

ma S-Citalopram, CSF S-Citalopram- and CSF S-CIT-PROP may be of clinical relevance.

Keywords: Citalopram, depression, plasma concentration, CSF concentration, 5-HIAA, HVA, clinical outcome

Literatur

- Nikisch G, Mathé AA, Czernik A, Eap CB, et al. Stereoselective metabolism of citalopram in plasma and cerebrospinal fluid of depressive patients: relationship with 5-HIAA in CSF and clinical response. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:283–90.
- Baumann P, Larsen F. The pharmacokinetics of citalopram. *Rev Contemp Pharmacother* 1995;6:287–95.
- Baumann P, Zullino DF, Eap CB. Enantiomers' potential in psychopharmacology - a critical analysis with special emphasis on the antidepressant escitalopram. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002;12:433–444.
- Kosel M, Gnerre C, Voirol P, Amey M, et al. In vitro biotransformation of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram, its enantiomers and demethylated metabolites by monoamine oxidase in rat and human brain preparations. *Molecular Psychiatry* 2002;7:181–8.
- Rochat B, Kosel M, Boss G, Testa B, et al. Stereoselective biotransformation of the selective serotonin reuptake inhibitor, citalopram, and its demethylated metabolites by monoamine oxidases in human liver. *Biochem Pharmacol* 1998;56:15–23.
- De Bellis MD, Geraciotti TD Jr, Altemus M, Kling MA. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites in fluoxetine-treated patients with major depression and in healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 1993;1:636–41.
- Backmann J, Alling C, Alsen M, Regnell G, et al. Changes of cerebrospinal fluid monoamine metabolites during long-term antidepressant treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;5:341–9.
- Sheline Y, Bardgett ME, Cesernansky JG. Correlated reductions in cerebrospinal fluid 5-HIAA and MHPG concentrations after treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychopharmacol* 1997;1:1–4.
- Bertilsson L, Tuck RJ, Siwers B. Biochemical effects of zimeldine in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1980;18:483–7.
- Bjerkenstedt L, Edman G, Flyckt L, et al. Clinical and biochemical effects of citalopram, a selective 5-HAT reuptake inhibitor – a dose response study in depressed patients. *Psychopharmacology* 1985;87:253–9.
- Lundmark J, Wälinder J, Alling C, et al. The effect of paroxetine on cerebrospinal fluid concentrations of neurotransmitter metabolites in depressed patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 1994;4:1–6.
- Anderson GM, Bennett AJ, Weld KP, et al. Serotonin in cisternal cerebrospinal fluid of rhesus monkeys: basal levels and effects of sertraline administration. *Psychopharmacology* 2002;161:95–9.
- Mårtensson B, Nyberg S, Toresson G, et al. Fluoxetine treatment of depression. Clinical effects, drug concentrations and monoamine metabolites and N-terminally extended substance P in cerebrospinal fluid. *Acta Psychiatr Scand* 1989;79:586–96.
- Kosel M, Eap CB, Amey M, Baumann P. Analysis of the enantiomers of citalopram and its demethylated metabolites using chiral liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1998;719:234–8.
- Rochat B, Amey M, van Gelderen H, et al. Determination of the enantiomers of citalopram, its demethylated and propionic acid metabolites in human plasma by chiral HPLC. *Chirality* 1995; 7: 389–95.
- Little JT, Ketter TA, Mathé AA, et al. Venlafaxine but not bupropion decreases cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid in unipolar depression. *Biol Psychiatry* 1999;45:285–9.
- Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:13–33.
- Fromm MF. Importance of P-glycoprotein at blood-tissue barriers. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25:423–9.
- Uhr M, Grauer MT. abcb1ab P-glycoprotein is involved in the uptake of citalopram and trimipramine into the brain of mice. *J Psychiatr Res* 2003;37:179–185.
- Rochat B, Baumann P, Audus KL. Transport mechanisms for the antidepressant citalopram in brain microvessel endothelium. *Brain Res* 1999;831:229–236.
- Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G et al. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:243–265.

