

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

### spektive Untersuchungen größerer Kollektive von Patienten.

**Schlüsselwörter:** Amitriptylin, Doxepin, Serumspiegel, Wirkungen, Nebenwirkungen

**Psychopharmakotherapie 2005;12: 122–6.**

Das Ziel therapeutischen Drug-Monitorings (TDM) ist in erster Linie, die medikamentöse Therapie eines beliebigen „Standard“-Patienten unter den üblichen Bedingungen des klinischen Alltags zu optimieren, indem insbesondere der Einfluss pharmakokinetischer Faktoren auf die Relation von applizierter Dosis und tatsächlich am Wirkort vorhandener Wirkstoffkonzentration des Arzneistoffs kontrolliert werden kann [4, 8, 9, 16]. Solche pharmakokinetischen Faktoren, beispielsweise die interindividuelle Variabilität des hepatischen Metabolismus, bedingen es, dass selbst unter Einhaltung der Dosierungsempfehlungen Psychopharmaka bei 30 bis 50 % der Patienten unter- oder überdosiert werden [8], was durch TDM verhindert werden kann. Angestrebt wird hierbei eine *Maximierung des therapeutischen Effekts* durch Einstellung eines Wirkstoff-Serumspiegels innerhalb eines gegebenen optimalen therapeutischen Konzentrationsbereichs und gleichzeitig eine *Minimierung des Auftretens von unerwünschten Wirkungen und Toxizitätsrisiken*, indem Wirkstoffkonzentrationen oberhalb dieses therapeutischen Fensters vermieden werden. Ferner lassen sich auf diese Weise wichtige Arzneimittelinteraktionen erkennen und die Medikamenten-Compliance kann kontrolliert werden, was sich im klinischen Alltag immer wieder als hoch relevant erweist [3].

Für eine zeitgemäße Psychopharmakotherapie hat TDM daher inzwischen einen hohen Stellenwert [1, 2, 11]. Allerdings gibt es bislang nur wenige Daten zum TDM unter *klinischen Alltagsbedingungen*, so dass hier die Vorteile gegenüber einem rein klinisch orientierten Vorgehen weniger gut untermauert sind [15, 17]. Darüber hinaus gibt es einige Einschränkungen, die bei der Beurtei-

lung der existierenden Daten zum TDM bei Psychopharmaka berücksichtigt werden müssen.

Zunächst einmal ist zu bedenken, dass eine wesentliche Bedingung für den Nutzen eines TDM, nämlich die Existenz eines *definierten therapeutischen Fensters* mit einer Unter- und Obergrenze der optimalen klinischen Wirkung ohne relevante Nebeneffekte, nach gegenwärtigem Wissensstand nur für etwa 25 % aller psychotropen Medikamente aufgezeigt werden konnte [8]. Ferner sind die Angaben über ein therapeutisches Fenster üblicherweise im Rahmen der *kontrollierten Bedingungen* einer prospektiven klinischen Studie mit in hohem Maße *selektierten Patientenkollektiven* gewonnen [5]. Diese können jedoch gerade bei Psychopharmakastudien oft nicht als repräsentativ für den „Durchschnittspatienten“, wie er im klinischen Alltag begegnet, angesehen werden. Um die volle klinische Relevanz eines TDM im Rahmen einer Psychopharmakotherapie näher aufzuklären, bedarf es daher mehr Untersuchungen von „Standard“-Patienten unter naturalistischen, dem klinischen Alltag entsprechenden Bedingungen. „Standard“-Bedingungen des klinischen Alltags beinhalten die Behandlung eines Kollektivs nicht selektierter, unterschiedlich schwer erkrankter Patienten beider Geschlechter und aller Altersgruppen des Erwachsenenalters innerhalb des üblichen Umfelds einer stationären oder auch ambulanten Versorgung. Da unter diesen Bedingungen üblicherweise verschiedenste Komedikationen verabreicht werden und die Patienten auch verschiedenste psychiatrische und somatische Komorbiditäten aufweisen können, sollte es diesbezüglich keine Restriktionen bei der Auswahl der Patienten geben.

