

# Chemische Stabilität neuer Antidepressiva und Antipsychotika

Katrin M. Kirschbaum, Sandra Heller, Gabriele Stroba, Anette Rieger-Gies, Elisabeth Daum-Kreysch, Julia Sachse, Sebastian Härtter und Christoph Hiemke, Mainz

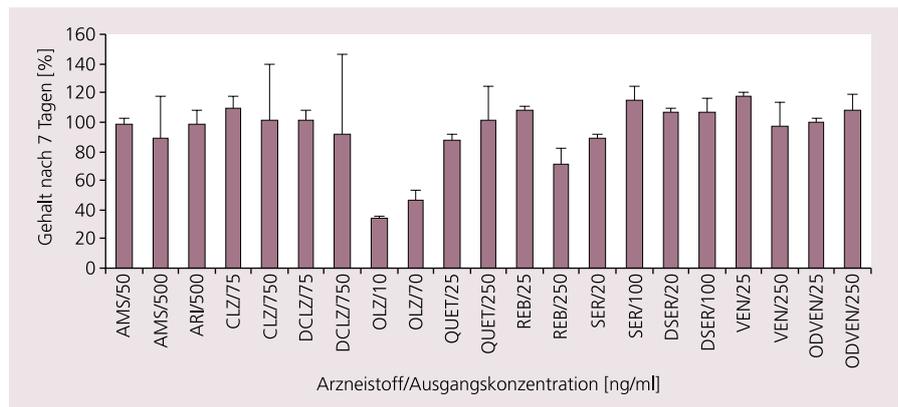
**Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) von neuen Antidepressiva und Antipsychotika ist nicht in jedem klinisch-chemischen Labor verfügbar. Blutproben müssen deshalb häufig per Post in ein Speziallabor geschickt werden. Stabilitätsuntersuchungen haben gezeigt, dass die Substanzen bei Raumtemperatur haltbar sind und ein Transport innerhalb von sieben Tagen ohne Kühlung unkritisch ist. Ausnahme ist Olanzapin, das innerhalb von drei Tagen analysiert werden sollte.**

**Schlüsselwörter:** Therapeutisches Drug-Monitoring, Antidepressiva, Antipsychotika, chemische Stabilität

*Psychopharmakotherapie* 2005;12: 121–2.

Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) wird mittlerweile in vielen psychiatrischen Kliniken für die Therapie mit Psychopharmaka genutzt. Doch die Möglichkeit zur Bestimmung der Arzneistoffe ist nicht überall gegeben. In vielen Laboratorien ist die Plasma- und Serumspiegeluntersuchung für trizyklische Antidepressiva, wie Imipramin oder Nortriptylin, sowie für wenige Antipsychotika, wie Clozapin und Haloperidol, etabliert.

Für viele Patienten ist aber auch die Bestimmung der neueren Antidepressiva und Antipsychotika im Hinblick auf Therapieresistenz und Nebenwirkungen relevant. Die Untersuchung dieser Medikamente ist in nur wenigen spezialisierten Laboratorien möglich, so dass Blutproben per Post verschickt werden müssen.



**Abb. 1.** Abweichungen der Arzneistoffkonzentrationen vom Ausgangswert (Tag 0) in Prozent nach Lagerung über sieben Tage bei Raumtemperatur. Abkürzungen: AMS = Amisulprid; ARI = Aripiprazol; CLZ = Clozapin; DCLZ = N-Desmethylclozapin; OLZ = Olanzapin; QUET = Quetiapin; REB = Reboxetin; SER = Sertralin; DSER = N-Desmethylsertralin; VEN = Venlafaxin; ODVEN = O-Desmethylvenlafaxin. Fehlerbalken stellen die Standardabweichungen dar, die bei internen Messungen über 20 Tage erzielt wurden.

Informationen über die Stabilität der Arzneistoffe in Plasma oder Serum ohne Kühlung oder Konservierungsmittel sind deshalb unabdingbar.

Im neurochemischen Labor der Psychiatrischen Klinik der Universität Mainz wurde die Stabilität der gebräuchlichsten Antipsychotika, für welche TDM-Anforderungen aus ganz Deutschland und den benachbarten Ländern per Post geschickt werden, über einen längeren Zeitraum untersucht [3]. Standardlösungen der atypischen Antipsychotika Amisulprid, Aripiprazol, Clozapin (Desmethylclozapin), Olanzapin und Quetiapin sowie der neueren Antidepressiva Reboxetin, Sertralin (Desmethylsertralin) und Venlafaxin (O-Desmethylvenlafaxin) in Plasma wurden jeweils in niedriger und hoher therapeutisch üblicher Konzentration hergestellt. Die Lösungen wurden bei Raumtemperatur gelagert und an Tag 0, 1, 3, 7 und 14 mit etablierten HPLC-Methoden [1, 2, 5, 6] vermessen. Weiterhin wurden Standardlösungen bei

–20 °C tiefgefroren und ihr Gehalt über zwölf Monate bei konstantem Kühlen und nach mehrmaligem Auftauen und Einfrieren bestimmt.

Die untersuchten Psychopharmaka waren bei konstanter Temperatur von –20 °C alle stabil. Mehrmaliges Auftauen und Einfrieren und Lagerung bis zu einem Jahr zeigte keine signifikanten Abweichungen vom Ausgangswert, was für Olanzapin bereits bekannt war [4]. Die Arzneistoffkonzentrationen blieben in den bei Raumtemperatur gelagerten Plasmaproben innerhalb einer Woche konstant (**Abb. 1**).

