dass zu 38% in beiden Untersuchungen die Tendenz zur verfrühten TDM-Anforderung ging, d.h. bevor sich ein Gleichgewicht eingestellt hatte. Auch bei diesen antidepressiven Wirkstoffen wurden 2003 die Blutspiegelmessungen nur zu 34% im richtigen Zeitfenster angefordert, 2006 sogar nur zu einem Anteil von 24%. Nach 7 Tagen und somit zu spät wurde in 28% bzw. in 39% der Fälle eine TDM-Anforderung gestellt.

3.3.1.3 Plasmaspiegelbestimmungen ohne vorausgegangene Dosisänderung

Diese Auswertung fokussierte auf die Dauer einer TDM-Anforderung ohne vorausgegangene Dosisänderung. Hierbei zeigte sich in beiden Untersuchungen, dass nach 7 und 14 Tagen vermehrt Anforderungen gestellt wurden (Abbildung 3.17).

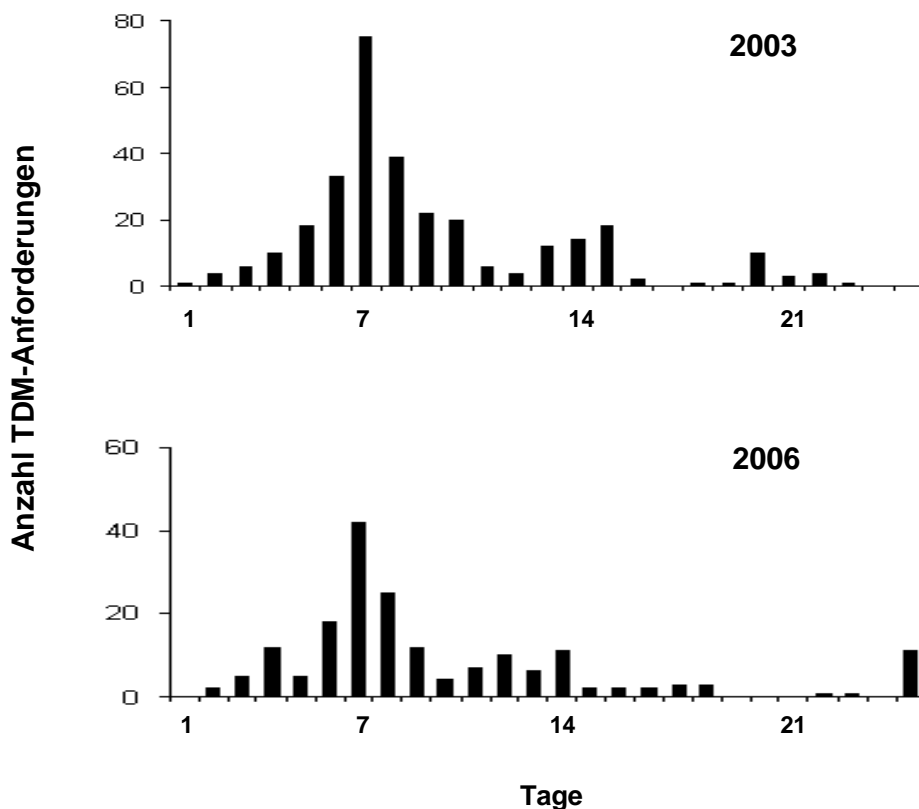


Abbildung 3.17: Zeitverläufe der TDM-Anforderungen ohne vorausgegangene Dosisänderung

3.3.1.4 Laboranalytik vor und nach Einführung der Labor-EDV

Bezüglich der Präzision der Messwerte aus dem Labor wurde ein Vergleich der Laboranalytik vorgenommen. Sowohl im Jahr 2003 als auch 2006 fanden die Messungen mit identischen externen Qualitätskontrollen statt. Pro Substanz wurden sechs Werte in die Auswertung mit eingeschlossen. Die durchschnittliche Abweichung der Messungen aller untersuchten Antidepressiva betrug im Jahr 2003 $10,2 \pm 7,2\%$. Dieser Wert verbesserte sich im Jahr 2006 auf $7,3 \pm 5,8\%$. Bei 13 der 18 Substanzen war die mittlere Abweichung 2003 größer als 2006. Abbildung 3.18 zeigt den graphischen Vergleich der Laboranalytik.

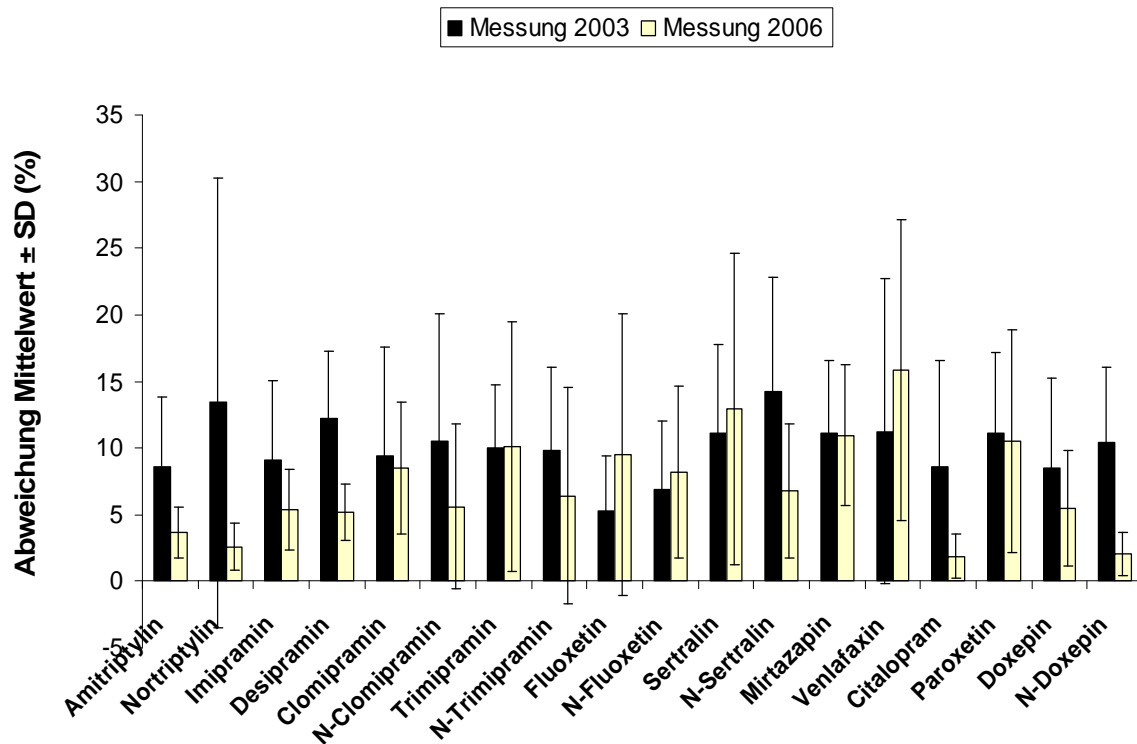


Abbildung 3.18: Vergleich der Laborergebnisse im Jahr 2003 versus 2006

3.3.1.5 Empfehlungen zur Dosisänderung bzw. zur Beibehaltung der Therapie und klinische Konsequenzen

Bezüglich der Dosisanpassung wurden 2003 für alle Antidepressiva folgende Empfehlungen ausgegeben: Dosissteigerung 14,2%, Dosisreduktion 8%, bestehende Dosis beibehalten 51,2% und zu 10% wurde keine Empfehlung ausgesprochen. Die Empfehlung keine Dosisänderung oder Dosiserhöhung wurde in 7,4%, keine Dosisänderung oder Dosisreduktion vorzunehmen wurde in 9,2% der Fälle gegeben. Am häufigsten wurde eine Umstellung der Dosierung (Steigerung oder Reduktion) für die trizyklischen Antidepressiva gegeben (51%), gefolgt von den SSRI (27%), Venlafaxin (23%), Reboxetin (15%) und Mirtazapin (9%).

Vergleicht man die vom TDM-Labor ausgesprochenen Empfehlungen nach Einführung der EDV SwissLab[®] im Jahr 2006 kommt man zu folgenden Ergebnissen: Dosissteigerung 12,8%, Dosisreduktion 8,8% und in 43,6% der Fälle wurde keine Dosisänderung empfohlen. 29,6% der Anforderungen erhielten keine Empfehlung bezüglich der Dosierung, in 5,2% der Fälle wurde Noncompliance vermutet und die Empfehlung ausgesprochen, diese zu überprüfen.

Diese Betrachtung fand im Jahr 2003 nicht statt, dafür wurde im Jahr 2006 die Beobachtung des Dosiswechsels *oder* des Beibehaltens nicht mehr berücksichtigt, sondern nur eindeutige Empfehlungen. Auch in dieser Auswertung zeigte sich, dass bei den trizyklischen Antidepressiva am häufigsten zum Dosiswechsel geraten wurde. Eine Übersicht über die Empfehlungen aus dem TDM-Labor und die folgenden klinischen Entscheidungen ist in Tabelle 3.27 dargestellt.

Substanz	Anzahl TDM-Anforderungen 2003	Empfehlungen (in %)						Klinische Entscheidungen (in%)					
		↑	↓	→	→↑	→↓	KE	↑ oder ↓			→, →↑ oder →↓		
								+	-	NA	+	-	NA
Venlafaxin	385	13	10	49	6	11	9	8	14	4	60	7	7
Mirtazapin	166	4	5	68	6	11	7	3	5	2	66	12	13
Reboxetin	47	15	0	34	17	6	28	9	12	0	47	15	18
SSRI	122	25	2	49	10	2	12	8	16	7	46	12	11
TCA	55	27	24	31	4	9	5	13	29	12	23	15	8
Alle	748	14	8	51	7	9	10	7	13	4	56	10	10

Substanz	Anzahl TDM-Anforderungen 2006	Empfehlungen (in %)					Klinische Entscheidungen (in%)			
		↑	↓	→	C	KE	↑ oder ↓		→	
							+	-	+	NA
Venlafaxin	233	9	12	39	3	39	9	30	54	7
Mirtazapin	127	19	5	43	6	28	10	27	62	1
Sertralin	40	8	5	22	8	10	6	9	82	3
Duloxetin	33	3	15	45	3	33	6	31	56	6
SSRI	75	10	4	62	12	13	8	12	77	3
TCA	49	29	6	39	4	22	17	33	44	6
Alle	523	13	9	44	5	30	10	27	59	5

Empfehlungen:

↑ Dosiserhöhung; ↓ Dosisreduktion; → keine Dosisänderung; →↑ Dosis beibehalten oder erhöhen;
→↓ Dosis beibehalten oder reduzieren; **KE** keine Empfehlung; **C** Compliance überprüfen

Klinische Entscheidungen (innerhalb 5 Tagen):

+ Dosierung entsprechend der Empfehlung angepasst, - Dosierung nicht entsprechend der Empfehlung angepasst, **NA** nicht auswertbar

Tabelle 3.27: Anzahl der TDM-Anforderungen und ausgesprochene Empfehlungen

Die Auswertung der Daten ergeben, dass in beiden Jahren häufiger die Empfehlung zur Dosissteigerung gegeben wurde (14% bzw. 13%) als zur Dosisreduktion (8% bzw. 9%). Bei der Substanz Mirtazapin fällt auf, dass im Jahr 2003 nur in 4% Empfehlungen zur Dosissteigerung ausgesprochen wurden, während es im Jahr 2006 immerhin 19% waren. Bei den SSRI reduzierte sich der Anteil der empfohlenen Dosissteigerung von 25% auf 10%, im Jahr 2006 erfolgte bei 62% der TDM-Anforderungen für SSRI die Empfehlung zur Beibehaltung zu Dosis. Sowohl im Jahr 2003 als auch in 2006 wird deutlich, dass die meisten Empfehlungen zur Dosissteigerung bei den trizyklischen Antidepressiva ausgesprochen werden (27% bzw. 29%). Insgesamt wurden in der Studie 2003 für 22% Antidepressiva klare Empfehlungen zur Dosisänderung gegeben. Im Jahr 2006 waren es von insgesamt 523 Bestimmungen ebenfalls 22% mit einer klaren Empfehlung zur Dosiserhöhung bzw. -reduktion.

Hinsichtlich der klinischen Entscheidungen wurden bei beiden Untersuchungen die ausgesprochenen Empfehlungen zur Dosisänderung häufiger nicht befolgt. In der Studie 2006 wurden zwar insgesamt mehr Empfehlungen umgesetzt als 3 Jahre zuvor (10% versus 7%), der Anteil der nicht befolgten Dosisanpassungen stieg allerdings von 13% auf 27%. In beiden Studien wurde bei über der Hälfte aller Blutspiegelanforderungen die Dosis nach Befundausgabe beibehalten, eine Ausnahme bilden die trizyklischen Wirkstoffe, bei denen in 2003 nur in 23% der Fälle die Dosis beibehalten wurde, 2006 stieg dieser Anteil auf 44%.

Eine Auswertung mit der Fragestellung, nach wie vielen Tagen die Dosis entsprechend der Empfehlung angepasst wurde ergab, dass bei 29% in der ersten und 43% in der zweiten Studie die Anpassung gemäß der Empfehlung am gleichen Tag bzw. ein Tag nach der Befundausgabe erfolgte (Abbildung 3.19). Bezieht man Tag 2 noch in die Auswertung von 2006 ein, kommt man zu dem Ergebnis, dass bei 65% eine Dosisanpassung gemäß der Empfehlung innerhalb der zwei folgenden Tagen nach Ergebnismitteilung erfolgte.

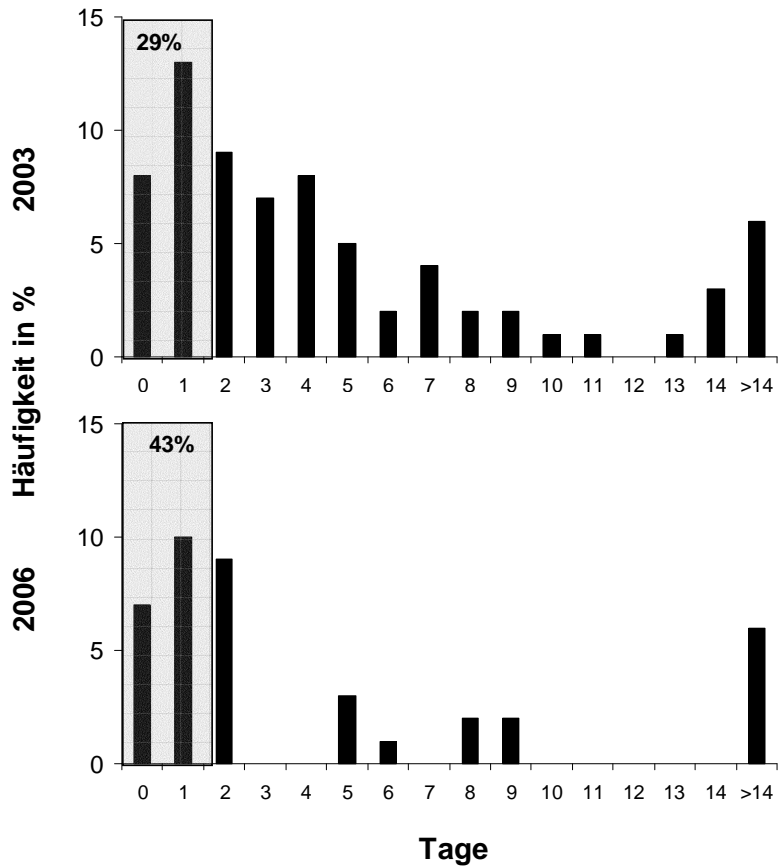


Abbildung 3.19: Histogramm über die Dauer zwischen Befundausgabe und entsprechende Dosisanpassung. Es wurden nur diejenigen Fälle beachtet, bei denen eine Dosisänderung entsprechend der Empfehlung vorgenommen wurde

4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, die Anwendung von TDM für die Steuerung der medikamentösen Behandlung depressiver Patienten zu verbessern. Die aktuelle öffentliche Diskussion um die Wirksamkeit von Antidepressiva [Bauer M et al. 2008, Kirsch I et al. 2008, Parker G 2009, Thase ME 2008, Waring DR 2008] macht deutlich, dass die Wirkstärke der derzeit verfügbaren Antidepressiva unzureichend ist. Es werden daher immer wieder neue Medikamente mit mehr oder weniger verändertem Wirkprofil entwickelt. Die Wirksamkeit von neuen und alten Antidepressiva wurde umfangreich untersucht [Hirschfeld RM et al. 1999, MacGillivray S et al. 2003, Montgomery SA et al. 2008, Nierenberg AA et al. 1994, Olver JS et al. 2001]. Dabei wurde eine Überlegenheit gegenüber Placebo festgestellt, aber eine im Wesentlichen gleiche Wirkstärke aller Antidepressiva. Selbst duale Substanzen mit Serotonin- und Noradrenalin-selektiver Wirkung wie Venlafaxin oder Mirtazapin, zeigten in der Behandlung der Depression keine Überlegenheit im Vergleich zu Substanzen mit Serotonin-selektiver Wirkung [Papakostas GI et al. 2008a, Papakostas GI et al. 2008b]. Aufgrund des weiterhin bestehenden großen Anteils depressiver Patienten, die keine Remission erreichen [Nierenberg AA et al. 1999, Ramana R 1995, Sobocki P et al. 2006] besteht daher großer Bedarf die antidepressive Pharmakotherapie zu optimieren. Dabei ist es auch notwendig, unterstützende Verfahren wie TDM einzusetzen, um eine maximale Wirksamkeit und Verträglichkeit mit den vorhandenen Antidepressiva zu erzielen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwei neue chromatographische Verfahren, basierend auf dem Prinzip HPLC mit Säulenschaltung, entwickelt und validiert. Im ersten Schritt geschah dies für das neu auf dem Markt eingeführte Antidepressivum Duloxetin. Das neue Verfahren wurde an Patienten getestet, die mit diesem Antidepressivum behandelt wurden und anschließend in die klinische Routine eingeführt. Durch Anwendung von TDM bei der Behandlung von Patienten mit Duloxetin konnte der Einsatz des Antidepressivums unter naturalistischen Bedingungen analysiert werden und aus den erhobenen Daten pharmakokinetische und pharmakodynamische Aussagen zu Duloxetin gewonnen werden. Es wurde überprüft, ob sich Hinweise auf pharmakokinetische Wechselwirkungen ergeben, und es konnte erstmalig ein orientierender therapeutischer Bereich evaluiert werden, bei

dem mit höchster Wahrscheinlichkeit mit therapeutischem Ansprechen gerechnet werden kann. Durch weitergehende methodische Entwicklungsarbeiten wurde eine neue HPLC-Methode, ebenfalls HPLC mit Säulenschaltung, aufgebaut und evaluiert, die es möglich machte, eine Vielzahl von Antidepressiva einschließlich Metaboliten und darüber hinaus eine Reihe von Antipsychotika mit **einem** Verfahren zu erfassen. Auch diese Methode konnte nach Validierung in die klinische Routine übernommen werden.