Mit derartigen naturalistischen klinischen Bedingungen gehen jedoch unweigerlich bestimmte grundsätzliche Probleme für ein suffizientes, an komplexe methodische Voraussetzungen [5, 7] gebundenes TDM einher. So liegt vielfach eine *inkomplette Datenakquisition* vor, da relevante klinische Informationen in der Alltagsroutine nur frag-

mentarisch dokumentiert werden und Anforderungsformulare nur inkomplett bearbeitet werden. Die *Dosierungen der Zielmedikamente* sind im klinischen Alltag ebenso weiten Schwankungen unterworfen wie die Art und Dosierung der *Komedikamente*, die allesamt im Laufe der Behandlung von verschiedenen Ärzten appliziert werden, die wiederum durchaus differierende subjektive Einschätzungen des Medikamenteneffekts zeigen können und demzufolge auch eine unterschiedliche „Therapeuten-Compliance“ angesichts der Ergebnisse der Serumspiegelbestimmung an den Tag legen. Daraus ergibt sich, dass die komplexen methodischen Erfordernisse zum Nachweis einer Relation zwischen Wirkstoffkonzentration im Serum und klinischen Effekten eines Medikamentes unter klinischen Alltagsbedingungen oft kaum oder nur unter Schwierigkeiten zu realisieren sind.

Um die Frage des Nutzens eines TDM unter klinischen Alltagsbedingungen näher zu untersuchen, führten wir daher in einem ersten Schritt eine *retrospektive Evaluation* des an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg durchgeführten *TDM bei Antidepressiva* durch.

### Patienten und Methodik

Im Rahmen einer retrospektiven Evaluation wurden alle im Jahre 2003 an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg durchgeführten TDM-Analysen bei Antidepressiva ausgewertet. Für jede Untersuchung wurde ein eigenes *Dokumentationsblatt* angelegt, auf dem alle für die Serumspiegelbestimmung relevanten Daten verzeichnet wurden. Dokumentiert wurden Name, Alter, Geschlecht und psychiatrische Diagnose des Patienten, Datum und Zeitpunkt der Blutentnahme, Tagesdosis und Zeitpunkt der letzten Applikation des Zielmedikaments, Zielsymptomatik, Serumspiegel des Zielmedikaments und seiner aktiven Metaboliten, Name und Tagesdosis aller Komedikamente, Grund der Serumspiegelbestimmung sowie even-

tuelles Vorhandensein von Leber- oder Nierenfunktionsstörungen. Die *Schwere des Krankheitsbilds* wurde mithilfe der Skala „Clinical Global Impressions“ (CGI), Item 1, beurteilt [6], ebenso die *Wirksamkeit* der Behandlung (Item 3.1). *Nebenwirkungen* der Medikation wurden mit der UKU-Skala [10] standardisiert erfasst.

In einer explorativen Analyse untersuchten wir anschließend die Beziehungen zwischen Serumkonzentrationen der Zielmedikamente und therapeutischer Wirksamkeit sowie zwischen Serumspiegeln und Nebenwirkungen anhand einer Chi-Quadrat-Teststatistik. Die jeweiligen Werte für die Serumkonzentrationen wurden hierfür basierend auf den von der AGNP empfohlenen Konzentrationsbereichen [2] zusammengefasst zu den dichotomen Kategorien „innerhalb des therapeutischen Bereichs liegend“ vs. „außerhalb des therapeutischen Bereichs liegend“ beziehungsweise „oberhalb des empfohlenen therapeutischen Bereichs“ vs. „nicht oberhalb des empfohlenen therapeutischen Bereichs“. In ähnlicher Weise wurden die Parameter therapeutische Wirksamkeit und Nebenwirkungen in dichotome kategoriale Variable zusammengefasst. Die hier berichteten Resultate beschränken sich auf eine erste Auswertung von TDM-Analysen im Rahmen einer Behandlung von depressiven Störungen mit *Amitriptylin* und *Doxepin*.