Eine Ausnahme war Olanzapin. Der Gehalt hatte nach sieben Tagen um mehr als 50% abgenommen. Ein solches

Katrin M. Kirschbaum, Sandra Heller, Gabriele Stroba, Anette Rieger-Gies, Elisabeth Daum-Kreysch, Dr. rer. nat. Julia Sachse, Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Sebastian Härtter, Prof. Dr. Christoph Hiemke, Psychiatrische Klinik der Universität Mainz, Untere Zahlbacher Straße 8, 55131 Mainz, E-Mail: hiemke@mail.uni-mainz.de

Phänomen war auch von anderen Untersuchern beobachtet worden [4]. Nach 14 Tagen waren die Plasmaproben für Analysen unbrauchbar, weil Plasmaproteine zersetzt und ausgefallen waren.

Bei einem Versand auf dem Postweg, der üblicherweise nicht länger als sieben Tage dauert, ist nicht mit einer Beeinträchtigung des Arzneistoffgehalts und des Plasmas zu rechnen. Bei Olanzapin ist zu beachten, dass bei einer Transportzeit von mehr als drei Tagen die Konzentrationen vermindert sein können.

#### Storage stability of new antidepressant and antipsychotic drugs

Since TDM of new antidepressant and antipsychotic drugs is not available in all psychiatric hospitals, samples must be sent into specialized

laboratories. Stability measurements revealed that the drugs are stable at room temperature for at least seven days. Blood serum or plasma samples can therefore be transported by regular postal or parcel services. An exception is olanzapine. Blood samples containing olanzapine should be analysed within at least three days.

**Keywords:** Therapeutic drug monitoring, antidepressants, antipsychotics, chemical stability

#### Literatur

1. Grözinger M, Dragicevic A, Hiemke C, Shams M, et al. Melperone is an inhibitor of the CYP2D6 catalyzed O-demethylation of venlafaxine. *Pharmacopsychiat* 2003;36:3–6.
2. Härtter S, Weigmann H, Hiemke C. Automated determination of reboxetine by high-performance liquid chromatography with column-switching and ultraviolet detection. *J Chromatogr B* 2000;740:135–40.
3. Heller S, Hiemke C, Stroba G, Rieger-Gies A, Daum-Kreysch E, Sachse J, Härtter S. Assessment of storage and transport stability of new antidepressant and antipsychotic drugs for a

nationwide TDM service. *Ther Drug Monit.* 2004;26:459–61.

4. Olesen OV, Linnet K. Determination of olanzapine in serum by high-performance liquid chromatography using ultraviolet detection considering the easy oxidability of the compound and the presence of other psychotropic drugs. *J Chromatogr B* 1998;714:309–15.
5. Sachse J, Härtter S, Weigmann H, Hiemke C. Automated determination of amisulpride by liquid chromatography with column switching and spectrophotometric detection. *J Chromatogr B* 2003;784:405–10.
6. Weigmann H, Härtter S, Maehrelein S, Kiefer W, et al. Simultaneous determination of olanzapine, clozapine and demethylated metabolites in serum by on-line column-switching high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B* 2001;759:63–71.

# TDM von trizyklischen Antidepressiva unter naturalistischen Bedingungen

## Erste Ergebnisse einer retrospektiven Analyse für Amitriptylin und Doxepin bei Klinikpatienten

Bruno Pfuhlmann, Sabine Gonska, Stefan Unterecker, Thomas Polak, Rainer Burger und Peter Riederer, Würzburg

Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) gehört inzwischen bei vielen psychopharmakotherapeutischen Interventionen zur klinischen Routine. Ziel ist dabei eine Maximierung des therapeutischen Effekts bei gleichzeitiger Minimierung des Nebenwirkungsrisikos. Allerdings sind die Daten zum TDM bei psychotroper Medikation zumeist an Kollektiven hoch selektierter und kooperativer Patienten erhoben, die für den „psychiatrischen Durchschnittspatienten“ nicht repräsentativ sind, so dass diese Informationen für die alltägliche klinische Praxis möglicherweise nur von eingeschränktem Nutzen sind. Um weiteren Aufschluss über die klinische Relevanz eines TDM

im Alltagseinsatz zu gewinnen, sind Untersuchungen in einem naturalistischen Umfeld bedeutsam. Daher untersuchten wir retrospektiv die Beziehung zwischen Wirkstoffkonzentration im Serum und therapeutischer Effektivität beziehungsweise Nebenwirkungshäufigkeit bei den Antidepressiva Amitriptylin und Doxepin an einem unselektierten Kollektiv depressiver Patienten unter klinischen Alltagsbedingungen in der psychiatrischen Universitätsklinik Würzburg. Hierbei konnte ein Zusammenhang zwischen gutem klinischem Ansprechen und einer im therapeutischen Bereich eingestellten Wirkstoffkonzentration sowohl für Amitriptylin als auch für Doxepin

aufgezeigt werden, während ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von mindestens mäßiggradigen Nebenwirkungen und einem Wirkstoffspiegel oberhalb des therapeutischen Bereichs nur für Amitriptylin gefunden wurde. Unsere Ergebnisse weisen somit darauf hin, dass TDM auch unter klinischen Alltagsbedingungen vorteilhaft ist, bedürfen jedoch der Bestätigung durch pro-

Priv.-Doz. Dr. med. Bruno Pfuhlmann, Sabine Gonska, Dr. med. Stefan Unterecker, Dr. med. Thomas Polak, Rainer Burger, Prof. Dr. Peter Riederer, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg, Fuchsleinstraße 15, 97080 Würzburg, E-Mail: bruno.pfuhlmann@mail.uni-wuerzburg.de