

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. Jürgen Deckert

Therapeutisches Drug Monitoring bei Hämodialysepatienten?

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Philip Alexander Müller

aus Hanau

Würzburg, Februar 2007

Referent: Professor Dr. techn. Peter Riederer

Korreferent: Professor Dr. med. Christoph Wanner

Dekan: Professor Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:

28. August 2007

Der Promovend ist Arzt

Inhaltsverzeichnis

EINLEITUNG	1
• Chronische Niereninsuffizienz und Hämodialyse	1
• Psychiatrische Erkrankungen	2
• Psychopharmakatherapie	3
• Therapeutisches Drug Monitoring	5
FRAGESTELLUNG	9
PATIENTEN UND METHODEN	10
• Patienten	10
• Grundprinzip der Hämodialysebehandlung	11
• Grundprinzip der Hämofiltration	14
• Grundprinzip der Hämodiafiltration	14
• Dialysatoren	15
• Blutentnahme	16
• Probenasservierung	17
• Grundprinzip der Medikamentenspiegelbestimmung mittels HPLC	17
• Technisches Vorgehen	22

ERGEBNISSE	28
• Anzahl und Altersverteilung der Patienten	28
• Internistische Erkrankungen	29
• Psychiatrische Erkrankungen	30
• Medikamentöse Behandlung	31
• Dialyseverfahren	38
• Blutspiegelbestimmungen der Psychopharmaka	39
• Blutspiegel vor und nach Dialyse	41
Diskussion	57
• Psychiatrische Diagnosen	57
• Psychopharmaka und therapeutisches Drug-Monitoring	58
• Beurteilung der Blutspiegel vor der Dialyse	59
• Compliance	62
• Allgemeine Pharmakodynamik der Psychopharmaka	65
• Einfluß des Dialyseprozesses auf die Blutspiegel	68
• Hinweise zur Probenentnahme	69
ZUSAMMENFASSUNG	70
LITERATUR	71

Einleitung

Sowohl die Zahl der Patienten, die aufgrund einer chronischen Niereninsuffizienz auf eine Hämodialysetherapie angewiesen sind, als auch psychiatrische Erkrankungen haben in den letzten Jahren weltweit an Bedeutung gewonnen. Die Behandlung sowohl der chronischen Niereninsuffizienz als auch der chronischen psychiatrischen Erkrankungen ist vielschichtig und wird durch eine mögliche Interaktion der beiden Behandlungsverfahren noch zusätzlich erschwert.

Chronische Niereninsuffizienz und Hämodialyse

Bei der Hämodialyse handelt es sich um ein komplexes Verfahren, mit dessen Hilfe toxische Stoffwechselprodukte aus dem Organismus eliminiert werden. Die Prognose der Patienten ist meist ungünstig. Wie die aktuelle Auflage des Berichtes über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland zeigte, sind derzeit deutschlandweit etwa 63.000 Patienten aufgrund eines chronischen Nierenversagens auf eine dauerhafte Hämodialysebehandlung angewiesen¹. Wie aus dem Kreisdiagramm (Abb. 1) zu ersehen, stellt die häufigste Ursache für das Nierenversagen mit etwa 30 % der Diabetes mellitus Typ I und Typ II dar.

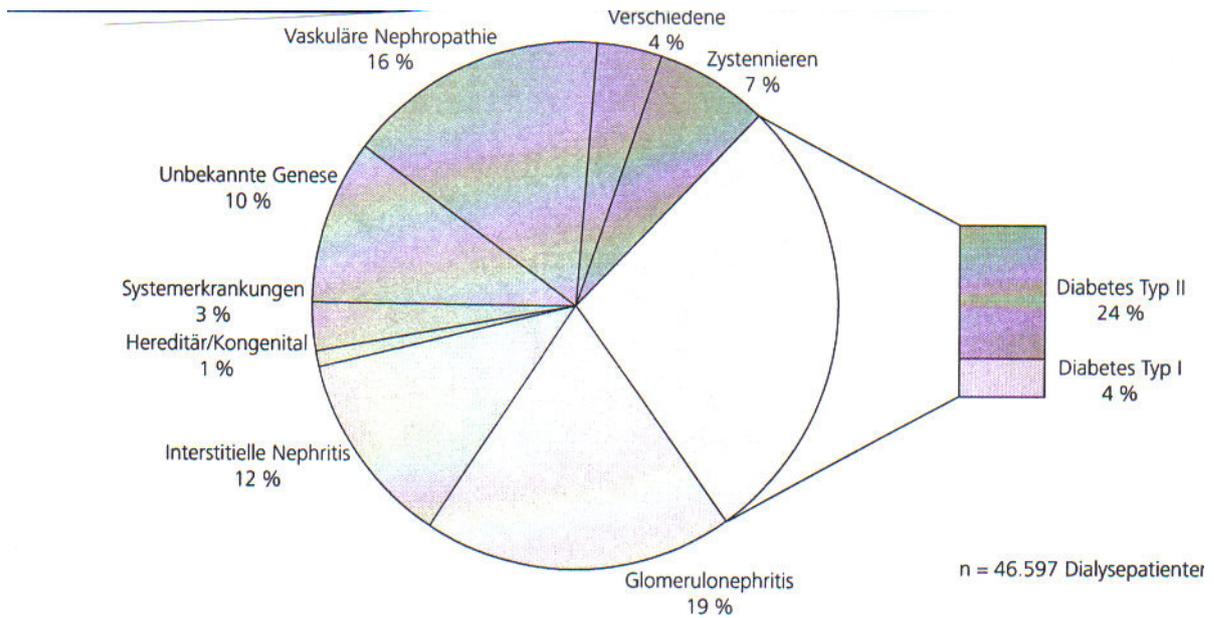


Abb.1: Aetiologie der Niereninsuffizienz

Durch die starke Zunahme der Erkrankungen an Diabetes mellitus^{2,3} ist davon auszugehen, daß in Zukunft auch die Anzahl der chronischen Hämodialysepatienten zunehmen wird¹.

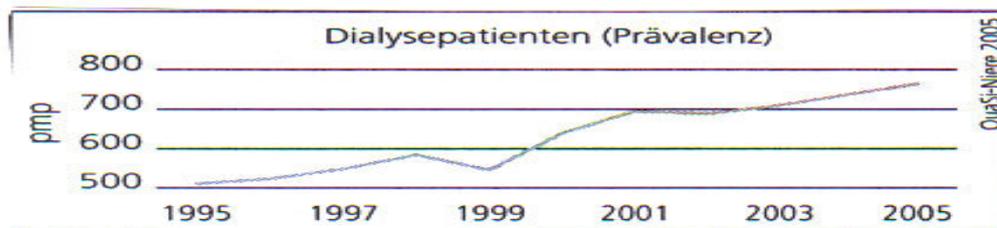


Abb. 2: Prävalenz der Dialysebehandlung

Psychiatrische Erkrankungen

Auch psychiatrische Erkrankungen finden sich zunehmend häufiger in der Bevölkerung, was möglicherweise auch durch die Zunahme des Lebensalters zu erklären ist. Somit ist von einer hohen Wahrscheinlichkeit einer Komorbidität psychiatrischer und nephrologischer Erkrankungen auszugehen. Die global burden of disease Studie schätzte 2004, dass alleine die unipolare Depression etwa 4,4 % unter den Gesamterkrankungen ausmacht⁴. Auch bei Hämodialyse-

patienten zählt die Depression zu den am häufigsten berichteten Problemen⁵. Gründe für das gehäufte Auftreten der Depression bei Hämodialysepatienten stellen die Abhängigkeit von Maschine und Personal dar. Die zahlreichen Einschränkungen im privaten und beruflichen Umfeld lassen insbesondere die reaktiven depressiven Verstimmungen in den Mittelpunkt des Interesses rücken⁶. Dokumentiert wird dies durch zahlreiche Studien, die sich mit den Komorbiditäten von Hämodialysepatienten befassen und herausstellen konnten, daß die Depression eine der am häufigsten zusätzlich vorhandenen Erkrankungen darstellt⁷. Dies hat für die Hämodialysepatienten erhebliche Bedeutung, da das Bestehen einer Depression bei diesem Patientenkreis klar mit Morbidität und Mortalität korreliert ist⁸. Eine besondere Bedeutung erlangen die Erkrankungen des psychiatrischen Formenkreises, wenn durch sie eine Minderung der Compliance bedingt wird, da diese einen wesentlichen Faktor für den Therapieerfolg, aber auch für die Aufnahme in die Transplantationsliste, darstellt⁹.

Psychopharmakotherapie

Die Verordnung der Psychopharmaka, insbesondere der Antidepressiva, hat in den letzten Jahren stetig zugenommen¹⁰.

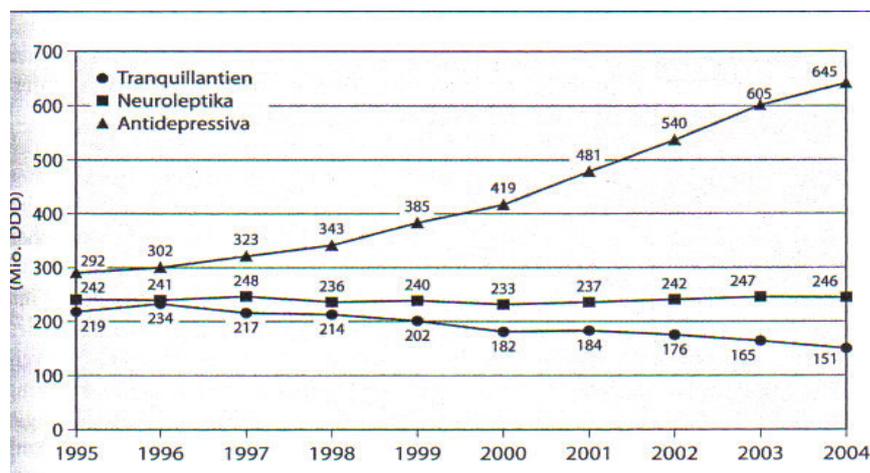


Abb.3: Verordnungshäufigkeit von Psychopharmaka

Als Psychopharmaka werden im engeren Sinne die Substanzen zusammengefasst, deren Hauptwirkung die Beseitigung psychopathologischer Symptome

darstellt. Ihre Einteilung erfolgt nach dem angestrebten therapeutischen Effekt in die antipsychotisch wirksamen Psychopharmaka (Neuroleptika und Antidepressiva) und die nicht-antipsychotisch wirksamen (Tranquilantien und Stimulantien)¹¹. Eine gebräuchliche Einteilung der Psychopharmaka gibt die folgende Tabelle wieder:

Tabelle 1: Einteilung der Psychopharmaka¹²

Antidepressiva	Trizyklisch	Amitriptylin Nortriptylin Doxepin
	Nicht-trizyklisch	Citalopram Fluoxetin Mirtazapin Setralin Venlafaxin
	MAO Hemmer	Moclobemid Tranlycypromin
	Phasenprophylaktika	Lithium Carbamazepin
	Aminpräkusoren	L-Tryptophan
Neuroleptika	Phenothiazine und Thioxanthene	Perazin Thioridazin
	Butyrophenone und Diphenylbutylbiperdene	Melperon Haloperidol
	Andere	Clozapin Olanzapin

		Risperidon
Tranquilizer	Benzodiazepine	Bromazepam
		Opipramol
Hypnotika	Benzodiazepine	Flurazepam
	Andere Hypnotika	Zopiclon

Therapeutisches Drug Monitoring

Als Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) wird ein Verfahren bezeichnet, bei dem durch Blutspiegelmessung von Psychopharmaka eine Therapieoptimierung angestrebt wird. Etwa 30-50 % der Patienten reagieren nicht ausreichend auf die primäre medikamentöse Behandlung der Depression oder Psychose^{13,14}. Schon 1971 konnten Asberg et al. am Beispiel von Nortriptylin belegen, dass ein klar erkennbarer Zusammenhang zwischen der Spiegelhöhe dieses Psychopharmakons und dessen Wirkung bzw. Nebenwirkungen besteht¹⁵. TDM ist die einzig sichere Methode, um eine pharmakokinetische Variabilität als Ursache für Therapieversagen und konzentrationsabhängige Nebenwirkungen auszuschließen¹³. Auch heute noch sind pharmakodynamische Testungen zu wenig aussagekräftig, um eine Voraussage treffen zu können, inwieweit ein Patient Wirkung bzw. Nebenwirkungen erfahren wird. Deshalb sind Blutspiegelmessungen das effektivste und am einfachsten einzusetzende Instrument zur Therapieoptimierung. Mit Erarbeitung der Consensus Guidelines hat die AGNP-TDM- Arbeitsgruppe erstmals unter Mitarbeit von Prof. P. Riederer versucht, den Einsatz von TDM im klinischen Alltag zu erleichtern¹⁶. Die hier entworfenen Richtlinien ordnen den unterschiedlichen Präparaten einen Empfehlungsgrad zu, der angibt, inwiefern TDM bei den entsprechenden Präparaten sinnvoll ist. Die Empfehlungsgrade beruhen auf dem Evidenzgrad sowie den klinischen Konsequenzen.

Empfehlungsgrad	1	2	3	4	5
	Sehr empfohlen	Empfohlen	Sinnvoll	Wahrscheinlich sinnvoll	Nicht empfohlen
Evidenzgrad	Etabliertes therapeutisches Fenster	Bei therapeutisch effektiven Dosierungen bestehen therapeutische Richtwerte	Als Richtwerte dienen aus pharmakokinetischen Studien im steady state abgeleitete Plasmakonzentrationen	Therapeutische Richtwerte sind Plasmakonzentrationen aus pharmako-kinetischen Studien im steady state in therap.-effektiven Dosen	Wegen besonderer pharmakologischer Eigenschaften des Arzneistoffes ist eine Spiegelbestimmung nicht sinnvoll
Klinische Konsequenz	Therapeutisch wirksame Plasmakonzentrationen und ein positiver TDM Effekt wurde in klinischen Studien nachgewiesen. Es bestehen Berichte über Intoxikationen bei zu hohen Plasmakonzentrationen.	Mindestens eine gute geplante prospektive Studie mit klar definierten Besserungskriterien und Berichte über Intoxikationen bei hohen Plasmakonzentrationen	Berichte von Einzelfällen, nicht systematische klinische Erfahrung, klinische Daten aus retrospektiven Analysen von TDM Daten	Keine validen klinischen Daten oder Inkonsistenz der bestehenden Daten	Pharmakologisches Basiswissen
Beispiel	Amitriptylin, Nortriptylin	Venlafaxin, Perazin	Mirtazapin, Doxepin	Fluvoxamin, Melperon	Zolpidem, Clomethiazol

Als Indikationen für den Einsatz von TDM wurden definiert:

1. Verdacht auf Noncompliance
2. Fehlendes oder ungenügendes klinisches Ansprechen, auch wenn die verordnete Dosis als ausreichend angesehen werden muß
3. Medikamente, bei denen TDM aus Sicherheitsgründen vorgeschrieben ist (z.B. Lithium)
4. Verdacht einer Medikamenteninteraktion
5. Therapiekombination mit einem Präparat, dessen Interaktionspotential bereits bekannt ist
6. Patienten älter 65 Jahre
7. Kinder und Jugendliche
8. Bestehen einer genetischen Variabilität, die den Metabolismus beeinflusst
9. Patienten mit pharmakokinetisch relevanten Komorbiditäten (Nieren / Leberinsuffizienz, Herz / Kreislauferkrankungen)
10. unerwünschte Nebenwirkungen trotz klinisch üblicher Dosierung
11. TDM im Rahmen von Pharmakovigilanz-Programmen
12. Fragestellungen der forensischen Psychiatrie
13. Probleme, die nach der Umstellung eines Präparates auf ein Generikum auftreten

TDM basiert auf „Tal-Plasmakonzentrationen im Steady State“, weshalb mindestens 5 Halbwertszeiten zwischen einer Dosisanpassung und der Messung liegen sollten. Im klinischen Alltag geht man von einer Woche stabiler Einnahme als notwendigen Zeitraum aus. Optimalerweise sollte die Probenentnahme kurz vor der erneuten Einnahme des Psychopharmakons erfolgen, also in den meisten Fällen etwa 12 Stunden nach letztmaliger Einnahme. Der Transport in das bestimmende Labor sollte innerhalb von 48 Stunden erfolgen und kann ungekühlt durchgeführt werden, wobei zu beachten ist, daß Medikamente, die einer Zersetzung durch UV-Licht unterliegen, unter strengem UV-Schutz transportiert werden müssen. Bevorzugt werden Serum oder Plasma untersucht. Zur sinnvollen Interpretation der Ergebnisse sind die Erfassung von Diagnosen und verordneter Dosis erforderlich. Auch die Kenntnis der Komedikation ist hilfreich, um

die Interpretation der gewonnenen Ergebnisse bezüglich vermuteter Interaktionen zu erleichtern¹⁶.

Fragestellung

Die hier vorgelegte Untersuchung soll versuchen zu klären, ob Patienten, die sich aufgrund einer chronischen Niereninsuffizienz dauerhaft einem Nierenersatzverfahren unterziehen müssen und regelmäßig ein Psychopharmakon einnehmen, ein Patientenkollektiv darstellen, das im besonderen Maße von regelmäßigen Blutspiegelbestimmungen profitieren kann oder auf diese sogar angewiesen ist.