Therapeutisches Drug-Monitoring von Antidepressiva und stationäre Verweildauer von psychiatrischen Patienten

Klaus Mann, Sotirios Bisdas und Christoph Hiemke, Mainz

Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) ermöglicht durch individuelle Dosisanpassung eine Optimierung der psychiatrischen Pharmakotherapie. Neben verschiedenen fallbezogenen Indikationen kann die routinemäßige Anwendung von TDM auch ökonomisch vorteilhaft sein. In der vorliegenden retrospektiven

Untersuchung wurde der Frage nachgegangen, inwieweit die Anwendung von TDM bei mit Amitriptylin oder Sertralin behandelten Patienten mit einer Verkürzung der stationären Verweildauer verbunden ist. Dazu wurden für jeden Patienten der erste und letzte während des stationären Aufenthalts gemessene Plasmaspie-

gel berücksichtigt. Obwohl die medikamentöse Einstellung konsistent mit den gemessenen Plasmaspiegeln erfolgte, konnte kein Einfluss des TDM auf die stationäre Verweildauer nachgewiesen werden. Die weitergehende Analyse zeigte, dass die derzeitige Anwendung von TDM im klinischen Alltag nicht optimal ist. Nur

die Minderzahl der Blutentnahmen zur Plasmaspiegelbestimmung erfolgte in einem optimalen Zeitintervall von 5 bis 7 Tagen nach der letzten Dosisänderung. Darüber hinaus fand sich eine erhebliche Diskrepanz zwischen den Laborempfehlungen und der durchgeführten Behandlung. Die Ergebnisse zeigen, dass die Anwendung von TDM im klinischen Alltag verbessert werden muss, um den potenziellen Nutzen von TDM voll auszuschöpfen.

Schlüsselwörter: Therapeutisches Drug-Monitoring, Sertralin, Amitriptylin, stationäre Verweildauer

Psychopharmakotherapie 2005;12: 134–8.

Die zunehmende Komplexität psychiatrischer Behandlungsprozesse sowie die einschneidenden 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. Für die Psychopharmakotherapie stellt sich dabei neben der Auswahl eines Arzneimittels vor allem die Frage nach der optimalen Dosierung für einen Patienten, mit dem Ziel schnellstmöglichen Therapieansprechens bei minimalen Nebenwirkungen. Hier bietet das therapeutische Drug-Monitoring (TDM) die Möglichkeit, die durch pharmakokinetische Faktoren bedingte interindividuelle Variabilität der klinischen Effekte zu reduzieren. Individuelle Dosisanpassung entsprechend den gemessenen Plasmaspiegeln vermindert das Risiko von Unter- und Überdosierungen [1].

Für Antidepressiva sind eine Reihe fallbezogener Indikationen für TDM allgemein akzeptiert, wie Identifizierung von Patienten mit Non-Compliance, ungenügendes Ansprechen oder ausgeprägte Nebenwirkungen bei klinisch üblicher Dosis sowie Verdacht auf Arzneimittelinteraktionen [1]. Neben diesen

spezifischen Indikationen kann der routinemäßige Einsatz von TDM auch ökonomisch vorteilhaft sein [3, 7]. Wenngleich prospektive kontrollierte Studien hierzu noch nicht vorliegen, so weisen retrospektive Analysen für trizyklische Antidepressiva darauf hin, dass durch TDM Kosten eingespart sowie die Verweildauer bei stationärer Behandlung und die Krankheitsdauer verkürzt werden können [8, 10]. Für die neueren Antidepressiva, bei denen therapeutische Fenster aufgrund weniger gut etablierter Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen und der geringeren Toxizität noch nicht ausreichend valide definiert sind, ist der Nutzen der Routineanwendung von TDM noch ungeklärt. Allerdings haben sich erste Hinweise auf einen ökonomischen Nutzen in einer Studie von Lundmark et al. [5] für selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer ergeben.

Vor diesem Hintergrund wurde in der vorliegenden Studie durch retrospektive Analyse der TDM-Daten von stationären Patienten der Zusammenhang zwischen Anwendung von TDM und stationärer Verweildauer unter naturalistischen Bedingungen untersucht. Für zwei Antidepressiva, das *Trizyklikum Amitriptylin* sowie den *selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Sertralin*, wurde die Hypothese geprüft, dass die Berücksichtigung der Plasmakonzentrationen zu einer Verkürzung der Verweildauer in der Klinik führt. Da die Möglichkeiten des TDM zur Optimierung der Pharmakotherapie jedoch nur zum Tragen kommen können, wenn die Methode in geeigneter Weise in den klinischen Behandlungsprozess integriert ist [4, 11], wurden zusätzlich verschiedene Parameter, die die Qualität der Anwendung von TDM widerspiegeln, analysiert.

