

Daniel Müller¹, Katharina Rentsch²

Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) von Psychopharmaka

Ein enger therapeutischer Bereich oder eine Metabolisierung über polymorphe Enzyme sind akzeptierte Gründe für das TDM. Zahlreiche Psychopharmaka haben einen engen therapeutischen Bereich und die meisten werden intensiv metabolisiert, deshalb ist ein TDM bei Psychopharmaka häufig sinnvoll.

Therapeutisches Drug-Monitoring bei Psychopharmaka

Mit Hilfe des Therapeutischen Drug Monitorings (TDM) kann eine Medikamententherapie optimiert werden, wenn die klinische Wirksamkeit trotz angemessener Dosierung nicht eintritt oder aber unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten.

Ein TDM wird klassischerweise bei Medikamenten mit engen therapeutischen Bereichen durchgeführt, was bei Psychopharmaka, z.B. bei Lithium oder den trizyklischen Antidepressiva der Fall ist. TDM wird aber auch sinnvoll eingesetzt, wenn die pharmakokinetischen Parameter individuell stark variieren, z.B. ausgelöst durch genetische Polymorphismen der metabolisierenden Enzyme, durch Interaktionen mit anderen Medikamenten oder durch Umweltfaktoren wie Rauchen. Die meisten Psychopharmaka werden über Enzyme verstoffwechselt, von denen genetische Polymorphismen bekannt sind, die entweder zum Phänotyp des schnellen, normalen oder langsamen Metabolisierers führen.

Ausgelöst durch gleichzeitig eingenommene Arzneimittel, Nahrungsmittel oder Umweltfaktoren kann es zu einer gegenseitigen Beeinflussung der pharmakokinetischen Parameter kommen, da diese die Cytochrom P450-Enzyme (CYP) hemmen oder induzieren können. Dies trifft auch auf die Psychopharmaka zu, was ein weiterer Grund für das TDM darstellt. So hemmt z.B. Fluoxetin das CYP 2D6 und CYP 2C19 und das Rauchen induziert das CYP 1A2, das bei der Metabolisierung von Clozapin eine wichtige Rolle spielt [1].

Bei Medikamenten mit einem gut definierten therapeutischen Bereich kann durch das TDM die Dosierung optimal eingestellt werden [2]. Durch frühzeitige Spiegelbestimmung und wenn nötig einer Dosisanpassung ist von Anfang an eine optimale Therapie möglich, was zu kürzeren Therapiezeiten und somit zu einer optimaleren Behandlung führt, wodurch auch Kosten eingespart werden können. Dies wurde in einer kürzlich publizierten Arbeit für das Citalopram gezeigt [3]. Die Autoren errechneten eine durchschnittliche Einsparung von 227 Euro pro Patient, wenn nach einer 7-tägigen Behandlung der Citalopram-Spiegel im therapeutischen Bereich lag.

Ausserhalb der klassischen Indikationen ist die Überprüfung der Compliance bei einer Langzeittherapie ein wichtiger Grund für die Spiegelmessung von Medikamenten, so auch bei Psychopharmaka. Ebenso kann die Therapie mit Antidepressiva und Antipsychotika bei speziellen Patientenpopulationen wie z.B. Kindern, Schwangeren oder älteren Menschen durch ein TDM optimiert werden [2]. Bei Patienten mit einer Nieren- oder Leberinsuffizienz kann die Ausscheidung der Medikamente stark verzögert sein, weshalb in diesen Situationen die Therapie häufig durch ein TDM überwacht werden muss.

Bei welchen Psychopharmaka macht ein TDM Sinn?