### Ergebnisse

In diese erste Auswertung wurden 105 Patienten einbezogen. Die relevanten klinischen Parameter sind in **Tabelle 1** im Überblick deskriptiv dargestellt. Es handelte sich in beiden Gruppen um Patienten mit depressiven Störungen aus einem breiten Spektrum verschiedener diagnostischer Kategorien. Ein Vergleich zwischen den beiden Arzneistoffen war im Rahmen dieser Untersuchung nicht angestrebt.

Für die Ermittlung der Beziehung zwischen Serumspiegeln und therapeutischer Effektivität wurden sämtliche Untersuchungen, also auch mehrfach im Verlauf der Erkrankung bei demselben

Tab. 1. Demographische und klinische Daten der einbezogenen Patienten

	Doxepin	Amitriptylin
Patientenzahl	n = 46 (35 w, 11 m)	n = 61 (31 w, 30 m)
Diagnosen (ICD 10)	Unipolare Depression, bipolare affektive Störung, schizoaffektive Störung, organische Depression, Anpassungsstörung	Unipolare Depression, bipolare affektive Störung, akute polymorphe psychotische Störung, schizoaffektive Störung
Krankheitsausprägung (CGI-Mittelwert)	3,9 (SD 1,49; Spannweite 1–7)	4,7 (SD 1,92; Spannweite 1–7)
Durchschnittsalter	52,2 Jahre (SD 14,51; Spannweite 20–90)	43,4 Jahre (SD 13,25; Spannweite 21–76)
Mittlere Tagesdosis	156,2 mg (SD 57,04; Spannweite 50–300)	154,4 mg (SD 50,90; Spannweite 25–350)
Mittlerer Serumspiegel	57,9 ng/ml (SD 40,54; Spannweite 3–182)	93,1 ng/ml (SD 56,35; Spannweite 11–290)

Patienten durchgeführte Serumspiegelbestimmungen, einbezogen. Dies waren insgesamt 133 Drug-Monitoring-Analysen für Amitriptylin und 71 für Doxepin.

**Tabelle 2** fasst die Ergebnisse in einer Übersicht zusammen. Demnach zeigte sich bei Behandlung mit *Amitriptylin* eine nach CGI-Kriterien *mindestens leichte* klinische Besserung signifikant häufiger, wenn sich der Serumspiegel des Arzneistoffs *innerhalb* des empfohlenen therapeutischen Bereichs befand. Die gleiche Beziehung in prozentual sogar etwas deutlicherer Ausprägung wurde gefunden, wenn eine *mindestens*

*gute* klinische Besserung nach CGI zugrunde gelegt wurde. Für *Doxepin* fand sich ein signifikant höherer Prozentsatz *guter* klinischer Besserungen bei einem Serumspiegel innerhalb des therapeutischen Bereichs. Auf die Häufigkeit leichtgradiger Besserungen hatte es dagegen keinen Einfluss, ob der Doxepin-Serumspiegel innerhalb oder außerhalb des therapeutischen Bereichs lag. Die Beziehungen zwischen Serumspiegeln und *Nebenwirkungen* wurden in ähnlicher Weise ermittelt, indem die Häufigkeiten mindestens mäßig ausgeprägter Nebenwirkungen bei Wirkstoffkonzentrationen oberhalb und unterhalb

Tab. 2. Serumspiegel und therapeutische Effektivität bei Behandlung mit Amitriptylin oder Doxepin

	Klinischer Effekt nach CGI (Häufigkeiten)	
	Mindestens „leicht“	Mindestens „gut“
<b>Amitriptylin</b>		
Serumspiegel im therapeutischen Bereich	90 %	47 %
Serumspiegel außerhalb des therapeutischen Bereichs	65 %	17 %
	p < 0,05	p < 0,05
<b>Doxepin</b>		
Serumspiegel im therapeutischen Bereich	68 %	41 %
Serumspiegel außerhalb des therapeutischen Bereichs	62 %	8 %
	n. s.	p < 0,05

Tab. 3. Serumspiegel und Nebenwirkungen bei Behandlung mit Amitriptylin oder Doxepin

	Häufigkeit von mindestens mäßiggradigen Nebenwirkungen (UKU)
<b>Amitriptylin</b>	
Serumspiegel oberhalb des therapeutischen Bereichs	50 %
Serumspiegel nicht oberhalb des therapeutischen Bereichs	19 %
	p < 0,05
<b>Doxepin</b>	
Serumspiegel oberhalb des therapeutischen Bereichs	25 %
Serumspiegel nicht oberhalb des therapeutischen Bereichs	20 %
	n. s.

