

Psychiatrische Klinik und Poliklinik der
Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. Förstl)

Serumspiegel des trizyklischen Antidepressivums Doxepin in der Pharmakotherapie depressiver Erkrankungen

Stephan Alexander Johannes Kreuz

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen
Grades eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. J. Förstl
2. apl Prof. Dr. P. B. Lupp

Die Dissertation wurde am 31.03.2004 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.06.2004
angenommen.

Meinen Eltern

Inhalt

1. Einleitung

- 1.1 Einführung in die Thematik**
- 1.2 Allgemeines über Therapeutic Drug Monitoring bei trizyklischen Antidepressiva und bei Doxepin**
- 1.3 Allgemeines über Doxepin**
 - 1.3.1 Geschichtliches**
 - 1.3.2 Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und klinische Wirkmechanismen**
 - 1.3.3 Klinische Wirksamkeit und Wirkstudien**
- 1.4 Hintergrund des Studienbeginns und Fragestellung**

2. Methodik

- 2.1 Analyse der eigenen Datenbank**
 - 2.1.1 Datenerhebung**
 - 2.1.2 Statistische Auswertung**
- 2.2 Erfassung der Spiegelbestimmungsgewohnheiten der deutschen psychiatrischen Universitätskliniken**
- 2.3 Erfassung der Spiegelbestimmungsgewohnheiten der ausländischen psychiatrischen Universitätskliniken**
- 2.4 Literaturübersicht zum Thema Doxepinspiegel und klinische Wirksamkeit**

3. Ergebnisse

- 3.1 Analyse der eigenen Datenbank**
 - 3.1.1 Patientencharakteristik**
 - 3.1.2 Anzahl und Gründe der Spiegelmessungen**
 - 3.1.3 Analyse der von den Patienten erreichten Spiegel**
 - 3.1.4 Untersuchung potentieller Gründe für zu niedrige Spiegel**
 - 3.1.4.1 Dosis**

- 3.4.3 Beziehungen zwischen Blutspiegel und Response
- 3.4.4 Mittelwertsvergleiche der Spiegel von Respondern und Non-Respondern
- 3.4.5 Beziehung zwischen Spiegel und Nebenwirkungen

4. Diskussion

- 4.1 Hauptergebnisse
- 4.2 Analyse der eigenen Datenbank
- 4.3 Erfassung der Spiegelbestimmungsgewohnheiten der deutschen und ausländischen Universitätskliniken
- 4.4 Literaturrecherche

5. Zusammenfassung

6. Anhang

7. Literaturverzeichnis

8. Danksagung

9. Lebenslauf

1. Einleitung

1.1 Einführung in die Thematik

Trotz der Einführung zahlreicher neuer antidepressiv wirksamer Substanzen im letzten Jahrzehnt und den Fortschritten, die diese Medikamente mit sich bringen, bleiben trizyklische Antidepressiva weiterhin wichtige Komponenten in der Therapie von Depressionen.

Das im Wirkprofil dem Amitriptylin sehr ähnliche, jedoch etwas nebenwirkungsärmere Doxepin (53, S. 6-14) besitzt in der Gruppe der trizyklischen Antidepressiva wie auch im generellen pharmakopsychiatrischen Arsenal nach wie vor einen hohen Stellenwert. So war Doxepin nach Addition der Verkaufszahlen der verschiedenen Anbieter Anfang bis Mitte der neunziger Jahre das am häufigsten verordnete Antidepressivum (36, S. 354-370; 12, S. 67).

Bei einigen Antidepressiva, insbesondere den trizyklischen, gilt die Bestimmung der Konzentration in Plasma oder Serum („Plasma- oder Serumspiegel“) aufgrund der steilen Dosis-Wirkungskurve und der möglichen schwerwiegenden Toxizität dieser Substanzen als wichtiger Bestandteil der Therapiekontrolle. Dies wird im Fachjargon neudeutsch als Therapeutic Drug Monitoring, abgekürzt TDM, bezeichnet (6, S. 35-36). Therapeutic Drug Monitoring erlaubt eine individuelle Dosisanpassung für den Patienten, unter Berücksichtigung der Tatsache, dass gleiche Dosierungen, v.a. bei oraler Gabe, in unterschiedlichem Ausmaß resorbiert und verstoffwechselt werden (6, S. 36).