Die Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) hat Konsensurichtlinien erarbeitet [2] und anhand des Evidenzgrades den Nutzen des TDM vieler Psychopharmaka beurteilt. Die Medikamente wurden in Grad 1 der Evidenz («sehr empfohlen») bis Grad 4 («vielleicht nützlich») eingeteilt, wobei

Suivi thérapeutique pharmacologique (STP) des psychotropes

Dans le cadre des psychotropes, le STP peut être pertinent de plusieurs points de vue. Traditionnellement, un STP est mis en place pour les médicaments à marge thérapeutique étroite comme par ex. le lithium ou les antidépresseurs tricycliques. Parmi les autres motifs essentiels justifiant l'instauration d'un STP figurent la forte variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques, par ex. en raison de polymorphismes génétiques, d'interactions médicamenteuses ou de facteurs environnementaux, ainsi que la surveillance de la compliance en cas de traitement à long terme.

La *Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie* (AGNP, Association allemande de neuropsychopharmacologie et de pharmacopsychiatrie) a élaboré des recommandations de consensus (2) et, en s'appuyant sur le niveau de preuve, elle a évalué le bénéfice du STP de nombreux psychotropes et résumé les indications thérapeutiques recommandées. Le STP consiste généralement à mesurer la concentration résiduelle (C_{min}) du principe actif à l'état d'équilibre. A l'heure actuelle, l'analyse des psychotropes s'effectue principalement par des techniques chromatographiques. A quelques exceptions près (par ex. bupropion ou méthylphénidate), la plupart des psychotropes présentent une pré-analytique relativement simple.

sich unter Grad 1 und 2 die meisten trizyklischen und viele neuere Antidepressiva befinden sowie viele wichtige Neuroleptika und Mood Stabilizer (siehe Tabelle 1).

Gemäss diesen Richtlinien [2] ist es bei einem Resultat unterhalb des therapeutischen Referenzbereichs eher un-

¹ Dr. Daniel Müller, Institut für Klinische Chemie, Universitätsspital Zürich

² Prof. Dr. sc. nat. Katharina Rentsch, Klinische Chemie, Universitätsspital Basel

wahrscheinlich, dass eine genügende therapeutische Wirksamkeit erreicht wird und oberhalb des therapeutischen Referenzbereichs nimmt die Verträglichkeit ab oder es ist unwahrscheinlich, dass der therapeutische Effekt zunimmt. Dabei ist zu beachten, dass die angegebenen Bereiche nur orientierende, populationsbasierte Angaben sind, welche nicht notwendigerweise für alle Patienten zutreffen. Im Einzelfall kann es sich insbesondere bei Langzeittherapien lohnen, individuelle therapeutische Bereiche zu definieren. Ausserdem beziehen sich die angegebenen Bereiche im Allgemeinen auf die primäre Indikation der Medikamente und sind nicht unbedingt ohne weiteres auf weitere Indikationen übertrag-

bar. Spezifische Studien für Kinder, Jugendliche und ältere Menschen sind zurzeit nur sehr begrenzt verfügbar. Nichtsdestotrotz liefern die angegebenen Bereiche – unter Berücksichtigung diverser anderer Einflussfaktoren wie z.B. Dosierung, Comedikation und Abnahmezeitpunkt – eine gute Interpretationsgrundlage.

Analytik der Psychopharmaka

Für die Bestimmung der Psychopharmaka werden im Allgemeinen chromatographische Methoden eingesetzt, heute überwiegend die LC-MS/MS-Technologie. Nur für einige wenige Ausnahmen (z.B. Lithium, Carbamazepin, und Valproinsäure) sind vollautomatisierte, kommerzielle Analysenmethoden erhältlich.

Einige Psychopharmaka (z.B. Venlafaxin, Fluoxetin und Risperidon) weisen aktive Metaboliten auf, die ebenfalls zur Wirkung beitragen. Diese sollten deshalb unbedingt mitbestimmt werden und der therapeutische Bereich bezieht sich auf die Summe aus unveränderter Substanz und aktivem Metaboliten (siehe Tabelle 1).