der empfohlenen Obergrenze des therapeutischen Bereichs verglichen wurden. Die Ergebnisse zeigt **Tabelle 3**. Für Amitriptylin fanden sich signifikant häufiger Nebenwirkungen bei einem Serumspiegel oberhalb des empfohlenen Konzentrationsbereichs, während sich bei Doxepin diesbezüglich nur ein geringer Unterschied der Frequenz mäßiggradiger Nebenwirkungen zeigte, der keine statistische Signifikanz erreichte.

## Diskussion

Eine retrospektive Analyse von im klinischen Alltag gewonnenen Daten, wie in dieser Untersuchung praktiziert, kann selbstverständlich nur *Anhaltspunkte* für möglicherweise bestehende Zusammenhänge liefern [5] und unterliegt in der Interpretation vielen Einschränkungen, so dass die hier berichteten vorläufigen Resultate mit Vorsicht zu betrachten sind. So ist es sicher ein Problem einer derartigen unter klinischen Standardbedingungen durchgeführten Untersuchung, dass an der Beurteilung von therapeutisch erwünschten wie unerwünschten Effekten eine Vielzahl *verschiedener Untersucher mit unterschiedlichen Auffassungen und Erwartungen* zu den Wirkungen und Nebenwirkungen einer Medikation beteiligt ist. Auch sind die Dokumentationsblätter fraglos nicht in allen Fällen mit der für eine solche Studie wünschenswerten *Sorgfalt* ausgefüllt worden, was im klinischen Alltagsbetrieb jedoch unvermeidlich ist. Aufgrund der Unsicherheiten in der Qualität der erhobenen Daten erschien es daher auch wenig sinnvoll, anspruchsvolle statistische Analysen vorzunehmen, so dass nur eine basale Teststatistik in Form einer Auswertung von Kreuztabellen gerechnet wurde. Die genannten methodischen Probleme erschweren es, aussagekräftige Daten zum Nutzen eines TDM von Psychopharmaka in einem Standard-Behandlungsumfeld zu erhalten [12]. Dennoch erscheint es wichtig, den Nutzen des TDM gerade auch unter solchen Alltagsbedingungen zu untersuchen, um weiteren Aufschluss darüber zu erhalten, inwieweit die unter den kon-

trollierten und speziellen Bedingungen wissenschaftlicher Studien gewonnenen Ergebnisse zum TDM bei Psychopharmaka auch auf den klinischen Alltag zu übertragen sind. Dies gilt umso mehr, als Studien darauf hingewiesen haben, dass durch TDM bei der Behandlung mit Antidepressiva Intoxikationen verringert [13] und Hospitalisationsphasen verkürzt werden können und die Arbeitsfähigkeit schneller wieder erreicht werden kann [14].

Die hier referierten ersten Ergebnisse der vorliegenden Studie weisen darauf hin, dass bei Behandlung depressiver Syndrome sowohl mit Amitriptylin als auch mit Doxepin TDM im klinischen Alltag vorteilhaft ist. Ein *gutes klinisches Ansprechen* hinsichtlich der Ziel-symptomatik „Depression“ war bei beiden Arzneistoffen mit *Serumspiegeln im therapeutischen Bereich* assoziiert. Bei der Anwendung von Amitriptylin fand sich ferner eine Assoziation zwischen dem Auftreten von mindestens mäßiggradigen Nebenwirkungen und einem Wirkstoffspiegel oberhalb des empfohlenen therapeutischen Bereichs. Diese Assoziation konnte für Doxepin anhand der vorliegenden Daten nicht gezeigt werden. Gründe hierfür könnten in der geringeren Zahl der mit diesem Arzneistoff behandelten Patienten und der insgesamt geringeren Spannweite der dabei bestimmten Wirkstoffkonzentrationen liegen, so dass auch die höchsten beobachteten Doxepin-Serumspiegel nur knapp oberhalb des therapeutischen Bereichs lagen. Unsere Befunde stehen weitgehend im Einklang mit den Resultaten einer Studie von Müller und Mitarbeitern [12], deren Ziel ebenfalls die Evaluation eines TDM der Antidepressiva Amitriptylin und Doxepin unter naturalistischen klinischen Bedingungen war, wobei dort zusätzlich ein Vergleich einer Patientengruppe mit TDM versus einer Gruppe ohne TDM vorgenommen wurde. Wenn auch ein direkter Effekt des TDM auf die therapeutische Effektivität nicht gezeigt werden konnten, so fand sich doch auch in dieser Studie eine signifikante Assoziation zwischen therapeutischen Serumspiegeln und klinischem Ansprechen der Sym-