Hierzu soll zunächst anhand der Interpretation der Spiegelmessung vor der Dialyse untersucht werden, wie groß der Anteil der Patienten ist, die einen Spiegel aufweisen, der als im empfohlenen Bereich liegend angesehen werden kann und wie groß der Anteil derjenigen Patienten ist, die einen Spiegel aufweisen, der oberhalb oder unterhalb dieses empfohlenen Bereiches liegt.

Im weiteren soll der Versuch unternommen werden, die Frage zu klären, ob der Dialyseprozeß selbst einen relevanten Einfluß auf die Psychopharmakaelimination nimmt.

Aus den Resultaten soll versucht werden, Empfehlungen abzuleiten, in welchen klinischen Zusammenhängen Dialysepatienten von Blutspiegelmessungen profitieren können.

Patienten und Methoden

Patienten

Das untersuchte Patientenkollektiv besteht ausschließlich aus Patienten, die dauerhaft auf ein Hämodialyseverfahren angewiesen sind.

In den teilnehmenden Einrichtungen wurden zunächst mit Hilfe der elektronischen Patientendatenverwaltung des jeweiligen Hauses diejenigen Patienten ermittelt, die seit mindestens sieben Tagen ein Psychopharmakon der Gruppe Antidepressiva, Neuroleptika oder Phasenprophylaktika einnahmen.

Alle Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, waren älter als 18 Jahre.

Bei allen Patienten, die sich nach der Aufklärung zur Teilnahme bereit erklärt hatten, wurden folgende Parameter erfaßt:

- Internistische Diagnosen
- Psychiatrische Diagnosen
- Dauer- und Bedarfsmedikation sowie Einnahme-Regime
- Gewicht vor der Dialyse
- Gewicht nach der Dialyse
- Angewandtes Dialyseverfahren (Hämodialyse / Hämofiltration / Hämodiafiltration)
- Verwendeter Dialysator und Eigenschaften (Material, UF-Koeffizient, Clearance etc.)
- Geschwindigkeit des Dialysatflusses
- Geschwindigkeit des Blutflusses
- Beginn der Dialyse und Dialysedauer

Insgesamt nahmen 65 Patienten der folgenden Dialyseeinrichtungen teil:

- KfH Würzburg
- KfH Ochsenfurt
- KfH Kitzingen
- KfH Lohr
- KfH Schweinfurt
- KfH Aschaffenburg

- Bau IV Universitätsklinik Würzburg
- Dialysezentrum Dres. Schramm / Zimmermann / Netzer, Würzburg
- Dialysezentrum Dres. Kulzer / Warsitz, Marktheidenfeld
- Dialysezentrum Dres. Cicco / Denninger, Wertheim

Grundprinzip der Hämodialysebehandlung

Bei der Hämodialyse wird mit Hilfe der Blutpumpe arterielles Blut zum Dialysator gepumpt. Auf dem Weg zum Dialysator (siehe Abb. 4) findet eine Messung des negativen arteriellen Blutdrucks statt¹⁷. Nach dem Passieren der Blutpumpe gelangt das Blut in den Dialysator. Hier laufen Blut und Dialysat getrennt durch eine semipermeable Membran im Gegenstromprinzip aneinander vorbei. Die Verwendung des Gegenstromprinzips stellt den Erhalt des Konzentrationsgradienten sicher. Nachdem das Blut den Dialysator passiert hat, wird es zurück zum Patienten befördert. Bevor das Blut den Patienten wieder erreicht, wird der venöse Druck gemessen und Lufteinschlüsse über den Luftdetektor ausgeschlossen, um Lungenembolien vorzubeugen¹⁸.

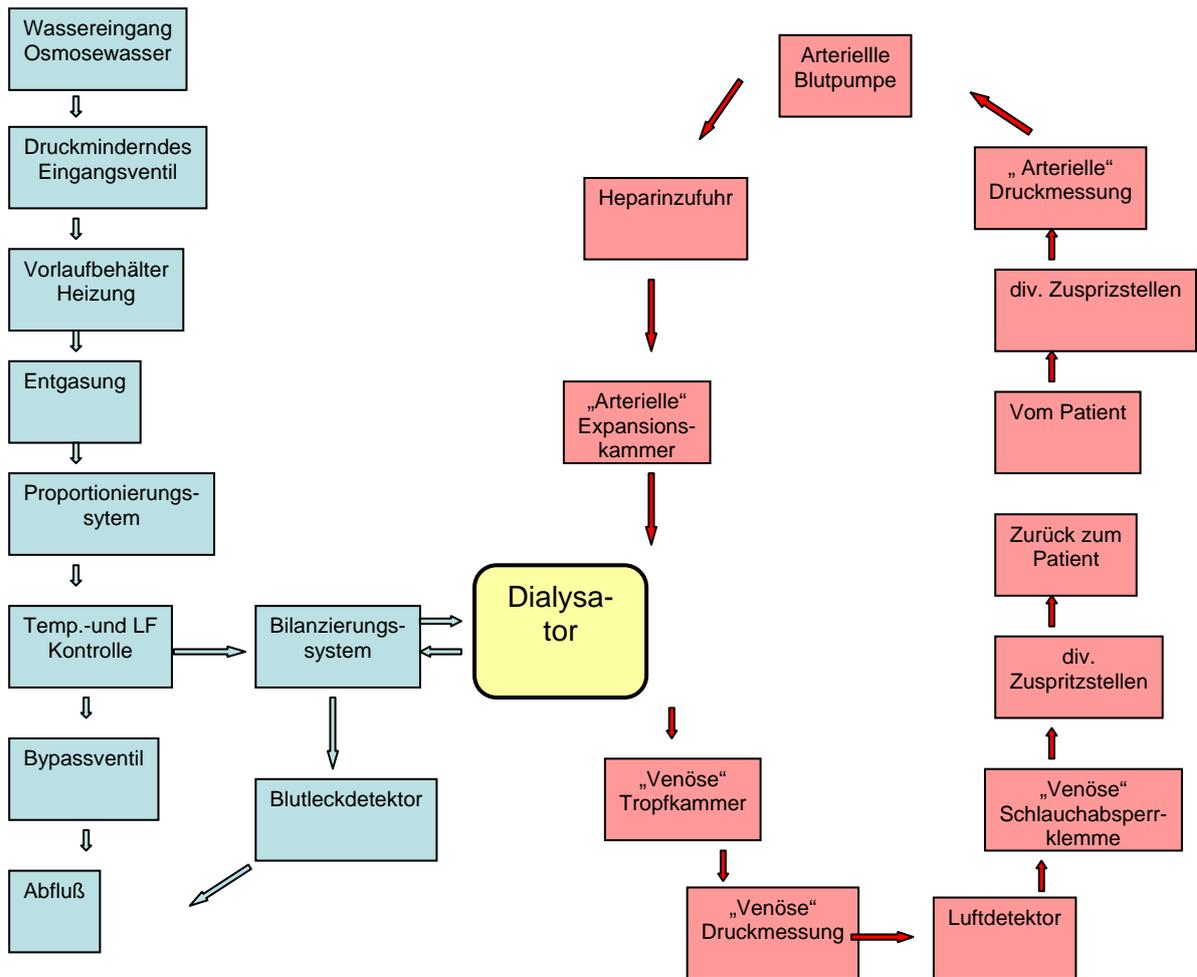


Abb.4: Vereinfachte Darstellung der Funktionsweise von Hämodialysegeräten

Auf diese Weise werden toxische Substanzen dem Blut entzogen. Auch findet ein Ausgleich des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes statt. Des weiteren kann während der Behandlung überschüssiges Körperwasser entzogen werden¹⁷. Der Stofftransport durch die Membran wird verursacht durch eine Konzentrationsdifferenz zwischen den beiden Flüssigkeiten (Diffusion), durch den hydrostatischen Druck der zu filtrierenden Flüssigkeit (Ultrafiltration) und durch den osmotischen Druck der gelösten Stoffe (Osmose), wobei diese drei Kräfte alleine oder gemeinsam wirken können.

Bei der Diffusion handelt es sich um die Bewegung von Molekülen, Atomen oder Ionen vom Ort höherer zum Ort niedrigerer Konzentration.

Aufgrund der Brownschen Molekularbewegung, angetrieben durch den Wärmehalt der Moleküle, findet ein Ausgleich statt vom Ort höherer Konzentration

ration zum Ort niedrigerer Stoffkonzentration. Beendet wird dieser Stoffausgleich durch den Konzentrationsausgleich. Durch den Einsatz einer semipermeablen Membran erreicht man eine selektive Diffusion, so daß nur bestimmte Stoffe ausgetauscht werden. Bei der Osmose handelt es sich um den Transport des Lösungsmittels vom Ort niedrigerer Konzentration durch eine semipermeable Membran in Richtung auf die höher konzentrierte Lösung. Limitierend auf diesen Prozeß können einerseits der Konzentrationsausgleich der osmotisch wirksamen Teilchen als auch der Binnendruck wirken. An nicht streng semipermeablen Membranen kann der Lösungsmittelstrom bewirken, daß gelöste Partikel mitgerissen werden. Diesen Prozeß bezeichnet man als Solvent drag. Von Filtration spricht man, wenn auf beiden Seiten der Membran ein unterschiedlich großer hydrostatischer Druck wirkt und dadurch die Flüssigkeiten durch den Druckgradienten zum Konzentrationsausgleich gepreßt werden. Mit Hilfe dieses Verfahrens kann man auch Stoffe entziehen, bei denen aufgrund mangelnder Konzentrationsdifferenz oder Molekülbeschaffenheit keine Diffusion zu erwarten gewesen wäre. Der Begriff Ultrafiltration bedeutet, daß Proteine und höhermolekulare Substanzen bei der Filtration durch einen Filter zurückgehalten werden, wohingegen niedermolekulare Substanzen mitfiltriert werden. Dementsprechend bestimmen also mehrere Faktoren die Wirkung der Dialyse:

- Konzentrationsgradient der zu dialysierenden Substanzen zwischen Patientenblut und Dialysat (der Konzentrationsgradient wird ebenfalls beeinflusst, zum einen durch die Nachbildungsrate im Körper, die Proteinbindung und durch die Blutflußgeschwindigkeit).
- Hydrostatische Druckgradienten
- Osmotische Druckgradienten
- Strömungsführung der Dialyseflüssigkeit (Parallel / Gegenstrom)
- Diffusionsstrecke
- Diffusibilität der zu entfernenden Substanzen
- Membraneigenschaften (Permeabilität, Dicke, Oberfläche) ¹⁹

Grundprinzip der Hämofiltration

Das Hämofiltrationsverfahren beruht allein auf einer Filtration durch Druck. Zunächst wird ein Gradient erzeugt, indem der Druck entweder auf der Blutseite erhöht oder auf der Filtratseite erniedrigt wird.

Das Patientenblut wird durch einen Filter gepreßt und so ein Urämietoxine enthaltene Plasmawasser gewonnen. Dieses wird durch eine sterile, pyrogenfreie Elektrolytlösung ersetzt. Die Begriffe Prä-/Postdilution besagen, ob die Lösung vor oder nach dem Filter zugeführt wird²⁰.

Indiziert ist dieses Verfahren bei Patienten, die unter Hypertonie leiden oder bei Patienten mit Hypotonie, denen regelmäßig größere Flüssigkeitsmengen entzogen werden müssen.

Die beiden gravierenden Nachteile bei der praktischen Anwendung der Hämofiltration im Vergleich zur Hämodialyse sind zum einen die deutlich höheren Kosten als auch die sogenannte Membranpolarisation. Dieses Phänomen kommt dadurch zustande, daß sich Bestandteile des Blutes, die einen Durchmesser haben, der die Membranporengröße übersteigt, im Laufe der Behandlung an die Membran anlagern und dadurch den Filtratfluß vermindern¹⁷.

Grundprinzip der Hämodiafiltration

Im Vergleich der beiden oben vorgestellten Verfahren zeigte sich, daß die kleinmolekularen Substanzen (Kreatinin und Harnstoff zum Beispiel) besser durch die konventionelle Dialyse als durch Hämofiltration eliminiert werden können. Günstigere Eigenschaften im Vergleich zur Hämodialyse zeigte die Hämofiltration bei der Elimination größerer Moleküle.

Des weiteren ist die Hämofiltration ein Verfahren, das eine höhere Kreislaufstabilität gewährleistet als die Hämodialyse. Aus diesem Grunde wurden die beiden vorher erläuterten Verfahren in dem Verfahren der Hämodiafiltration zusammengefaßt. Die Indikationen sind vergleichbar mit denen der Hämofiltration, allerdings sind bei diesem Verfahren die Kosten bedeutend höher als bei der herkömmlichen Dialyse.

Dialysatoren

Die Dialysatoren stellen das Kernstück jeder Dialysetherapie dar.

In ihnen findet der Stoffaustausch zwischen Blut und Dialysekompartiment statt.

Getrennt werden die beiden Kompartimente durch eine semipermeable Membran. Ein wesentliches Leistungsmerkmal des Dialysators ist der Ultrafiltrationskoeffizient, der definiert ist als: $KUF = \text{ml Ultrafiltration} / \text{Stunde} / \text{mm Hg Transmembrandruck}^{21}$. Die untersuchten Patienten wurden mit den folgenden Dialysatoren behandelt (die Zahl in den Klammern gibt die Patientenzahl an).

- Arylane H 4 (1 Pat.)
- Diacepal 16 (8 Pat.)
- Diacepal Hi PS 15 (1 Pat.)
- FLX-12-GWS (1 Pat.)
- GFS Plus 20 (8 Pat.)
- Kap APS-650 (1 Pat.)
- Kap Hemoflow- F- 60 s (1 Pat.)
- Kap FX 60 (7 Pat.)
- Kap Hemoflow F-7 HPS (1 Pat.)
- Kap Hemoflow F 8 HPS (7 Pat.)
- Polyflux 14 L (4 Pat.)
- Polyflux 17 L (14 Pat.)
- Polyflux 140 H (4 Pat.)
- Keine Angaben (7 Pat.)

Die Dialysatoren unterscheiden sich in Membranmaterial und Clearance-Eigenschaften. In der nachfolgenden Tabelle sind die physikalischen Eigenschaften der verwendeten Dialysatoren angegeben.

Tabelle 3: Physikalische Eigenschaften häufig verwendeter Dialysatoren

Modell	Polyflux 14L	Polyflux 17 L	FLX 12 GWS	GFS Plus 20	Diacepal 16
UF Koeff.	10	12,5	45	11,4	15,3
Füllvolumen	81	104	76	100	88
Membran					
Oberfläche	1,4	1,7	1,2	1,8	1,6
Material	Polyamix	Polyamix	PEPA BF=250	Hemophan	Cellulose Dia
Leistungsdaten					
BF=300 Harnstoff	252	264	217	242	246
Kreatinin	214	230	203	212	218
Phosphat	183	200	193	220	186
Vit.B12	100	114	143	Keine Angabe	95

Modell	FX 60	Polyflux 140H
UF Koeff.	46	52
Füllvolumen	74	75
Membran		
Oberfläche	1,4	1,4 1,4
Material	Polysulfon	Polyamix
Leistungsdaten		
BF=300 Harnstoff	261	276
Kreatinin	230	251
Phosphat	220	240
Vit.B12	155	175

Die Clearance-Eigenschaften werden angegeben für kleinmolekulare Substanzen (Harnstoff) und großmolekulare Substanzen (Vitamin B₁₂). Die Gesamtleistung hängt dann insbesondere von dem verwendeten Dialysator, aber auch von Blutfluß und Dialysatfluß ab.

Das Dialysat setzt sich zusammen aus entgastem demineralisiertem Wasser, Elektrolytkonzentrat und Bicarbonatkonzentrat.

Elektrolyt- und Bicarbonatkonzentrat werden dem Wasser in einem festen Mischungsverhältnis von 1:34 zugesetzt. Durch Leitfähigkeitsmessungen wird dieses Mischungsverhältnis überwacht. Das Dialysat wird auf Körpertemperatur erwärmt, im Regelfall liegt der Dialysatfluß bei 500 ml/min. Lediglich bei einem Patienten unserer Untersuchung fand sich ein Dialysatfluß von 800 ml/min²¹.

Blutentnahme

Die erste Blutentnahme fand unmittelbar nach Punktion des Dialysezugangs statt. Die zweite Blutprobe wurde direkt vor dem Abhängen des Patienten von der Dialysemaschine gewonnen.

Zur Blutentnahme wurden Sarsted S-Monovetten 7,5 ml verwendet. Die Proben wurden direkt nach der Blutentnahme unabhängig von der Lichtempfindlichkeit

der Substanz in Alufolie verpackt und gekühlt aufbewahrt. Der Transport in das TDM / HPLC Labor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg erfolgte in allen Fällen innerhalb von 48 Stunden.

Probenasservierung

Zunächst wurden die Proben bei 3000 U/min 10 Minuten lang zentrifugiert. Hierzu wurde eine Zentrifuge der Firma Hettich / Rotana Modell TRC verwendet. Im Anschluß wurde das gewonnene Serum vom Blutkuchen mit Hilfe eines Ventilfilters der Firma Sarstedt, Modell Seraplas V 15 (No. / REF 53248) getrennt. Das Serum wurde in 11,5 ml Röhrchen (Tube) der Firma Sarstedt mit einem Durchmesser von 100 • 15 mm umgefüllt.

Diese wurden aus Datenschutzgründen statt mit Patientennamen mit einer Kenn-Nummer versehen, erneut lichtgeschützt verpackt und bei minus 20° C (Kühlschrank Liebherr Comfort) eingefroren.