Patienten und Methoden

Im ersten Teil der vorliegenden Untersuchung wurden retrospektiv die *TDM-Befunde* von insgesamt 163 stationären Patienten der Psychiatrischen Klinik der Universität Mainz analysiert, die entweder mit Amitriptylin oder Sertralin behandelt und bei denen mindestens zwei

Plasmaspiegelbestimmungen während des stationären Aufenthalts durchgeführt worden waren. Alle Plasmaspiegelbestimmungen wurden im Neurochemischen Labor der Psychiatrischen Klinik mit chromatographischen Methoden durchgeführt [4]. Die Dauer des stationären Aufenthalts wurde aus den Krankenakten entnommen.

Für jeden Patienten wurden der erste und letzte während des stationären Aufenthalts gemessene Plasmaspiegel berücksichtigt. Für beide Antidepressiva wurden die Patienten jeweils in drei Untergruppen eingeteilt: Patienten mit Plasmaspiegeln unterhalb, innerhalb und oberhalb des therapeutischen Bereichs (Amitriptylin + Nortriptylin 80–200 ng/ml, Sertralin 10–50 ng/ml, [1]). Mit Hilfe eines einfaktoriellen ANOVA-Modells wurde die Hypothese getestet, dass Patienten mit bei der ersten TDM-Untersuchung bereits optimalen, also im therapeutischen Bereich liegenden Plasmaspiegeln die *kürzeste Verweildauer* im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen mit außerhalb des therapeutischen Bereichs liegenden Werten aufweisen. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS.

Im zweiten Teil der Untersuchung wurde zur *Beurteilung der Qualität der Anwendung von TDM* eine retrospektive Analyse kritischer TDM-Parameter im Zusammenhang mit dem aus den Krankenakten extrahierten Behandlungsverlauf durchgeführt. Um eine möglichst homogene Stichprobe zugrunde zu legen, wurden alle Patienten berücksichtigt, die im Jahr 2003 stationär aufgenommen worden waren und bei Entlassung die Hauptdiagnose einer unipolaren depressiven Störung hatten (n=191).

Für alle während des stationären Aufenthalts durchgeführten TDM-Untersuchungen wurden folgende Parameter ausgewertet (**Abb. 1**):

Priv.-Doz. Dr. Klaus Mann, Dr. Sotirios Bisdas,
Prof. Dr. Christoph Hiemke, Psychiatrische Klinik,
Universität Mainz, Untere Zahlbacher Str. 8,
55101 Mainz,
E-Mail: mann@psychiatrie.klinik.uni-mainz.de

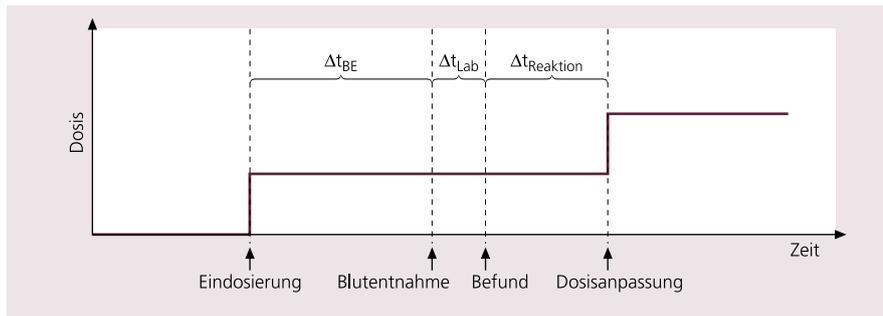


Abb. 1. Kritische Parameter bei der Anwendung von TDM für Psychopharmaka: Δt_{BE} Abstand zwischen Blutentnahme und letzter Dosisänderung, Δt_{Lab} benötigte Zeit für Analyse und Befundung der Blutprobe im Labor, $\Delta t_{Reaktion}$ Latenz zwischen Befunderhalt und Dosisanpassung.