Durch Analyse der klinischen Anwendung des TDM von Antidepressiva wurde festgestellt, dass die klinische Anwendung von TDM fehlerhaft ist. Fehlerhaft eingesetztes TDM ist nur eingeschränkt für die Therapieoptimierung von Nutzen. Es wurde überprüft, ob die Einführung einer Labor-EDV auf die Anwendung von TDM einen verbessernden Effekt hat.

4.1 Einführung von Therapeutischem Drug Monitoring bei antidepressiver Behandlung mit Duloxetin

Eine erste wesentliche Voraussetzung für den Einsatz von TDM zur Therapieoptimierung ist die Verfügbarkeit einer geeigneten Messmethode. Eine Methode für die quantitative Bestimmung des 2004 zugelassenen Wirkstoffes Duloxetin in Plasma war nicht verfügbar. Es musste eine neue Methode entwickelt werden und vor Einführung in die Anwendung validiert werden. Chromatographische Verfahren mit Säulenschalttechnik, die eine automatisierte Bestimmung der Substanzen im Plasma ermöglichen sind gut etablierte Methoden [Veuthey J et al. 2004]. Für Therapeutisches Drug Monitoring in der klinischen Routine ist es von großer Bedeutung, dass bei gewissen Indikationen wie z.B. im Falle von Intoxikationserscheinungen eine rasche Analyse der geforderten Substanzen stattfinden kann. Aber auch ohne eine solche spezifische Fragestellung ist es für die Therapiesteuerung durch den behandelnden Arzt vorteilhaft, einen Laborbefund möglichst innerhalb eines Tages zu erhalten (Baumann et al. 2004, Hiemke et al. 2005). Bei der hier etablierten Methode war aufgrund minimaler Probenaufbereitung durch online-Festphasenextraktion vor der HPLC-Trennung eine Konzentrationsbestimmung von Duloxetin innerhalb von 30 Minuten möglich. Bisher existierende Methoden zum Nachweis von Duloxetin in Blut oder Gewebe benutzen gas- oder

flüssigkeitschromatographische Verfahren mit Nitrogenphosphat- bzw. gekoppelt mit massenspektrometischer Detektion [Anderson D et al. 2006, Ma N et al. 2007]. Diese Verfahren sind zwar sehr spezifisch und oftmals sensitiver als die hier benutzte HPLC-Analytik, der Nachteil besteht jedoch darin, dass die bisher verfügbaren Methoden mit wesentlich größerem personellem und apparativem Aufwand verbunden sind. Für den täglichen TDM-Service stellt die entwickelte HPLC-Methode eine kostengünstigere und ausreichend sensitive Alternative dar.

Die Ergebnisse der Validierung entsprachen den vorgegebenen internationalen Anforderungen einer Methode, die für Medikamentenanalysen benutzt werden. Die Präzision lag innerhalb eines chromatographischen Laufes (intraassay), zwischen zwei Läufen (interassay) und zwischen allen fünf Validierungstagen (interday) unter 15%. Die Regressionsanalyse ergab im untersuchten Konzentrationsbereich mit einem Korrelationskoeffizienten von > 0.999 zwischen Konzentration und Detektorsignal. Die erreichte Nachweisgrenze lag deutlich unter den bei therapeutisch wirksamen Dosen von Duloxetin zu erwartenden Plasmaspiegeln [Lantz RJ et al. 2003, Müller WE et al. 2004, Sharma A et al. 2000]. Bei der Interferenz- und Stabilitätsprüfung zeigte sich die Methode ebenfalls geeignet für die Anwendung im Rahmen des Therapeutischen Drug Monitoring. Die Ergebnisse der Validierung zeigen, dass die etablierte Methode die für klinisch-chemische Analysen geforderten Bedingungen erfüllt [Causon R 1997, Marquet P 1999]. Die selbst entwickelte und validierte Methode wurde als Instrument für die Steuerung der Therapie depressiver Patienten mit dem neuen Antidepressivum Duloxetin in der Klinik eingeführt. Die Methode erwies sich als praxistauglich für das TDM von Duloxetin. Es kam zu keinen relevanten Störungen durch Begleitmedikamente.

Die im Rahmen des TDM von Duloxetin erhobenen Befunde wurden mit klinischen Daten zusammengeführt, um damit pharmakokinetische und -dynamische Analysen für Duloxetin durchzuführen. Dabei war es ein Ziel, für die Substanz Duloxetin einen therapeutischen Bereich unter Einbeziehung klinischer Patientendaten zu definieren. Für viele Antidepressiva konnte ein Zusammenhang von Plasmakonzentrationen und therapeutischen Effekten belegt werden [Baumann P et al. 2004]. Es war zwar aus Studien bekannt, dass Duloxetin bei der Behandlung der Depression ein hohes Wirksamkeits- und Sicherheitspotential besitzt und sich außerdem positiv auf körperliche Beschwerden auswirkt [Bymaster FP et al. 2001, Detke MJ et al. 2004a,

Detke MJ et al. 2002, Fava M et al. 2004, Goldstein DJ et al. 2003], jedoch wurden in keiner Studie Plasmakonzentrationen von Duloxetin gemessen. Es gab lediglich pharmakokinetische Untersuchungen an wenigen gesunden Probanden, aus denen man erschließen konnte, mit welchen Konzentrationen man bei welchen Dosen rechnen kann. Es fehlten Arbeiten, die einen Zusammenhang zwischen Plasmakonzentration von Duloxetin und erwünschten bzw. unerwünschten klinischen Effekten untersucht haben. Solche Daten wurden durch die therapiebegleitenden TDM-Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit erhoben.

Insgesamt wurden 280 Serumspiegel von Duloxetin für 103 Patienten gemessen. Die gefundenen Serumkonzentrationen lagen in dem Bereich, der nach pharmakokinetischen Untersuchungen zu erwarten war [Skinner MH et al. 2003]. Unter gleichen Tagesdosen ergaben sich große Schwankungen in den gemessenen Duloxetinkonzentrationen. Die Auswertung ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der täglich verabreichten Dosis von Duloxetin und den gemessenen Serumkonzentrationen. Es fanden sich weder Geschlechtsunterschiede bezüglich Dosis und Serumspiegel noch war ein Einfluss des Körpergewichts festzustellen. Denn nach einer Auswertung der dosiskorrigierten Serumkonzentrationen unter Einbeziehung des Körpergewichts der Patienten und einer Normierung auf ein mittleres Körpergewicht von 70 kg war die Streuung der Messwerte nicht geringer als ohne die Normierung. Es sind verschiedene Ursachen für die große interindividuelle Varianz der Serumspiegel bei gleicher Dosis möglich. Es ist denkbar, dass die Blutentnahme nicht wie gefordert [Baumann et al. 2004] zum Zeitpunkt der Blutentnahme als Talspiegel vorlag. Auch genetische Polymorphismen könnten einen Teil der Varianz erklären [Lindell M et al. 2003, Mann K et al. 2006]. Unzureichende Compliance der Patienten könnte eine weitere Ursache für die variablen Blutspiegel sein.

Bei Analyse dosiskorrigierter Serumkonzentrationen von Patienten die eine Duloxetin-Monotherapie erhielten mit Patienten unter Kombinationstherapie mit Lithium, weiteren Antidepressiva, Antipsychotika oder Benzodiazepinen, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Nach genauerer Überprüfung welchen Einfluss die einzelnen Substanzen auf die Duloxetinkonzentration nehmen, ergab sich per logarithmischer Regressionsanalyse, dass bei Kombination mit Lithium, Clozapin und

Mirtazapin signifikant ($p < 0.05$) niedrigere Duloxetinspiegel vorlagen. Dieser Befund lässt sich nicht durch pharmakologische Mechanismen erklären. Eine Ursache für die unter Kombinationstherapie mehrfach aufgetretenen erniedrigten Serumkonzentrationen liegt womöglich darin, dass generell die Compliance bei Patienten mit polypharmazeutischer Behandlung schlechter ist als bei Patienten mit Monotherapie [Glezer A et al. 2008].

Obwohl am Metabolismus von Duloxetin das Enzym CYP2D6 beteiligt ist [Lantz RJ et al. 2003, Sharma A et al. 2000, Skinner MH et al. 2003], waren die Plasmakonzentrationen unter der Kombination mit Metoprolol, einem moderaten CYP2D6 Inhibitor, nicht signifikant verändert (53 ± 39 ng/ml vs. 56 ± 44 ng/ml, $p < 0.27$). Das Enzym scheint demnach für den Abbau von Duloxetin eine eher untergeordnete Rolle zu spielen. Dies wird durch eine weitere Untersuchung von Skinner und Mitarbeitern bestätigt, die den Einfluss von CYP2D6-Inhibitoren auf die Plasmakonzentrationen von Duloxetin prüften [Skinner MH et al. 2003]. Das für die Pharmakokinetik von Duloxetin wesentlich bedeutsamere Enzym ist CYP1A2 [Lantz RJ et al. 2003, Lobo ED et al. 2008]. Bei Kombinationen mit CYP1A2-Inhibitoren wie Fluvoxamin, Ciprofloxacin oder Enoxacin ist daher ein Anstieg der Plasmakonzentrationen von Duloxetin zu erwarten. Aus den in vivo-Studien erkennbaren Substrateigenschaften von Duloxetin lässt sich ablesen, dass eine Behandlung mit Duloxetin in Kombination mit CYP1A2-Inhibitoren kritisch sein kann, nicht jedoch eine Kombination mit CYP2D6-Inhibitoren. Unter den untersuchten Patienten gab es keine, die gleichzeitig Kombinationen mit CYP1A2-Inhibitoren wie Fluvoxamin oder Ciprofloxacin erhielten [Becquemont L et al. 1997, Granfors MT et al. 2004, Kashuba AD et al. 1998, Ozdemir V et al. 1998, Pea F et al. 2001]. Dies war nicht überraschend, denn solche Kombinationen werden vom Hersteller als Kontraindikation geführt [Fachinformation Cymbalta®].

Ein bekannter Einflussfaktor auf die Serumspiegel von Duloxetin ist Rauchen. Rauchen induziert CYP1A2 [Kroon LA 2007]. Daher findet man bei Rauchern niedrigere Spiegel als bei Nichtrauchern [Fric M et al. 2008]. Bei Rauchern scheint eine Dosisanpassung unter TDM-Kontrolle angezeigt, um das Risiko der Unterdosierung mit Duloxetin zu reduzieren. Als Erhaltungsdosis scheint bei Nichtrauchern 60 mg einmal täglich auszureichen, bei Rauchern werden in der Regel 120 mg pro Tag benötigt [Fric M et al. 2008]. Bei Rauchern, die sich entschließen,

ihren Zigarettenkonsum zu reduzieren oder aufzugeben, ist es wegen der Deinduktion von CYP1A2 ebenfalls sinnvoll, den Plasmaspiegel zu kontrollieren.

Die CYP-Substrateigenschaften von Duloxetin und seine CYP-Hemmeigenschaften verhalten sich gegensinnig. In therapeutischen Dosen wird CYP1A2 durch Duloxetin nicht gehemmt [Lobo ED et al. 2008], wohl aber CYP2D6. Nach Ergebnissen von Preskorn und Mitarbeitern [2007b], zeigte Duloxetin im Vergleich zu Sertralin und Escitalopram eine stärker hemmende Wirkung auf die Pharmakokinetik von Metoprolol. Es resultierte eine 2,2fache Erhöhung der Metoprolol-Talspiegel nach Zugabe von Duloxetin. Vergleicht man den Einfluss von Duloxetin auf die Kinetik von Metoprolol mit dem der wesentlich potenteren CYP2D6-Inhibitoren Fluoxetin und Paroxetin, relativieren sich jedoch die Hemmeigenschaften von Duloxetin [Preskorn SH et al. 2003] und sind als moderat einzustufen. Man sollte bei dieser Untersuchung beachten, dass Metoprolol sowohl Substrat als auch Inhibitor von CYP2D6 ist und ein möglicher überlagernder Substrathemmeffekt zu diesen Ergebnissen geführt haben könnte.

Die Ergebnisse zu den inhibitorischen Eigenschaften von Duloxetin auf CYP2D6 wurden in einer Studie von Skinner et al. gestützt [Skinner MH et al. 2003], die Desipramin als CYP2D6-Substrat verwendete und bei der nach Zugabe von Duloxetin eine mehr als dreifache Steigerung der minimalen Desipraminkonzentrationen beobachtet wurde. Bereits 1994 hatte Preskorn et al. den Einfluss von Sertralin und Fluoxetin auf die Pharmakokinetik von Desipramin untersucht [Preskorn SH et al. 1994]. Beide Substanzen hatten einen signifikanten Anstieg der Desipramin-Kinetik zufolge. Skinner zeigte außerdem den inhibitorischen Effekt von Paroxetin auf die Pharmakokinetik von Duloxetin. Auch Aldermann und Koautoren [Aldermann J et al. 1997] zeigten, dass durch Gabe von Paroxetin, dem bekanntesten und potentesten CYP2D6 Inhibitor ein über 7facher Anstieg der Desipramin-Talspiegel resultierte, Sertralin dagegen zeigte nur schwaches inhibitorisches Potential.

Nach der Untersuchung von Skinner und Mitarbeitern [Skinner MH et al. 2003] wird durch eine CYP2D6-Inhibition mit Paroxetin die Duloxetin-Pharmakokinetik signifikant verändert. Verglichen mit dem Einfluss von Paroxetin auf die Desipraminkinetik ist der Effekt auf die Duloxetin-Plasmaspiegel jedoch als moderat einzustufen und war mit keiner signifikanten Änderung in der Verträglichkeit

verbunden. Der moderate Anstieg der Konzentrationen von Duloxetin nach Hemmung von CYP2D6 durch Paroxetin bestätigt, dass der Abbau von Duloxetin nur nachgeordnet durch CYP2D6 katalysiert wird.

Nach bisher vorliegenden Befunden scheint Duloxetin ein moderater Inhibitor von CYP2D6 zu sein, potenter als Sertralin, Citalopram oder Escitalopram aber schwächer als Fluoxetin oder Paroxetin. Die neu zugelassene antidepressive Substanz Bupropion ist ebenfalls ein Inhibitor von CYP2D6. Reese und Mitarbeiter zeigten den in vivo deutlich ausgeprägten Hemmeffekt von Bupropion auf den Metabolismus von Dextromethorphan in einer kürzlich veröffentlichten Studie [Reese MJ et al. 2008]. Wahrscheinlich geht der Hemmeffekt primär nicht von Bupropion selbst, sondern von Metaboliten aus. Es ist allerdings unklar, ob das pharmakokinetische Interaktionspotential von Bupropion riskanter als das von Duloxetin einzuschätzen ist.