Thema der vorliegenden Dissertation war TDM des trizyklischen Antidepressivums Doxepin. Hierfür wurde eine Doxepinspiegel-Datenbank ausgewertet, eine Umfrage an amerikanischen, deutschen, englischen und französischen Universitätslabors durchgeführt und die zum Thema vorhandene Literatur systematisch recherchiert und analysiert.

1.2 Allgemeines über Therapeutic Drug Monitoring bei trizyklischen Antidepressiva und bei Doxepin

Beim TDM wird dem Patienten Blut entnommen und anschließend die Konzentration der applizierten Substanz in Plasma oder Serum bestimmt.

Da im Dosierungsintervall, insbesondere bei Ein- oder Zweimalgaben der Substanz, ausgeprägte Konzentrationsänderungen im Blut auftreten, werden hierfür einheitlich die Talspiegel, d.h. die Spiegel vor der morgendlichen Applikation, zur Beurteilung herangezogen.

Zu dieser Bestimmung können verschiedene Analysemethoden angewendet werden. So werden derzeit die High Pressure Liquid Chromatographie (abgekürzt HPLC), die Gaschromatographie, der Fluoreszenz Polarisations Immunoassay (abgekürzt FPIA) sowie diverse Mischformen dieser einzelnen Methoden zur Bestimmung von Plasmaspiegelkonzentrationen herangezogen.

Während TDM bei Antikonvulsiva und Phasenprophylaktika schon seit langem als ein für die Behandlung notwendiger Standard gilt (6, S. 101, 106, 111), werden in vielen psychiatrischen Universitätskliniken mittlerweile auch die Spiegelbestimmungen trizyklischer Antidepressiva als Routinemaßnahme eingesetzt. Es ist hierbei anerkannt, dass eine solche Blutspiegelbestimmung bei den Indikationen vermutete Non-Compliance und Auftreten ausgeprägter Nebenwirkungen sinnvoll ist (49, S. 822-828). Auch Non-Response wird als mögliche Indikation gesehen. So kommt es bei etwa einem Prozent der kaukasischen Bevölkerung aufgrund einer chromosomalen Veränderung zu einer vermehrten Ausbildung des Leberenzym Cytochrom P450 2D6, welches an der Verstoffwechslung der meisten Trizyklika mitwirkt (9, S. 393-396). Dies kann zu extrem niedrigen Plasmaspiegeln und demzufolge zu Non-Response führen, da die Plasmakonzentration als die entscheidende Größe für Wirksamkeit und Therapieerfolg angesehen wird (4, S. 72; 6, S. 36).

Prospektive klinische Untersuchungen bezüglich der Beziehung zwischen Response und pharmakogenetischem Status des Patienten gibt es bislang allerdings nur wenige (3, S. 143-148).

Ebenso ist die Frage, ob für die verschiedenen antidepressiven Substanzen ein sogenanntes therapeutisches Fenster besteht, nicht abschließend geklärt. Hierbei gelten die trizyklischen Antidepressiva Nortriptylin, Amitriptylin, Desipramin und Imipramin als am besten untersucht (6, S. 36; 48, S. 611-645; 49, S. 822-828), wobei ein therapeutisches Fenster für Nortriptylin am besten belegt ist. Hier zeigten Konzentrationen innerhalb dieses Fensters (60-150ng/ml) doppelt so häufig Therapieerfolg als Blutspiegel, die außerhalb lagen (6, S. 37).

Auch für Doxepin werden seit mehr als 30 Jahren Studien bezüglich der Existenz eines therapeutischen Fensters bzw. bezüglich eventuellen Spiegel – Wirksamkeits – Beziehungen durchgeführt. Die ersten Studien hierzu wurden in der zweiten Hälfte der 70er Jahre veröffentlicht und lieferten sehr unterschiedliche Ergebnisse. Eine umfassende Literaturübersicht fehlte bislang, so dass die Frage, ob es für Doxepin einen therapeutischen Plasmaspiegelbereich gibt und wo dieser liegt, bisher offen blieb.