Grundprinzip der Medikamentenspiegelbestimmung mittels HPLC

Die Trennung von Stoffen aufgrund ihrer Verteilung zwischen einer mobilen und einer stationären Phase bezeichnet man als Chromatographie²². Die mobile Phase strömt dabei in definierter Richtung an der unbeweglichen stationären Phase vorbei.

Die Auftrennung der Probe, die ein Substanzgemisch darstellt, beruht auf den unterschiedlichen Stoffeigenschaften der Komponenten in der zu trennenden Probe und ihren Wechselwirkungen (sowohl physikalischer als auch chemischer Art im Sinne von Adsorption, Verteilung, Siebeffekt, Ionenaustausch, selektive Bindung) mit der stationären Phase. Unabhängig von der Art der Wechselwirkung kommt es zur Verteilung zwischen der festen und mobilen Phase. Das Gleichgewicht muß also durch den ständigen Fluß dauernd neu eingestellt werden. Nachdem die mobile Phase die chromatographische Trennstrecke passiert hat, passiert sie den Detektor. Bedingt durch die Bindung mit der stationären Phase ist die Wanderungsgeschwindigkeit gegenüber der reinen mobilen Phase vermindert. Dies bezeichnet man als Retention. Bei Konstanzhaltung aller Bedingungen stellt sie eine charakteristische Größe dar. Dies wird durch die Er-

stellung eines Chromatogramms dargestellt²³. Bei einem Chromatogramm handelt es sich um eine graphische Darstellung des Detektorsignals, welches bestimmt wird durch die Zusammensetzung der mobilen Phase am Säulenausgang. HPLC stellt ein chromatographisches Trennverfahren dar. Die mobile Phase (oder auch Eluent) stellt das Laufmittel dar, das die zu untersuchende Substanz enthält und mit Hilfe von Druck durch eine die stationäre Phase enthaltende Trennsäule gepumpt wird. Die Abkürzung HPLC wurde zunächst wegen der in der Anfangszeit benötigten hohen Arbeitsdrücke, die notwendig waren, um die mobile Phase durch die Trennsäule zu pressen, für High Pressure Liquid Chromatography gebraucht. Da mittlerweile aufgrund enger Korngrößenverteilung und Korngrößen um 5 µl nur noch mäßige Arbeitsdrücke benötigt werden, spricht man heutzutage von High Performance Liquid Chromatography. Ziel der HPLC Methode ist es, zum einen durch den Einsatz geeigneter Säulenfüllmaterialien die Selektivität und damit Trennleistung zu verbessern und zum anderen die Grenzwerte der Chromatographie in Richtung geringstmöglicher Bodenhöhen auszuschöpfen. Die Vorteile der HPLC Methode gegenüber anderen analytischen Meßmethoden sind zu sehen in der einfachen Handhabung, dem geringen Zeitaufwand, der großen Empfindlichkeit der Messung und der hohen Trennschärfe, die auch die Separierung kleinster Substanzmengen möglich macht. Die folgende Skizze stellt vereinfacht den Aufbau einer HPLC Apparatur dar²⁴.

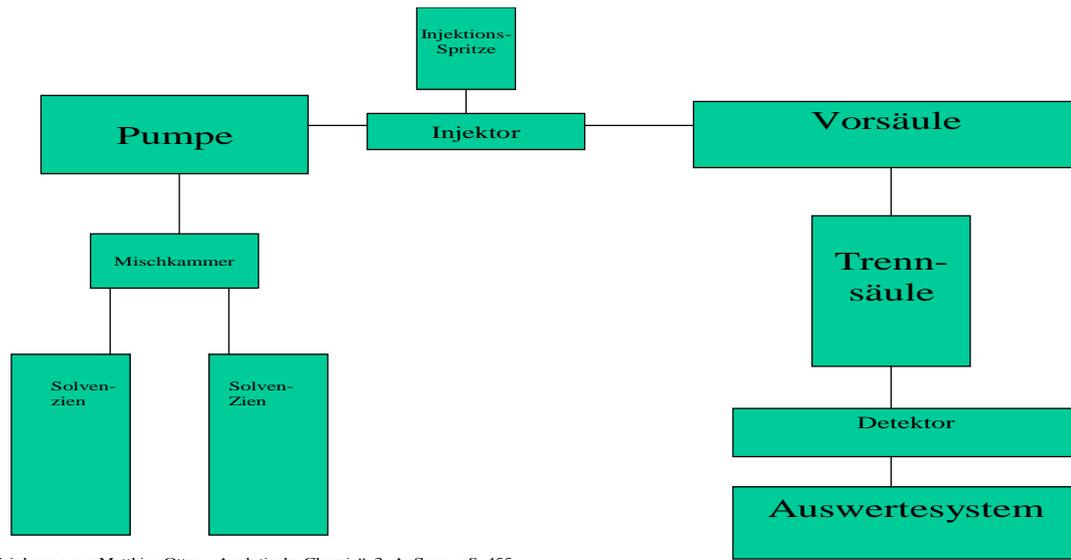


Abb. 5: Aufbau einer HPLC Apparatur

Solventien

Die Solventien werden als mobile Phase verwendet. Man unterscheidet die isokratische Methode von der Gradientenelution. Bei der isokratischen Methode wird mit einem einzigen Lösungsmittel einer Konzentration gearbeitet. Wird die Zusammensetzung des Eluenten (Fließmittel) nach einem bestimmten Programm geändert, so spricht man von Gradientenelution. Bei diesem Verfahren kommen Lösungen unterschiedlicher Polarität zur Anwendung. Resultat sind kürzere Analysezeiten und besser auswertbare Peaks.

Pumpen

Die bei dem HPLC Verfahren verwendeten Pumpen müssen eine konstante Förderleistung von $0,1 - 10 \text{ ml/min}^{-1}$ sowie chemische Resistenz aufweisen, eine Druckgenerierung bis zu 15 mPa erbringen, über geringe Restpulsation verfügen und eine Reproduzierbarkeit und Kontrolle des Durchflusses mit einem relativen Fehler kleiner als $0,5$ gewährleisten.

Pumpensysteme

Verwendung finden: Kolbenpumpen, hydraulisch gesteuerte Membranpumpen und durch Gasdruck getriebene Pumpen.

Die Probenauftragung erfolgt über eine Mikroliterspritze. Dies erfolgt entweder manuell mit einer Mikroliterspritze oder automatisch über 6-Wege-Ventile. Diese Ventile besitzen eine Probenschleife, die die aufzutragende Probe vorübergehend aufnimmt. Wird das Ventil um 60° gedreht, so ist die Probenschleife mit der Pumpe und der Säule verbunden und die Probe gelangt so auf die Trennsäule.

Injektionssystem

Das Probeaufgabenystem macht die Dosierung von Proben im Bereich von 5 - 500 µl möglich.

Trennsäulen

Die Trennsäulen bestehen innenseitig vorzugsweise aus poliertem Edelstahl oder aus dickwandigem Duran oder Pyrexglas. Die Standardsäule ist 250 mm lang, hat einen Innendurchmesser von 4,6 mm und ist mit 5 - 10 µm Teilchen gefüllt. Hierdurch erreicht man Trennstufenzahlen von ca. 50.000 pro Meter.

Trennphasen

Als stationäre Phasen kommen hauptsächlich Silicagel und Aluminiumhydroxid zum Einsatz. Die hohe mechanische Festigkeit dieser Substanzen erlaubt hohe Durchflußraten und damit kürzere Analysezeiten.

Die wichtigsten Adsorptionszentren des Silicagels stellen Silanolgruppen dar. Bei der konventionellen HPLC Messung ist die stationäre Phase polarer als die mobile, im Falle der Reversed Phase HPLC (dem am häufigsten angewandten Verfahren) ist dies genau umgekehrt.

Detektoren

Es werden Detektoren mit sogenannten Bulk-Eigenschaften (diese messen die Änderung einer physikalischen Größe des gesamten Elutionsstroms) und selektive Detektoren (diese messen allein Eigenschaften des gelösten Stoffes, z.B. UV-Fluoreszenzdetektoren) eingesetzt.

Wegen ihrer relativ unempfindlichen Eigenschaften gegenüber Fluß- und Temperaturschwankungen und ihrer hohen Empfindlichkeit werden UV-Detektoren in Flüssigchromatographie am häufigsten eingesetzt²⁵.

In der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg werden Bestimmungen durchgeführt, die in der Tabelle 4 aufgelistet sind. Der angenommene therapeutische Bereich entspricht einem Blutspiegel, bei dem eine therapeutische Wirkung erwartet werden darf, bei dem aber Zeichen einer Intoxikation fehlen.

Tabelle 4: Blutspiegel: TDM / HPLC Labor der Klinik und Poliklinik für
Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg

Gruppe	Bestimmte Substanz	Angenommener therapeutischer Bereich
Antidepressiva	Amitriptylin (Nortriptylin)	80-200 ng/ml
Antidepressiva	Nortriptylin	70-170 ng/ml
Antidepressiva	Doxepin	50-150 ng/ml
Antidepressiva	Sertralin	10-50 ng/ml
Antidepressiva	Citalopram	30-130 ng/ml
Antidepressiva	Fluoxetin	120-300 ng/ml
Antidepressiva	Mirtazapin	40-80 ng/ml
Antidepressiva	Venlafaxin (Nor-Venlafaxin)	190-400 ng/ml
Neuroleptika	Clozapin	350-600 ng/ml
Neuroleptika	Olanzapin	20-80 ng/ml
Neuroleptika	Perazin	100-230 ng/ml
Neuroleptika	Risperidon (Nor-Risperidon)	20-60 ng/ml
Phasenprophylaktika	Valproinsäure	50-100 mg/l
Phasenprophylaktika	Carbamazepin	6-12 mg/l

Technisches Vorgehen

Bestimmung der trizyklischen Antidepressiva und SSRIs

Prinzip:

Die Bestimmung erfolgt automatisiert nach Trennung per HPLC mit Säulenschaltung und UV-Detektion.

Verwendetes Material:

HPLC Pumpen:

- Spülpumpe isokratische Pumpe AGILENT 1100
- Analytische Pumpe isokratische Pumpe AGILENT 1100

Probengeber: Auto Injector AGILENT

Detektor: UV-Detektor

Datenaufnahme: AGILENT 2D13D Scanplot

Schaltung: Hochdruck Motorventil, Besta Heidelberg

Säulen für die Analyse trizyklischer Antidepressiva:

Vorreinigungssäule: CN 20µm, 10 x 2,1 mm I.D.

Analytische Säule: LiChrospher CN 5 µm, 250 x 4,6 mm I.D.

Säulen für die Analyse der selektiven Serotonin Wiederaufnahmehemmer:

Vorreinigungssäule: CN 20 µm, 10 x 2,1 mm I.D.

Verbrauchsmaterial:

Chem. Bezeichnung	Rel.MG Base	RT
Amitriptylin	277,40	23,9
Nortriptylin	263,30	22,2
Doxepin	279,30	21,1
N-Doxepin	265,32	19,7
Sertralin	306,20	22,1
Fluoxetin	309,30	22,2
N-Fluoxetin	295,26	19,6
Citalopram	325,40	18,6

Chemikalien:

Acetonitril

Aqua demin., ultrarein hergestellt auf Milli-Q-System

Di-Kaliumhydrogenphosphat-Trihydrat

Orthophosphorsäure, 85 %

Lösungen:

Phosphatpuffer pH = 6,4 (3,65 Kaliumhydrogenphosphat-Trihydrat werden mit A. demin. auf 2000 ml aufgefüllt, mit Phosphorsäure wird ein pH von 6,4 eingestellt).

Analytischer Eluent:

Puffer mit 50 % (V:V) Acetonitril, Betrieb im Rückfluß, Flußrate 1,5 ml/min.

Spüleluent:

A. demin mit 8 % (V:V) Acetonitril 1,5 ml/min, Betrieb nicht im Rückfluß.

Bestimmung der tetrazyklischen Antidepressiva und SNRI's:

Venlafaxin, Desmethylvenlafaxin bzw. Mirtazapin werden per HPLC mit Säulenschaltung und Fluoreszenzdetektion bestimmt. Hierbei wird Serum oder Plasma ohne Abtrennung von Proteinen und Lipiden direkt in das HPLC System injiziert. Auf einer Vorreinigungssäule werden das lipophile Arzneimittel und sein Hauptmetabolit retiniert. Proteine und Fette werden ausgewaschen. Nach dem Wechsel des Eluenten werden die Analyten von der Säule gespült und auf der analytischen Säule getrennt und detektiert.

Material:

HPLC Pumpen: siehe trizyklische Antidepressiva

Probengeber: siehe trizyklische Antidepressiva

Detektor: Fluoreszenz Detektor

Venlafaxin:

Exzitationswellenlänge = 220 nm

Emissionswellenlänge = 305 nm

Mirtazapin:

Exzitationswellenlänge = 290 nm

Emissionswellenlänge = 350 nm

Chemikalien:

Chemische Bezeichnung	Rel. MG Base	RT (min)
Venlafaxin	277,40	16,67
Mirtazapin	265,35	14,09

Acetonitril

Aqua demin., ultrarein hergestellt auf Milli Q System

Triethylamin

Orthophosphorsäure, 85 %

Lösungen:

Spüleluent:

5 % (V:V) Acetonitril in A. demin. (ultrarein, Milipore)

Analytischer Eluent:

1700 ml A. demin. Plus 1,8 ml Triethylamin mit Orthophosphorsäure auf pH 2,5 einstellen, plus 300 ml Acetonitril

Bestimmung der Neuroleptika:

Prinzip der Testung :

Bestimmung der atypischen Neuroleptika:

Die Bestimmung erfolgt automatisiert nach Trennung per HPLC mit Säulenschaltung und UV-Detektion

Verwendetes Material:

HPLC Pumpen:

- Spülpumpe isokratische Pumpe AGILENT 1100
- Analytische Pumpe isokratische Pumpe AGILENT 1100

Probengeber: Auto Injector AGILENT

Detektor: UV-Detektor

Datenaufnahme: AGILENT 2D13D Scanplot

Schaltung: Hochdruck Motorventil, Besta Heidelberg

Säulen für die Analyse atypischer Neuroleptika:

Vorreinigungssäule: CN 20µm, 10 x 4 mm I.D.

Analytische Säule: Hypersil ODS Lichrospher CN 5 µm

Meßwellenlänge: 210 nm

Chemische Bezeichnung	Rel. MG Base	RT (min)
Perazin	339,5	18,6

Chemikalien:

Acetonitril

Aqua demin.

Di-Kaliumhydrogenphosphat-Trihydrat Puffer

Orthophosphorsäure, 85%

Lösungen:

Phosphatpuffer pH = 6,4 (3,65 Kaliumhydrogenphosphat-Trihydrat werden mit A. demin auf 2000 ml aufgefüllt, mit Phosphorsäure wird ein pH von 6,4 eingestellt)

Analytischer Eluent:

Puffer mit 50 % (V:V) Acetonitril, Betrieb im Rückfluß, Flußrate 1,5 ml/min.

Spüleluent:

A. demin mit 8 % (V:V) Acetonitril, 1,5 ml/min

Bestimmung von Clozapin und Olanzapin

Verwendetes Material:

HPLC Pumpen:

- Spülpumpe isokratische Pumpe AGILENT 1100
- Analytische Pumpe isokratische Pumpe AGILENT 1100

Probengeber: Auto Injector AGILENT

Detektor: UV-Detektor

Datenaufnahme: AGILENT 2D13D Scanplot

Schaltung: Hochdruck Motorventil, Besta Heidelberg

Säulen für die Analyse atypischer Neuroleptika:

Vorreinigungssäule: C8 20 µm, 10 x 4 mm I.D.

Analytische Säule: Hypersil ODS 5 u, 250 x 4,0 mm

Meßwellenlänge: 210 nm

Chemische Bezeichnung	Rel. MG Base	RT (min)
Clozapin	326,83	8,88
Olanzapin	312,80	5,9

Lösungen:

Phosphatpuffer pH = 6,4 (3,65 Kaliumhydrogenphosphat-Trihydrat werden mit A. demin auf 2000 ml aufgefüllt, mit Phosphorsäure wird ein pH von 6,4 eingestellt)

Analytischer Eluent:

37,5 % (V:V) Acetonitril, 0,4 % TEMED mit Essigsäure auf pH von 6,5 einstellen, Betrieb im Rückfluß, Flußrate 1,5 ml/min

Spüluent:

8 % Acetonitril, Flußrate 1,5 ml/min

Ergebnisse

Anzahl und Altersverteilung der Patienten

Es wurden insgesamt 65 Patienten untersucht (28 Männer und 37 Frauen). Der Altersdurchschnitt betrug 71,3 Jahre, wobei der jüngste Patient 41 Jahre, der älteste 87 Jahre alt war.

Das Durchschnittsalter der Männer betrug 72,5 Jahre (56 bis 87), das der Frauen 70,2 Jahre (41 bis 82).

Die folgende Tabelle gibt die Altersverteilung wieder, wobei auffällt, daß der Anteil der Patienten, die älter als 70 Jahre sind, mit 68 % sehr hoch liegt.