Die Ergebnisse bisheriger pharmakokinetischer Untersuchungen lassen nur bedingt einen Rückschluss auf die klinische Relevanz der Hemmeffekte von Duloxetin bei Kombinationsbehandlungen zu. Bisher gibt es keinen Fallbericht, aus dem sich für Duloxetin eine klinische Relevanz aus pharmakokinetischen Interaktionen ableiten ließe. Eigene Analysen von TDM-Daten zur Abschätzung des Interaktionspotentials von Duloxetin haben ergeben, dass eine Kombination mit den CYP2D6-Substraten Mirtazapin, Risperidon, Amitriptylin und Aripiprazol zu keinen signifikanten Änderungen bezüglich der Plasmaspiegel führte, weder für die Muttersubstanzen noch für die Metaboliten. Alle gemessenen Konzentrationen lagen im therapeutischen Bereich und es wurden bei diesen Anforderungen keine Nebenwirkungen berichtet. In Situationen jedoch, in denen mit veränderten Aktivitäten von CYP1A2 oder CYP2D6 zu rechnen ist, etwa bei Kombinationsbehandlungen mit CYP1A2-Inhibitoren, bei Rauchern oder bei Kombinationsbehandlung mit CYP2D6-Substraten, gibt es gute Evidenz die Behandlung mit Duloxetin durch Kontrolle der Blutspiegel zu überwachen. So kann auch bei Kombinationsbehandlungen eine maximale Sicherheit und Wirksamkeit erzielt werden.

Insgesamt weisen die eigenen Untersuchungen und die Daten der Literatur darauf hin, dass bei gleicher Dosis mit sehr unterschiedlichen Blutspiegeln zu rechnen ist.

Die hohe Varianz der Serumkonzentrationen kann nur zu einem geringen Teil durch Faktoren wie Rauchen erklärt werden. Dies spricht dafür, dass es allein aus pharmakokinetischer Betrachtung vorteilhaft scheint, eine Therapie mit Duloxetin durch Anwendung von TDM zu überwachen.

Durch TDM, bei dem unter Steady State-Bedingungen Talspiegel im Plasma gemessen werden [Hiemke C et al. 2005], soll die Effizienz der Wirkung maximiert und das Risiko der Einstellung toxischer Effekte minimiert werden, indem die Dosis für den individuellen Patienten optimal angepasst wird. Bezüglich optimaler Plasmaspiegel von Duloxetin fehlen bisher Untersuchungen. Die eigenen Untersuchungen ergaben, dass unter therapeutischen Dosen von 60 bis 120 mg Duloxetin-Serumspiegel im Mittel zwischen 60 und 120 ng/ml (25- bis 75%-Bereich) lagen.

Um einen Plasmaspiegelbereich von Duloxetin **klinisch** zu definieren, wurden nur die Daten der monotherapierten Patienten herangezogen, um Effekte der Komedikation auf den Therapieeffekt auszuschließen. Die Einordnung von Therapieeffekt und Schweregrad wurde anhand der CGI-Skala vorgenommen [Guy W 1976], und die Ergebnisse mit den gemessenen Duloxetinkonzentrationen korreliert. Die CGI-Werte unterschieden sich in der monotherapierten Patientengruppe nicht signifikant von den Werten der Patientengruppe die unter Kombinationstherapie stand. Die Unterteilung der Monotherapiegruppe in Patienten mit sehr gutem Response (CGI=1) und Patienten mit mäßigem, geringen oder keinem Ansprechen (CGI≥2) ergab, dass bei ähnlichen Tagesdosen die Plasmaspiegel der sehr gut gebesserten Patienten signifikant höher waren, als die der anderen Patientengruppe mit einem CGI von ≥ 2. In der Responder-Gruppe lag der mediane Plasmaspiegel bei 93 ng/ml (25. und 75. Perzentil 65 und 123 ng/ml) verglichen mit einer medianen Serumkonzentration von 47 ng/ml und einem 25. und 75. Perzentil von 23 und 54 ng/ml in der Non-Respondergruppe. Dieses Ergebnis verdeutlicht, dass eine klare Beziehung zwischen gemessenen Serumkonzentrationen und klinischen Effekten besteht, die stärker ausgeprägt ist, als die Beziehung zwischen Serumkonzentration und verabreichten Tagesdosen. TDM ist demnach besonders in Fällen indiziert, bei denen unter gleicher Dosis hoch variable Konzentrationen resultieren [Ulrich et al. 2007]. Um einen cut-off Wert zu erhalten, ab

dem mit einem sehr guten Ansprechen unter der Duloxetintherapie zu rechnen ist, wurde eine ROC-Analyse gerechnet, die ergab, dass signifikant ($p = 0.011$) mehr Patienten einen sehr guten Therapieeffekt haben, bei denen eine Serumkonzentration von größer als 58 ng/ml gemessen wurde. Die Sensitivität und Spezifität für diesen Wert lag bei 78% bzw. 81%. Diese gefundene Schwelle deckt sich gut mit dem errechneten 25. und 75. Perzentil der gemessenen Duloxetinkonzentrationen. Da kein oberer Schwellenwert gefunden wurde, empfiehlt es sich, solange weitere Untersuchungen fehlen, das errechnete 75. Perzentil (123 ng/ml) als vorläufige Obergrenze des therapeutischen Bereiches zu definieren. Die eigenen Daten sprechen dafür, dass man keinen verbesserten Therapieeffekt durch Dosiserhöhung erzielen kann, wenn bei einem Patienten Serumspiegel von 120 ng/ml gemessen werden.

Insgesamt wurde die Behandlung mit Duloxetin gut vertragen, Nebenwirkungen wurden nur bei 4 von 36 Patienten unter Monotherapie berichtet und waren von milder Ausprägung. Die berichteten Nebenwirkungen wie gastrointestinale Störungen oder Müdigkeit werden ebenfalls in anderen Studien und in der Fachinformation berichtet [Bailey RK et al. 2006, Fachinformation Cymbalta[®], Hudson JI et al. 2007, Stewart DE et al. 2006, Wohlreich MM et al. 2007]. Bei einer Überschreitung der Serumkonzentration von 120 ng/ml wurde keine Zunahme von unerwünschten Wirkungen gefunden. Da die gemessenen Plasmaspiegel sich nicht signifikant von den Werten der Patientengruppe unterschieden, die nicht über unerwünschte Ereignisse klagten, konnte bei den untersuchten Patienten das Auftreten der unerwünschten Ereignisse nicht durch zu hohe Duloxetinkonzentrationen erklärt werden. Allerdings ist die Anzahl der Patienten in dieser naturalistischen Untersuchung zu klein, um eine klare Aussage über eine sichere Assoziation von Nebenwirkungen und Plasmakonzentrationen von Duloxetin zu treffen.

Aufgrund der eigenen Untersuchungen kann also eine Serumkonzentration von 60-120 ng/ml für Duloxetin als orientierender therapeutischer Bereich festgelegt werden. Bei diesem Spiegel sind bei mit Duloxetin monotherapeutisch behandelten Patienten ein Ansprechen und eine gute Verträglichkeit wahrscheinlich. Allerdings ist zu beachten, dass eine retrospektive Betrachtung von Daten zwar wichtige Aufschlüsse oder Tendenzen über eventuell bestehende Assoziationen geben, aber keinen kausalen Zusammenhang erstellen kann. Limitierungen einer Studie, die unter naturalistischen Bedingungen durchgeführt wurde, bestehen außerdem in der

Tatsache, dass die wöchentlichen Ratings zur Einschätzung der klinischen Effekte bei Patienten von unterschiedlichen Ratern durchgeführt wurden. Auch wenn die Anwendung solcher psychopathologischen Messinstrumente zur schnellen und einfachen Einschätzung gut etabliert ist [Kadouri A et al. 2007, Morriss R et al. 2008] bedarf es einer größeren Patientengruppe und der Anwendung anderer Ratingskalen, wie der Hamilton Depressionsskala zur Beurteilung der psychopathologischen Besserung, um valide Aussagen treffen zu können.

4.2 Quantitativer Nachweis von zehn Antidepressiva, zwei Antipsychotika und deren Metaboliten mit einer Methode

Per automatisierter Hochleistungsflüssigkeitschromatographie sollte im Neurochemischen Labor der Psychiatrie eine Methode entwickelt und etabliert werden, die den quantitativen Nachweis möglichst vieler antidepressiven Wirkstoffe in Plasma von behandelten Patienten ermöglicht.

Die Vielfalt der verfügbaren Substanzen zur Pharmakotherapie von affektiven Störungen mit unterschiedlichen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften bedingt, dass für die Behandlung der Patienten eine breite Palette von Wirkstoffen verfügbar ist. Es ist aus klinischer Sicht vorteilhaft, dass angesichts des relativ häufigen Auftretens von Therapieversagen auf das zuerst gewählte Antidepressivum, eine große Auswahl von Wirkstoffen verfügbar ist, um dieses Problem zu überwinden. Dies hat zur Konsequenz, dass Patienten mit gleicher Störung mit unterschiedlichsten Antidepressiva aus verschiedenen Wirkstoffklassen und unterschiedlicher chemischer Struktur behandelt werden. Bei der Entwicklung der Methode für den Nachweis von Duloxetin war die Methode für diesen Wirkstoff optimiert worden. Die Methode war nur eingeschränkt geeignet für die Analyse weiterer Antidepressiva. Dies kann in einem TDM-Labor dazu führen, dass für jede Substanz eine andere Methode eingesetzt werden muss. Labortechnisch bedeutet dies praktisch, dass häufig Änderungen an den vorhandenen Geräten vorgenommen werden müssen. Günstiger ist es daher, wenn eine Methode zur Analyse einer großen Palette von Wirkstoffen verwendet werden kann.

Im ersten Schritt der Arbeit galt es, für das neue Antidepressivum Duloxetin TDM einzuführen. Es ergab sich jedoch im weiteren Verlauf der Arbeit, die das Ziel hatte, das TDM von Antidepressiva insgesamt zu verbessern, die Schwierigkeit, dass viele

verschiedene Methoden für das TDM von Antidepressiva im Einsatz waren. Es wurde daher versucht eine Methode zu finden, die möglichst viele Antidepressiva mittels einer Applikation mit identischen analytischen Parametern nachweisen zu können, um somit den Geräte- und Zeitaufwand zu minimieren.

Die flexibelste Methode zur Quantifizierung von psychoaktiven Wirkstoffen stellt die Flüssigkeitschromatographie gekoppelt mit massenpektrometrischen Verfahren dar, vorzugsweise mithilfe der Tandem-Massenspektrometrie [Castaing N et al. 2007, Kirchherr H et al. 2006, Saint-Marcoux F et al. 2003, Shinozuka T et al. 2006]. Diese Art der Analyse bietet hohe Selektivität und Sensitivität in Verbindung mit großer Präzision und erlaubt eine schnelle und effektive Bestimmung der zu analysierenden Verbindungen. Die Verfahren sind jedoch verbunden mit hohen Anschaffungskosten und erfordern großen Personal-, Wartungs- und Instandhaltungsaufwand. Außerdem sind sie störanfällig und können im Falle von Ionensuppression, Interferenzen oder Missinterpretationen zu falschen Ergebnissen führen, insbesondere wenn Substanzen mit identischer Masse detektiert werden sollen [Saint-Marcoux F et al. 2003, Sauvage FL et al. 2008]. Für eine möglichst weite Verbreitung von Therapeutischem Drug Monitoring in der Psychiatrie erscheint es vorteilhaft, wenn weniger aufwendige Methoden verfügbar sind, die eine ausreichend präzise Quantifizierung der geforderten Substanzen erlauben und einen niedrigeren Kosten- und Personalaufwand haben als die massenspektrometrischen Verfahren. Die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) mit UV- oder Fluoreszenzdetektion erfüllt diese Kriterien. Einige Methoden zum gleichzeitigen Nachweis von trizyklischen oder nicht-trizyklischen Antidepressiva sind bereits bekannt. [Alves C et al. 2006, Duverneuil C et al. 2003, Joron S et al. 1994, Kristofferson L et al. 1999, Lacassie E et al. 2000, Lin WN 1987, Queiroz RH et al. 1995, Segatti MP et al. 1991, Theurillat R et al. 1998, Titier K et al. 2003, Tournel G et al. 2001]. Frahnert und Mitarbeiter entwickelten eine HPLC-Methode mit UV-Detektion zum Nachweis von 18 antidepressiven und 4 antipsychotischen Wirkstoffen [Frahnert C et al. 2003]. Das Verfahren benötigte jedoch eine Probenaufreinigung in Form einer Festphasenextraktion. Die automatisierte Hochleistungsflüssigkeitschromatographie mit vorgeschalteter Extraktionssäule ist diesbezüglich vorteilhaft. Die Reinigung der Plasma- oder Serumprobe in einem separaten Arbeitsschritt entfällt und die Probe kann, nachdem sie zentrifugiert wurde, direkt auf das System gegeben werden. Im Neurochemischen Labor der Mainzer Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie sind

derartige Methoden zum Nachweis einzelner Verbindungen und deren Metabolite gut etabliert [Kirschbaum KM et al. 2005, Sachse J et al. 2003, Sachse J et al. 2005, Waldschmitt C et al. 2007]. Eine Methode, die gleichzeitig mehrere Substanzen nachweisen kann, wurde bereits für Antipsychotika entwickelt und etabliert [Sachse J et al. 2006]. Für antidepressive Substanzen war jedoch keine Methode verfügbar, die eine simultane automatisierte Analyse per HPLC mit Säulenschaltung erlaubte. Solch eine Methode zum Nachweis möglichst vieler Substanzen sollte im Rahmen der Arbeit entwickelt, validiert und etabliert werden.

Für die Entwicklung der „Multi-Methode“ wurden im Neurochemischen Labor bestehende Ausgangsmethoden zum Nachweis von Trizyklika und SSRIs bezüglich ihrer Tauglichkeit getestet. Das grundsätzliche Problem einer derartigen Entwicklung besteht darin, dass Bedingungen, die für viele Substanzen optimal sind, für andere wiederum suboptimal sind. Auch wenn viele der Verbindungen strukturchemisch sehr homogen sind, stellte die Entwicklung einer Methode zum simultanen Nachweis so vieler Substanzen eine große Herausforderung dar. Für den Optimierungsprozess wurden sechs Modellsubstanzen aus verschiedenen Wirkstoffklassen verwendet, um die Anwendbarkeit des Verfahrens für weitere Substanzen zu prüfen. Die neue Applikation erlaubte schließlich den Nachweis von zehn antidepressiven und zwei antipsychotischen Substanzen inklusive deren Metaboliten innerhalb von nur 25 Minuten Analysenzeit. Einige der Analyte hatten ähnliche Retentionszeiten, nur durch eine Aufteilung der Substanzen in vier Mixturen war eine ausreichend sensitive Trennung der Verbindungen möglich. Für die Analyse von Patientenproben war diese Einschränkung ohne Relevanz, da die interferierenden Substanzen keine Medikamente waren, die regelhaft am gleichen Patienten gegeben werden. Durch die Wahl des CN-Vorsäulenmaterials, wurden alle zu analysierenden Arzneistoffe und deren Metabolite festgehalten, störende Matrixbestandteile wie Lipide oder Proteine wurden entfernt. Eine Lebensdauer der Vorsäule von etwa 100 Injektionen Plasma spricht für eine ausreichend gute Standzeit. Die analytische Säule vom Typ LiChrospher 60 RP-Select B mit einer Porengröße von 5 µm und einer Säulenlänge/-durchmesser von 125 x 4.0 mm erwies sich als geeignete Trennsäule, die erst nach etwa 300 Plasmainjektionen ausgetauscht werden musste. Weitere Parameter wie Detektionswellenlänge, Zeitschema für das Schaltventil und Fließgeschwindigkeit der Eluenten wurden optimiert. Entscheidend für die Retention der Verbindungen ist die Zusammensetzung der mobilen Phase, die die vollständige Elution der Substanzen

von der Extraktionssäule gewährleisten sollte. Bei einem Acetonitrilgehalt des analytischen Eluenten von 33% und einem pH-Wert von 3,35 erfolgte die Trennung der Analyte am besten. Der Anreicherungseluent bestand aus einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser (8:92 v/v), durch den Acetonitrilanteil wird das Wachstum von Mikroorganismen unterdrückt. Der Eluent ist somit über mehrere Wochen haltbar und muss nicht täglich frisch angesetzt werden. Die Mehrzahl der Verbindungen wurde per UV zuverlässiger detektiert als per Fluoreszenzdetektion. Bei einer Wellenlänge von 210 nm zeigten alle ausgewählten Substanzen ausreichende Signalstärken. Nach Vergleich der isokratischen versus Gradiententrennung fiel die Entscheidung zugunsten der isokratischen Methode. Die Trennung der Substanzen per Gradient erfolgte zwar um den Faktor 1,8 sensitiver und auch etwas schneller (Faktor 0,8), die Vorteile konnten jedoch gegenüber der kostengünstigeren und ökologischeren Variante der isokratischen Trennung nicht überwiegen. Die beiden antipsychotisch wirksamen Substanzen Clozapin und Aripiprazol inklusive deren Metabolite wurden in die Auswahl der Analyte aufgenommen, da sie mithilfe der neuen Methode ausreichend sensitiv voneinander getrennt werden können und die Trennung der oft in Kombination eingesetzten Substanzen bis dahin in der Laborroutine ein schwer lösbares Problem darstellte.