Präanalytik

Die Blutentnahmen für die Bestimmung der Psychopharmaka sollen im *steady state* erfolgen, welcher nach regelmässiger Einnahme nach ca. 4 bis 5 Eliminationshalbwertszeiten des betreffenden Medikamentes erreicht ist. Meistens werden bei Psychopharmaka Talspiegel gemessen, d.h., die Blutentnahme erfolgt unmittelbar vor Einnahme der nächsten Dosis. Wichtige Ausnahmen gemäss AGNP-Konsensusrichtlinie [2] sind z.B. Agomelatin und Atomoxetin, bei welchen Spitzenspiegel empfohlen werden, sowie aufgrund der kurzen Eliminationshalbwertszeit das Methylphenidat.

Viele Psychopharmaka weisen eine relativ unkomplizierte Präanalytik auf, d.h. sie sind nach der Abnahme genügend stabil um auf dem normalen Postweg an das ausführende Labor gesendet zu werden. Allerdings gibt es durchaus Ausnahmen, z.B. Bupropion [4] und Methylphenidat [5], die unbedingt tiefgefroren verschickt werden müssen. Generell sollte – wie bei allen Medikamentenspiegeln – darauf geachtet werden, dass keine Geltrennröhrchen verwendet werden.

Korrespondenz:
Daniel.Mueller@usz.ch

| Arzneimittel | Therapeutischer Referenzbereich (µg/l) | Metabolisierende Enzyme |
|------------------------------------|--|---|
| Amisulprid | 100–320 | – |
| Amitriptylin & Nortriptylin | 80–200 | CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 , CYP3A4 |
| Aripiprazol | 150–500 | CYP2D6, CYP3A4 |
| Citalopram | 50–110 | CYP2C19 , CYP2D6, CYP3A4 |
| Clomipramin & Norclomipramin | 230–450 | CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 , CYP3A4 |
| Clozapin | 350–600 | CYP1A2, CYP2C19 , CYP2A4 |
| Doxepin & Nordoxepin | 50–150 | CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 |
| Duloxetin | 30–120 | CYP1A2 , CYP2D6 |
| Escitalopram | 15–80 | CYP2C19 , CYP2D6, CYP3A4 |
| Fluoxetin & Norfluoxetin | 120–500 | CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 |
| Fluphenazin | 1–10 | CYP2D6 |
| Fluvoxamin | 60–230 | CYP2D6, CYP1A2 |
| Haloperidol | 1–10 | CYP2D6, CYP3A4 |
| Imipramin & Desipramin | 175–300 | CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 , CYP3A4 |
| Maprotilin | 75–130 | CYP2D6 , CYP1A2 |
| Mirtazapin | 30–80 | CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6 |
| Nortriptylin | 70–170 | CYP2D6 |
| Olanzapin | 20–80 | CYP1A2 , CYP2D6 |
| Paliperidon | 20–60 | – |
| Quetiapin | 100–500 | CYP3A4 , CYP2D6 |
| Risperidon & 9-Hydroxyrisperidon | 20–60 | CYP2D6 , CYP3A4 |
| Sertralin | 10–150 | CYP2B6, CYP2C19 , CYP2C9, CYP2D6 |
| Thioridazin | 100–200 | CYP1A2 , CYP2C19, CYP2D6 , CYP3A4 |
| Trazodon | 700–1000 | CYP3A4 , CYP2D6 |
| Trimipramin | 150–300 | CYP2C19, CYP2D6 , CYP2C9 |
| Venlafaxin & O-Desmethylvenlafaxin | 100–400 | CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 |

Tabelle 1: Therapeutische Referenzbereiche der wichtigsten Antidepressiva und Neuroleptika mit einem Grad 1 und 2 der Empfehlung der AGNP zum TDM sowie die in ihren Metabolismus involvierten Cytochrom P450-Enzyme (adaptiert nach [2]).

Fett: bei der Hemmung dieses Enzyms steigt die Konzentration des Medikamentes signifikant an bzw. fällt bei Induktion des betreffenden Enzyms.

Referenzen

Die vollständige Literaturliste finden Sie online unter: www.sulm.ch/pipette → Aktuelle Ausgabe (Nr. 6-2013)