Tabelle 5: Altersverteilung der untersuchten Patienten

Jahre	Alle	%	Männer n	%	Frauen n	%
40-49	2	3	0	0	2	5
50-59	6	9	1	4	5	14
60-69	13	20	9	32	4	11
70-79	31	48	11	39	20	54
80-89	13	20	7	25	6	16
n gesamt	65	100	28	100	37	100

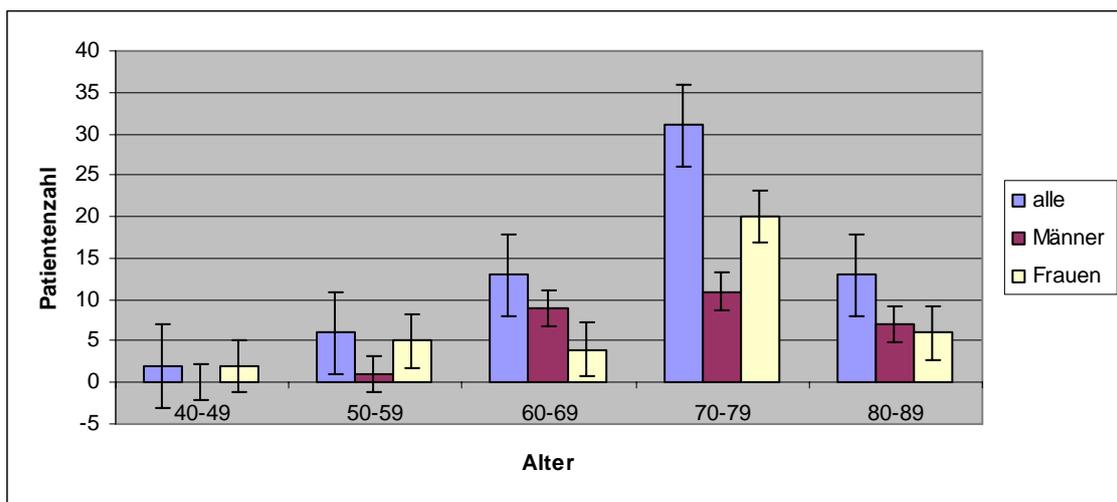


Abbildung 6: Altersverteilung der untersuchten Patienten

Internistische Erkrankungen

Die internistischen Grunderkrankungen sind in der unten angefügten Tabelle dargestellt. Auch bei dem von uns untersuchten Patientengut stellte die diabetische Nephropathie die häufigste Ursache für das terminale Nierenversagen dar.

Tabelle 6: Ätiologie der chronischen Niereninsuffizienz

	n	%
Diabetische Nephropathie	27	42
Chronische Glomerulonephritis	14	22
Hypertensive Nephropathie	5	8
Chronische Pyelonephritis	4	6
Bilaterale Nephrektomie bei Nierenzellkarzinom	4	6
Interstitielle Nephritis bei Analgetikaabusus	3	4
Andere Ursachen (polyzystische Nierendegeneration, ischämische Nephropathie, Schrumpfniere unbekannter Ursache, Wegener Granulomatose)	8	12

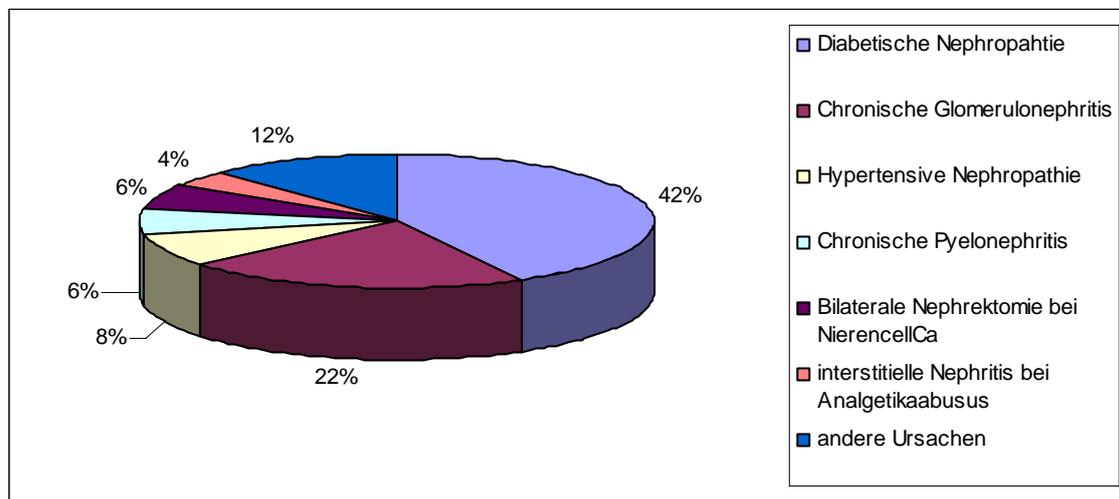


Abb.7: Ursachen der chronischen Niereninsuffizienz

Die nachfolgende Tabelle stellt die neben der chronischen Niereninsuffizienz vorhandenen internistischen Erkrankungen dar:

Tabelle 7: Internistische Diagnosen (die Summe der Prozente überschreitet 100 Prozent, da einige Patienten Mehrfachdiagnosen aufwiesen)

	n	%
Diabetes mellitus gesamt	33	51
- davon insulinpflichtige Diabetiker	26	40
- davon nicht insulinpflichtige Diabetiker	7	11
Arterielle Hypertonie	51	79
Koronare Herzkrankheit	21	34
Schilddrüsenerkrankungen	15	23
Renale Anämie	48	23
Sekundärer Hyperparathyreoidismus	38	74
Periphere Neuropathie	14	22
Restless legs	2	3
Apoplektischer Insult	6	9

Psychiatrische Erkrankungen

Die psychiatrischen Diagnosen der untersuchten Patienten waren überwiegend dem depressiven Formenkreis zuzuordnen. Der Grund für die Psychopharmakotherapie liegt meist in einer durch die Lebenssituation begründeten reaktiven depressiven Verstimmung. Lediglich bei 20 der 65 Patienten fand sich eine dokumentierte psychiatrische Diagnose.

Tabelle 8: Psychiatrische Diagnosen

	n	ICD 10
Schizophrener Formenkreis (Gesamt)	3	F20.0
Schizophrenie	1	F60.0
Paranoide Psychose	1	F20.2

Katatone Schizophrenie	1	F20.2
Depressive Episode (Gesamt)	52	F32
reaktive Depression	45	F32.9
endogene Depression	7	F32.9
bipolare affektive Psychose	1	F31.9
Psychoorganisches Syndrom	4	F06.9
Insomnie	3	G47.0
Angststörung	1	F41.9
Borderline Syndrom	1	F60.31

Medikamentöse Behandlung

Im Durchschnitt erhielten die Patienten 12,3 Präparate, welche dauerhaft und oft mehrmals täglich einzunehmen waren.

Tabelle 9: Anzahl der eingenommenen Medikamente pro Patient (die Summe der Prozente ergibt aufgrund des Rundungsfehlers lediglich 99 Prozent)

Anzahl Medikamente	Anzahl Patienten	%
7	2	3
8	3	5
9	3	5
10	8	12
11	8	12
12	8	12
13	8	12
14	8	12
15	6	9

16	4	6
17	5	8
18	2	3

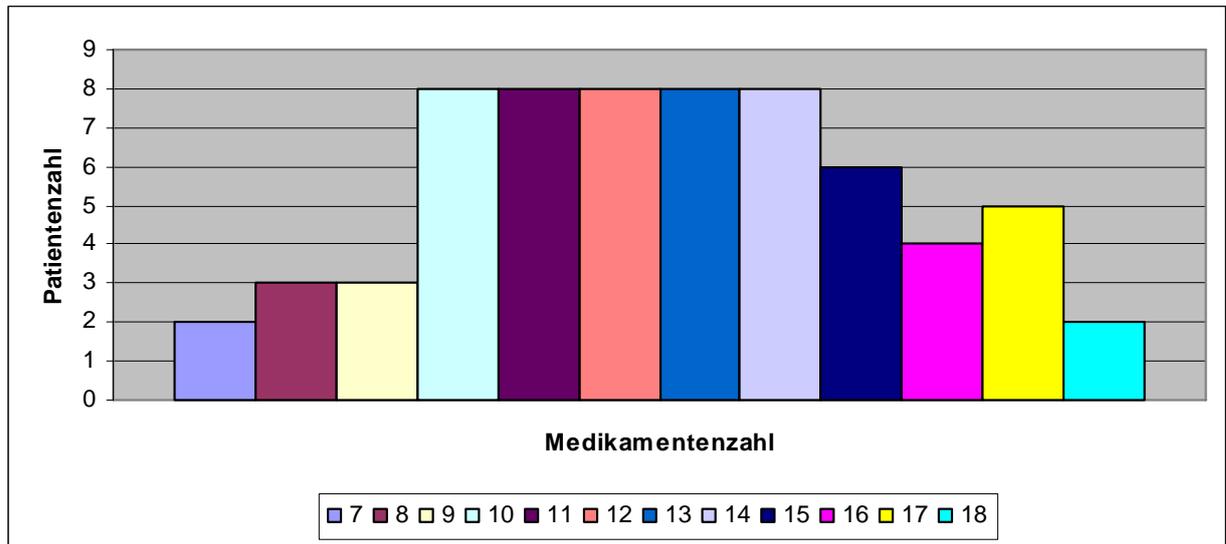


Abb.8: Anzahl der verordneten Medikamente

Es wurden insgesamt 17 verschiedene Psychopharmaka eingenommen. In der Tabelle 10 sind alle eingenommenen Psychopharmaka und die verordneten Tagesdosen aufgeführt.

Tabelle 10: Verordnete und eingenommene Psychopharmaka (Die Summe der Prozente überschreitet 100 %, weil einige Patienten Mehrfachkombinationen eingenommen haben.)

Substanz	Tagesdosis	Anzahl	%
Mirtazapin	Alle	21	32
	15 mg	9	
	30 mg	10	
	45 mg	1	
	k.A.	1	

Amitriptylin	Alle	18	28
	10 mg	1	
	12,5 mg	1	
	25 mg	6	
	37,5 mg	2	
	50 mg	6	
	75 mg	1	
	125 mg	1	
Citalopram	Alle	8	12
	5 mg	1	
	10 mg	2	
	20 mg	3	
	40 mg	1	
	k.A.	1	
Doxepin	Alle	7	11
	10 mg	1	
	25 mg	3	
	50 mg	1	
	125 mg	1	
	k.A.	1	
Risperidon	Alle	5	8
	0,5 mg	1	
	1,0 mg	4	
Melperon	25 mg	4	6

Perazin	Alle	3	5
	25 mg	1	
	50 mg	1	
	150 mg	1	
Carbamazepin	Alle	3	5
	200 mg	2	
	300 mg	1	
Fluoxetin	Alle	3	5
	20 mg	2	
	k.A.	1	
Clozapin	Alle	2	3
	50 mg	1	
	100 mg	1	
Valproinsäure	Alle	2	3
	1500 mg	2	
Olanzapin	Alle	2	3
	5 mg	1	
	20 mg	1	
Fluphenanzin	6 mg	2	3
Promethazin	25 mg	1	1,5
Haloperidol	10 mg	1	1,5
Sertralin	50 mg	1	1,5
Nortriptylin	75 mg	1	1,5

16 Patienten haben folgende Mehrfachkombinationen eingenommen:

Mirtazapin + Valproinsäure

Mirtazapin + Melperon

Mirtazapin + Citalopram + Carbamazepin

Citalopram + Melperon

Citalopram + Carbamazepin

Citalopram + Clozapin + Nortriptylin

Doxepin + Fluphenanzin

Doxepin + Perazin

Doxepin + Sertralin

Doxepin + Carbamazepin

Perazin + Fluphenanzin

Perazin + Amitriptylin

Risperidon + Fluoxetin

Risperidon + Haloperidol

Amitriptylin + Melperon

Zusätzlich wurde von 2 Patienten ein Psychopharmakon pflanzlicher Art (Johanniskraut) eingenommen.

10 Patienten nahmen zusätzlich, jedoch nur als Bedarfsmedikation, Sedativa ein:

Temazepam 5 Patienten

Lorazepam 3 Patienten

Oxazepam 1 Patient

Lormetazepam 1 Patient

Für 5 der am häufigsten verordneten Psychopharmaka stellt die Tabelle 11 die durchschnittlich verordneten Dosen in Abhängigkeit vom Alter dar.

Tabelle 11: Psychopharmakadosierung nach Altersgruppen

Alter	Durchschnittliche verordnete Dosis (mg)				
Jahre	Amitriptylin	Citalopram	Doxepin	Mirtazapin	Risperidon
41-50	0	0	0	15	1
51-60	0	0	0	30	0
61-70	35,42	20	20	24	1
71-80	47,92	18,13	22,86	23,3	0
81-90	41,25	0	0	25	0,5

Die zusätzlich zu den Psychopharmaka eingenommenen Medikamente sind aus der Tabelle 12 ersichtlich.

Tabelle 12: Internistische Medikation

Antihypertensiva

Alle	74
Metoprolol	14
Bisoprolol	12
Carvedilol	8
Enalapril	8
Fosinopril	5
Ramipril	4
Irbesartan	5
Moxonidin	5
Clonidin	5
Amlodipin	4

Lercainid	4
Diuretika	
Alle	42
Torasemid	37
Furosemid	5
Kardiaka	
Alle	8
Digitoxin	8
Antidiabetika	
Alle	35
Insulin	26
Glimepirid	5
Gliquidon	4
Lipidsenker	
Alle	25
Atorvastatin	14
Simvastatin	5
Fluvastatin	3
Gemfibrozil	3
Magen-Darm-Mittel	
Alle	36
Omeprazol	28
Pantozol	8
Schilddrüsenmittel	
Alle	15
Levothyroxin	15
Parkinsonmittel	
Alle	7
Levodopa	7
Antianämika	
Alle	58
Eisensulfat	24
Epoetin	23

Darbepoetin	11
Vitamine	
Alle	13
Colecalciferol	13
Kalziumstoffwechselregulatoren	
Alle	26
Alfacalcidol	19
Calcitriol	7
Mittel bei Hyperphosphatämie	
Alle	57
Calciumacetat/- carbonat	46
Aluminiumacetat	11
Analgetika	
Alle	22
Tramadol	9
Tilidin	8
Metamizol	5
Koronarmittel	
Alle	13
Isosorbiddinitrat	8
Molsidomin	5
Antikoagulantia	
Alle	14
Phenprocoumon	14
Thrombozytenaggregationshemmer	
Alle	36
Acetylsalicylsäure	30
Clopidogrel	6

Dialyseverfahren

Angaben zu den unterschiedlichen Dialyseverfahren und den Dialysatoren wurden bereits dargestellt. 59 Patienten wurden mit dem Hämodialyseverfahren behandelt, 2 mit Hämodiafiltration, bei weiteren 4 Patienten fehlen die Angaben.

Während der Dialyse betrug bei 64 Patienten der Dialysatfluß 500 ml/min (nur bei einem wurde mit 800 ml/min dialysiert), variierte der Blutfluß nicht unerheblich.

Im Durchschnitt betrug der Blutfluß 308 ml/min, bei 20 Patienten fand sich ein Blutfluß zwischen 200-299 ml/min, bei 31 Patienten lag er bei 300-399 ml/min. Bei 7 Patienten betrug der Blutfluß 400-499 ml/min. Bei 7 Patienten fehlen Angaben zum Blutfluß.

Die Dauer der Dialyse betrug durchschnittlich 257 Minuten (180-304 Minuten), wobei hier bei 9 Patienten die entsprechenden Daten nicht erfaßt werden konnten.

Die Gewichtszunahme betrug im Durchschnitt 2,1 kg des Anfangsgewichtes (3,7 %), wobei die Gewichtsabnahme zwischen 0,3 - 4,3 kg lag. Es wurde bei 49 Patienten eine Gewichtsabnahme während Dialyse beobachtet, bei 2 Patienten jedoch trat eine Gewichtszunahme auf.

Tabelle 13: Gewichtsveränderung während Dialyse

Gewichtsänderung während der Dialyse		
	Anfangsgewicht	Endgewicht
Durchschnitt	76,8	74,0
höchstes Gewicht	120,6	117,5
Niedrigstes Gewicht	44,0	43,9

Blutspiegelmessungen

Es wurden bei 65 Patienten 75 Messwertpaare ermittelt. Diese sind in der Tabelle 14 geordnet nach Substanzen aufgeführt.

Tabelle 14: Blutspiegel vor und nach Dialyse

n= Anzahl der Messungen (Gesamt = 77)

Substanz	Mittlere verordnete Dosis in mg/ d	Einheit	Durchschnittswert vor Dialyse (+/- SEM)	Durchschnittswert nach Dialyse (+/- SEM)	Änderung in %
Mirtazapin n = 21	24	ng/ml	54 (+/-11,5)	48 (+/- 14,1)	-10,9
Amitriptylin n = 18	42	ng/ml	96 (+/-28,9)	85 (+/-30,6)	-11,1
Citalopram n = 8	18	ng/ml	168 (+/-94,2)	149 (+/-72,3)	-11,6
Doxepin n=7	43	ng/ml	19 (+/-9,4)	13 (+/-6,5)	-34,4
Risperidon n = 5	0,9	ng/ml	27 (+/-7,5)	24 (+/-6,1)	-11,7
Perazin n = 3	75	ng/ml	33 (+/-8,9)	28 (+/-8,5)	-15,3
Carbamazepin n = 3	233	mg/l	3 (+/-1,5)	3 (+/-1,5)	-1,4
Fluoxetin n = 3	20	ng/ml	199 (+/-88,9)	173 (+/-75)	-13,2
Clozapin n = 2	75	ng/ml	227 (+/-125,2)	277 (+/-184,4)	+18,10
Valproinsäure n = 2	1500	ng/ml	58 (+/-4,9)	40 (+/-5,01)	-30,9
Olanzapin n = 2	12,5	ng/ml	14 (+/-13,8)	13 (+/-12,9)	-6,6
Nortriptylin n = 1	75	ng/ml	112	90	-20
Sertralin n = 1	50	ng/ml	24	20	-15,0
Venlafaxin n = 1	37,5	ng/ml	59	45	-24,1

Betrachtet man den Spiegelabfall aller Patienten, so sinkt dieser durchschnittlich um 15,9 % ab.