Für den Einsatz der Methode im Rahmen des Therapeutischen Drug Monitoring erfolgte die Validierung nach internationalen Anforderungen.

Die interassay Variationskoeffizienten lagen für alle Substanzen < 3,8%, die intraassay Variationskoeffizienten < 7%, die Gesamtpräzision lag bei < 9,7% und entsprachen somit den geforderten Qualitätskriterien. Des Weiteren bewies die Methode ausreichende Linearität mit Korrelationskoeffizienten von $R^2 > 0.996$, die Wiederfindungsrate betrug 95 – 108%. Auch die Variationskoeffizienten der für das Therapeutische Drug Monitoring sinnvollen unteren Konzentrationen betrugen < 8,4%. Bei einigen Substanzen hätte man sicherlich noch niedrigere Konzentrationen ausreichend gut nachweisen können, jedoch waren die hier gemessenen Grenzen den therapeutischen Bereichen der jeweiligen Verbindungen angepasst. Daher bestand keine Notwendigkeit, die unteren Konzentrationen noch weiter herabzusetzen. Im Interferenztest zeigten sich weitere Substanzen, die mit der Methode detektiert werden können. Besonders bei Patienten unter Kombinationstherapie sollte daher auf mögliche interferierende Substanzen geachtet werden. Auch bei der routinemäßigen Anwendung an Patienten hat sich die Methode

bewährt, die Zuverlässigkeit der Methode wurde durch Teilnahme an externen Ringversuchen bestätigt. Um das neue Verfahren mit den im Labor etablierten Methoden zum Nachweis der Substanzen zu vergleichen, wurden pro Substanz 10 Patientenproben gesammelt und jeweils nach den neuen und alten Bedingungen vermessen. Der Vergleich der Ergebnisse zeigte eine hohe Übereinstimmung, Ausnahmen waren Sertralin und Dehydroaripiprazol, deren Korrelationskoeffizienten < 0.8 waren. Bei Sertralin ist dies auf einen Ausreißer bei hoher Plasmakonzentration zurückzuführen und nicht auf eine systematische Abweichung. Bei Dehydroaripiprazol stellte sich die etablierte Methode im Vergleich zur neu entwickelten suboptimal bezüglich der Auswertung bei auftretenden Interferenzen dar.

Im Vergleich mit den wenigen publizierten „Multimethoden“ [Duverneuil C et al. 2003, Frahnert C et al. 2003, Garay Garcia L et al. 2003, Joron S et al. 1994, Kristoffersen L et al. 1999, Lacassie E et al. 2004, Lin WN et al. 1987, Queiroz RH et al. 1995, Sachse J et al. 2006, Segatti MP et al. 1991, Tanaka E et al. 1997, Theurillat R et al. 1998, Titier K et al. 2003, Tournel G et al. 2001] ist die eigene Methode deutlich überlegen. Die eigene Methode kommt ohne off line-Probenvorbereitung aus und sie erfasst mehr verschiedene Substanzen als die anderen Verfahren. Somit steht mit der neuen Methode eine HPLC-Methode zur Verfügung, mit der in einem TDM-Labor eine relevante Anzahl von Antidepressiva und Antipsychotika erfasst werden können. Eine solche Methode kann durchaus in einem Speziallabor zur Versorgung der Patienten einer psychiatrischen Klinik nutzbringend eingesetzt werden.

4.3 Verbesserung des TDM von Antidepressiva durch Einführung einer Labor-EDV

Die Bestimmung von Plasmakonzentrationen der Medikamente psychiatrisch erkrankter Patienten nach Erreichen von Steady State-Konzentrationen erlaubt eine optimale Dosisanpassung. Damit kann die Effektivität der Therapie erhöht und entstehende Kosten reduziert werden [Burke MJ et al. 1999, Eilers R et al. 1995, Preskorn SH et al. 1993]. Für den Nutzen von TDM gibt es gute Evidenz für trizyklische Antidepressiva [Preskorn SH et al. 1991, Simmons SA et al. 1995]. Die Vorteile machen sich allerdings nur dann bemerkbar, wenn das Verfahren korrekt

angewandt wird und in den klinischen Behandlungsprozess integriert ist [Tonkin AL et al. 1994, Hiemke C 2004b]. Die Realität zeigt jedoch, dass die Anwendung in der psychiatrischen Versorgung weit vom Optimum entfernt ist - ähnlich zu anderen medizinischen Disziplinen, bei denen eine Vielzahl von systematischen Studien den unsachgemäßen Gebrauch von Laborergebnissen gezeigt haben [Lundberg GD et al. 1998, McQueen MJ et al. 2000, Van Walraven C et al. 1998]. Neben dem unerschlossenen möglichen Potential von Blutspiegelmessungen, die Kosteneffektivität der antidepressiven Pharmakotherapie zu verbessern, verschwendet unsachgemäße Anwendung Laborressourcen und riskiert, dass irreführende Ergebnisse die klinische Entscheidung negativ beeinflussen. Vor diesem Hintergrund, ist die Entwicklung und Umsetzung qualitätssichernder Maßnahmen unbedingt notwendig, um eine geeignete Anwendung von TDM im klinischen Alltag zu gewährleisten.

Eine retrospektive Untersuchung zur Anwendung von TDM an depressiven Patienten ergab, dass das TDM von Antidepressiva im Jahr 2003 häufig fehlerhaft angewandt wird [Mann K et al. 2006]. Therapeutisches Drug Monitoring wurde nach den Analysen bei einer Vielzahl von Patienten mit einer antidepressiven Pharmakotherapie genutzt. Daraus wurde geschlossen, dass Maßnahmen ergriffen werden müssen, um das TDM von Antidepressiva zu verbessern. Vorgeschlagen wurden dabei von den Autoren eine Vielzahl von Maßnahmen, wie Schulung der Mitarbeiter oder Computer-Unterstützung bei Anwendung von TDM (Mann K et al. 2006). Nach Literatur gab es keine Hinweise, welchen Beitrag die einzelnen Maßnahmen zur Verbesserung leisten.

Mit der eigenen Untersuchung wurde eine Änderung umgesetzt, die Einführung einer Labor-EDV. Um den Effekt dieser Maßnahme zu untersuchen, wurde die gleiche Art der Analyse der Anwendung von TDM vor und nach Einführung der Labor-EDV vorgenommen. Durch die Einführung der Labor-EDV, die die Richtlinien der Bundesärztekammer für quantitative Laboruntersuchungen in medizinischen Laboren regelt, wurde das Mitführen von internen Qualitätskontrollen bei den HPLC-Messungen obligat und die Befundmitteilung erfolgte direkt an den behandelnden Arzt bzw. auf die Station per Rechner, über den auch andere klinisch-chemische Routineparameter mitgeteilt werden.

Nach der Analyse waren die Art und Anzahl der antidepressiven Wirkstoffe in den Vergleichsjahren nicht unterschiedlich. Venlafaxin und Mirtazapin waren mit Abstand die bevorzugt verordneten Antidepressiva. Die Ergebnisse bezüglich der TDM-Anforderungen nach erfolgter Dosisänderung zeigen deutlich, dass sowohl im Jahr 2003 als auch in 2006 nur ein geringer Anteil der Blutspiegelmessungen im optimalen Zeitfenster, d.h. sobald Steady State-Konzentrationen erreicht waren, durchgeführt wurde. Überlegungen zu pharmakokinetischen Eigenschaften der verordneten Antidepressiva wurden offensichtlich nicht gestellt. Bei Substanzen wie Venlafaxin mit relativ kurzer Halbwertszeit und schnellem Erreichen von Gleichgewichtskonzentrationen wurde oftmals zu spät eine Blutspiegelbestimmung angefordert. Eine eventuell notwendige Dosisanpassung kann somit nur verspätet stattfinden. Eine möglichst frühe Blutentnahme zur Messung von Blutspiegeln sobald sich Steady State eingestellt hat, würde den Prozess der optimalen Dosiseinstellung des Patienten beschleunigen. Somit würden Kosten, die durch eine unnötige Zeitverzögerung durch verspätete Blutentnahme verursacht werden, reduziert werden. Bei Antidepressiva mit mittlerer Halbwertszeit ging die Tendenz klar zur verfrühten Anforderung, bevor Steady State-Spiegel erreicht wurden. Im Jahr 2006 war im Durchschnitt der Anteil der verfrühten TDM-Anforderungen immerhin von 30% im Jahr 2003 auf 23% reduziert. Durch die frühzeitigen Anforderungen der Blutspiegelmessungen entstanden unnötige Kosten, da nur eingeschränkt aussagekräftige Empfehlungen ausgesprochen werden können, bevor die fünf Halbwertszeiten vergangen sind. Sind die genauen Medikamenteneinnahme- und Blutentnahmezeiten auf dem TDM-Anforderungsschein notiert, kann mit Hilfe pharmakokinetischer Berechnungen der optimale Bereich ermittelt werden. Im klinischen Alltag jedoch werden in den wenigsten Fällen exakte Angaben zu den Zeitintervallen gemacht. Die Apotheker/innen, die die Laborergebnisse unter Einbeziehung verschiedener auf dem Anforderungsschein vermerkten Parametern wie Dosis, Nebenwirkungen und klinischem Effekt beurteilen, gehen somit davon aus, dass die richtigen Zeitabstände bei der TDM-Anforderung berücksichtigt wurden. Auf diese Art und Weise entstehen leicht Fehleinschätzungen und Missinterpretationen, die eventuell daraus resultierenden irreführenden Therapieempfehlungen könnten bei richtiger Anwendung von Therapeutischem Drug Monitoring verhindert werden.

Bezüglich der Laboranalytik ergaben sich nach Einführung der Labor-EDV nur geringfügige Unterschiede beim Vergleich externer Qualitätskontrollen. Die mittlere Abweichung der Labormessungen vom Konsensus-Wert sank von 10,2% auf 7,3%. Es ist allerdings unsicher, ob dies auf die Einführung der Labor-EDV SwissLab[®] zurückzuführen war. Es ist nicht auszuschließen, dass dies auch ein Ergebnis des ständig fortschreitenden Prozesses in der Entwicklung und Optimierung der Labormethoden war.

Eine beachtliche Anzahl der Blutspiegelbestimmungen wurde angefordert, ohne dass eine Umstellung der Dosierung bei den Patienten stattgefunden hatte. Es gibt eine Menge an Indikationen für Therapeutisches Drug Monitoring, auch ohne vorangegangene Dosisänderung wie z.B. Compliancekontrolle oder aufgrund von auftretenden Nebenwirkungen. In beiden Studien scheint jedoch der Anteil der TDM-Anforderungen ohne Dosisänderung recht hoch, v.a. nach Woche 1 und legt den Verdacht nahe, dass hier Messungen routinemäßig angefordert wurden, ohne die richtige Indikationsstellung zu überprüfen.

Betrachtet man die Auswertungen hinsichtlich der Umsetzung der ausgesprochenen Empfehlungen zur Dosisänderung, kommt man zum Ergebnis, dass diese sowohl in 2003 als auch in 2006 nur zu einem sehr niedrigen Prozentsatz befolgt wurden (7 bzw. 10%).

Die retrospektive Untersuchung beider Studien ergab, dass nach erfolgter Blutspiegelbestimmung die Empfehlung zur Dosissteigerung häufiger ausgesprochen wurde, als die zur Dosisreduktion. Antidepressiv behandelte Patienten sind demnach eher unterdosiert als überdosiert. Eine auffällige Zurückhaltung bezüglich der Empfehlung zur Dosissteigerung ist bei der Substanz Mirtazapin im Jahr 2003 festzustellen, dieser Anteil verfünffachte sich innerhalb von 3 Jahren von 4% auf 19%. Bei TDM-Anforderungen von Mirtazapin ist vielfach unklar, ob das Ziel der Medikation die Schlafinduktion oder die antidepressive Wirkung ist, für die der therapeutische Bereich von 40–80 ng/ml gilt und nach dem sich die Befundung orientiert.

Bei der Substanzgruppe der Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer wurde im Jahr 2006 in 62% der Fälle die Empfehlung zur Dosisbeibehaltung gegeben, der Anteil der empfohlenen Dosissteigerungen ist von 25% auf 10% gefallen. Dieses Ergebnis lässt darauf schließen, dass die medikamentöse Einstellung mit SSRIs

innerhalb der 3 Jahre optimiert wurde und somit wenig Anlass zur Dosisanpassung bestand. Die größte Unsicherheit bezüglich der Pharmakotherapie besteht bei den trizyklischen Antidepressiva. In der ersten Studie war das Verhältnis der ausgesprochenen Empfehlungen zur Dosissteigerung bzw. -reduktion mit 27 bzw. 24% noch sehr ausgeglichen, demgegenüber war in der zweiten Studie der Anteil der ausgesprochenen Empfehlungen zur Dosissteigerung der trizyklischen Wirkstoffe im Verhältnis zu den Empfehlungen zur Dosisreduktion um das 5fache erhöht (29 bzw. 6%). Dieses Ergebnis bestätigte den insgesamt unsicheren Umgang mit der Verordnung dieser Substanzen, der am ehesten auf die Gefahr von Intoxikationen, Interaktionen und unerwünschten Nebenwirkungen zurückzuführen ist. Im Jahr 2006 erfolgte häufiger keine Kommentierung bezüglich der Dosierungsstrategie als in 2003. Dies liegt zum einen an den nur unvollständig ausgefüllten TDM-Anforderungsscheinen, die Laborergebnisse können somit nicht in den klinischen Kontext gesetzt werden. Zum anderen wurden 2006 nur klare Empfehlungen zur Dosierungsstrategie d.h. entweder erhöhen *oder* reduzieren *oder* beibehalten ausgewertet, wohingegen in der ersten Untersuchung auch Kommentare wie beibehalten *oder* erhöhen bzw. reduzieren ausgesprochen wurden. Die Ergebnisse der Auswertung bezüglich der ausgesprochenen Empfehlungen zur Dosisanpassung und erfolgte klinische Entscheidungen zeigen zwar Tendenzen, ein absoluter Vergleich der Daten kann jedoch aufgrund der unterschiedlichen Auswertungsstrategien nicht unternommen werden.

Trotz einigen Einschränkungen lässt die Analyse der Anwendung von TDM den Schluss zu, dass der Anteil der nicht befolgten Dosierungsempfehlungen zu hoch ist und durch die Einführung einer Labor-EDV nicht wesentlich verbessert werden konnte. Eine Ursache ist sicherlich die unzureichende Interaktion zwischen Labor und Klinik. Angaben zu auftretenden Nebenwirkungen, Interaktionen mit der Komedikation oder unzureichende Compliance der Patienten können berechtigte Gründe liefern, die Dosis trotz ausgesprochener Empfehlung nicht zu ändern. Dieses Verhalten ist jedoch nur nachvollziehbar, wenn die Anforderungsscheine die nötigen klinischen Informationen beinhalten und von den behandelten Ärzten Rückmeldung über die klinischen Konsequenzen gegeben wird.

Ein positives Ergebnis aus der Analyse, welches hervorgehoben werden sollte und was im Vergleich der beiden Untersuchungen am auffälligsten war ist, dass die Empfehlungen, die hinsichtlich der Dosisumstellungen ausgesprochen wurden, schneller umgesetzt wurden als drei Jahre zuvor (29% vs. 43%).

Da beide Studien retrospektiv beobachtet wurden ist natürlich zu berücksichtigen, dass eine definitive Kausalität zwischen TDM-Ergebnissen und der Reaktion der Kliniker nicht unter Beweis gestellt werden kann. Um die genauen Zusammenhänge besser verfolgen zu können, bedürfe es einem prospektiven Studiendesign.