1.3. Allgemeines über Doxepin

1.3.1 Geschichtliches

Die Entwicklung der modernen Psychopharmakologie begann in den 50er Jahren des 20. Jahrhunderts. So wurde 1951 von den französischen Psychiatern Delay und Deniker die neuroleptische Wirkung von Chlorpromazin entdeckt. Wenige Jahre später wurde von Sternbach und Mitarbeitern in New Jersey, USA, die tranquilisierende Wirkung von Benzodiazepinen entdeckt (12, S. 7). 1956/57 beobachtete der Schweizer Psychiater Roland Kuhn die stimmungsaufhellende Wirkung der trizyklischen Substanz G 22150, die später als Imipramin bekannt wurde (28, S. 205-217). Durch diese Entdeckung wurde die Ära der gezielten Pharmakotherapie depressiver Erkrankungen eingeleitet.

Wenige Jahre später synthetisierten Stach und Spingler in den Forschungslaboratorien der Firma Boehringer in Mannheim das ebenfalls zur Gruppe der Trizyklika gehörende Doxepin (56, S. 889; 57, S. 896-904).

In den Jahren 1963 –1968 wurde die Substanz an verschiedenen deutschen und schweizerischen Psychiatrischen Universitätskliniken und Krankenhäusern untersucht (45, S. 266-270). Damals konnte man neben dem antidepressivem Effekt auch eine anxiolytische und schlafinduzierende Komponente nachweisen (18, S. 231-265).

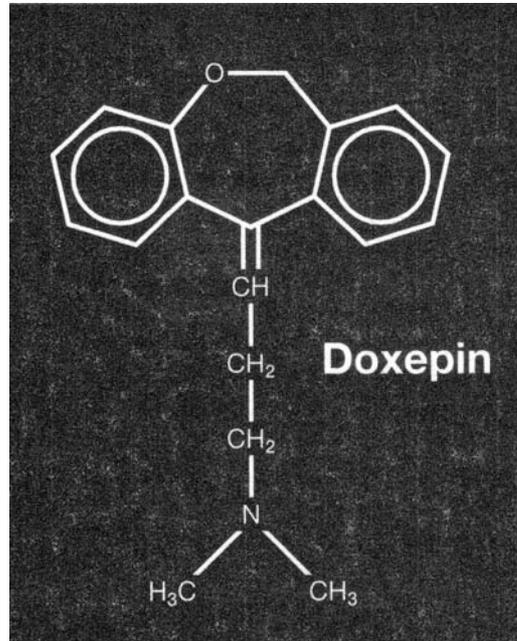
Schon während dieser Zeit wurde Doxepin als eine erfolgversprechende Substanz angesehen. 1970 erlangte Doxepin schließlich die behördliche Zulassung in Deutschland und ist mittlerweile seit über 30 Jahren auf dem Markt. Im Laufe dieser Jahre konnte sich das Medikament, trotz aller Neuentwicklungen und Neueinführungen anderer Gruppen von antidepressiv wirkenden Psychopharmaka, als wichtiger Bestandteil im Rüstzeug der psychiatrisch tätigen Ärzte in freier Praxis und Klinik behaupten (12, S. 6). Dafür können neben der großen Indikationsbreite sicherlich auch die vielen Darreichungsformen des Medikaments verantwortlich gemacht werden. So steht Doxepin zum Beispiel unter dem Handelsnamen „Aponal“ mittlerweile in Form von Dragees (5, 10 und 25 mg), in teilbaren Filmtabletten (50, 75 und 100 mg) sowie in Ampullen (25 mg in 2 ml) und Tropfen zur Verfügung und ermöglicht somit einen Einsatz in großer Variationsbreite (12, S. 31).

1.3.2 Struktur, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und klinische Wirkmechanismen

Der Name von Doxepin rührt daher, dass es sich um das einzige im Handel erhältliche trizyklische Antidepressivum vom Dibenzo – Oxepin – Typ handelt (12, S. 9). Es unterscheidet sich strukturchemisch nur wenig von Amitriptylin und wird wie letzteres Medikament zur Gruppe der *sedierenden trizyklischen Antidepressiva* gerechnet (6, S. 53; 58, S. 129-190).