Auffällig ist der Spiegelanstieg bei Clozapin. Dieser Spiegelanstieg erklärt sich daraus, daß ein Patient die Medikation während der Dialyse eingenommen hat. Der zweite Patient, der Clozapin eingenommen hatte, zeigte einen Spiegelabfall von 102 ng/ml auf 93 ng/ml (also 9 %). Ein Spiegelanstieg wurde vereinzelt

auch bei anderen Patienten beobachtet, wobei regelhaft sich diese Beobachtung durch eine Medikamenteneinnahme während der Dialyse erklärt.

Blutspiegelmessungen vor und nach Dialyse

Der Vergleich der Blutspiegel vor und nach Dialyse ergibt, daß sehr wenige Patienten aus dem therapeutischen in den subtherapeutischen Bereich nach der Dialyse gefallen sind.

Tabelle 15: Blutspiegel vor Dialyse in Abhängigkeit von der verordneten Dosis

Substanz	verordnete Dosis	Anzahl Messungen	Unterhalb therap. Bereich	innerhalb therap. Bereich	oberhalb therap. Bereich	durchschnittlich erreichter Blutspiegel
Mirtazapin n = 21	15 mg	9	6	2	1	48
	30 mg	10	4	2	4	65
	45 mg	1	0	1	0	49
	k.A.	1	1	0	0	0
Ami- triptylin n = 18	10 mg	1	1	0	0	40
	12,5 mg	1	1	0	0	18
	25 mg	6	5	1	0	47
	37,5 mg	2	2	0	0	49
	50 mg	6	4	1	1	107
	75 mg	1	0	1	0	189
	125 mg	1	0	0	1	461
	Citalopram	5 mg	1	1	0	0

n = 8						
	10 mg	2	0	1	1	125
	20 mg	3	1	1	1	69
	40 mg	1	0	0	1	806
	k.A.	1	0	1	0	63
Doxepin n = 7	10 mg	1	1	0	0	10
	25 mg	3	3	0	0	8
	50 mg	1	1	0	0	19
	125 mg	1	0	1	0	75
	k.A.	1	1	0	0	5
Ris- peridon n = 5	0,5 mg	1	0	1	0	25
	1,0 mg	4	1	3	0	27
Perazin n = 3	25 mg	1	1	0	0	47
	50 mg	1	1	0	0	17
	150 mg	1	1	0	0	36
Carba- mazepin n = 2	200	2	2	0	0	2
	300 mg	1	1	0	0	4
Fluoxetin n = 3	20 mg	2	0	1	1	286
	k.A.	1	1	0	0	26

Clozapin n = 2	50 mg	1	1	0	0	102
	100 mg	1	0	1	0	352
Valproin- säure n = 2	1500 mg	2	0	2	0	58
Olan- zapin n = 2	5 mg	1	0	1	0	27
	20 mg	1	1	0	0	0
Sertralin n = 1	50 mg	1	0	1	0	24
Nor- triptylin n = 1	75 mg	1	0	1	0	112
Ven- lafaxin n = 1	37,5 mg	1	1	0	0	59

(alle Blutspiegel in ng/ ml außer Carbamazepin und Valproinsäure in mg/l)

Im weiteren werden die Messergebnisse der untersuchten Psychopharmaka dargestellt.

Mirtazapin:

Wie aus der Tabelle ersichtlich, wurden 21 Messwertpaare der Substanz Mirtazapin erhoben. Als empfohlene tägliche Dosis wurden 15-45 mg, vorzugsweise mit Einnahme am Abend, angenommen. Obwohl eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz nicht ausdrücklich empfohlen wird, wird doch geraten mit der niedrigsten empfohlenen Dosis von 15 mg/d die Therapie einzuleiten und im Verlauf die Dosis stufenweise zu steigern.²⁶.

Der als therapeutisch angenommene Bereich liegt bei 40-80 ng/ml.

Vor der Dialyse betrug der durchschnittliche Spiegel 54 ng/ml, nach Dialyse 41 ng/ml. Dies entspricht einem Abfall von 10,9 %.

Von den untersuchten Patienten lagen lediglich 23,8 % (5 Pat.) innerhalb des als therapeutisch angenommenen Bereiches, 23,8% (5 Pat.) lagen oberhalb, 52,4 % (11 Pat.) unterhalb. Bei einem Patient fand sich kein meßbarer Spiegel. Ein Patient wies einen starken Spiegelanstieg auf. Kein Patient fiel nach der Dialyse aus dem therapeutischen in den subtherapeutischen Bereich.

Tabelle 16: Blutspiegelmessungen Mirtazapin vor und nach Dialyse

	Blutspiegel vor Dialyse (ng/ml)	Blutspiegel nach Dialyse (ng/ml)
A25	61	50
A13	182	106
A11	82	66
A14	181	303
A26	24	20
A15	3	5
A4	13	10
A16	24	18
A24	0	0
A19	35	46
A5	4	3
L3	59	51
L6	128	32
L16	49	37
L14	88	88

F2	29	27
M2	47	48
M10	17	128
P2	34	26
Z1	23	15
Z6	44	41

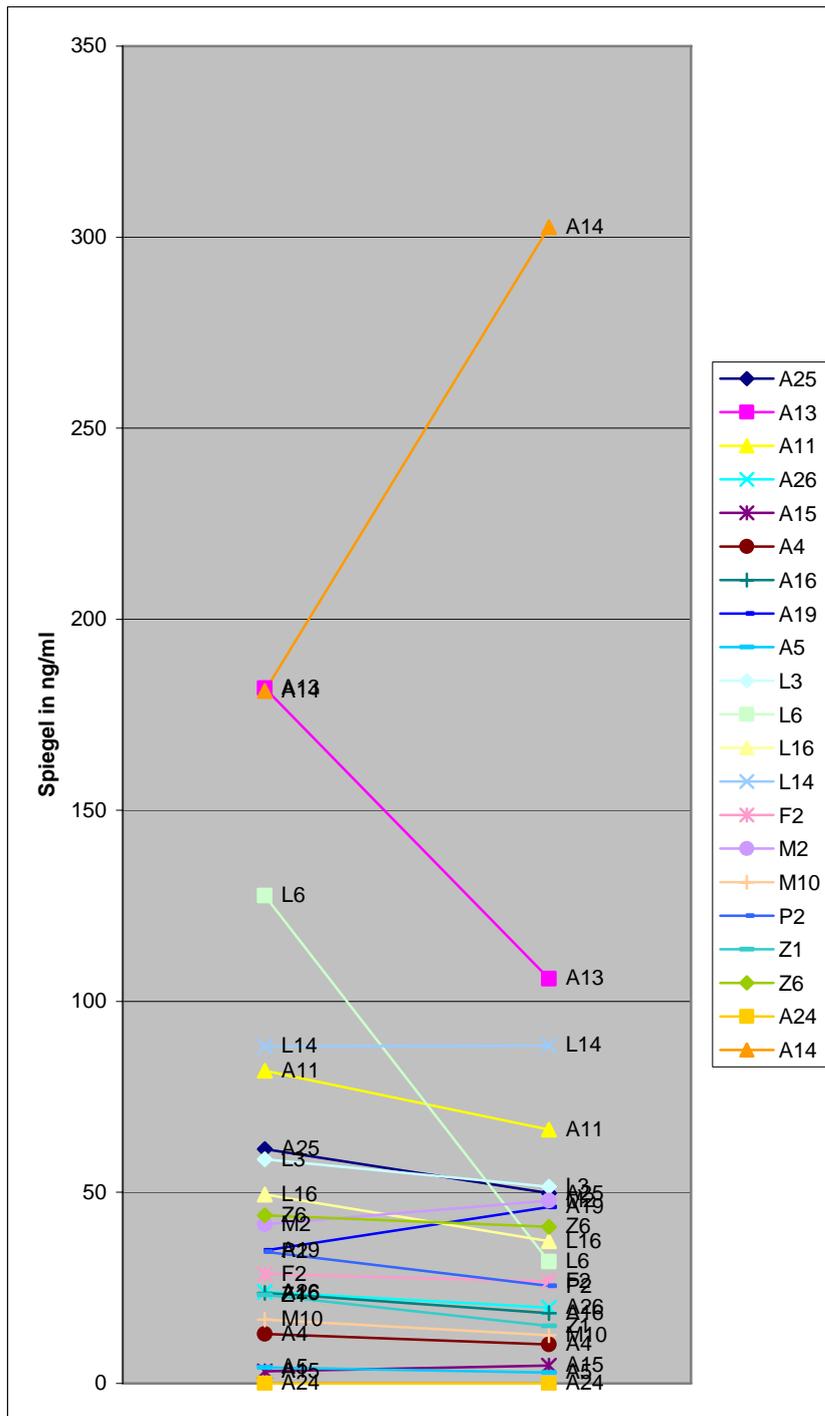


Abb.9: Änderung des Blutspiegels Mirtazapin vor und nach Dialyse

Amitriptylin:

Bei 18 Patienten wurden 18 Messwertpaare ermittelt. Die empfohlene Dosis lag bei 50-150 mg. Es wird darauf hingewiesen, daß Amitriptylin bei Niereninsuffizienz nur unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden sollte,

auch wird eine Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz empfohlen²⁷. Der als therapeutisch angenommene Bereich lag bei 80-200 ng/ml. Der durchschnittliche Spiegel vor Dialyse betrug 96 ng/ml und nach Dialyse 85 ng/ml. Dies entspricht einem Abfall von 11,1 %. Vor der Dialyse lagen oberhalb des angenommenen therapeutischen Bereiches 11 % (2 Pat.), im Bereich ebenfalls lediglich 17 % (3 Pat.), 72 % (13 Pat.) lagen unterhalb dieses Bereiches. Ein Patient zeigte keinen messbaren Spiegel. Nach der Dialyse war auch in dieser Gruppe kein Patient aus dem therapeutischen oder übertherapeutischen Bereich in den subtherapeutischen Bereich abgesunken. Die Tabelle 17 gibt die Messwertpaare wieder, wobei diese zusätzlich unterteilt sind in Muttersubstanz (Amitriptylin) und Metabolit (Nortriptylin).

Tabelle 17: Blutspiegelmessungen Amitriptylin und Nortriptylin vor und nach Dialyse

	Blutspiegel vor Dialyse (ng/ml)			Blutspiegel nach Dialyse (ng/ml)		
	Amitriptylin + Nortriptylin (ng/ml)	Amitriptylin (ng/ml)	Nortriptylin (ng/ml)	Amitriptylin + Nortriptylin (ng/ml)	Amitriptylin (ng/ml)	Nortriptylin (ng/ml)
Z3	0	0	0	0	0	0
Z5	461	344	117	502	377	125
M11	112	37	75	132	62	70
M1	355	261	94	335	238	97
Z2	56	39	17	51	37	14
Z4	87	41	46	59	25	34
A22	74	56	18	63	44	19
B3	35	26	9	30	13	17
B4	42	21	21	34	25	9
B5	33	24	9	23	17	6
Y4	17	6	11	10	6	4

L7	36	29	7	32	25	7
L13	54	42	12	29	22	7
L2	40	34	6	22	5	17
M9	22	13	9	9	7	2
M12	189	75	114	132	48	84
P1	63	46	17	34	25	9
P3	52	33	19	40	27	13

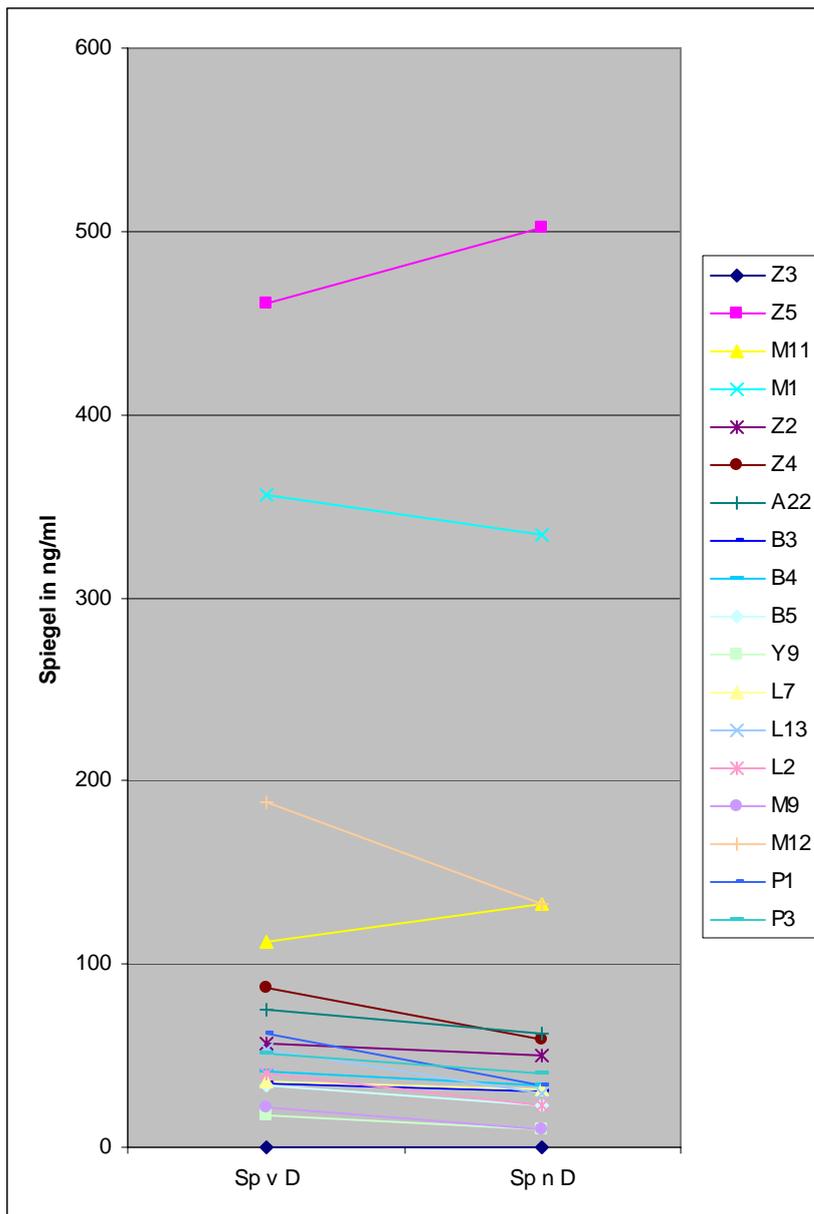


Abbildung 10: Änderung des Summenblutspiegels Amitriptylin/ Nortriptylin vor und nach Dialyse

Citalopram:

Bei 8 Patienten wurden 8 Messwertpaare ermittelt. Die empfohlene Dosis beträgt 20-60 mg pro Tag. Es wird darauf hingewiesen, daß eine Gabe bei stark eingeschränkter Nierenfunktion nur sehr vorsichtig vorgenommen werden darf, da keine Erfahrungen zur Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz vorliegen²⁸. Der als therapeutisch angenommene Bereich liegt bei 30-130 ng/ml. Der mittlere Spiegel betrug vor Dialyse 168 ng/ml und nach Dialyse 149 ng/ml. Hieraus

resultiert ein durchschnittlicher Spiegelabfall von 5,33 %. Vor der Dialyse lagen 37,5 % (3 Pat.) oberhalb des therapeutischen, 37,5 % (3 Pat.) im therapeutischen und 25 % (2 Pat.) im subtherapeutischen Bereich. Kein Patient war nach der Dialyse aus dem therapeutischen in den subtherapeutischen Bereich abgefallen.