- Zeitintervall zwischen Blutentnahme und letzter Dosisänderung
- benötigte Zeit zur Durchführung der Plasmaspiegelbestimmung und Befundung im Labor
- Umsetzung der Laborempfehlungen auf Station durch die behandelnden Ärzte

Ergebnisse

Von den im ersten Teil der Untersuchung erfassten Patienten wurden 118 (Alter 18–78 Jahre) im Zeitraum 1990–2000 mit Amitriptylin und 45 (Alter 20–86 Jahre) im Zeitraum 1998–2001 mit Sertralin behandelt. Zunächst wies der Vergleich von erstem und letztem TDM während des stationären Aufenthalts darauf hin, dass die medikamentöse Einstellung *konsistent mit den Plasmaspiegeln* erfolgte: Für beide Antidepressiva waren die Patienten mit initial unterhalb oder oberhalb des therapeutischen Bereichs liegenden Plasmaspiegeln zum Zeitpunkt der letzten Messung im Mittel auf höhere oder niedrigere Werte im Vergleich zu den ersten Plasmaspiegeln eingestellt, während sich bei den Patienten mit bereits initial optimalen Plasmaspiegeln kein Unterschied zwischen den beiden Messungen ergab [2].

Abbildung 2 zeigt den Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der ersten während des stationären Aufenthalts durchgeführten TDM-Untersuchung und der Dauer des stationären Aufenthalts. Für beide Antidepressiva ergab sich kein Unterschied in der Verweildauer für die drei Untergruppen der Patienten mit unterhalb, innerhalb und

oberhalb des therapeutischen Bereichs liegenden Plasmaspiegeln (Amitriptylin $F_{2,115} = 1,323$, $p = 0,270$; Sertralin $F_{2,42} = 0,859$, $p = 0,431$).

Von den im Jahr 2003 wegen einer unipolaren Depression stationär behandelten Patienten erhielten 37 Sertralin und 9 Amitriptylin. Bei 28 der mit Sertralin behandelten Patienten (76 %) und 7 der mit Amitriptylin behandelten Patienten (78 %) wurden TDM-Untersuchungen während des Klinikaufenthalts durchgeführt. Insgesamt wurden 59 Plasmaspiegel für Sertralin und 11 für Amitriptylin gemessen. Die von Seiten des Labors für Analyse und Befundung be-

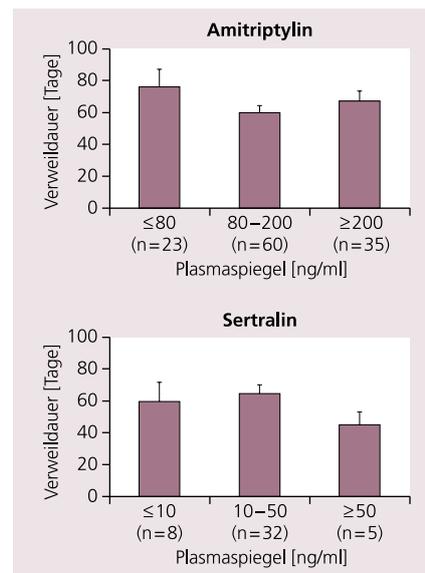


Abb. 2. Stationäre Verweildauer (Mittelwert + SEM) für Patienten mit initialen Plasmaspiegeln unterhalb, innerhalb und oberhalb des therapeutischen Bereichs für die beiden Antidepressiva Amitriptylin und Sertralin. Statistische Auswertung mit einer ANOVA ergab keine signifikanten Unterschiede.

nötigte Zeit betrug $1,91 \pm 1,55$ Tage für Sertralin und $2,45 \pm 1,81$ Tage für Amitriptylin.

Um abschätzen zu können, in welchem *Umfang* Plasmaspiegel zur Optimierung der Behandlung bestimmt wurden, wurden ausgehend von dem in der Krankenakte dokumentierten Medikationsprozess alle Zeitintervalle mit einer konstanten Dosierung über mindestens 5 Tage auf die Durchführung von TDM analysiert. Dabei ergab sich, dass bei Sertralin in 62 % und bei Amitriptylin in 50 % der Fälle Plasmaspiegel gemessen wurden. In den übrigen Medikationsintervallen erfolgte kein TDM, obwohl dies zur Beschleunigung einer optimalen Dosierung möglicherweise vorteilhaft gewesen wäre.