Die Strukturformel von Doxepin ist in der folgenden Abbildung dargestellt:

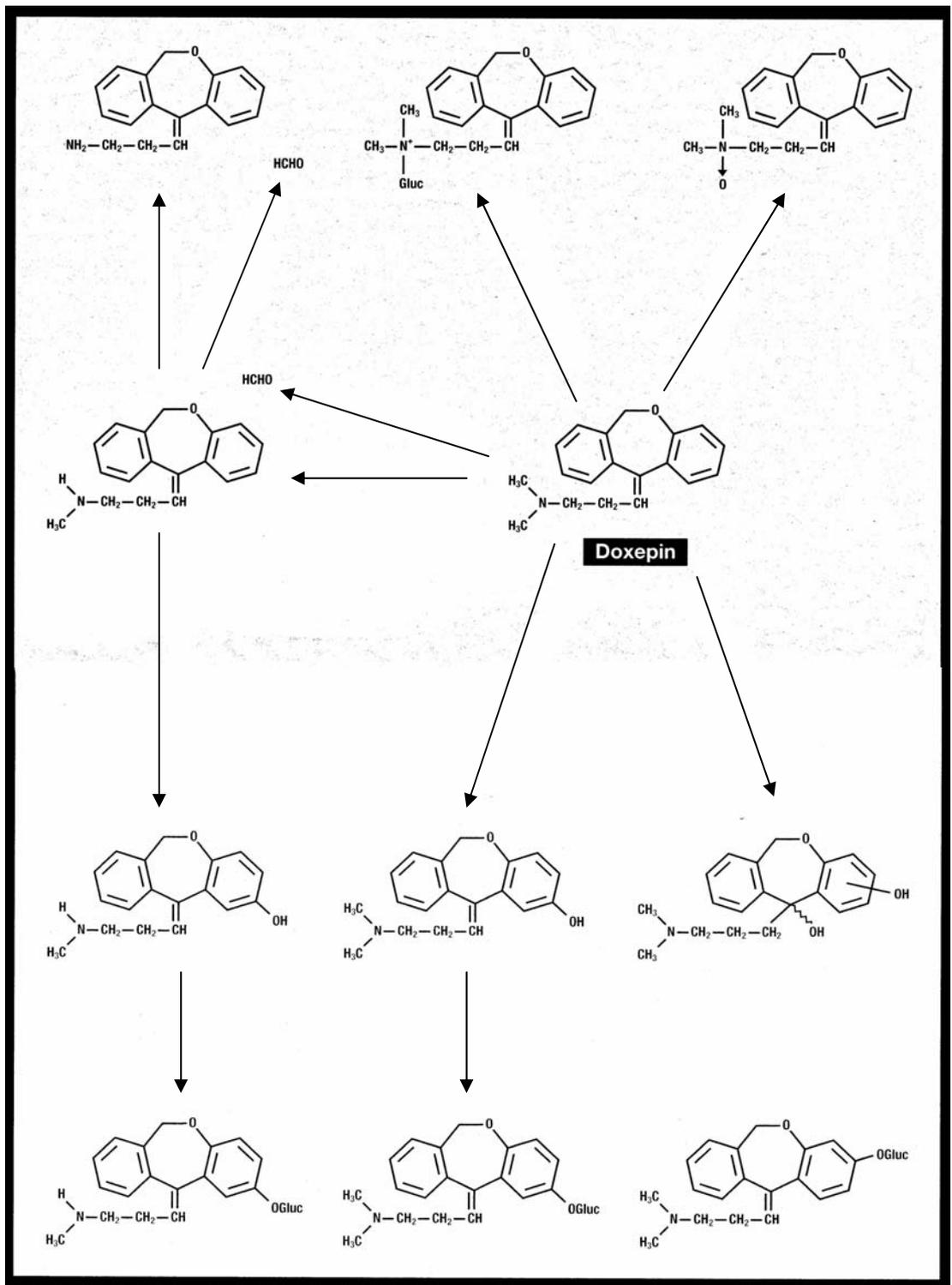
Abbildung 1 Strukturformel von Doxepin



Doxepin wird nach oraler Verabreichung schnell und fast vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und im Gewebe verteilt. Es ist zu ca. 30 % biologisch verfügbar und unterliegt somit einem ausgeprägten „First-pass-Metabolismus“ (12, S. 10). Sowohl die Substanz selbst als auch sein Metabolit verfügen über eine 80%ige Plasmaproteinbindung (6, S. 53). Doxepin wird, wie auch andere Trizyklika, über Demethylierung, N-Oxidation, Hydroxylierung und Glukuronidierung verstoffwechselt und anschließend renal ausgeschieden (42, S. 161-218).