ptomatik. Darüber hinaus fanden die Autoren signifikant häufiger relevante Nebenwirkungen, wenn die Serumspiegel oberhalb des therapeutischen Bereichs lagen.

Insgesamt liefert die vorliegende Untersuchung weitere Anhaltspunkte dafür, dass TDM auch unter klinischen Alltagsbedingungen eine nützliche Methode zur Optimierung einer Antidepressiva-Behandlung darstellt. Aufgrund der angesprochenen methodischen Einschränkungen sind die Ergebnisse jedoch mit Zurückhaltung zu interpretieren und bedürfen zweifellos der Bestätigung mit prospektiver Methodik an einem größeren Patientenkollektiv.

### Therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants in everyday practice. Results of a retrospective analysis for amitriptyline and doxepine in clinically treated patients.

Therapeutic drug monitoring (TDM) has until now become a routine procedure for many psychopharmacotherapeutical interventions. Its aim is to optimize drug treatment in the sense of a maximization of the therapeutic effect and a minimization of the toxicity risk. However, data about TDM in psychotropic medications are often obtained from study samples comprised of highly cooperative and selected individuals, which may not be representative for the “average psychiatric patient” and may thus provide only limited information for the everyday use of psychotropic drugs. Therefore studies in a naturalistic clinical setting are of high importance to clarify the full clinical relevance of TDM in psychopharmacotherapy. Therefore we investigated retrospectively therapeutic effects and adverse reactions of the antidepressants amitriptyline and doxepine in relation to serum concentrations measured in an unselected collective of depressed patients of the psychiatric university clinic of Würzburg in a standard therapeutic setting. We found an association between a good clinical response and a serum level within the therapeutic range for amitriptyline as well as for doxepine, whereas an association between at least moderate adverse reactions and a serum level above the therapeutic range was detected only for amitriptyline. These preliminary results suggest that TDM is beneficial also in everyday use of psychotropic drugs, but have to be confirmed in prospective studies of larger patient samples.

**Keywords:** Amitriptyline, doxepine, serum level, clinical response, adverse effects

### Literatur

1. Balant-Gorgia EA, Balant LP. Therapeutic drug monitoring. Relevance during the drug treatment of psychiatric disorders. *CNS Drugs* 1995;4:432–53.
2. Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, et al. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug mo-

- monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:1–23.
3. Eilers R. Therapeutic drug monitoring for the treatment of psychiatric disorders. Clinical use and cost effectiveness. *Clin Pharmacokinet* 1995;29:442–50.
  4. Greenblatt DJ. Basic pharmacokinetic principles and their application to psychotropic drugs. *J Clin Psychiatry* 1993;54(Suppl 9): 8–13.
  5. Gross AS. Best practice in therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52: 5S–10S.
  6. 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, 1976:217–22.
  7. Hiemke C. Therapeutisches Drug Monitoring von Antidepressiva und Neuroleptika. Methodische Voraussetzungen. *Psychopharmakotherapie* 1995;2:21–3.
  8. Hiemke C, Härtter S, Weigmann H. Therapeutisches Drug Monitoring (TDM). In: Gastpar M, Manger M (Hrsg.). *Laboruntersuchungen in der psychiatrischen Routine*. Stuttgart, New York: Thieme, 2000:106–33.
  9. Laux G, Riederer P. Plasmaspiegelbestimmung von Psychopharmaka: Therapeutisches Drug Monitoring. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1992.
  10. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, et al. 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* 1987;Suppl 334:1–100.
  11. Mitchell PB. Therapeutic drug monitoring of psychotropic medications. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:45S–54S.
  12. Müller M, Dragicevic A, Fric M, Gaertner I, et al. Therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants: How does it work under clinical conditions? *Pharmacopsychiatry* 2003;36: 98–104.
  13. Preskorn SH, Fast GA. Therapeutic drug monitoring for antidepressants: efficacy, safety, and cost effectiveness. *J Clin Psychiatry* 1991;52(Suppl):23–33.
  14. 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.
  15. Tonkin AL, Bochner F. Therapeutic drug monitoring and patient outcome. *Clin Pharmacokinet* 1994;27:169–74.
  16. Ulrich S, Schrödter I, Partsch G, Baumann P. Therapeutisches Drug Monitoring von psychotropen Pharmaka. *Psychopharmakotherapie* 2000;7:2–14.
  17. Vuille F, Amey M, Baumann P. Use of serum level monitoring of antidepressants in clinical practice. *Pharmacopsychiatry* 1991;24: 190–5.

## Therapeutisches Drug-Monitoring von Risperidon und 9-Hydroxyrisperidon und Therapieeffekt

Markus J. Schwarz, Ilja Spellmann, Anette Müller-Arends, Johanna Zach, Norbert Müller, Hans-Jürgen Möller und Michael Riedel, München

Der Zusammenhang zwischen der oralen Dosis von Risperidon, den Blutspiegeln des Wirkstoffs und seines Metaboliten sowie dem Therapieerfolg und dem Auftreten von Nebenwirkungen wurde in einer sechswöchigen Monotherapiestudie mit 82 schizophrenen Patienten untersucht. In wöchentlichen Abständen wurde die Psychopathologie anhand der CGI- und PANSS-Skalen erhoben und das Auftreten extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen anhand der SAS-Skala festgehalten sowie Blut zur nachträglichen Bestimmung der Arzneistoffblutspiegel abgenommen. Bei einer mittleren oralen Risperidon-Dosis von  $4,3 \pm 0,9$  mg/Tag lag die Summe der Blutkonzentrationen von Risperidon

und 9-Hydroxyrisperidon („aktiver Blutspiegel“) bei  $41,6 \pm 26,6$  ng/ml. Im Laufe der Behandlung zeigte sich eine signifikante Besserung der klinischen Symptomatik anhand der PANSS und ihrer Subskalen. Zwischen Dosis und aktivem Blutspiegel fand sich eine positive lineare Korrelation ( $r = 0,291$ ;  $p = 0,015$ ), ebenso wie zwischen den Blutspiegeln von Risperidon und 9-Hydroxyrisperidon ( $r = 0,262$ ;  $p = 0,016$ ). Patienten, die mit weniger als 30 % Änderung im PANSS schlechter auf die Behandlung mit Risperidon ansprachen („Nonresponder“), wiesen deutlich höhere aktive Blutspiegel auf ( $50 \pm 31$  ng/ml) als Patienten, die gut auf die Behandlung reagierten ( $38 \pm 17$  ng/ml;  $p = 0,045$ ), obwohl die verabreich-

te Dosis nicht unterschiedlich war ( $p = 0,601$ ). Ebenso hatten Patienten mit bereits seit mehr als drei Jahren bestehender Erkrankung höhere Blutspiegel als solche mit kürzerer Erkrankungsdauer ( $p = 0,039$ ); dies dürfte einen Alterseffekt darstellen. Im Gegensatz dazu könnten die höheren Blutspiegel bei Nonrespondern auf eine hier nicht berücksichtigte genetische Komponente oder eine veränderte Phase-II-Verstoffwechslung zurückzuführen sein.

*Dr. med. Markus J. Schwarz, Dr. med. Ilja Spellmann, Dr. med. Anette Müller-Arends, Johanna Zach, Prof. Dr. med. Norbert Müller, Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller, Dr. med. Michael Riedel, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität München, Nussbaumstraße 7, 80336 München, E-Mail: Markus.Schwarz@med.uni-muenchen.de*