Bereits bei früheren Untersuchungen hinsichtlich der adäquaten Anwendung von TDM in der Psychiatrie wurde festgestellt, dass bei trizyklischen Antidepressiva mehr als die Hälfte der Anforderungen unsachgemäß bezüglich klarer Indikation und Interpretation der Messergebnisse gestellt wurden [Vuille F et al. 1991]. Die Blutentnahme bevor Steady State erreicht ist [Zernig G et al 2004] sowie die unzureichende Compliance der behandelnden Psychiater hinsichtlich der Dosisempfehlungen [Müller MJ et al. 2003] sind ebenso bekannte Phänomene. Die Ergebnisse der beiden Untersuchungen zeigen deutlich, dass die Kommunikation zwischen Kliniker und Laborpersonal verbesserungswürdig ist und dass eine aktive Einbeziehung von Seiten der klinischen Pharmakologie in den Behandlungsprozess dringend von Nöten ist [Schiff GD et al. 2003]. In Studien über TDM bei nicht psychotropen Arzneistoffen konnte durch eine aktive Implementierung von pharmakokinetischen Betrachtungsweisen eine Verbesserung sowohl auf medizinische als auch auf ökonomische outcome-Parameter erzielt werden [Bates DW et al. 1998a, Bates DW et al. 1998b, Michalko KJ et al. 1987, Van Lent-Evers NAEM et al. 1999].

Ein vielversprechendes Instrument zur Optimierung dieser Prozesse stellt eine computerisierte und standardisierte Verlaufsdokumentation dar, die eine aktive Kommunikation zwischen Kliniker und Laborpersonal voraussetzt [Bates DW et al. 1999, Chen P et al. 2003, Luchins DJ et al. 2000]. Ein erster Schritt in diese Richtung wurde 2006 durch die Einführung und Etablierung einer Labor-EDV unternommen. Von der Probenannahme bis zur Befundmitteilung wird jeder Schritt gemäß den Vorgaben kontrolliert und archiviert. Jede stattgefundene Messung kann problemlos rückverfolgt und per einfacher Abfrage aufgerufen werden. Die gemessenen Werte

werden in das System gegeben und mit passenden Textbausteinen gemäß den Informationen des Anforderungsscheines ergänzt. Unter Berücksichtigung der klinischen Angaben, sowie pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften des angeforderten Arzneistoffes werden eine Bewertung des Plasmaspiegels und gegebenenfalls eine Therapieempfehlung an den behandelnden Arzt gegeben. Zweimal täglich erfolgt ein automatisierter Transfer der Befunde auf die einzelnen Stationen und können dort von den Ärzten eingesehen werden.

Ein großer Vorteil der standardisierten Dokumentation der Laborresultate per EDV liegt in der kumulativen Abfrage der bisher gemessenen Parameter jedes einzelnen Patienten. Auch frühere Aufenthalte sind so leicht einsehbar, Medikamentenumstellungen und Dosierungsverläufe mit dazugehörigen Plasmaspiegeln genau beobachtbar.

Die automatisierte Dokumentation der Laborprozesse sowie die Umstellung der zuvor händischen Bearbeitung und Verteilung jedes einzelnen TDM-Anforderungsscheines auf ein zentrales, elektronisches Laborinformationssystem, unterstützt das Qualitätsmanagement im Labor und stellt somit einen großen Fortschritt im Arbeitsablauf dar. Besonders hinsichtlich der individuellen Therapieempfehlung, die anhand der Laborergebnisse erfolgt, bedeutet solch ein zentral abrufbares EDV-System eine große Erleichterung im klinischen Alltag.

Die Implementierung einer Labor-EDV hat demnach Vorteile in der Administration der Qualitätskontrolle und erfüllt die Kriterien nach den Richtlinien der Bundesärztekammer (RiliBÄK). Für die Anwendung von TDM hat sie nach den eigenen Analysen jedoch nicht zu einer signifikant verbesserten Laboranalytik und zu einer fachgerechteren Anwendung im klinischen Alltag beigetragen. Auch die Bearbeitungszeit der Analysen und Befundmitteilung des Laborpersonals haben sich durch die standardisierte Bearbeitung per Labor-Software gegenüber der händischen Bearbeitung nicht verkürzt. Diese Tatsache sollte hinsichtlich der zukünftig noch strengeren Auflage der RiliBÄK 2008, die endgültig im Jahr 2010 in Kraft treten wird, berücksichtigt werden. Kleinere medizinische Labore können diesen hohen Anforderungen an die Qualitätskontrolle nur sehr schwer und verbunden mit hohem Zeit- und Personalaufwand gerecht werden. Eine bessere und schnellere Bearbeitung der Analysen mittels computerisierter Dokumentation ist nach Vergleich der Daten jedoch in Frage zu stellen.

Um die Anwendung von Therapeutischem Drug Monitoring in der Psychiatrie weiter zu verbessern, müssen ganz offensichtlich andere Maßnahmen ergriffen werden. Es besteht eine Bereitschaft der Ärzte sich hinsichtlich der Anwendung von TDM fortzubilden. Die Wichtigkeit der klinischen Angaben wie z.B. Dosierung, Komedikation und Zeitpunkt der Blutentnahme muss verdeutlicht werden, denn das Verstehen der Zusammenhänge zwischen klinischen Informationen und den einzelnen Befundkommentaren kann die Bereitschaft zur Angabe verbessern, sowie den Umgang mit dem Befundkommentar erleichtern. Ziel wäre es, nachdem eine Therapieempfehlung ausgesprochen und übermittelt wurde, die einzelnen Schritte der klinischen Entscheidungen von Seite der Ärzteschaft zu kommentieren. Auf dieser Basis könnte mehr Interaktion zwischen dem Laborpersonal und den behandelten Ärzten stattfinden, eine noch intensivere individuellere Behandlung der Patienten wäre auf diese Art und Weise möglich.

5 Zusammenfassung

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) umfasst die Messung von Medikamentenspiegeln im Blut und stellt die Ergebnisse in Zusammenhang mit dem klinischen Erscheinungsbild der Patienten. Dabei wird angenommen, dass die Konzentrationen im Blut besser mit der Wirkung korrelieren als die Dosis. Dies gilt auch für Antidepressiva. Voraussetzung für eine Therapiesteuerung durch TDM ist die Verfügbarkeit valider Messmethoden im Labor und die korrekte Anwendung des Verfahrens in der Klinik. Ziel dieser Arbeit war es, den Einsatz von TDM für die Depressionsbehandlung zu analysieren und zu verbessern.

Im ersten Schritt wurde für das neu zugelassene Antidepressivum Duloxetin eine hochleistungsflüssig-chromatographische (HPLC) Methode mit Säulenschaltung und spektrophotometrischer Detektion etabliert und an Patienten für TDM angewandt. Durch Analyse von 280 Patientenproben wurde herausgefunden, dass Duloxetin-Konzentrationen von 60 bis 120 ng/ml mit gutem klinischen Ansprechen und einem geringen Risiko für Nebenwirkungen einhergingen. Bezüglich seines Interaktionspotentials erwies sich Duloxetin im Vergleich zu anderen Antidepressiva als schwacher Inhibitor des Cytochrom P450 (CYP) Isoenzym 2D6. Es gab keinen Hinweis auf eine klinische Relevanz.

Im zweiten Schritt sollte eine Methode entwickelt werden, mit der möglichst viele unterschiedliche Antidepressiva einschließlich deren Metaboliten messbar sind. Dazu wurde eine flüssigchromatographische Methode (HPLC) mit Ultraviolettspektroskopie (UV) entwickelt, mit der die quantitative Analyse von zehn antidepressiven und zusätzlich zwei antipsychotischen Substanzen innerhalb von 25 Minuten mit ausreichender Präzision und Richtigkeit (beide über 85%) und Sensitivität erlaubte. Durch Säulenschaltung war eine automatisierte Analyse von Blutplasma oder –serum möglich. Störende Matrixbestandteile konnten auf einer Vorsäule ohne vorherige Probenaufbereitung abgetrennt werden. Das kosten- und zeiteffektive Verfahren war eine deutliche Verbesserung für die Bewältigung von Proben im Laboralltag und damit für das TDM von Antidepressiva.

Durch Analyse des klinischen Einsatzes von TDM wurden eine Reihe von Anwendungsfehlern identifiziert. Es wurde deshalb versucht, die klinische Anwendung des TDM von Antidepressiva durch die Umstellung von einer weitgehend händischen Dokumentation auf eine elektronische Bearbeitungsweise zu

verbessern. Im Rahmen der Arbeit wurde untersucht, welchen Effekt man mit dieser Intervention erzielen konnte. Dazu wurde eine Labor-EDV eingeführt, mit der der Prozess vom Probeneingang bis zur Mitteilung der Messergebnisse auf die Stationen elektronisch erfolgte und die Anwendung von TDM vor und nach der Umstellung untersucht. Die Umstellung fand bei den behandelnden Ärzten gute Akzeptanz. Die Labor-EDV erlaubte eine kumulative Befundabfrage und eine Darstellung des Behandlungsverlaufs jedes einzelnen Patienten inklusive vorhergehender Klinikaufenthalte. Auf die Qualität der Anwendung von TDM hatte die Implementierung des Systems jedoch nur einen geringen Einfluss. Viele Anforderungen waren vor und nach der Einführung der EDV unverändert fehlerhaft, z.B. wurden häufig Messungen vor Erreichen des Steady State angefordert. Die Geschwindigkeit der Bearbeitung der Proben war im Vergleich zur vorher händischen Ausführung unverändert, ebenso die Qualität der Analysen bezüglich Richtigkeit und Präzision. Ausgesprochene Empfehlungen hinsichtlich der Dosierungsstrategie der angeforderten Substanzen wurden häufig nicht beachtet. Verkürzt wurde allerdings die mittlere Latenz, mit der eine Dosisanpassung nach Mitteilung des Laborbefundes erfolgte. Insgesamt ist es mit dieser Arbeit gelungen, einen Beitrag zur Verbesserung des Therapeutischen Drug Monitoring von Antidepressiva zu liefern. In der klinischen Anwendung sind allerdings Interventionen notwendig, um Anwendungsfehler beim TDM von Antidepressiva zu minimieren.

Summary

Therapeutic Drug monitoring (TDM) covers the measuring of drug concentrations in blood in association with the clinical phenotype of individual patients. Thereby it is assumed that concentrations in blood correlate with clinical effects better than doses. This also applies to antidepressants. Prerequisites for optimal TDM are valid methods in the laboratory and correct application of the approach in the clinic. It was the aim of this thesis to improve TDM for treatment optimization of depressed patients.

In the first step a high performance liquid chromatographic (HPLC) method was established for the newly introduced antidepressant drug duloxetine. Analyses of 280 patient tests revealed that duloxetine concentrations of 60 to 120 ng/ml were related with good clinical efficacy and a low risk for side effects. Duloxetine in comparison with other antidepressants proved to be a weak inhibitor of the cytochrome P450 (CYP) isoenzyme CYP2D6. The pharmacokinetic interactions, however, were not found to be of clinical relevance.

In the second step, a method was developed and validated for determination of multiple antidepressant drugs including metabolites. HPLC with column switching and ultraviolet (UV) detection enabled quantitative analysis of ten different antidepressant drugs and in addition two antipsychotic drugs. Using column switching automated analysis of blood plasma or serum was possible. Samples were cleaned up on a pre-column and subsequently separated on the analytical column within 25 minutes. The method exhibited sufficient precision and accuracy (both over 85%) and sensitivity, and it was effective for laboratory routine.

From the analysis of the clinical use of TDM a number of application errors were revealed. Aiming to improve the clinical application of TDM of antidepressants a manual documentation was replaced by an electronic documentation. Then it was examined which effect resulted by this intervention. Electronic data management allowed communication of the TDM results and reporting of cumulative results. The introduction of electronic documentation was well accepted by the attending physicians. Implementation of the system, however, had only a little influence on the quality of the application of TDM. Many requirements were invariably faulty before and after the introduction of electronic documentation, e.g. TDM was frequently requested before steady state conditions were attained. The speed of the processing of the tests was similar before and after the change, and the quality of the laboratory

analyses was similar regarding accuracy and precision. Definite recommendations with regard to the dosage strategy of the requested substances frequently were not noticed by the physicians. Only the latency between reporting of results and dose adaptation was shortened.

In the complete consideration of this thesis it can be summarized that the work contributed to the improvement in the TDM of antidepressants. Further interventions are necessary to minimize application errors regarding clinical application.

6 Anhang

6.1 Literaturverzeichnis

- Alderman J, Preskorn SH, Greenblatt DJ, Harrison W, Penenberg D, Allison J, Chung M. Desipramine pharmacokinetics when coadministered with paroxetine or sertraline in extensive metabolizers. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:284-91.
- Alexanderson BH, David A, Evans DA, Sjöqvist F. Steady-state plasma levels of nortriptyline in twins: influence on genetic factors and drug therapy. *Br Med J* 1969;686:764-8.
- Alves C, Fernandes C, Dos Santos Neto AJ, Rodrigues JC, Costa Queiroz ME, Lanças FM. Optimization of the SPME Parameters and Its Online Coupling with HPLC for the Analysis of Tricyclic Antidepressants in Plasma Samples. *J Chromatogr Sci* 2006;44(6):340-6.
- American Academy of Pediatrics. Use of psychoactive medication during pregnancy and possible effects on fetus and newborn. *Pediatrics* 2000;105:880-87.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition. Washington DC, American Psychiatric Press, 1994.
- Anderson D, Reed S, Lintemoot J, Kegler S, DeQuintana S, Sandberg M, Muto J. A first look at duloxetine (Cymbalta) in a postmortem laboratory. *J Anal Toxicol* 2006;30(8):576-80.
- Anttila SA, Leinonen EV. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Rev* 2001;7(3):249-64.
- Aravagiri M, Teper Y, Marder SR. Pharmacokinetics and tissue distribution of olanzapine in rats. *Biopharm Drug Dispos* 1999;20:369-377.
- Arranz MJ, de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. *Mol Psychiatry* 2007;12(8):707-47.
- Arzneiverordnung in der Praxis. Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft: Depression. 2006, Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft.
- Asberg M, Cronholm B, Sjöqvist F, Tuck D. Correlation of subjective side effects with plasma concentrations of nortriptyline. *Br Med J* 1970;4:18-21.
- Asberg M, Cronholm B, Sjöqvist F, Tuck D. Relationship between plasma level and therapeutic effect of nortriptyline. *Br Med J* 1971;3:331-4.
- Bailey RK, Mallinckrodt CH, Wohlreich MM, Watkin JG, Plewes JM. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: comparisons of safety and efficacy. *J Natl Med Assoc* 2006;98(3):437-47.

- Balant-Gorgia AE, Balant L. Antipsychotic drugs. Clinical pharmacokinetics of potential candidates for plasma concentration monitoring. *Clin Pharmacokinet* 1987;13:65-90.
- Baldessarini RJ, Cohen BM, Teicher MH. Significance of neuroleptic dose and plasma level in the pharmacological treatment of psychoses. *Arch Gen Psychiat* 1988;45:79-91.
- Banger M, Hermes B, Härter S, Hiemke C. Monitoring serum concentrations of clomipramine and metabolites: fluorescence polarization immunoassays versus high performance liquid chromatography. *Pharmacopsychiatry* 1997;30:128-32.
- Bates DW. Improving the use of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 1998;20:550-555.
- Bates DW, Soldin SJ, Rainey PM, Micelli JN. Strategies for physician education in therapeutic drug monitoring. *Clin Chem* 1998;44:401-407.
- Bates DW, Kuperman GJ, Rittenberg E, Teich JM, Fiskio J, Ma'uf N, Onderdonk A, Wybenga D, Winkelman J, Brennan TA, Komaroff AL, Tanasijevic M. A randomized trial of a computer-based intervention to reduce utilization of redundant laboratory tests. *Am J Med* 1999;106:144-150.
- Bauer M, Bschor T, Pfennig A, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Möller HJ, WFSBF Task Force on Unipolar Depressive Disorders. Biologische Behandlung unipolarer depressiver Störungen in der allgemeinärztlichen Versorgung. Leitlinien der World Federation of Societies of Biological Psychiatry. *Psychopharmakotherapie* 2008;15:239-64.
- Baumann P. Pharmacokinetic – pharmacodynamic relationship of selective serotonin reuptake inhibitor. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:444-69.
- Baumann P, Eap CB. Pharmacogenetics of chiral psychotropic drugs. In: Lerer B (ed.) *Pharmacogenetics of psychotropic drugs*. Cambridge: Cambridge University Press, 2002, pp 181-214.
- Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gaertner I, Gerlach M, Kuss H-J, Laux G, Müller-Oerlinghausen B, Rao ML, Riederer P, Zernig G. Therapeutic Monitoring of psychotropic drugs. An outline of the AGNP-TDM expert group consensus guideline: *Ther Drug Monit* 2004;26:167-170.
- Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gaertner I, Gerlach M, Kuss HJ, Laux G, Müller-Oerlinghausen B, Rao ML, Riederer P, Zernig G; Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmacopsychiatrie. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2004;37(6):243-265.
- Becquemont L, Ragueneau I, Le Bot MA, Riche C, Funck-Brentano C, Jaillon P. Influence of the CYP1A2 inhibitor fluvoxamine on tacrine pharmacokinetics in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1997;61(6):619-27.