Die verschiedenen Abbauewege von Doxepin sind in der folgenden Abbildung dargestellt:

Abbildung 2 Abbauewege von Doxepin



Die wichtigsten pharmakokinetischen Eigenschaften von Doxepin werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst (12, S. 11):

Tabelle 1 Pharmakokinetische Daten zu Doxepin

Verhältnis cis- zu trans-Isomer	15%:85%
Orale Bioverfügbarkeit	30%
Zeitdauer zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ▪ von Doxepin ▪ von Desmethyldoxepin	2-4 Stunden 2-10 Stunden
Verteilungsvolumen	1720 l
Plasmaproteinbindung	80%
Plasmaeliminationshalbwertszeit ▪ von Doxepin ▪ von Desmethyldoxepin	16,8 Stunden 51,3 Stunden
Renale Clearance	10-20 ml/min
Ausscheidung im Urin	0,1-1% der Muttersubstanz unverändert

In pharmakodynamischen und verhaltenspharmakologischen Prüfmodellen für Depression (46, S. 137-159) verhält sich Doxepin entsprechend anderen Trizyklika, jedoch mit quantitativen Abweichungen (42, S. 161-218). So hemmt es unmittelbar die aktive Rückaufnahme von Noradrenalin und Serotonin aus dem synaptischen Spalt, wobei die Noradrenalinrückaufnahmehemmung etwas stärker ausgeprägt ist (6, S. 53). Somit wird eine verstärkte Interaktion dieser beiden Neurotransmitter mit den jeweiligen postsynaptischen Rezeptoren bewirkt. Mittelfristig wird eine Dichteabnahme postsynaptischer β_1 -Rezeptoren, eine sogenannte „ β - Downregulation“, und eine Sensitivitätsminderung der an den β - Rezeptor gekoppelten noradrenalinempfindlichen Adenylatzyklase durch Doxepinverabreichung erreicht. Auch diese beiden mittelfristigen Effekte wurden, insbesondere wegen der zeitlichen Parallelität zum nach ca. 2

Wochen eintretenden klinischen Effekt, für den antidepressiven Wirkungsmechanismus verantwortlich gemacht (12, S. 14). Heute nimmt man an, dass der stimmungsaufhellenden Wirkung von Doxepin eine multifaktorielle Ätiologie zugrunde liegt, was sowohl die genannten als auch weitere adaptive Vorgänge beinhaltet (37, S. 173-182).

Ebenso sind diverse unerwünschte Arzneimittelwirkungen bekannt, die sich vor allem auf anticholinerge, α_1 – antagonistische und antihistaminerge Effekte der Substanz zurückführen lassen (6, S.53).

Mögliche wichtige Nebenwirkungen von Doxepin werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst (12, S. 55; 29, S. 487):

Tabelle 2 Nebenwirkungen von Doxepin

• vegetativ – anticholinerg:	Mundtrockenheit, Schwitzen, Obstipation, Miktions-/ Akkommodationsstörungen
• neurologisch:	Tremor, Dysarthrie, selten Steigerung des Krampfpotentials
• kardiovaskulär:	Hypotonie, Tachykardie, Schwindel, Erregungsleitungsstörungen
• psychisch:	Sedierung, Müdigkeit, selten: Verwirrtheitszustände, Delir, Symptomprovokation schizophrenieähnlicher Bilder
• endokrin:	Gewichtszunahme, Amenorrhö, Libidoverlust
• dermatologisch:	Exantheme, Urtikaria, Pruritus
• sonstiges:	Leberfunktionsstörungen, Störungen der Hämatopoese

Insgesamt entsprechen die Nebenwirkungen von Doxepin in Art und Häufigkeit denjenigen anderer trizyklischer Antidepressiva (12, S. 55).