Tabelle 18: Blutspiegelmessungen Citalopram vor und nach Dialyse

	Blutspiegel Citalopram	
	vor Dialyse (ng/ml)	nach Dialyse (ng/ml)
B1	149	120
B2	207	194
L3	53	61
L8	18	16
L5	7	58
L11	43	43
L1	806	636
X1	63	60

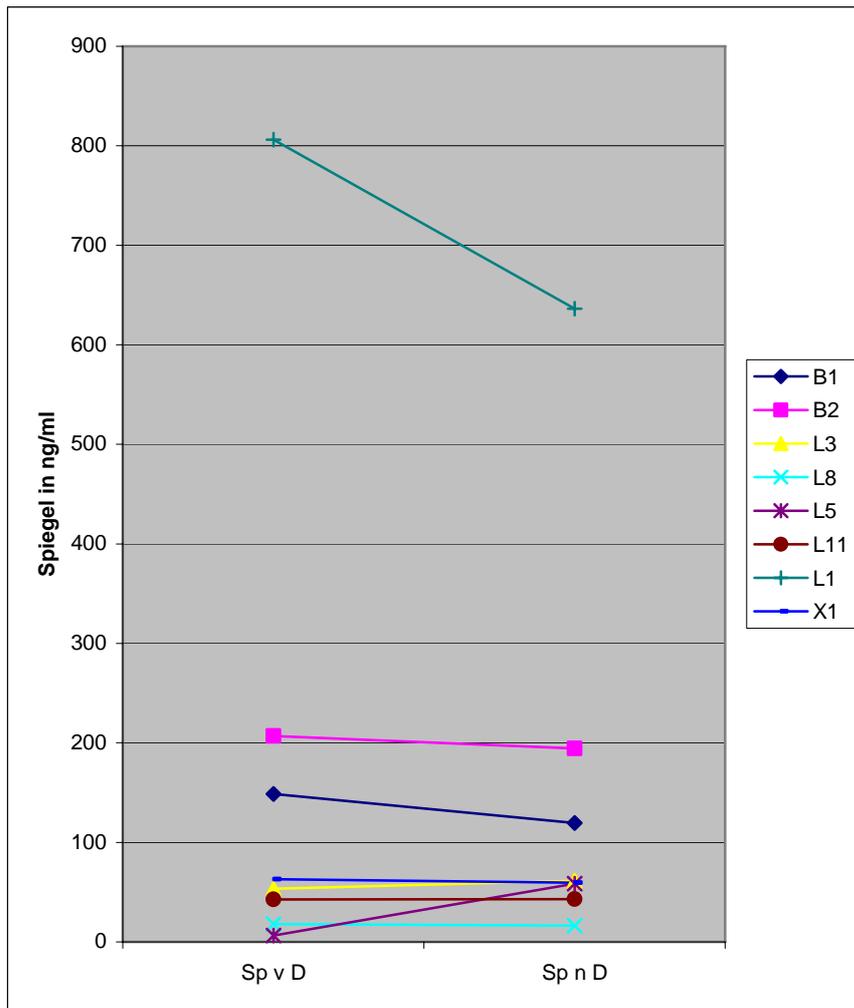


Abbildung 11: Änderung des Blutspiegels Citalopram vor und nach Dialyse

Doxepin:

Bei 7 Patienten wurden 7 Messwertpaare ermittelt. Die empfohlene Dosis betrug 50-150 mg. Es wird keine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz empfohlen²⁹. Der therapeutische Spiegel wird mit 50-150 ng/ml angegeben. Vor Dialyse wurde ein durchschnittlicher Spiegel ermittelt von 19 ng/ml, nach Dialyse von 13 ng/ml, entsprechend einem Abfall von 34,3 %. Es war lediglich ein Patient im therapeutischen Bereich, 85,7 % (6 Pat.) waren bereits vor Dialyse subtherapeutisch. Der Patient, der vor der Dialyse einen als therapeutisch angesehenen Spiegel aufwies, erhielt diesen auch nach der Dialyse. Die nachfolgende Aufstellung (Tabelle 19 und Abbildung 12) zeigt sowohl die Muttersubstanz (Doxepin) wie auch die gemessenen Metaboliten (Nor-Doxepin).

Tabelle 19: Blutspiegelmessungen Doxepin und Nordoxepin
vor und nach Dialyse

	vor Dialyse			Nach Dialyse		
	Doxepin + Nordoxepin (ng/ml)	Doxepin (ng/ml)	Nordoxepin (ng/ml)	Doxepin+ Nordoxepin (ng/ml)	Doxepin (ng/ml)	Nordoxepin (ng/ml)
Y8	10	3	7	3	0	3
L10	70	44	26	54	30	24
F8	10	7	3	5	2	3
C1	7	4	3	2	2	0
M4	9	4	5	7	4	3
M7	5	2	3	3	1	2
P5	20	9	11	18	7	11

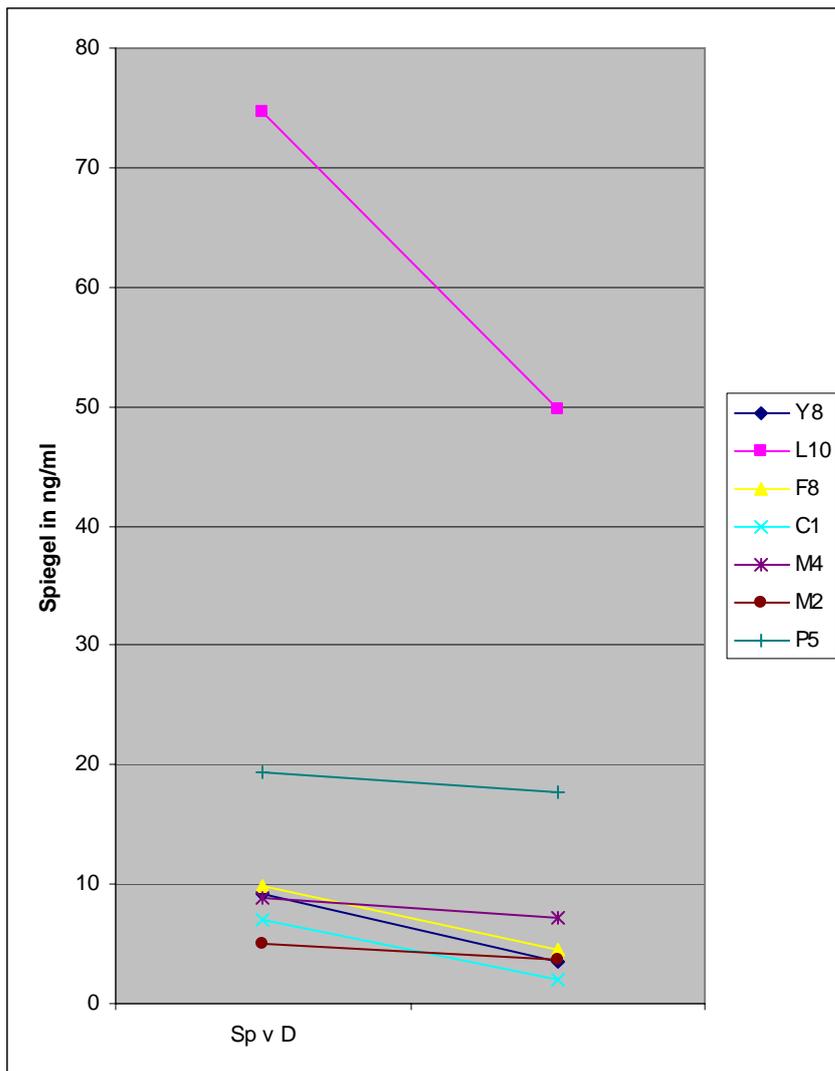


Abbildung 12: Änderung des Summenblutspiegels Doxepin/ Nordoxepin vor und nach Dialyse

Risperidon:

Bei 5 Patienten wurden 5 Messwertpaare ermittelt. Die empfohlene Dosierung liegt bei 2-6 mg. Unabhängig von der Indikation sollte bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion die Dosis halbiert und langsam auftitriert werden³⁰.

Als therapeutischer Bereich wird 20-60 ng/ml angenommen. Der durchschnittliche Spiegel betrug vor der Dialyse 27 ng/ml und nach der Dialyse 38 ng/ml, was einem Abfall von 11,7 % entspricht. 80 % (4 Pat.) lagen vor der Dialyse im therapeutischen Bereich. Von diesen 4 Patienten wechselte nach Dialyse einer in den subtherapeutischen Bereich. Allerdings muss einschränkend bemerkt

werden, daß dieser Patient vor der Dialyse lediglich einen knapp im therapeutischen Bereich liegenden Spiegel aufwies (20 ng/ml) und nach der Dialyse einen nur knapp unter dem unteren Grenzwert liegenden Wert aufwies (19 ng/ml). Die bei den Patienten gemessenen Blutspiegel für die Muttersubstanz (Risperidon) und den Metaboliten (Nor-Risperidon) sind in der Tabelle 20 und Abbildung 13 dargestellt.

Tabelle 20: Blutspiegeländerung Risperidon und Nor-Risperidon vor und nach Dialyse

	vor Dialyse			nach Dialyse		
	Risperidon + Nor- Risperidon (ng/ml)	Risperidon (ng/ml)	Nor- Risperidon (ng/ml)	Risperidon + Nor- Risperidon (ng/ml)	Risperidon (ng/ml)	Nor- Risperidon (ng/ml)
A1	20	2	18	19	1	18
A12	5	2	3	4	2	2
M3	25	5	20	29	4	25
M8	50	19	31	40	13	27
P4	34	19	15	26	10	16

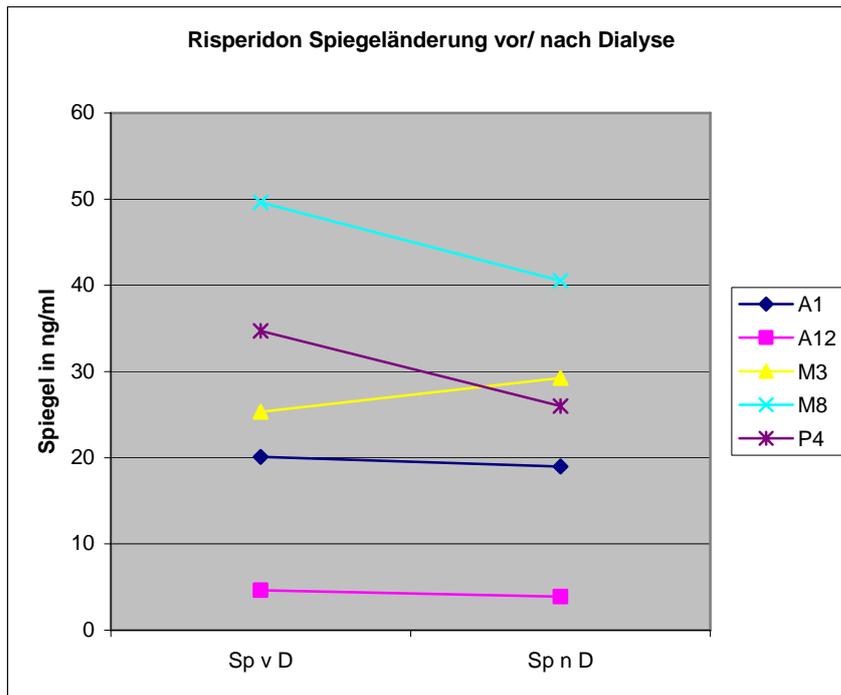


Abbildung 13: Änderung des Summenblutspiegels Risperidon/ Nor- Risperidon vor und nach Dialyse

Fluoxetin, Venlafaxin und Clozapin:

Die Ergebnisse für die Substanzen Fluoxetin, Venlafaxin und Clozapin sind tabellarisch dargestellt, wobei auch deren Metabolite Berücksichtigung finden.

Tabelle 21: Blutspiegeländerung für Fluoxetin, Venlafaxin und Clozapin sowie deren Metabolite (Nor-Fluoxetin, Nor-Venlafaxin, Des-Clozapin)

	vor Dialyse			nach Dialyse		
	Fluoxetin + Nor- Fluoxetin (ng/ml)	Fluoxetin (ng/ml)	Nor- Fluoxetin (ng/ml)	Fluoxetin + Nor- Fluoxetin (ng/ml)	Fluoxetin (ng/ml)	Nor- Fluoxetin (ng/ml)
L12	26	7	19	28	13	15
L9	319	183	136	276	156	120
P4	263	123	140	215	89	126

	vor Dialyse			nach Dialyse		
	Venlafaxin + Nor- Venlafaxin (ng/ml)	Venlafaxin (ng/ml)	Nor- Venlafaxin (ng/ml)	Venlafaxin + Nor- Venlafaxin (ng/ml)	Venlafaxin (ng/ml)	Nor- Venlafaxin (ng/ml)
M6	60	3	57	42	0	42

	vor Dialyse			nach Dialyse		
	Clozapin + Des- Clozapin (ng/ml)	Clozapin (ng/ml)	Des- Clozapin (ng/ml)	Clozapin + Des- Clozapin (ng/ml)	Clozapin (ng/ml)	Ndes- Clozapin (ng/ml)
D4	114	59	55	82	38	44
X1	351	167	184	461	212	249

Diskussion

Die untersuchten Patienten (n=65) wiesen ein hohes Alter auf. Das Durchschnittsalter betrug 71,3 Jahre, wobei 68 % älter als 70 Jahre und noch 20 % älter als 80 Jahre waren. Auffällig ist auch die Multimorbidität der Patienten. So waren neben der Niereninsuffizienz, dem Diabetes mellitus und der Hypertonie kardiale Erkrankungen am häufigsten zusätzlich vorhanden. Die psychiatrischen Erkrankungen waren überwiegend dem depressiven Formenkreis zuzuordnen, allerdings hatten nur 20 von 65 (31 %) eine durch einen Psychiater abgesicherte Diagnose. Es ist zudem offensichtlich, daß wegen der Komorbidität sehr viele Medikamente gleichzeitig zum Einsatz kamen. Bei unseren Patienten wurden im Durchschnitt 12 verschiedene Medikamente gleichzeitig verordnet und eingenommen.

Psychiatrische Diagnosen

Als häufigste psychiatrische Erkrankung wurde eine depressive Störung festgestellt und als Begründung für eine Behandlung mit Psychopharmaka angesehen. Allerdings wurde bei diesen Patienten die Diagnose lediglich in 31 % durch einen Psychiater bestätigt. Dies entspricht Erfahrungen aus dem hausärztlichen Bereich. Bei einer in England durchgeführten Untersuchung ergab sich, daß bei lediglich 70 % der mit einem Antidepressivum behandelten Patienten auch eine psychiatrische Diagnose vorlag. Bei Patienten, welche Amitriptylin erhielten, fand sich sogar nur in 35 % der Fälle eine psychiatrische Diagnose.³¹ Bei Dialysepatienten zählt die Depression zu den am häufigsten berichteten Problemen. Wie hoch die genaue Prävalenz ist, ist unklar. Ein häufiges Problem stellt jedoch auch bei diesen Patienten die korrekte Diagnosestellung dar, insbesondere, da hierzu bisher ein standardisiertes Verfahren fehlt³². Eine Untersuchung zeigte, daß bei 9.500 Dialysepatienten lediglich ein Drittel der Patienten mit depressiven Störungen richtig diagnostiziert war³³. Es wäre

wünschenswert, bei allen Dialysepatienten, in jedem Fall aber vor Beginn einer Psychopharmakotherapie, eine psychiatrische Begutachtung vorzunehmen.

Psychopharmaka und TDM

Psychopharmaka sind als hocheffiziente, jedoch oft auch nebenwirkungsbelastete Medikamente anzusehen, so daß insbesondere bei älteren Patienten mit hoher Komorbidität eine fortlaufende Überwachung ratsam erscheint. Wie mehrere Studien zeigen, ist die Rate an unerwünschten Nebenwirkungen der Psychopharmakotherapie wegen der Multimedikation, den Komorbiditäten und kognitiven Störungen erhöht. Des weiteren sinkt im Alter das Plasmaalbumin, das Verteilungsvolumen der hydrophilen Pharmaka ist vermindert, das der lipophilen erhöht. Einige der CYP-Enzyme (z.B. CYP3A4) weisen im Alter eine reduzierte Aktivität auf³⁴⁻³⁷. Wie die Abbildung 14 zeigt, macht auch bei unseren Patienten die Altersgruppe 71-80 Jahre mit 44,6 % der untersuchten Patienten den größten Teil aus, so daß gerade auch bei den hier untersuchten Patienten mit einer erhöhten Rate an unerwünschten Nebenwirkungen zu rechnen ist.

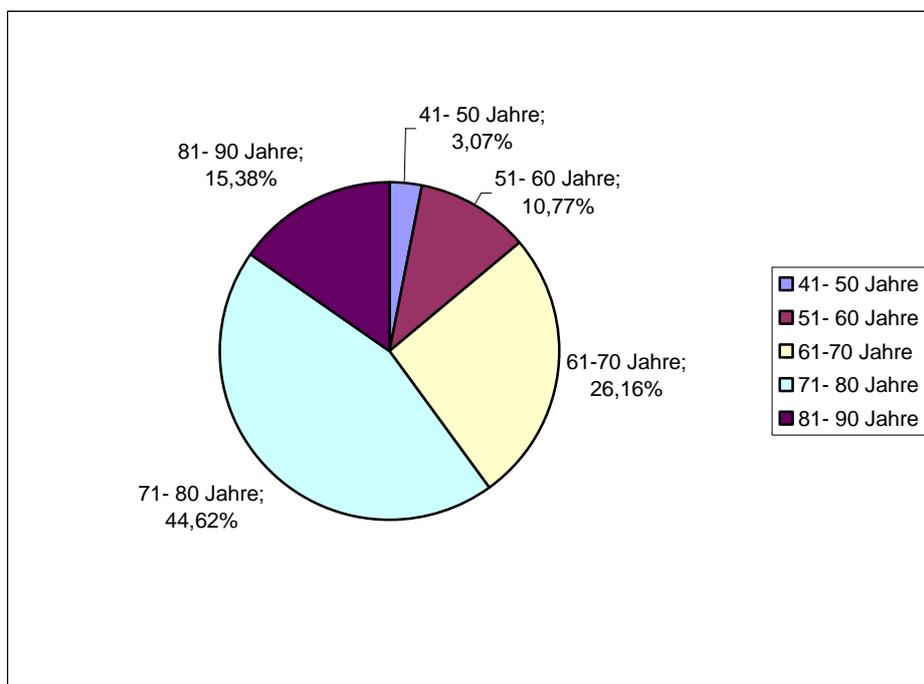


Abbildung 14: Altersverteilung der in die Untersuchung einbezogenen Patienten

Eine Therapieoptimierung ist durch therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) zu erreichen³⁸. Gegenwärtig ist es unter klinischen Bedingungen nicht möglich, die Konzentrationen der Psychopharmaka an ihrem Wirkort (im Gehirn) zu bestimmen³⁹. Allerdings steht die Serumkonzentration eines Pharmakons bei ausreichend langer Therapie (im steady state) im Gleichgewicht mit diesem Kompartiment. Der besondere Nutzen des TDM zeigt sich bei Substanzen, bei denen ein definiertes therapeutisches Fenster besteht und die nur eine geringe therapeutische Breite aufweisen⁴⁰. Insbesondere bei Dialysepatienten bietet sich das TDM zur Therapieüberwachung an, da wegen der Vielzahl der pathophysiologischen Abweichungen eine Beurteilung der Pharmakokinetik schwierig ist.