- Bengtsson F. Therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs. TDM "nouveau". *Ther Drug Monit* 2004;26:145-51.
- Benet LZ, Kroutz DL, Sheiner LB. Pharmacokinetics the dynamics of drug absorption, distribution, and elimination. In: Hardmann JG, Limbird LE (eds). Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill Companies, 1996, pp 3-27.
- Benkert O, Hippus H, Anghelescu I, Davids E, Fehr C, Gründer G, Hiemke C, Lange-Asschenfeldt C, Möller O, Müller MJ, Regen F: Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie, 6. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2007, pp 99.
- Bertilsson L, Mellström B, Sjöqvist F, Martensson B, Asberg M. Slow hydroxylation of nortriptyline and concomitant poor debrisoquine hydroxylation: clinical implications. *Lancet* 1981;1(8219):560-1.
- Bonnet U. Moclobemide: therapeutic use and clinical studies. *CNS Drug Rev* 2003 Spring;9(1):97-140.
- Brøsen K. Drug-metabolizing enzymes and therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Ther Drug Monit* 1996;18:393-6.
- Burke MJ, Preskorn SH. Therapeutic drug monitoring of antidepressants: cost implications and relevance to clinical practice. *Clin Pharmacokinet* 1999;37:147-65.
- Burt VK, Suri R, Altshuler L, Stowe Z, Hendrick VC, Muntean E. The use of psychotropic medications during breast-feeding. *Am J Psychiatry* 2001;158:1001-9.
- Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG, Shaw JL, Thompson L, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Wong DT. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacology* 2001;25(6):871-880.
- Causon R. Validation of chromatographic methods in biomedical analysis. Viewpoint and discussion. *Journal of Chromatography B* 1997;689(1):175-180.
- Caccia S, Garattini S. Formation of active metabolites of psychotropic drugs: an updated review of their significance. *Clin Pharmacokinet* 1990;18:434-59.
- Castaing N, Titier K, Receveur-Daurel M, Le-Déodic M, Le-bars D, Moore N, Molimard M. Quantification of eight new antidepressants and five of their active metabolites in whole blood by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Anal Toxicol* 2007;31(6):334-41.
- Chen P, Tanasijevic MJ, Schoenenberger RA, Fiskio J, Kuperman GJ, Bates DW. A computer-based intervention for improving the appropriateness of antiepileptic drug level monitoring. *Am J Clin Pathol* 2003;119(3):432-8.

- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Evaluation of precision performance of clinical chemistry devices. NCCLS/CLSI Document EP5-T2, 1992.
- Collegium Internationale Psychiatriae Salarum (Hrsg). Internationale Skalen für Psychiatrie. Göttingen, Beltz-Test, 1996.
- Cooper BR, Hester TJ, Maxwell RA. Behavioral and biochemical effects of the antidepressant bupropion (Wellbutrin): evidence for selective blockade of dopamine uptake in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 1980;215(1):127-34.
- Dahl ML, Sjöquist F. Pharmacogenetic methods as a complement to therapeutic drug monitoring of antidepressants and neuroleptics. *The Drug Monit* 2000;22:114-7.
- De Leon J. Glucuronidation enzymes, genes and psychiatry. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003;6:57-72.
- De Oliveira IR, Dardennes RM, Amorim ES, Diquet B, de Sena EP, Moreira EC, de Castro-e-Silva EJ, Payan C, Fermanian J, Marcílio C, et al. Is there a relationship between antipsychotic blood levels and their clinical efficacy? An analysis of studies design and methodology. *Fundam Clin Pharmacol* 1995;9:488-501.
- Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, Hayes JR, Demitrack MA. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depression disorder: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2002;63:308-15.
- Detke MJ, Wiltse CG, Mallinckrodt CH, McNamara RK, Demitrack MA, Bitter I. Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004a;14(6):457-70.
- Detke MJ, Gilaberte I, Perahia DG, Wang F. Duloxetine vs. Placebo in the prevention of relapse of major depression disorder. *Eur Psychiatry* 2004b;19(Suppl 1):214s.
- Dunner DL, Goldstein DJ, Mallinckrodt C, Lu Y, Detke MJ. Duloxetine in treatment of anxiety symptoms associated with depression. *Depress Anxiety* 2003;18(2):53-61.
- Duverneuil C, de la Grandmaison GL, de Mazancourt P, Alvarez JC. A high-performance liquid chromatography method with photodiode-array UV detection for therapeutic drug monitoring of the nontricyclic antidepressant drugs. *The Drug Monit* 2003;25(5):565-73.
- Eilers R. Therapeutic drug monitoring for the treatment of psychiatric disorders. Clinical use and cost effectiveness. *Clin Pharmacokinet* 1995;29(6):442-50.
- Eli Lilly and Boehringer Ingelheim - Duloxetine Summary of Product Characteristics 2004. <http://www.emea.europa.eu>
- Ereshefsky L. Pharmacokinetics and drug interactions: update for new antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1996;57:12-25.

- Everitt B, Rabe-Hesketh S. Linear mixed models I. In: *Analysing Medical Data Using S-Plus*. New York: Springer, 2001, pp 243-268.
- Fachinformation Cymbalta 30mg/60mg. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Lilly Deutschland GmbH, eds., FachInfo Service, Rote Liste Service GmbH, Berlin 2007.
- Farde L, Wiesel FA, Halldin C, Sedvall G. Central D2-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45(1):71-6.
- Farde L, Nordsrom AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G. Positron emission tomography analysis of D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:538-44.
- Fava M, Mallinckrodt CH, Detke MJ, Watkin JG, Wohlreich MM. The effect of duloxetine on painful physical symptoms in depressed patients: do improvements in these symptoms result in higher remission rates? *J Clin Psychiatry* 2004;65(4):521-30.
- FDA Guidance for Industry on Biomedical Method Validation, 2001, <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
- Fingeld DL. Serotonin syndrome and the use of SSRIs. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2004;42:16-20.
- Frahnert C, Rao ML, Grasmäder K. Analysis of eighteen antidepressants, four atypical antipsychotics and active metabolites in serum by liquid chromatography: a simple tool for therapeutic drug monitoring. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2003;794(1):35-47.
- Fric M, Pfuhlmann B, Laux G, Riederer P, Distler G, Artmann S, Wohlschläger M, Liebmann M, Deckert J. The influence of smoking on the serum level of duloxetine. *Pharmacopsychiatry* 2008;41:151-155.
- Garay Garcia L, Forfar-Bares I, Pehourcq F, Jarry C. Simultaneous determination of four antipsychotic drugs in plasma by high-performance liquid chromatography. Application to management of acute intoxications. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2003;795(2):257-64.
- George MS, Sackeim HA, Rash AJ, Marangell LB. Vagus nerve stimulation: a new tool of brain research and therapy. *Biol Psychiatry* 2000;47:287-95.
- Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol* 2007;151:737-48.
- Glassmann AH, Schildkraut JJ, Orsulak PJ, et al. Tricyclic antidepressants, blood level measurements and clinical outcome: an APA task force report. *Am J Psychiatry* 1985;142:155-62.

- Glezer A, Byatt N, Cook R Jr, Rothschild AJ. Polypharmacy prevalence rates in the treatment of unipolar depression in an outpatient clinic. *J Affect Disord* 2008; Dec 20. [Epub ahead of print].
- Glotzbach RK, Preskorn SH. Brain concentrations of tricyclic antidepressants: single-dose kinetics and relationship to plasma concentrations in chronically dosed rats. *Psychopharmacology (Berl)*.1982;78(1):25-7.
- Gram LF, Pedersen OL, Kristensen CB, Bjerre M, Kragh-Sørensen P. Drug level monitoring in psychopharmacology: usefulness and clinical problems, with special reference to tricyclic antidepressants. *Ther Drug Monit* 1982;4(1):17-25.
- Granfors MT, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Ciprofloxacin greatly increases concentrations and hypotensive effect of tizanidine by inhibiting its cytochrome P450 1A2-mediated presystemic metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76(6):598-606.
- Greenblatt DJ. Basic pharmacokinetic principles and their application to psychotropic drugs. *J Clin Psychiatry* 1993;54:8-13.
- Greist J, Mc Namara RK, Mallinckrodt CH, Rayamajhi JN, Raskin J. Incidence and duration of antidepressant-induced nausea: duloxetine compared with paroxetine and fluoxetine. *Clin Ther* 2004;26:1446-55.
- Gründer G, Fellows C, Janouschek H, Veselinovic T, Boy C, Bröcheler A, Kirschbaum KM, Hellmann S, Spreckelmeyer KM, Hiemke C, Rösch F, Schaefer WM, Vernaleken I. Brain and plasma pharmacokinetics of aripiprazole in patients with schizophrenia: an [¹⁸F]fallypride PET study. *Am J Psychiatry* 2008; 165(8):988-95.
- Grzesiak M, Beszłej A. The relevance of genetically determined polymorphism CYP2D6 in psychopharmacology; the relationship between genotype and phenotype. *Psychiatr Pol* 2002;36(6):869-83.
- Guy W. Early Clinical Drug Evaluation Unit (ECDEU) assessment manual for psychopharmacology. Revised. NIMH publication (DHEW publ No ADM 76-338). Bethesda MD: National Institute of Mental Health, 1976, pp 217-22.
- Hackett LP, Dusci LJ, Ilett KF. A comparison of high-performance liquid chromatography and fluorescence polarization immunoassay for therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants. *Ther Drug Monit* 1998;20:30-34.
- Harvey AT, Rudolph RL, Preskorn SH. Evidence of the dual mechanism of action of venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:503-9.
- Härter S, Hiemke C. Column switching and high-performance liquid chromatography in the analysis of amitriptyline, nortriptyline and hydroxylated metabolites in human plasma or serum. *J Chromatogr B* 1992;578:273-282.

- Härter S, Wetzel H, Hiemke C. Automated determination of fluvoxamine in plasma by column-switching high performance liquid chromatography. *Clin Chem* 1992;38:2082-2086.
- Härter S, Hermes B, Szegedi A, Hiemke C. Automated determination of paroxetine and its main metabolite by column switching and on-line high-performance liquid chromatography. *Ther Drug Monit* 1994;16(4):400-6.
- Härter S, Hermes B, Hiemke C. Automated determination of trimipramine and N-desmethyltrimipramine in human plasma or serum by HPLC with on-line solid phase extraction. *J Liq Chromatogr* 1995;18:3295-3505.
- Härter S, Weigmann H, Hiemke C. Automated determination of reboxetine by high-performance liquid chromatography with column switching and ultraviolet detection. *J Chromatogr B* 2000;740:135-140.
- Hemeryck A, Belpaire FM. Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interactions: an update. *Curr Drug Metab* 2002;3(1):13-37.
- Hiemke C, Weigmann H, Härter S, Mann K. Therapeutisches Drug Monitoring von Psychopharmaka unter EBM-Gesichtspunkten. *Neurotransmitter* 2000a;11:52-55.
- Hiemke C, Härter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther* 2000b;85:11-28.
- Hiemke C. Drug Monitoring von Antidepressiva und Antipsychotika. *J Lab Med* 2004a;28:326-333.
- Hiemke C, Dragicevic A, Gründer G, Härter S, Sachse J, Vernaleken I, Müller MJ. Therapeutic Drug Monitoring of new antipsychotic drugs. *Ther Drug Monit* 2004b;85:11-28.
- Hiemke C, Baumann P, Laux G, Kuss HJ, et al. Therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie. Konsensus-Leitlinie der AGNP. *Psychopharmakotherapie* 2005;12(5):166-182.
- Hiemke C, Hampel C, Weigmann H. Pharmakologie von Duloxetin. *Psychopharmakotherapie* 2006;13(1):12-18.
- Hiemke C. Therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: does it hold its promises? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258 Suppl 1:21-7.
- Hirschfeld RM. Efficacy of SSRI and newer antidepressants in severe depression: comparison with TCAs. *J Clin Psychiatry* 1999;60(5):326-35.
- Hudson JI, Perahia DG, Gilaberte I, Wang F, Watkin JG, Detke MJ. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: an open-label study. *BMC Psychiatry* 2007;7:43.

- Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeconomic and clinical aspects. *Pharmacol Ther* 2007;116(3):496-526.
- Jaquenoud Sirot E, van der Velden JW, Rentsch K, Eap CB, Baumann P. Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic tests as tools in pharmacovigilance. *Drug Saf* 2006;29(9):735-68. Review.
- Joron S, Robert H. Simultaneous determination of antidepressant drugs and metabolites by HPLC. Design and validation of a simple and reliable analytical procedure. *Biomed Chromatogr* 1994;8(4):158-64.
- Kadouri A, Corruble E, Falissard B. The improved Clinical Global Impression Scale (iCGI): development and validation in depression. *BMC Psychiatry* 2007;7:7.
- Kapur S, Zipursky R, Jones C, Shammi CS, Remington G, Seeman P. A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D2 receptor occupancy. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57(6):553-9.
- Karpa KD, Cavanaugh JE, Lakoski JM. Duloxetine pharmacology: profile of a dual monoamine modulator. *CNS Drug Review* 2002;8:361-76.
- Kashuba AD, Nafziger AN, Kearns GL, Leeder JS, Gotschall R, Rocci ML Jr, Kulawy RW, Beck DJ, Bertino JS Jr. Effect of fluvoxamine therapy on the activities of CYP1A2, CYP2D6, and CYP3A as determined by phenotyping. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64(3):257-68.
- Kasper S, Wehr TA, Rosenthal NE. Saisonal abhängige Depressionsformen (SAD) II. Beeinflussung durch Phototherapie und biologische Ergebnisse. *Nervenarzt* 1988;59(4):200-14. Review.
- Kasper S, Rogers SL, Yancey A, Schulz PM, Skwerer RG, Rosenthal NE. Phototherapy in individuals with and without subsyndromal seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46(9):837-44.
- Kent JM. SNARIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *Lancet* 2000;355:911-18.
- Kirchheiner J, Brosen K, Dahl ML, Gram LF, Kasper S, Roots I, Sjöqvist F, Spina E, Brockmüller J. CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104(3):173-92.
- Kirchheiner J, Bertilsson L, Bruus H, Wolff A, Roots I, Bauer M. Individualized medicine - implementation of pharmacogenetic diagnostics in antidepressant drug treatment of major depressive disorders. *Pharmacopsychiatry* 2003;36 Suppl 3:235-43. Review.
- Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, Brockmüller J. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of

- allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 2004;9(5):442-73. Review.
- Kirchherr H, Kuhn-Velten WN. Quantitative determination of forty-eight antidepressants and antipsychotics in human serum by HPLC tandem mass spectrometry: a multi-level, single-sample approach. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2006;843(1):100-13.
- Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med.* 2008;5(2):e45.
- Kirschbaum KM, Müller MJ, Zernig G, Saria A, Mobascher A, Malevani J, Hiemke C. Therapeutic monitoring of aripiprazole by HPLC with column-switching and spectrophotometric detection. *Clin Chem* 2005;51(9):1718-21.
- Kirschbaum KM, Müller MJ, Malevani J, Mobascher A, Burchardt C, Piel M, Hiemke C. Serum levels of aripiprazole and dehydroaripiprazole, clinical response and side effects. *World J Biol Psychiatry* 2007;11:1-7.
- Kollroser M, Schober C. Simultaneous determination of seven tricyclic antidepressant drugs in human plasma by direct-injection HPLC-APCI-MS-MS with an ion trap detector. *Ther Drug Monit* 2002;24:537-44.
- Kristoffersen L, Bugge A, Lundanes E, Slørdal L. Simultaneous determination of citalopram, fluoxetine, paroxetine and their metabolites in plasma and whole blood by high-performance liquid chromatography with ultraviolet and fluorescence detection. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1999;734(2):229-46.
- Kroon LA. Drug interactions with smoking. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(18):1917-21.
- Kuhs H, Tölle R. Sleep deprivation (wakefulness therapy) as an antidepressant. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1986;54(11):341-55.
- Kuhs H, Tölle R. Sleep deprivation therapy. *Biol Psychiatry* 1991;29(11):1129-48.
- Laakmann G, Jahn G, Schüle C. Hypericum-perforatum-Extrakt bei der Behandlung leichter bis mittelschwerer Depressionen. Klinische und pharmakologische Aspekte. *Nervenarzt* 2002;73(7):600-12.
- Lacassie E, Gaulier JM, Marquet P, Rabatel JF, Lachâtre G. Methods for the determination of seven selective serotonin reuptake inhibitors and three active metabolites in human serum using high-performance liquid chromatography and gas chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2000;742(2):229-38.
- Lam R. Addressing circadian rhythm disturbances in depressed patients. *J Psychopharmacol* 2008;22(7):13-8.