Die Beurteilung der TDM-Anwendung in *qualitativer Hinsicht* beschränkt sich wegen der für Amitriptylin nur geringen Fallzahl auf die mit Sertralin behandelten Patienten. 36 Sertralin-Plasmaspiegelbestimmungen erfolgten nach einer Dosisänderung, 18 waren Wiederholungsuntersuchungen nach vorausgegangenem TDM ohne zwischenzeitliche Dosisänderung (in den übrigen Fällen wurden die Plasmaspiegel am ersten Tag nach stationärer Aufnahme bei nicht sicher bekannter Vormedikation oder ohne Sertralin-Medikation bestimmt). Für die nach einer Dosisänderung gemessenen Plasmaspiegel erfolgte die Blutentnahme nur in 37 % der Fälle in einem optimalen Zeitintervall von 5–7 Tagen. 34 % der Blutentnahmen erfolgten zu früh, also vor Erreichen eines Steady State. In 29 % der Fälle erfolgte die Blutentnahme später, so dass eine gegebenenfalls notwendige Dosiskorrektur verzögert wäre.

Bei der Befundung der Sertralin-Plasmaspiegel wurden von Seiten des Labors folgende Empfehlungen abgegeben: Dosis in 17 Fällen erhöhen, in 1 Fall reduzieren, in 31 Fällen beibehalten, in 4 Fällen beibehalten oder erhöhen, in 1 Fall beibehalten oder reduzieren, in 5 Fällen keine Empfehlung. Zur Beurteilung der Konsequenzen der Laborempfehlungen für die Therapieentscheidung auf Station wurde willkürlich ein Intervall von 5 Tagen nach Erhalt

des Befundes definiert, in dem ein Einfluss des Ergebnisses auf die Behandlung angenommen werden kann. In den 18 Fällen, in denen eine eindeutige Dosisänderung (erhöhen oder reduzieren) empfohlen wurde, folgten die Kliniker nur in 6 Fällen (33 %) dieser Empfehlung. In 8 Fällen wurde der Empfehlung nicht gefolgt; in 4 weiteren Fällen konnte dies nicht beurteilt werden (Befunderhalt nach Entlassung, Dosisänderung bereits vor Befunderhalt). In den Fällen, in denen der Laborempfehlung gefolgt wurde, lag die Latenz zwischen Befunderhalt und Dosisanpassung im Bereich von 0 bis 3 Tagen.

Diskussion

Die Hypothese, dass bereits bei der ersten TDM-Untersuchung im therapeutischen Bereich liegende Plasmaspiegel als Ausdruck einer optimalen DosisEinstellung mit einer Verkürzung der Verweildauer verbunden sind, konnte in dieser Untersuchung nicht bestätigt werden. Dies war sowohl für das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin mit empirisch gut etabliertem therapeutischem Fenster als auch für den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Sertralin, der eine weniger vorhersagbare Beziehung zwischen Plasmaspiegel und klinischer Wirkung aufweist, der Fall.

Dieser Befund erlaubt aber *keine weitergehenden Schlussfolgerungen* über den Nutzen von TDM. Die Ergebnisse beruhen auf einem sehr einfachen Ansatz, so dass relativ geringfügige Einflüsse des TDM auf die Verweildauer möglicherweise nicht erkannt werden. So wurden der Zeitpunkt der ersten TDM-Untersuchung bezogen auf den Beginn des stationären Aufenthalts sowie der klinische Kontext der Plasmaspiegelbestimmungen, insbesondere Informationen über therapeutische Wirksamkeit und Nebenwirkungen, nicht berücksichtigt. Darüber hinaus wurden weitere Variablen, die aufgrund anderer Untersuchungen möglicherweise mit der Verweildauer assoziiert sind, wie Alter und Geschlecht der Patienten, Komorbiditäten, Art der Behandlung und Struk-

tur des Versorgungssystems, nicht kontrolliert [9].

Neben diesen methodischen Aspekten hat der zweite Teil der Untersuchung darüber hinaus gezeigt, dass die *Anwendung von TDM* für Sertralin in der klinischen Routine nicht optimal ist und damit der potenzielle Nutzen von TDM eingeschränkt ist. Nur die Minderzahl der Blutentnahmen erfolgte in einem optimalen Zeitabstand zur letzten Dosisänderung. Blutentnahmen vor Erreichen des Steady State stellen einerseits eine Verschwendung von Ressourcen dar, andererseits bergen sie das Risiko, klinische Entscheidungen nachteilig zu beeinflussen. Später durchgeführte TDM-Untersuchungen führen bei sich als notwendig erweisenden Dosiskorrekturen zu einer unnötigen Verzögerung des Behandlungsverlaufs.