Beurteilung der Blutspiegel vor Dialyse

Patienten mit subtherapeutischen Spiegeln

Auffällig ist, dass bereits vor Beginn der Dialyse 44 Patienten einen Blutspiegel aufwiesen der kleiner als der untere Grenzwert war. Es ist allgemein bekannt, daß ein beträchtlicher Teil der mit einer Standarddosis behandelten Patienten ein nur ungenügendes Ansprechen zeigt. Die Gründe hierfür sind vielfältig und liegen neben den bereits angesprochenen Gründen wie Enzyminduktion, Enzyminhibition und Konkurrenz um die Plasmaeiweißbindung auch in der Pharmakogenetik. Die Pharmakogenetik meint hierbei die unterschiedliche klinische Antwort eines Patienten und die unterschiedliche Metabolisierung aufgrund genetischer Varianten (poor metabolizer, normal metabolizer, extensive metabolizer)^{41,42}. Nach unseren Daten liegen jedoch die Ursachen für die auffällig hohe Zahl an Patienten mit Spiegel im subtherapeutischen Bereich in einer Unterdosierung.

Mirtazapin:

Die verordneten Dosen entsprachen den empfohlenen Dosen. Dennoch lagen 52,4 % (11 Pat.) im subtherapeutischen Bereich.

Amitriptylin:

Nur 44 % der Patienten hatten eine Dosis verordnet bekommen, die bei nierengesunden Patienten als empfohlen anzusehen ist. Die restlichen 56 % hatten sämtlich eine niedrigere Dosis erhalten. Nur die 3 Patienten wiesen in dieser Gruppe einen als therapeutisch anzusehenden Spiegel auf, die 50 mg und mehr erhalten hatten. Alle anderen Spiegel lagen subtherapeutisch. Dies ist insbesondere deshalb verwunderlich, da gerade bei Amitriptylin ein gut abgesicherter Zusammenhang zwischen eingenommener Dosis, Blutspiegel sowie klinischer Wirkung besteht¹⁶. Bei Unterdosierung fehlt in der Regel eine Wirkung auf die Symptome, bei erhöhten Blutspiegeln ist sehr häufig eine Intoxikation auch klinisch vorhanden.

Citalopram:

Bei diesem Präparat nahmen 50 % der Patienten eine Dosis ein, die als empfohlen anzusehen ist. Besondere Berücksichtigung muß bei diesem Präparat die mangelnde Erfahrung bei Anwendung bei chronischer Niereninsuffizienz finden. Immerhin lagen 37,5 % (3 Pat.) im therapeutischen Bereich.

Doxepin:

Bei Doxepin liegen alle Patienten bis zu der Dosierung von 50 mg im subtherapeutischen Bereich, so daß hier zum einen eine Dosisanpassung notwendig sein könnte. Die niedrige Fallzahl, läßt jedoch auch Complianceprobleme als mögliche Ursache erscheinen.

Risperidon:

Bei Risperidon lagen 4 der 5 Patienten im therapeutischen Bereich, alle hatten 50 % der bei Nierengesunden empfohlene Dosis erhalten.

Es zeigt sich zusammenfassend, dass die Höhe der verordneten Dosis mit den gemessene Blutspiegeln korrelierte. Somit ergibt sich, daß vor allem Amitriptylin und Doxepin in vielen Fällen unterdosiert verordnet wurde. Besonders Mirtazapin und Citalopram zeigten eine klare Korrelation zwischen Spiegelhöhe und

verordneter Dosis, so daß bei diesen Substanzen insbesondere in der Anfangsphase der Psychopharmakotherapie Spiegelbestimmungen hilfreich sind.

Patienten mit Blutspiegeln oberhalb des therapeutischen Bereiches

10 Patienten wiesen vor der Dialyse einen oberhalb des als therapeutisch angenommenen Bereichs liegenden Spiegel auf.

Tabelle 22: Blutspiegel oberhalb des therapeutischen Bereiches

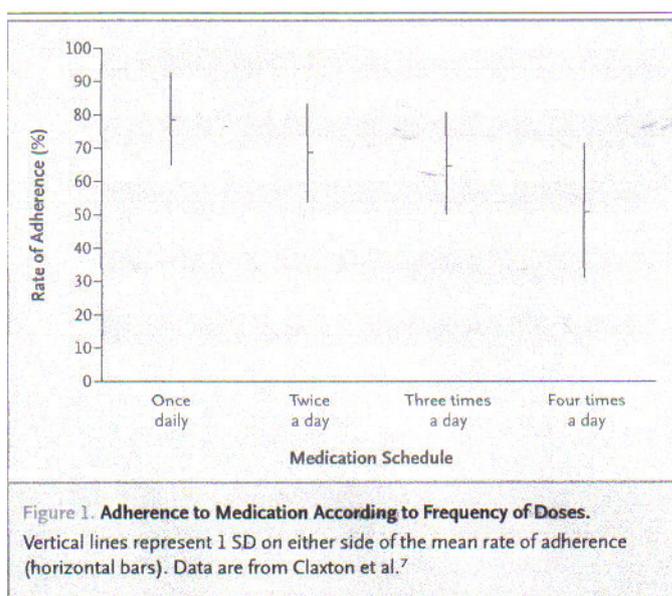
	Dosis	Vor Dialyse (ng/ml)	Nach Dialyse (ng/ml)
Amitriptylin/ Nortriptylin			
M1	50	356	335
Z5	125	461	502
Citalopram			
B2	10	207	194
B1	20	147	120
L1	40	806	636
Mirtazapin			
A13	15	182	106
A11	30	82	66
A14	30	181	303
L6	30	128	32
L14	30	88	88

Es fällt auf, daß sich bei Mirtazapin und Amitriptylin kein Zusammenhang zwischen der Spiegelhöhe und der eingenommenen Dosis ergibt. Eine Erklärung hierfür läßt sich aus unseren Ergebnissen nicht herleiten. Es ist möglich, dass hier Einnahmefehler der Patienten ursächlich sind. Auffällig ist der Anteil an überhöhten Spiegeln bei Citalopram. Hier weisen 37,5 % einen unerwartet hohen Spiegel auf, obwohl die Dosierung den Empfehlungen entspricht. Mögliche Erklärungen hierfür liegen in einem verlangsamten Abbau, einer eventuell beste-

henden Leberinsuffizienz oder einer Enzyminhibition durch Komedikation. Soweit die niedrige Fallzahl eine Beurteilung erlaubt, sollte bei Citalopram mit niedrigeren Dosen die Therapie begonnen und unter regelmäßiger Spiegelkontrolle erhöht werden.

Compliance

Die Compliance (Therapietreue) stellt einen wichtigen Faktor für den Erfolg der Pharmakotherapie dar. Die Compliance ist erfahrungsgemäß bei Patienten, die eine Medikation aufgrund einer akuten Erkrankung erhalten, deutlich höher als bei Patienten, die aufgrund einer chronischen Krankheit behandelt werden. Die Compliance wird zudem ganz wesentlich beeinflusst durch die Anzahl der verordneten Medikamente und die Häufigkeit der Einnahme pro Tag.



43

Diese Feststellung ist auch bei der Psychopharmakotherapie gültig. Eine Untersuchung von 5.323 erwachsenen Patienten ergab, daß die Rate der Patienten, die als non-compliant einzustufen sind, bei 47,7 % lag. Joyce et. al konnten ähnliche Werte ermitteln^{44,45}. Bei unseren Patienten war aufgrund der hohen Komedikation (12,2 Medikamente pro Patient) eine eher geminderte Compliance zu erwarten. Überraschenderweise zeigt die Analyse der gemessenen Blutspiegel aber, daß eher zu niedrig verordnete Dosen als mangelnde Compliance für die unter dem therapeutischen Bereich liegenden Medikamentenspiegel

verantwortlich sind. Es finden sich 33 von 77 Messungen die über dem unteren Grenzwert gelegen sind. Dies entspricht einem Prozentsatz von 43%. Ein Vergleich der Patienten, die die Substanzen Amitriptylin, Mirtazapin, Citalopram, Doxepin und Risperidon eingenommen haben, soll dies verdeutlichen.

Amitriptylin:

Lediglich 28 % (5 Pat.) der 18 Patienten, die Amitriptylin eingenommen hatten, haben einen Spiegel entwickelt, der über dem als unteren Grenzwert angenommenen von 80 ng/ml lag. Bei genauerer Betrachtung der Patienten fällt jedoch auf, daß lediglich 8 der 18 Patienten die empfohlene Dosis von 50-150 mg erhalten haben. Von den 10 Patienten, die weniger als 50 mg Tagesdosis erhalten hatten, konnte kein einziger Patient einen Spiegel entwickeln, der wenigstens 80 ng/ml betrug, der höchste gemessene Spiegel betrug bei diesen Patienten 74 ng/ml. 6 Patienten erhielten eine Tagesdosis von 50 mg pro Tag. Von diesen 6 Patienten entwickelten lediglich 2 Patienten einen Spiegel, der den unteren Grenzwert überschritt, während alle Patienten, die mehr als 50 mg Tagesdosis erhielten, einen ausreichend hohen Spiegel aufwiesen (wobei hier auf die niedrige Fallzahl von 2 Patienten hingewiesen werden muß). Es entwickelten also von den 8 Patienten, die 50 mg Tagesdosis oder mehr erhielten, also immerhin 50 % (4 Pat.) einen Spiegel auf, der größer als 80 ng/ml war.

Mirtazapin:

Es wurden bei 21 Patienten Messwertpaare der Substanz Mirtazapin bestimmt. 48 % (10 Pat.) erreichten einen Spiegel, der die Untergrenze des als therapeutisch angenommenen Bereichs mit 80 ng/ml überschritt. In dieser Gruppe erhielten alle Patienten mindestens die empfohlene Dosis von 15 mg täglich. Von den 52,4 % (11 Pat.), die unter dem gewünschten Blutspiegel lagen, entfielen 5 Patienten in die Gruppe der Patienten, die 15 mg pro Tag einnahmen und 5 Patienten in die Gruppe der Patienten, die 30 mg pro Tag einnahmen. Bei einem Patient war Mirtazapin als Bedarfsmedikation in der Verordnungsliste vermerkt, dieser Patient wies keinen messbaren Spiegel auf.

Citalopram:

Bei 75 % (6 Pat.) der 8 untersuchten Patienten fanden sich Blutspiegel, die den unteren gewünschten Grenzwert von 30 ng/ml erreichten. Die empfohlene zu verordnende Dosis betrug 20 mg pro Tag. Bei einem Patienten fehlen Daten zur Dosierung, von den verbleibenden 7 Patienten wiesen 5 einen Spiegel auf, der den unteren Grenzwert überschritt. Lediglich 57,1 % (4 Pat.) der 7 Patienten hatten eine Dosis verordnet bekommen, die als empfohlen anzusehen ist. Einer der beiden Therapieversager befand sich in der Gruppe der unterdosierten Patienten. Somit wies also bei korrekter Dosierung ein Anteil von 20 %, also einer von 5 Patienten, einen Spiegel auf, der auf mangelhafte Compliance zurückzuführen sein könnte. In gleichem Maße kommen aber auch pharmakokinetische Ursachen als Erklärung in Betracht.

Doxepin:

Nur einer der 7 untersuchten Doxepin-Patienten wies einen Spiegel auf, der den unteren Grenzwert von 50 ng/ml überschritt. Dies war auch der Patient, der mit 125 mg Tagesdosis die höchste verordnete Dosis erhalten hatte. Die empfohlene Mindestdosis von 50 mg pro Tag erhielt lediglich ein Patient. Auch dieser Patient wies keinen therapeutischen Spiegel auf.

Risperidon:

Keiner der 5 untersuchten Patienten erhielt die empfohlene Mindestdosis von 2 mg pro Tag. Es muss allerdings auf die empfohlene Dosishalbierung bei Niereninsuffizienz hingewiesen werden. Vier der fünf Patienten erhielten eine Tagesdosis von 1 mg. Der Therapieversager befand sich in dieser Gruppe. Der Patient der mit 0,5 mg/d die niedrigste Dosis erhalten hatte, konnte einen knapp im therapeutischen Bereich liegenden Spiegel entwickeln.

Es wurden ergänzend die aktiven Metaboliten für die Substanzen Amitriptylin (Nortriptylin), Doxepin (Nor-Doxepin), Risperidon (Nor-Risperidon), Fluoxetin (Nor-Fluoxetin), Venlafaxin (Nor-Venlafaxin) und Clozapin (D-Clozapin) bestimmt. Das Verhältnis von Muttersubstanz zu Metabolit lässt bei zwei Patienten

den Schluß zu, daß der gemessene Spiegel überwiegend durch den Metaboliten bedingt ist. Dies betrifft den Patienten M6 (Venlafaxin) und den Patienten A1 (Risperidon), bei denen das Verhältnis Spiegel der Muttersubstanz zu Gesamtspiegel 8 % (Risperidon) und 5 % (Venlafaxin) entspricht. Auch hier kommen als mögliche Ursache eine unregelmäßige Medikamenteneinnahme, sowie pharmakokinetische Ursachen in betracht.

Es lässt sich also zusammenfassend feststellen, daß bei den untersuchten Dialysepatienten wohl nicht mangelnde Compliance für die niedrigen Spiegel verantwortlich zu machen ist, sondern bei einem großen Anteil der Patienten die niedrigen Spiegel durch eine Unterdosierung der Medikamente bedingt waren.

Allgemeine Pharmakokinetik der Psychopharmaka

Die Parameter Resorption, Distribution und Elimination bestimmen das Verhalten eines Arzneimittels im Organismus. Unmittelbar nach der Aufnahme eines Arzneimittels beginnt seine Verteilung in die verschiedenen Kompartimente des Körpers. Ausscheidungsprozesse werden durch hepatische und renale Prozesse gesteuert. Besonders wichtig ist hierbei die Umwandlung eines nicht wasserlöslichen Stoffes in einen wasserlöslichen Metaboliten durch hepatische Enzyme. Hierbei werden zwei Reaktionstypen unterschieden: Phase I Reaktionen (Oxidation, Reduktion und Hydrolyse), die in vielen Fällen zur Bildung aktiver Metaboliten führt und die Phase II Reaktionen (häufig Konjugation mit Glukuronsäure). Aus Phase II Reaktionen entstehen meist die inaktiven wasserlöslichen Metabolite. Das entscheidende System für die hepatische Metabolisierung ist das CYP-System¹².

Zur Charakterisierung der Pharmakokinetik werden die Bioverfügbarkeit, die Halbwertszeit und die Proteinbindung sowie das Verteilungsvolumen herangezogen.

Tabelle 23: Halbwertszeit der untersuchten Psychopharmaka

Wirkstoff	Halbwertszeit in Stunden
Doxepin	17
Desmethyl-Doxepin	51
Amitriptylin	10-28
Carbamazepin	36
Citalopram	30-36
Fluoxetin	96-144
Nor-Fluoxetin	96-384
Clozapin	12-26
Nortriptylin	35
Perazin	8-16
Olanzapin	34-52
Sertralin	26
N-Desmethyl-Sertralin	62-104
Mirtazapin	20-40
Valproinsäure	15-18
Venlafaxin	5-11
Risperidon	3
Hydroxy-Risperidon	24

Die Plasmahalbwertszeit ist definiert als die Zeitspanne, in der die Pharmakonzentration im Plasma im Vergleich zum Ausgangswert um die Hälfte abgenommen hat. Anhand der Halbwertszeit lässt sich die Wirkdauer abschätzen. Ein Pharmakon ist nach 4 Halbwertszeiten zu mehr als 90 % eliminiert⁴⁶. Die Bindung eines Wirkstoffs an die Plasmaproteine (meist Albumin und α -1-

Glykoprotein) ist eine wichtige Eigenschaft, die dessen Pharmakokinetik und -dynamik beeinflusst. Nur die freie, nicht proteingebundene Fraktion kann durch Dialysemembranen diffundieren. Eine gegenseitige Verdrängung der Pharmaka aus der Plasmaproteinbindung ist zwar möglich, hat allerdings keine klinische Relevanz. Dies ist dadurch bedingt, daß eine Erhöhung des freien Anteils nach dem Prinzip der Elimination 1. Ordnung mit einer erhöhten Elimination einhergeht. Zudem erhöht sich für den aus der Plasmaproteinbindung verdrängten freien Anteil das Verteilungsvolumen. Daher besteht nur vorübergehend eine erhöhte freie Konzentration. Bei Hypalbuminämie und Urämie ist die plasmatische Proteinbindung deutlich herabgesetzt. Es resultiert ein erhöhter freier Pharmakoanteil mit Wirkungsverstärkung⁴⁶. Des Weiteren ist die Proteinbindung noch abhängig von dem pH des Plasmas und dem Lebensalter^{42,47}.