- Lantz RJ, Gillespie TA, Rash TJ, Kuo F, Skinner M, Kuan HY, Knadler MP. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of duloxetine in healthy human subjects. *Drug Metab Dispos* 2003;31:1142-1150.
- Laux G, Riederer P: Plasmaspiegelbestimmungen von Psychopharmaka: Therapeutisches Drug Monitoring. Versuch einer ersten Standortbestimmung. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1992.
- Lee WC, Hsiao CK. Alternative summary indices for the receiver operating characteristic curve. *Epidemiology* 1996;7:605-11.
- Lin JH, Yamazaki M. Role of p-glycoprotein in pharmacokinetics – clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:59-98.
- Lin WN, Frade PD. Simultaneous quantitation of eight tricyclic antidepressants in serum by high-performance liquid chromatography. *Ther Drug Monit* 1987;9(4):448-55.
- Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD000448.
- Lindell M, Karlsson MO, Lennernas H, et al. Variable expression of CYP and Pgp genes in human small intestine. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;63:493-499.
- Lingam R, Scott J. Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2002;105:164-172.
- Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1987;334:1-100.
- Llewellyn A, Stowe ZN. Psychotropic medications in lactation. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 2):41-52.
- Lobo ED, Bergstrom RF, Reddy S, Quinlan T, Chappell J, Hong Q, Ring B, Knadler MP. In vitro and in vivo evaluations of cytochrome P450 1A2 interactions with duloxetine. *Clin Pharmacokinet* 2008;47(3):191-202.
- Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367: 1747-57.
- Luchins DJ, Klass D, Hanrahan P, Qayyum M, Malan R, Raskin-Davis V, Fichtner CG. Computerized monitoring of valproate and physician responsiveness to laboratory studies as a quality indicator. *Psychiatr Serv* 2000;51(9):1179-81.
- Lundberg GD. The need for an outcomes research agenda for clinical laboratory testing. *JAMA* 1998;280:565-566.

- Lundmark J, Bengtsson F, Nordin C, Reis M, Walinder J. Therapeutic drug Monitoring of selective serotonin reuptake inhibitors influences clinical dosing strategies and reduces drug costs in depressed elderly patients. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:354-9.
- Ma N, Zhang BK, Li HD, Chen BM, Xu P, Wang F, Zhu RH, Feng S, Xiang DX, Zhu YG. Determination of duloxetine in human plasma via LC/MS and subsequent application to a pharmacokinetic study in healthy Chinese volunteers. *Clin Chim Acta* 2007;380(1-2):100-5.
- MacGillivray S, Arroll B, Hatcher S, Ogston S, Reid I, Sullivan F, Williams B, Crombie I. Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta analysis. *BMJ* 2003; 326(7397):1014.
- Mann K, Bisdas S, Hiemke C. Therapeutisches Drug Monitoring von Antidepressiva und stationäre Verweildauer von psychiatrischen Patienten. *Psychopharmakotherapie* 2005;4:134-138.
- Mann K, Hiemke C, Schmidt LG, Bates DW. Appropriateness of therapeutic drug monitoring for antidepressants in routine psychiatric inpatient care. *Ther Drug Monit* 2006;28:83-88.
- Mann K, Hiemke C, Lotz J, Schmidt LG, Lackner KJ, Bates DW. Appropriateness of plasma level determinations for lithium and valproate in routine care of psychiatric inpatients with affective disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26(6):671-3.
- Marcolin MA, Padberg F (eds): Transcranial brain stimulation for treatment of psychiatric disorders. *Advances in Biological Psychiatry*, Karger, Basel, 2007.
- Marquet P. Therapeutic monitoring: analytic, pharmacokinetic and clinical aspects. *Acta Clin Belg Suppl.* 1999;1:2-12.
- Matsumoto K, Kanba S, Kubo H, Yagi G, Iri H, Yuki H. Automated determination of drugs in serum by column-switching high-performance liquid chromatography. IV. Separation of tricyclic and tetracyclic antidepressants and their metabolites. *Clin Chem* 1989;35(3):453-6.
- Matussek N, Ackenheil M, Athen D, Beckmann H, Benkert O, Dittmer T, Hippus H, Loosen P, Rütger E, Scheller M. Catecholamine metabolism under sleep deprivation therapy of improved and not improved depressed patients. Contributions to biochemistry. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol* 1974;7(2):108-14.
- McCollum DL, Greene JL, McGuire DK. Severe sinus bradycardia after initiation of bupropion therapy: a probable drug-drug interaction with metoprolol. *Cardiovasc Drugs & Therapy* 2004;18:329-30.
- McQueen MJ. Evidence-based medicine: its application to laboratory medicine. *Ther Drug Monit* 2000;22:1-9.

- Meibohm B, Beierle I, Derendorf H. How important are gender differences in pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:329-42.
- Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med* 1978;8(4):283-98.
- Meyer JH, Wilson AA, Sagrati S, Hussey D, Carella A, Potter WZ, Ginovart N, Spencer EP, Cheek A, Houle S. Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses: an [¹¹C]DASB positron emission tomography study. *Am J Psychiatry* 2004;161(5):826-35.
- Meyer UA, Amrein R, Balant LP, Bertilsson L, Eichelbaum M, Guentert TW, Henauer S, Jackson P, Laux G, Mikkelsen H, Peck C, Pollock BG, Priest R, Sjöqvist F, Delini-Stula A. Antidepressants and drug-metabolizing enzymes-expert group report. *Acta Psychiatr Scand* 1996;93(2):71-9.
- Michalko KJ, Blain L. An evaluation of a clinical pharmacokinetic service for serum digoxin levels. *Ther Drug Monit* 1987;9:311-319.
- Möller HJ, Laux G und Deister A. *Psychiatrie und Psychotherapie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2005, pp 73.
- Montgomery SA, Balswin DS, Blier P, Fineberg NA, Kasper S, Lader M, Lam RW, Lépine JP, Möller HJ, Nutt DJ, Rouillon F, Schatzberg AF, Thase ME. Which antidepressants have demonstrated superior efficacy? A review of the evidence. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23(1):61.
- Morriss R, Leese M, Chatwin J, Baldwin D; The THREAD Study Group. Inter-rater reliability of the Hamilton Depression Rating Scale as a diagnostic and outcome measure of depression in primary care. *J Affect Disord* 2008;111(2-3):204-213.
- Müller MJ, Dragicevic A, Fric M, Gärtner I, Grasmäder K, Härter S, Hermann E, Kuss HJ, Laux G, Oehl W, Rao ML, Rollmann N, Weigmann H, Weber-Labonte M, Hiemke C. Therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants: How does it work under clinical conditions. *Pharmacopsychiatry* 2003;36:98-104.
- Müller WE, Haen E, Fritze J, Rüther E, Laux G, Bauer M, Möller HJ. Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI). Antidepressiva mit dualem Wirkungsmechanismus. *Psychopharmakotherapie* 2004;11:71-5.
- Müller WE. Wirkungsmechanismen der tri- und tetrazyklischen Antidepressiva. *Pharmazie in unserer Zeit* 2008;3:198-204.
- Munhoz RP. Serotonin syndrome induced by a combination of bupropion and SSRIs. *Clin Neuropharmacol* 2004;27(5):219-22.
- Murray CJ, Lopez AD (Eds.). *The Global Burden of Disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Cambridge: Harvard University Press, 1996.

- National Institute of Mental Health. 028 CGI. Clinical Global Impressions. In: Guy W, Bonato RR (eds.), Manual for the EDCEU Assessment Battery, 2. Rev. Ed. (pp.12.1-12.6). Chevy Chase, Maryland, 1976.
- Nemeroff CB, Schatzberg AF, Goldstein DJ, Detke MJ, Mallinckrodt C, Lu Y, Tran PV. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull* 2002;36(4):106-132.
- Neumeister A, Praschak-Rieder N, Hesselmann B, Vitouch O, Rauh M, Barocka A, Tauscher J, Kasper S. Effects of tryptophan depletion in drug-free depressed patients who responded to total sleep deprivation. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(2):167-72.
- Nierenberg AA 1994. The treatment of severe depression: is there an efficacy gap between SSRI and TCA antidepressant generation? *J Clin Psychiatry* 55 Suppl A:55-9; discussion 60-61, 98-100.
- Nierenberg AA, Wright EC. Evolution of remission as the new standard in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 22:7-11.
- Olver JS, Burrow GD, Norman TR. Third generation antidepressants: do they offer advantages over SSRIs? *CNS Drugs* 2001;15(12):941-54.
- Otani K, Aoshima T. Pharmacogenetics of classical and new antipsychotic drugs. *Ther Drug Monit* 2000;22:118-21.
- Ozdemir V, Naranjo CA, Shulman RW, Herrmann N, Sellers EM, Reed K, Kalow W. Determinants of interindividual variability and extent of CYP2D6 and CYP1A2 inhibition by paroxetine and fluvoxamine in vivo. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18(3):198-207.
- Padberg F, Möller HJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation: does it have potential in the treatment of depression? *CNS Drugs* 2003;17(6):383-403. Review.
- Parker G. Antidepressants on trial: how valid is the evidence? *Br J Psychiatry* 2009;194(1):1-3.
- Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. *Biol Psychiatry* 2008;63(7):699-704.
- Papakostas GI, Homberger CH, Fava M. A meta-analysis of clinical trial comparing mirtazapine with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depression disorder. *J Psychopharmacol* 2008;22(8):843-8.
- Pea F, Furlanut M. Pharmacokinetic aspects of treating infections in the intensive care unit: focus on drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(11):833-68. Review.

- Perry PJ, Zeilmann C, Arndt S. Tricyclic antidepressant concentrations in plasma: an estimate of their sensitivity and specificity as a predictor of response. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:230-40.
- Picinelli M, Gomez Homen F. Gender differences in the epidemiology of affective disorders and schizophrenia. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1997.
- Post RM, Kotin J, Goodwin FK. Effects of sleep deprivation on mood and central amine metabolism in depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33(5):627-32.
- Preskorn SH, Fast GA. Therapeutic drug monitoring for antidepressants: efficacy, safety and cost effectiveness. *J Clin Psychiat* 1991;52:23-33.
- Preskorn SH, Burke MJ, Fast GA. Therapeutic drug monitoring. Principles and practice. *Psychiatr Clin North Am* 1993;16:611-645.
- Preskorn SH, Alderman J, Chung M, Harrison W, Messig M, Harris S. Pharmacokinetics of desipramine coadministered with sertraline or fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14 No.2: 90-98.
- Preskorn SH. Reproducibility of in the in vivo effect of the selective serotonin reuptake inhibitors on the in vivo function of cytochrome P450 2D6 : An update (part I). *J Psychiatr Pract* 2003;2:150-158.
- Preskorn SH, Shah R, Neff M, Goldbeck AL, Choi J. The potential for clinically significant drug-drug interactions involving the CYP 2D6 system: effects with fluoxetine and paroxetine versus sertraline. *J Psychiatr Pract* 2007;13(1):5-12.
- Preskorn SH, Greenblatt DJ, Flockhart D, Luo Y, Perloff ES, Harmatz JS, Baker B, Klick-Davis A, Desta Z, Burt T. Comparison of Duloxetine, Escitalopram, and Sertraline Effects on Cytochrome P450 2D6 Function in Healthy Volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:28-34.
- Queiroz RH, Lanchote VL, Bonato PS, de Carvalho D. Simultaneous HPLC analysis of tricyclic antidepressants and metabolites in plasma samples. *Pharma Acta Helv* 1995;70(2):181-6.
- Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Efficacy and tolerability of *Hypericum perforatum* in major depressive disorder in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors: A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008 Nov 12. [Epub ahead of print].
- Ramana R, Paykel ES, Cooper Z, Hayhurst H, Saxty M, Surtees PG. Remission and relapse in major depression: a two-year prospective follow-up study. *Psychol Med* 1995;25(6):1161-70.
- Rao ML. Modification of radioreceptor assay technique for estimation of serum neuroleptic drug levels leads to improved precision and sensitivity. *Psychopharmacol* 1986;90:548-53.

- Rao ML, 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* 1994;40(6):929-33.
- Raskin J, Goldstein DJ, Mallinckrodt CH, Ferguson MB. Duloxetine in the long-term treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1237-44.
- Reese MJ, Wurm RM, Muir KT, Generaux GT, St John-Williams L, McConn DJ. An in vitro mechanistic study to elucidate the desipramine/bupropion clinical drug-drug interaction. *Drug Metab Dispos* 2008;36(7):1198-201.
- Reis M, Aberg-Wistedt A, Agren H, Höglund P, Akerblad AC, Bengtsson F. Serum disposition of sertraline, N-desmethylsertraline and paroxetine: a pharmacokinetic evaluation of repeated drug concentration measurements during 6 months of treatment for major depression. *Hum Psychopharmacol* 2004;19(5):283-91.
- Rettenbacher MA, Burns T, Kemmler G, Fleischhacker WW. Schizophrenia: attitudes of patients and professional carers towards the illness and antipsychotic medication. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:103-109.
- Riederer P, Lachenmayer L, Laux G. Clinical applications of MAO-inhibitors. *Curr Med Chem* 2004;11(15):2033-43.
- Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y, Mueller PS, Newsome DA, Wehr TA. Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41(1):72-80.
- Rudorfer MV, Potter WZ. The role of metabolites of antidepressant in the treatment of depression [review]. *CNS Drugs* 1997;7:273-12.
- Rudorfer MV, Potter WZ. Metabolism of tricyclic antidepressants. *Cell Mol Neurobiol* 1999;19(3):373-409.
- Rush AJ, Thase M. Psychotherapies for depression disorders. In: Maj M, Sartorius N (eds.). WPA Series. Evidence and Experience in Psychiatry. Volume 1 - Depressive Disorders. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd., 1999, pp 161-206.
- Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, George MS, Brannan SK, Davis SM, Howland R, Kling MA, Rittberg BR, Burke WJ, Rapaport MH, Zajecka J, Nierenberg AA, Husain MM, Ginsberg D, Cooke RG. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biol Psychiatry* 2005;58(5):347-54.
- Sachs L: *Angewandte Statistik. Anwendung statistischer Methoden*, Springer Verlag, Berlin, 2003.
- Sachse J, Härter S, Weigmann H, Hiemke C. Automated determination of amisulpride by liquid chromatography with column switching and

- spectrophotometric detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2003;784(2):405-10.
- Sachse J, Härter S, Hiemke C. Automated determination of ziprasidone by HPLC with column switching and spectrophotometric detection. *Ther Drug Monit* 2005;27(2):158-62.
- Sachse J, Köller J, Härter S, Hiemke C. Automated analysis of quetiapine and other antipsychotic drugs in human blood by high performance-liquid chromatography with column-switching and spectrophotometric detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2006;830(2):342-8.
- Sackeim HA, Devanand DP, Nobler MS. Electroconvulsive therapy. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds) *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. Raven, New York, 1995, pp 1123-1141.
- Sackeim HA, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Husain MM, Nahas Z, Johnson CR, Seidman S, Giller C, Haines S, Simpson RK Jr, Goodman RR. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology* 2001;25(5):713-28.
- Saint-Marcoux F, Lachatre G, Marquet P. Evaluation of an improved general unknown screening procedure using liquid chromatography-electrospray-mass spectrometry by comparison with gas chromatography and high-performance liquid-chromatography-diode array detection. *J Am Soc Mass Spectrom* 2003;14(1):14-22.
- San L, Arranz B. Agomelatine: a novel mechanism of antidepressant action involving the melatonergic and the serotonergic system. *Eur Psychiatr* 2008;23(6):396-402.
- Sauer H, Lauter H. Elektrokrampftherapie I. Wirksamkeit und Nebenwirkungen der Elektrokrampftherapie. *Nervenarzt* 1987;58:201-209.
- Sauer H, Lauter H. Elektrokrampftherapie II. Indikationen, Kontraindikationen und therapeutische Technik der Elektrokrampftherapie. *Nervenarzt* 1987;58:210-218.
- Sauvage FL, Gaulier JM, Lachâtre G, Marquet P. Pitfalls and prevention strategies for liquid chromatography-tandem mass spectrometry in the selected reaction-monitoring mode for drug analysis. *Clin Chem* 2008;54(9):1519-27.
- Schiff GD, Klass D, Peterson J, Shah G, Bates DW. Linking laboratory and pharmacy. Opportunities for reducing errors and improving care. *Arch Intern Med* 2003;163:893-900.
- Seeringer A, Kirchheiner J. Pharmacogenetics-guided dose modifications of antidepressants. *Clin Lab Med* 2008;28(4):619-26.
- Segatti MP, Nisi G, Grossi F, Mangiarotti M, Lucarelli C. Rapid and simple high-performance liquid chromatographic determination of tricyclic antidepressants for routine and emergency serum analysis. *J Chromatogr* 1991;536(1-2):319-25.