Auffällig ist vor allem die erhebliche *Diskrepanz* zwischen *Laborempfehlungen* und *klinischen Entscheidungen*. Nur in einem Drittel der Fälle, in denen eine Dosisänderung empfohlen worden war, wurde dies auf Station auch entsprechend umgesetzt. Wengleich die Ursachen hierfür auf der Basis einer retrospektiven Untersuchung nicht genau zu klären sind, so dürfte ein entscheidender Faktor eine ungenügende Kommunikation zwischen Labor und Klinik sein, insbesondere die den Empfehlungen zugrunde liegenden nur sehr eingeschränkten Informationen über den klinischen Kontext.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass der Einsatz von TDM, zumindest für Sertralin, im klinischen Alltag nicht optimal ist, und somit die Voraussetzungen zur Beurteilung des Nutzens für die routinemäßige Anwendung nicht gegeben sind. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen früherer Untersuchungen [6, 12, 13]. Zurzeit führen wir eine umfassende Untersuchung zur Anwendung von TDM psychotroper Substanzen durch, mit dem Ziel, auf der Grundlage dieser Daten Strategien zur Verbesserung der Implementierung von TDM im klinischen Alltag zu entwickeln. Dadurch werden die Voraussetzungen geschaffen, im Rahmen prospektiver kontrollierter Studien den medizinischen

und ökonomischen Nutzen der routinemäßigen Anwendung von TDM für die psychiatrische Pharmakotherapie zu prüfen.

Therapeutic drug monitoring for antidepressants and length of hospital stay in psychiatric inpatients

Therapeutic drug monitoring (TDM) provides the possibility of optimising psychiatric pharmacotherapy by individual dose adjustment. Besides specific indications, the routine use of TDM can also be useful regarding economic aspects. In a retrospective study we investigated if the application of TDM in patients treated with amitriptyline or sertraline is associated with a reduction of the length of hospital stay. For this, the first and last plasma level measured during the stay in the hospital were considered. Although the dosing of the drugs was consistent with the plasma levels, no influence of TDM on the length of stay in the hospital could be proven. Further analysis showed that the current use of TDM in clinical routine is not optimal. Only the minority of blood samples were taken within an optimum time interval of 5–7 days following the last change of drug dose. Moreover, a considerable discrepancy was obvious between laboratory recommendations and actual treatment. The results clearly demonstrate that the use of TDM in clinical routine must be improved.

Keywords: Therapeutic drug monitoring, sertraline, amitriptyline, length of hospital stay

Literatur

1. Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G et al. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: Therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2004;37: 243–65.
2. Bisdas S. Therapeutisches Drug Monitoring von Amitriptylin und Sertralin. Inaugural-Dissertation an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, 2002.
3. Burke MJ, Preskorn SH. Therapeutic drug monitoring of antidepressants. Cost implications and relevance to clinical practice. *Clin Pharmacokin* 1999;37:147–65.
4. Hiemke C. Therapeutisches Drug Monitoring von Antidepressiva und Antipsychotika. *J Lab Med* 2004;28:326–33.
5. Lundmark J, Bengtsson F, Nordin C, Reis M et al. Therapeutic drug monitoring of selective serotonin reuptake inhibitors influences clinical dosing strategies and reduces drug costs in depressed elderly patients. *Acta Psychiatrica Scand* 2000;101:354–9.
6. Müller MJ, 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.
7. Preskorn SH, Burke MJ, Fast GA. Therapeutic drug monitoring. Principles and practice. *Psychiatric Clin North Am* 1993;16:611–45.
8. Preskorn SH, Fast GA. Therapeutic drug monitoring for antidepressants: Efficacy, safety, and cost effectiveness. *J Clin Psychiatry* 1991;52(Suppl):23–33.