Sogar wenn die empfohlene tägliche Dosierung des Psychopharmakons verschrieben und von dem Patienten eingenommen wird, kommt es nicht in jedem Fall zu einem Therapieerfolg. Ein Grund für diese Gruppe von Therapieversagern könnten die Variabilitäten im CYP-Genesystem sein. Bisher wurden bereits über 50 CYP-Enzyme identifiziert. Der Mensch verfügt etwa über 10 für den Medikamentenstoffwechsel wichtige CYP-Gene. Die Expression dieser Gene erfolgt hauptsächlich im glatten endoplasmatischen Retikulum der Leber, aber auch in anderen Geweben wie Niere und Lunge. Für den Metabolismus der Antidepressiva haben hauptsächlich die Enzyme CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4 und CYP1A2 Bedeutung¹⁴. Abhängig von den ererbten Allelen kann die Bevölkerung anhand der Enzymausstattung mit unterschiedlicher Metabolisierungsgeschwindigkeit eingeteilt werden. Es wird unterteilt in UM (ultrarapid metabolizer, Genduplikationen), EM (extensive metabolizer, zwei aktive Allele), IM (intermediate metabolizer, ein inaktives und ein aktives Allel), PM (poor metabolizer, zwei defiziente Allele). Die Häufigkeiten variieren in den Bevölkerungsgruppen. So finden sich in der kaukasischen Bevölkerung etwa 7 % PM, wohingegen ein PM Metaboliesierstatus in Asien nur in etwa 1 % der Bevölkerung vorliegt. PM haben ein erhöhtes Risiko, unerwartet hohe Spiegel zu entwickeln, UM ein erhöhtes Risiko, trotz einer adäquaten Dosierung keinen ausreichend

hohen Spiegel zu entwickeln^{48,49}. Ein weiterer Grund für unterschiedliche Metabolisierungsgeschwindigkeiten liegt in einer Enzyminduktion oder -inhibition durch Einnahme eines Induktors bzw. Inhibitors.

Bei den hier untersuchten Patienten ist allerdings eine Abschätzung der Metabolisierungsraten wegen der Komedikation und der komplexen Krankheitssituation nicht mit ausreichender Sicherheit möglich.

Einfluß des Dialyseprozesses auf die Blutspiegel

Aufgrund der bestehenden Erfahrungen wurde erwartet, daß die Dialyse wegen der hohen Plasmaeiweißbindung der Psychopharmaka keinen relevanten Einfluß auf die Psychopharmakaelimination nimmt⁵⁰. Des Weiteren kann aufgrund der hohen Verteilungskoeffizienten von einer nur eingeschränkten Dialysierbarkeit der Psychopharmaka ausgegangen werden. Der Verteilungskoeffizient einer Substanz ist die Größe zur Charakterisierung der polaren bzw. apolaren Eigenschaften. Je polarer bzw. lipophiler eine Verbindung ist, desto größer ist der Verteilungskoeffizient. Das Verteilungsvolumen eines Pharmakons ist eine fiktive Größe, die sich nach vollständiger Verteilung ergibt. Je apolarer und lipophiler eine Substanz ist, um so größer ist (wegen der Einlagerung in das Fettgewebe) ihr Verteilungsvolumen⁴⁶.

Entsprechend unseren Erwartungen war der Spiegelabfall bei den von uns untersuchten Patienten gering (etwa 10 %). Lediglich drei Substanzen zeigten einen höheren durchschnittlichen Blutspiegelabfall nach der Dialyse (Doxepin 34 %, Valproinsäure 31 % und Venlafaxin 24 %). Die Unterschiede lassen sich nicht über die unterschiedliche Plasmaeiweißbindung und das Verteilungsvolumen erklären. Auch die Halbwertszeiten der unterschiedlichen Medikamente konnten keine Erklärung liefern. Betrachtet man die von uns gemessenen Werte, so läßt sich vermuten, daß die Dialyse keinen klinisch relevanten Einfluß auf die Psychopharmaka-Elimination genommen hat. Wegen der geringen Fallzahl ließ sich allerdings der Einfluss unterschiedlichen Dialysatoren, des Blutflusses und der Dialysedauer nicht hinreichend beurteilen. Bei den Patienten bei denen die Blutspiegel vor Dialyse in dem von uns als therapeutisch angesehenen Bereich lagen, war dies auch nach der Dialyse der Fall. Fand ein Abfall in den sub-

therapeutischen Bereich statt, handelte es sich in den allermeisten Fällen um einen Spiegelabfall der dem durchschnittlichen Spiegelabfall der jeweiligen untersuchten Gruppe entsprach. Dies bedeutet, daß die Blutspiegel der entsprechenden Patienten schon vor der Dialyse in einem Bereich lagen, der dem unteren therapeutischen Drittel entsprach. Aus Untersuchungen über die Wirksamkeit der Hämodialyse bei Intoxikationen mit Psychopharmaka ist bekannt, daß diese nicht effektiv mit Hämodialyse behandelt werden können. Sieben unserer Patienten hatten vor der Dialyse deutlich überhöhte Spiegel, wobei auch nach Dialyse die Spiegel in einem deutlich überhöhten Bereich gefunden wurden. Somit ist auch bei dieser Untergruppe eine Wirkung der Dialyse auf die Elimination der Psychopharmaka nicht erkennbar.

Sicher ist ein Dialyseeffekt bei Amitriptylin und Citalopram ausgeschlossen. Lediglich bei Mirtazapin ist eine Elimination durch Dialyse möglich, allerdings erlaubt die geringe Fallzahl keine zuverlässige Schlußfolgerung.

Hinweise zur Probenentnahme

Im klinischen Alltag erfolgt die Probenabnahme unter standardisierten Bedingungen^{38,40,51}. Diese können allerdings bei Dialysepatienten nicht eingehalten werden, da sich die Blutentnahmen den Erfordernissen der Dialyse unterordnen müssen. Aufgrund der nur geringen Änderungen der gemessenen Werte nach der Dialyse erscheint eine einmalige Abnahme am Ende der Dialyse ausreichend. Aufgrund unserer Daten, die nicht zeigten, daß Patienten nach der Dialyse aus einem therapeutischen Bereich in den subtherapeutischen Bereich gelangt sind, erscheint dieses Vorgehen zulässig. Unter diesen Bedingungen wird die Genauigkeit und die Vergleichbarkeit der gemessenen Spiegel gewiß reduziert, dennoch sind die Aussagen im Hinblick auf Compliance und Dosisänderung klinisch ausreichend verwertbar.

Zusammenfassung

Das therapeutische Drug-Monitoring (TDM) ist eine wichtige und vermutlich die einzige Kontrollmöglichkeit einer Psychopharmakotherapie bei Patienten mit komplexen Erkrankungen und infolgedessen auch multiplen Medikationen. Das TDM zeigte bei unseren Patienten häufig Blutspiegel, die nicht den gewünschten therapeutischen Spiegeln entsprachen. Dies beruhte jedoch, wie die Untersuchung zeigte, nicht auf mangelnder Compliance, sondern auf einer zu niedrig verordneten täglichen Dosis. Zudem zeigt sich, daß der Dialyseprozeß selber keinen wesentlichen Einfluß auf die Psychopharmakaelimination genommen hat. Es empfiehlt sich, somit regelmäßig TDM bei Dialysepatienten anzuwenden, wobei trotz der nicht standardisierten Abnahmebedingungen eine klinisch ausreichende Beurteilbarkeit gegeben ist.

Literatur

- 1 Frei H-JS-H. Nierenersatztherapie in Deutschland, Bericht über Dialysebehandlung und Dialyseerfolg in Deutschland. 2005/2006.
- 2 Nawroth PP. *Kompendium Diabetologie*: Nawroth, 1999.
- 3 Hauner H. Diabetesepidemie und Dunkelziffer. *Deutscher Gesundheitsbericht* 2006.
- 4 Chisholm D, Sanderson K, Ayuso-Mateos JL et al. Reducing the global burden of depression: population-level analysis of intervention cost-effectiveness in 14 world regions. *Br J Psychiatry* 2004; **184**: 393-403.
- 5 Fukunishi I, Kitaoka T, Shirai T et al. Psychiatric disorders among patients undergoing hemodialysis therapy. *Nephron* 2002; **91**: 344-7.
- 6 Kiss A. Organersatz und Organtransplantation. In: *Psychosomatische Medizin*, Vol. 6: Uexküll, 2003.
- 7 Kimmel PL. Psychosocial factors in chronic kidney disease patients. *Semin Dial* 2005; **18**: 71-2.
- 8 Tossani E, Cassano P, Fava M. Depression and renal disease. *Semin Dial* 2005; **18**: 73-81.
- 9 Nierentransplantation/ Gründe für die Ablehnung einer Aufnahme in die Warteliste. In: *Richtlinien zur Organtransplantation gemäß Paragraph 16 TPG*: Bundesärztekammer, 2003.
- 10 Lohse Martin LA, Müller- Oerlinghausen Bruno. Arzneimittelverordnungsreport 2005. 2005.
- 11 Göthert B. Psychopharmaka: Pharmakotherapie psychischer Erkrankungen. In: *Pharmakologie und Toxikologie*, Vol. 9: W. Forth, D. Henschler, 2005: 335-80.
- 12 Laux D, König. *Pharmakopsychiatrie*, Vol. 3, 2000.
- 13 Steimer W. Psychopharmaka: Pharmakogenetik und Therapeutisches Drug-Monitoring. *J Lab Med* 2002; **26 (1/2)**: 49-60.
- 14 Tamminga WJ, Wemer J, Oosterhuis B et al. Polymorphic drug metabolism (CYP2D6) and utilisation of psychotropic drugs in hospitalised psychiatric patients: a retrospective study. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; **59**: 57-64.
- 15 Asberg M, Cronholm B, Sjoqvist F et al. Relationship between plasma level and therapeutic effect of nortriptyline. *Br Med J* 1971; **3**: 331-4.
- 16 Baumann P, Hiemke C, Ulrich S et al. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2004; **37**: 243-65.
- 17 Günter Schönweiß GHL, Andreas Schwarzkopf. *Dialysefibel 3: Hämodialyse*, Vol. 3: G. Schönweiß, 2006.
- 18 Hörl W. *Dialyseverfahren in Klinik und Praxis*, 2003.
- 19 Heinze V. Allgemeine Therapie und therapeutische Techniken. In: *Nierenkrankheiten*: H. Sarre, 1975.
- 20 *Nieren und Hochdruckkrankheiten*: J. Girndt, 1990.

- 21 Böhler J. *Hämodialyse*, Vol. 4: Ukrich Kuhlmann, Dieter Walb, Friedrich C. Luft, 2003.
- 22 Udo Kunze GS. *Grundlagen der qualitativen und quantitativen Analyse*, Vol. 4. Auflage: Thieme, 1996.
- 23 Schallies M. *Grundlagen chromatographischer Trennung*, Vol. 3. erweiterte und neubearbeitete Auflage: Hans Naumer, Wolfgang Heller, 1997.
- 24 Otto M. *Analytische Chemie*, Vol. 2. Auflage: Wiley- VCH Verlag, 2000.
- 25 Bauer H. Hochleistungschromatographie (HPLC). In: *Untersuchungsmethoden in der Chemie*, Vol. 3: H. Naumer, W. Heller, 1997.
- 26 Organon F. Produktmonographie Remergil/ Wissenschaftliche Information. 2003.
- 27 Bayer F. Saroten retard Tabs 75 mg. 02/2004.
- 28 Lundbeck F. Cipramil 20 mg / 40 mg. 06/2006.
- 29 Roche F. Fachinformation Aponal 50. 10/2003.
- 30 Cilag FJ-. Risperdal. 01/2006.
- 31 Lawrenson RA, Tyrer F, Newson RB et al. The treatment of depression in UK general practice: selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants compared. *J Affect Disord* 2000; **59**: 149-57.
- 32 Kimmel PL, Peterson RA. Depression in end-stage renal disease patients treated with hemodialysis: tools, correlates, outcomes, and needs. *Semin Dial* 2005; **18**: 91-7.
- 33 Lopes AA, Albert JM, Young EW et al. Screening for depression in hemodialysis patients: associations with diagnosis, treatment, and outcomes in the DOPPS. *Kidney Int* 2004; **66**: 2047-53.
- 34 U. Hegerl HJM. Pharmakotherapie der Altersdepression. *Der Nervenarzt* 2000.
- 35 Turnheim K. *Pharmakotherapie im Alter*, Vol. 8.
- 36 Lotrich FE, Pollock BG. Aging and clinical pharmacology: implications for antidepressants. *J Clin Pharmacol* 2005; **45**: 1106-22.
- 37 Ferguson JM, Hill H. Pharmacokinetics of fluoxetine in elderly men and women. *Gerontology* 2006; **52**: 45-50.
- 38 Touw DJ, Neef C, Thomson AH et al. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: a systematic review. *Ther Drug Monit* 2005; **27**: 10-7.
- 39 Steimer W. Psychopharmaka: Pharmakogenetik und Therapeutisches Drug-Monitoring. *J Lab Med* 2002; **26 1/2**: 49-60.
- 40 Mitchell PB. Therapeutic drug monitoring of psychotropic medications. *Br J Clin Pharmacol* 2001; **52 Suppl 1**: 45S-54S.
- 41 Bondy B. Pharmacogenomics in depression and antidepressants. *Dialogues Clin Neurosci* 2005; **7**: 223-30.
- 42 Matthew R. Pharmacokinetics of Psychotropic Drugs in Special Populations. *J Clin Psychiatry* 1993; **54:9**.
- 43 Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; **353**: 487-97.
- 44 Bulloch AG, Adair CE, Patten SB. Forgetfulness: a role in noncompliance with antidepressant treatment. *Can J Psychiatry* 2006; **51**: 719-22.
- 45 Cramer JA, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatr Serv* 1998; **49**: 196-201.

- 46 Karow T. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*: Thomas Karow, Ruth Lang-Roth, 2004.
- 47 Die Psyche beeinflussende Pharmaka (Psychopharmaka). In: *Arzneimittelwirkungen* (Ernst Mutschler GG, ed), Vol. 8, 2001.
- 48 Binder EB, Holsboer F. Pharmacogenomics and antidepressant drugs. *Ann Med* 2006; **38**: 82-94.
- 49 Mulder H, Herder A, Wilms FW et al. The impact of cytochrome P450-2D6 genotype on the use and interpretation of therapeutic drug monitoring in long-stay patients treated with antidepressant and antipsychotic drugs in daily psychiatric practice. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; **15**: 107-14.
- 50 Muhl E. [Antimycotic drugs under continuous renal replacement therapy]. *Mycoses* 2005; **48 Suppl 1**: 56-60.
- 51 Burke MJ, Preskorn SH. Therapeutic drug monitoring of antidepressants: cost implications and relevance to clinical practice. *Clin Pharmacokinet* 1999; **37**: 147-65.

Lebenslauf

Persönliche Informationen

Philip Müller
Friedrich- Ebert- Anlage 23
63450 Hanau
Tel.: 06181/ 32024
Fax : 06181/ 379563
E- mail: Tuezolto@hotmail.com
ledig, ortsungebunden

Geburtstag Geburtsort

05.10.1978
Frankfurt am Main

Eltern

Dr. Andreas Müller, Kardiologe
Dr. Ursula Müller- Barth, Humangenetik, Notfallmedizin

Kindergarten

09/1981- 09/1985

Montessori- Kindergarten

Schulausbildung

10/1985- 1989

1989- 1998

15.06.1998

Montessori Grundschule Frankfurt am Main
Anna Schmidt Gymnasium, Frankfurt am Main
Abitur am Anna- Schmidt- Gymnasium (Note 2,9)

Ersatzdienst

09/1998- 08/1999

Rotes Kreuz Hanau, Rettungs- und Krankentransport

Studium

08/1999

Aufnahme des Medizinstudiums an der Semmelweis
Universität Budapest

08/2002

Physikum/ Semmelweis Universität Budapest

09/2002

Fortführung des Studiums an der Julius- Maximilians-
Universität/ Würzburg

09/2003

1. Staatsexamen mit der Note: ausreichend

03/2005

Aufnahme der Doktorarbeit an der Klinik und Poliklinik
für Psychiatrie und Psychotherapie Würzburg mit dem
Thema: „ Einfluss des Dialyseprozesses auf die
Psychopharmakaelimination“

09/2005

2. Staatsexamen mit der Note: befriedigend

10/2005

1. Tertial des praktischen Jahres an der Universitätsklinik
Würzburg, Fachbereich Dermatologie und Venerologie

02/2006

2. Tertial des praktischen Jahres am St. Lukes Hospital/
Malta, Fachbereich Chirurgie

05/2006

3. Tertial des praktischen Jahres an der Universitätsklinik
Würzburg, Fachbereich Innere Medizin

11/2006

3. Staatsexamen mit der Note befriedigend

22.11.2006

Approbation als Arzt

Famulaturen

07.02.2003- 09.03.2003	HELIOS William Harvey Klinik im Bereich Innere Medizin, Angiologie, Phlebologie
01.09.2003- 30.09.2003	Universitätsklinik Würzburg, Dermatologie
24.08.2004- 08.09.2004	Dialysezentrum Lübeck, Prof.Rob,Dres.Schümann/Wilhelm
23.02.2004- 05.03.2004	St. Lukes Hospital/ Tokyo, im Bereich Gastroenterologie, Dermatologie, Pulmonologie
05.03.2004- 20.03.2004	Kochi Medical School, Dermatologie, Kardiologie
28.02.2005- 30.03.2005	Praxisfamulatur Kardiologische Praxis Dr. Müller/ Hanau

**Sprach-
kenntnisse**

Englisch, Latein (großes Latinum)

Hobbies

Joggen, Schwimmen