- Sharma A, Goldberg MJ, Cerimele BJ. Pharmacokinetics and safety of duloxetine, a dual-serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor. *J Clin Pharmacol* 2000;40:161-7.
- Shinozuka T, Terada M, Tanaka E. Solid-phase extraction and analysis of 20 antidepressant drugs in human plasma by LC/MS with SSI method. *Forensic Sci Int* 2006;162(1-3):108-12.
- Simmons SA, Perry PJ, Rickert ED, Browne JL. Cost-benefit analysis of prospective pharmacokinetic dosing of nortriptyline in depressed inpatients. *J Affect Disord* 1985;8:47-53.
- Skinner MH, Kuan HY, Pan A, Sathirakul K, Knadler MP, Gonzales CR, Yeo KP, Reddy S, Lim M, Ayan-Oshodi M, Wise SD. Duloxetine is both an inhibitor and a substrate of cytochrome P4502D6 in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:170-177.
- Smith TR. Duloxetine in diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7(2):215-23.
- Sobocki P, Ekman M, Agren H, Runeson B, Jönsson B. The mission is remission: health economic consequences of achieving full remission with antidepressant treatment for depression. *Int J Clin Pract* 2006;60(7):791-8.
- Spina E, Avenoso A, Scordi MG, Ancione M, Madia A, Gatti G, Perucca E. Inhibition of risperidone metabolism by fluoxetine in patients with schizophrenia: a clinically relevant pharmacokinetic drug interaction. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(4):419-23.
- Spina E, Santoro V, D'Arrigo C. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. *Clin Ther* 2008;30(7):1206-27.
- Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch 2007 für die Bundesrepublik Deutschland. Wiesbaden, 2007, S. 255-256.
- Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1995;148:705-13.
- Stewart DE, Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Watkin JG, Kornstein SG. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: comparisons of safety and tolerability in male and female patients. *J Affect Disord* 2006;94(1-3):183-9.
- Stockley IH. *Stockley's Drug Interactions*, 6th Edition, Pharmaceutical Press, London 2002, p 820.
- Suzuki Y, Fukui N, Sawamura K, Sugai T, Watanabe J, Ono S, Inoue Y, Ozdemir V, Someya T. Concentration-response relationship for fluvoxamine using remission as an endpoint: a receiver operating characteristics curve analysis in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(3):325-8.

- Szegedi A, Schwertfeger N. Mirtazapine: a review of its clinical efficacy and tolerability. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(4):631-41. Review.
- Thanacoody HK, Thomas SH. Tricyclic antidepressant poisoning: cardiovascular toxicity. *Toxicol Rev* 2005;24(3):205-14.
- Tanaka E, Terada M, Nakamura T, Misawa S, Wakasugi C. Forensic analysis of eleven cyclic antidepressants in human biological samples using a new reversed-phase chromatographic column of 2 microm porous microspherical silica gel. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1997;692(2):405-12.
- Thase ME. Do antidepressants really work? A clinicians' guide to evaluating the evidence. *Curr Psychiatry Rep* 2008;10(6):487-94.
- Theurillat R, Thormann W. Monitoring of tricyclic antidepressants in human serum and plasma by HPLC: characterization of a simple, laboratory developed method via external quality assessment. *J Pharma Biomed Anal* 1998;18(4-5):751-60.
- Thuerauf N, Lunkenheimer J. The impact of the CYP2D6-polymorphism on dose recommendations for current antidepressants. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006;256(5):287-93.
- 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* 2003;25(5):581-7.
- Tonkin AL, Bochner F. Therapeutic drug monitoring and patient outcome. A review of the issues. *Clin Pharmacokinet* 1994;27(3):169-74.
- Tournel G, Houdret N, Hédouin V, Deveau M, Gosset D, Lhermitte M. High-performance liquid chromatographic method to screen and quantitate seven selective serotonin reuptake inhibitors in human serum. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2001;761(2):147-58.
- John W. Tukey. *Exploratory data analysis*. Addison-Wesley, 1977.
- Ulrich S, Baumann P, Wolf R, Lehmann D, Peters B, Bogerts B, Meyer FP. Therapeutic drug monitoring of clozapine and relapse – a retrospective study of routine clinical data. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003;42:3-13.
- Ulrich S, Hiemke C, Laux G, Müller-Oerlinghausen B, Havemann-Reinecke U, Riederer P, Zernig G, Baumann P; TDM group of the Arbeitsgemeinschaft Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP). Value and actuality of the prescription information for therapeutic drug monitoring of psychopharmaceuticals: a comparison with the medico-scientific evidence. *Pharmacopsychiatry* 2007;40(3):121-7.
- Vandel P, Bonin B, Leveque E, Sechter D, Bizouard P. Tricyclic antidepressant-induced extrapyramidal side effects. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997;7(3):207-12. Review.

- Van der Weide J, Steijns LS, van Weelden MJ. The effect of smoking and cytochrome P450 CYP1A2 genetic polymorphism on clozapine clearance and dose requirement. *Pharmacogenetics* 2003;13:169-72.
- Van Lent-Evers NAEM, Mathot RAA, Geus WP, van Hout BA, Vinks AA. Impact of goal-oriented and model-based clinical pharmacokinetic dosing of aminoglycosides on clinical outcome: a cost-effectiveness analysis. *Ther Drug Monit* 1999;21:63-73.
- Van Walraven C, Naylor CD: Do we know what inappropriate laboratory utilization is? A systematic review of laboratory clinical audits. *JAMA* 1998;280:550-558.
- Veuthey JL, Souverain S, Rudaz S. Column-switching procedures for the fast analysis of drugs in biologic samples. *Ther Drug Monit* 2004;26(2):161-6.
- Vogel GW. A review of REM sleep deprivation. *Arch Gen Psychiatry* 1975;32(6):749-61.
- Vogel GW, Vogel F, McAbee RS, Thurmond AJ. Improvement of depression by REM sleep deprivation. New findings and a theory. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37(3):247-53.
- Vuille F, Amey M, Baumann P. Use of plasma level monitoring of antidepressants in clinical practise. Towards an analysis of clinical utility. *Pharmacopsychiatry* 1991;24:190-195.
- Waldschmitt C, Vogel F, Maurer C, Hiemke C. Measurement of duloxetine in blood using high-performance liquid chromatography with spectrophotometric detection and column switching. *Ther Drug Monit* 2007;29(6):767-72.
- Waldschmitt C, Vogel F, Maurer C, Hiemke C. Duloxetine serum concentrations and clinical effects. Data from a therapeutic drug monitoring (TDM) service. *Pharmacopsychiatry* 2009, *in press*.
- Warring DR. The antidepressant debate and the balanced placebo trial design: An ethical analysis. *Int J Law Psychiatry* 2008;31(6):453-62.
- Weigmann H, Härtter S, Hiemke C. Automated determination of clomipramine and its major metabolites in human and rat serum by high-performance liquid chromatography with on-line column-switching. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1998;710(1-2):227-33.
- Wilkes S. Bupropion. *Drugs Today (Barc)* 2006;42(10):671-81.
- Wirz-Justice A, Van den Hoofdakker RH. Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? *Biol Psychiatry* 1999;46(4):445-53.
- Wirz-Justice A, Benedetti F, Berger M, Lam RW, Martiny K, Terman M, Wu JC. Chronotherapeutics (light and wake therapy) in affective disorders. *Psychol Med* 2005;35(7):939-44.

- Wittchen HU, Müller N, Pfister H, Winter S, Schmidtkunz B (2000). Erscheinungsformen, Häufigkeit und Versorgung von Depressionen. Ergebnisse des bundesweiten Gesundheitssurveys „Psychische Störungen“. Fortschritte der Medizin, 118 (Suppl. 1), S 4-10.
- Wohlrreich MM, Mallinckrodt CH, Prakash A, Watkin JG, Carter WP. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder: safety and tolerability associated with dose escalation. *Depress Anxiety* 2007;24(1):41-52.
- Wong DT. Duloxetine (LY 248686): an inhibitor of serotonin and noradrenaline uptake and an antidepressant drug candidate. *Expert Opin Investig Drugs* 1998;7(10):1691-9.
- Wong DT, Bymaster FP. Dual serotonin and noradrenaline uptake inhibitor class of antidepressants potential for greater efficacy or just hype? *Prog Drug Res* 2002;58:169-222.
- World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders - Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines, ed Organization W H, Geneva: World Health Organization, 1992.
- Yamada M, Yasuhara H. Clinical pharmacology of MAO inhibitors: safety and future. *Neurotoxicology* 2004;25(1-2):215-21. Review.
- Yasui-Furukori N, Inoue Y, Chiba M, Tateishi T. Simultaneous determination of haloperidol and bromperidol and their reduced metabolites by liquid-liquid extraction and automated column-switching high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2004;805(1):175-80.
- Youdim MB, Weinstock M. Therapeutic applications of selective and non-selective inhibitors of monoamine oxidase A and B that do not cause significant tyramine potentiation. *Neurotoxicology* 2004;25(1-2):243-50. Review.
- Zernig G, Lechner T, Kramer-Reinstadler K, Hinterhuber H, Hiemke C, Saria A. What the clinician still has to be reminded of. *Ther Drug Monit* 2004;26:582.

6.2 Abkürzungsverzeichnis

α -Rezeptor	adrenerger Rezeptor
5-HT	Serotonin
A	Ampere
ACN	Acetonitril
AGNP	Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie
AUC	Area under the curve
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
C_{\min}	minimale Konzentration
C_{\max}	maximale Konzentration
C_{ss}	Gleichgewichtskonstante im Blut (ng/ml)
CGI	Clinical Global Impression
CL	Clearance
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CN	Cyanopropyl
CV	Variationskoeffizient
CYP	Cytochrome P450
D	Dopamin
d	Tag
demin	demineralisiert
EKT	Elektrokrampftherapie
EM	extensive metabolizer, schneller Metabolisierer
EPS	Extrapyramidalmotorische Symptome
F	Bioverfügbarkeit
FDA	Food and Drug Administration
g	Gramm
GC	Gaschromatographie
h	hour, Stunde
H	Histamin
HAMD	Hamilton Depression Rating Scale
HPLC	High performance liquid chromatography, Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

ICD-10	International Statistical Classification of Diseases, 10. Version
ICH	International Conference on Harmonisation
ISTD	Interner Standard
kg	Kilogramm
K_i	Gleichgewichtskonstante die angibt, welcher Anteil des Liganden an einen Rezeptor gebunden ist
l	Liter
LC	liquid chromatography, Flüssigkeitschromatographie
M	Muskarin
MAO	Monoaminoxidase
MeOH	Methanol
ml	Milliliter
ms	Millisekunde
MS	Massenspektrometrie
NA	Noradrenalin
NCCLS	National Committee for Clinical Laboratory Standards
n.d.	nicht detektierbar
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
P-gp	P-Glykoprotein
PM	poor metabolizer, langsamer Metabolisierer
RiLiBÄK	Richtlinien der Bundesärztekammer
RT	retention time, Retentionszeit
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
SS	Steady State
SSRI	Selektiver Serotonin Reuptake Inhibitor, Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmemhemmer
SSNRI	Selektiver Serotonin und Noradrenalin Reuptake Inhibitor, Selektiver Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmemhemmer

SNRI	Selektiver Noradrenalin Reuptake Inhibitor, Selektiver Noradrenalinwiederaufnahmehemmer
T	Dosisintervall
t_{\max}	Zeitpunkt des maximalen Plasmaspiegels
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
$t_{1/2}$	Halbwertszeit
TZA	trizyklische Antidepressiva
UKU	Utvalg for Kliniske Undersogelser, Skala zur Erfassung von Nebenwirkungen
UDP	Uridindiphosphat
UM	ultra rapid metabolizer, sehr schneller Metabolisierer
UV	Ultraviolett
VAS	Visual Analog Skala
VNS	Vagusnervstimulation
z. B.	zum Beispiel

6.3 Veröffentlichungen

Artikel

Waldschmitt C, Nazirizadeh Y, Hiemke C. Optimierung der Psychopharmakotherapie durch Blutspiegelmessungen - wann notwendig, wann wünschenswert? *Der Neurologe und Psychiater* 2007;4:48-53.

Waldschmitt C, Vogel F, Maurer C, Hiemke C. Measurement of duloxetine in blood using high-performance liquid chromatography with spectrophotometric detection and column switching. *Ther Drug Monit* 2007 Dec;29(6):767-72.

Waldschmitt C, Eckermann G, Hiemke C. Das pharmakokinetische Interaktionspotential von Duloxetin im Vergleich mit dem von anderen neuen Antidepressiva. *Psychopharmakotherapie*, *in press*.

Waldschmitt C, Vogel F, Pfuhlmann B, Hiemke C. Duloxetine serum concentrations and clinical effects. Data from a therapeutic drug monitoring (TDM) survey. *Pharmacopsychiatry*, *in press*.

Waldschmitt C, Hiemke C. Simultaneous determination of ten antidepressant and two antipsychotic drugs with metabolites in plasma of psychiatric patients using high performance liquid chromatography (HPLC) with column switching and spectrophotometric detection. *Chromatographia*, *in press*.

Poster

Waldschmitt C, Dragicevic A, Grasmäder K, Härter S, Kuss H-J, Mann K, Müller MJ, Rao ML, Laux G, Hiemke C. Verbesserung des therapeutischen Drug Monitorings bei depressiven Patienten durch systematische Erfassung der Psychopathologie. TDM-AGNP 2006, Sölden Österreich, Poster Nr. 5.

Mann K, **Waldschmitt C**, Dragicevic A, Grasmäder K, Härter S, Kuss H-J, Müller MJ, Rao ML, Laux G, Hiemke C. Improvement of therapeutic drug monitoring in depressive inpatients by systematic assessment of psychopathology. BMBF Projekt 2006, Kompetenznetz Depression.

Waldschmitt C, Vogel F, Maurer C, Hiemke C. High Performance Liquid Chromatography with column switching and UV detection for rapid analysis of duloxetine in serum or plasma. 10th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology. Ther Drug Monit 2007 Aug;29(4):519, Nr.190.

Waldschmitt C, Vogel F, C. Maurer, Hiemke C. Serum Concentrations of Duloxetine and Clinical Effects. 25th Symposium der AGNP, 3.-6. Oktober 2007, München. Pharmacopsychiatry 2007;40:218, A059.

Waldschmitt C, Vogel F, Maurer C and Hiemke C. Duloxetine serum concentrations and clinical effects. Data from a therapeutic drug monitoring (TDM) service. Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum 13.-17. Juli 2008, München. Int J Neuropsychopharmacol Vol 11 Suppl 1, Juli 2008; P-04.62.

Waldschmitt C, Hiemke C. Simultaneous determination of eight antidepressant and two antipsychotic drugs with metabolites in plasma of psychiatric patients using high performance liquid chromatography (HPLC) with column switching and spectrophotometric detection. 5th Regensburg Symposium on Clinical Pharmacology, Pharmacopsychiatry, Vol 41, S.216.

6.4 Lebenslauf

Name: Christine Waldschmitt
Geburtsdatum: 11.02.1980
Geburtsort: Landau i.d. Pfalz

Schulbildung

07/1986 - 06/1990 Grundschule Edenkoben
08/1990 - 06/1999 Priv. Maria Ward Gymnasium Landau/Pfalz
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Studium

04/2000 – 12/2005 Studium der Pharmazie an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
03/2002 1.Staatsexamen
09/2004 2.Staatsexamen
12/2005 3.Staatsexamen
Approbation als Apothekerin

Praktisches Jahr

11/2004 – 04/2005 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
05/2005 – 10/2005 Adler Apotheke Mainz

Wissenschaftliche Tätigkeit

01/2006 – 01/2009 Promotion im Neurochemischen Labor an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz unter der Leitung von Prof. Dr. C. Hiemke und Prof. Dr. P. Langguth
seit 15/01/2009 Acino AG, Miesbach
Pharmazeutische Entwicklung von Transdermalen Therapeutischen Systemen