9. Richter D. Die Dauer der stationären psychiatrischen Behandlung. Fortschr Neurol Psychiat 2001;69:19–31.
10. Simmons SA, Perry PJ, Rickert ED, et al. Cost-benefit analysis of prospective pharmacokinetic dosing of nortriptyline in depressed inpatients. J Affective Disord 1985;8:47–53.
11. Tonkin AL, Bochner F. Therapeutic drug monitoring and patient outcome. Clin Pharmacokin 1994;27:169–174.
12. Vuille F, Amey M, Baumann P. Use of plasma level monitoring of antidepressants in clinical practice. Pharmacopsychiatry 1991;24:190–5.
13. Zernig G, Lechner T, Kramer-Reinstadler K, Hinterhuber H et al. What the clinician still has to be reminded of. Ther Drug Monit 2004;26:582.

Bedeutung der klinisch-pharmakologischen Befundung von Wirkstoffkonzentrationsmessungen zur Therapieleitung

Ekkehard Haen, Regensburg

Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen sind seit vielen Jahren fester Bestandteil der Patientenversorgung in der Inneren Medizin, Neurologie und Psychiatrie. Bislang wurden die Ergebnisse derartiger Bestimmungen in Relation zu einem „therapeutischen Bereich“ (Norm- oder Referenzbereich) ausgegeben, der aber zumindest in der Psychiatrie nur äußerst schlecht etabliert ist. Die klinisch-pharmakologische Befundung ist eine kommentierte Befundausgabe, bei der ein Messwert sowohl in Relation zu einem solchen „therapeutischen Bereich“ als auch zur verabreichten Dosis interpretiert wird und Abweichungen als Folge von Compliance-Problemen oder Interaktionen mit Nahrungs-, Genuss- und Arzneimitteln oder durch den individuellen Metabolisierungsstatus des Patienten erklärt werden. Der vorliegende Bericht stellt als Beispiel die Befundung von 225 Olanzapin-Konzentrationen zusammen, die zwischen dem 7. Januar und dem 14. Mai 2002 in unserem Labor bestimmt wurden. Es wurden dosisbezogene Olanzapin-Konzentrationen berechnet, die nach einer gegebenen Dosis zu erwarten

waren. Etwa 46 % der gemessenen Werte fanden sich außerhalb dieses Bereichs, wobei die Hälfte dieser Werte (23 % der gemessenen) trotzdem innerhalb des „therapeutischen Bereichs“ des Labors lag. Ein Drittel der Werte wurde als für die Dosis zu niedrig eingestuft und durch mangelnde Compliance, das Rauchen der Patienten oder einen möglichen extensiven Stoffwechselstatus erklärt. Der Rest war für die Dosis zu hoch und wurde durch Verdacht auf beispielsweise Cytochrom-P450-2D6-Hemmung durch Metoprolol oder Timolol oder in Ermangelung einer anderen Erklärung als Hinweis auf einen langsamen Stoffwechselstatus erklärt. Die klinisch-pharmakologische Befundung wurde von den Klinikern sehr kontrovers aufgenommen: vor allem die Jüngeren sind sehr dankbar für die Hinweise, während sich die erfahreneren Kollegen schon auch einmal bevormundet fühlen oder überzeugt sind, dass sie ihren Patienten besser kennen als der klinische Pharmakologe.

Schlüsselwörter: therapeutisches Drug-Monitoring (TDM), klinisch-

pharmakologische Befundung, Olanzapin, Arzneimittelinteraktionen, therapeutische Bereiche

Psychopharmakotherapie 2005;12: 138–42.

Die Bestimmung von Wirkstoffkonzentrationen im Blut von Patienten (therapeutic drug monitoring, TDM) ist seit vielen Jahren in der Inneren Medizin, Neurologie und Psychiatrie eine Standardmethode zur Überwachung der Arzneimitteltherapie bei gefährdeten Patienten. Derartige, in klinisch-chemischen Labors durchgeführte Routinebestimmungen waren und sind für einige wenige Wirkstoffe mit geringer therapeutischer Breite unumstritten (Tab. 1) [1]. Bei den meisten in der Inneren Medizin durchgeführten Konzentrationsbestimmungen ging es in der Vergangenheit in erster Linie um die Vermeidung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW), zum Beispiel bei Digitalis-Präparaten, Theophyllin und Aminoglykosid-Antibiotika [z. B. 2, 3]. In der Neu-

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen, Klinische Pharmakologie, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität im Bezirksklinikum Regensburg, Universitätstraße 84, 93053 Regensburg, E-Mail: ekkehard.haen@klinik.uni-regensburg.de