In einer Untersuchung wurde jedoch festgestellt, dass Doxepin in der ärztlichen Praxis besonders selten und insgesamt deutlich weniger oft als andere Antidepressiva wie z.B. andere Trizyklika, Tranylcypromin (MAO –

Hemmer) oder Maprotilin (Tetrazyklicum) wegen subjektiver unangenehmer Begleiterscheinungen abgesetzt wird (53, S. 6- 14).

1.3.3 Klinische Wirksamkeit und Wirkstudien

In den sechziger und siebziger Jahren wurde Doxepin in einer Reihe offener Studien an ambulanten (8, S. 1098; 51, S. 336-339; 54, S. 1174; 61, S. 2477-2482; 63, S. 4-7) und an stationären Patienten (7, S. 1619; 13, S. 1805-1807; 14, S. 2593-2597; 43, S. 650-653) auf seine antidepressive Wirksamkeit hin untersucht. Die Ergebnisse dieser unkontrollierten Studien sprachen für eine antidepressive Wirksamkeit der Substanz. Pöldinger berichtete 1969 zusammenfassend über die bis dahin doppelblind durchgeführten Studien zu Doxepin (44, S. 894-899). Es handelte sich um Vergleiche mit Placebo sowie mit anderen antidepressiv und anxiolytisch wirksamen Substanzen. Auch er kam zu dem Schluß, dass es sich bei Doxepin um eine Substanz mit guter antidepressiver und angstlösender Wirkung handelt. Seither wurde die klinische Wirksamkeit von Doxepin gegen depressive Erkrankungen in einer Vielzahl weiterer kontrollierter Effizienz- und Vergleichsstudien untersucht. Demling 1995 (12, S. 22-23) fasste 5 doppelblinde Placebostudien (n = 178) und 23 weitere Vergleichsstudien mit anderen antidepressiv wirkenden Substanzen (n=2192) zusammen.

In dieser Zusammenfassung wurde bei den placebokontrollierten Studien ein überwiegend signifikanter antidepressiver Effekt der Substanz deutlich (12, S. 23). Bei den Vergleichsstudien stellte sich heraus, dass Doxepin gegenüber Vergleichssubstanzen, z.B. gegenüber anderen Trizyklika (12, S. 23), aber auch gegenüber SSRI's oder Moclobemid als reversiblen MAO-Hemmer (41, S. 149-153) eine äquipotente Stimmungsaufhellung erzielen konnte.

Eine besondere Wirksamkeit der Substanz gegen Schlafstörungen sowie gegen ängstliche und agitierte Zustände im Rahmen depressiver Erkrankung konnte schon in den früheren Studien gefunden werden (42, S. 161-218).

1.4 Hintergrund des Studienbeginns und Fragestellung

Serumspiegelbestimmungen von Antidepressiva mussten im Klinikum Rechts der Isar der TU-München bis vor einigen Jahren in externen Labors durchgeführt werden. Da dies organisatorisch aufwendig und kostenintensiv war, wurden Doxepinspiegel eher selten bestimmt. Nachdem vom Arzneimittellabor des Instituts für Klinische Chemie des Klinikums Rechts der Isar TDM bei Antidepressiva eingeführt wurde, nahm die Häufigkeit beantragter Doxepinspiegelmessungen in der psychiatrischen Klinik zu. Hierbei wurde jedoch schnell deutlich, dass die Doxepinspiegel nur selten den vom Labor angegebenen therapeutischen Bereich von 150 – 250 ng/ml erreichten. Häufige Rücksprachen zwischen den Psychiatern und klinischen Chemikern führten aber nicht zu einer Lösung des Problems. Mutmaßungen, dass der angegebene therapeutische Bereich eventuell zu hoch sei, stand entgegen, dass dieser Bereich von verschiedenen, in internationalen Fachzeitschriften publizierten Übersichtsarbeiten angegeben wurde. Die wohl am häufigsten zitierte Review war die von Orsulak 1989 (40, S. 497-507), anhand derer auch der in unserem Labor verwendete Bereich festgelegt wurde.

Bei einem orientierenden Überblick über Lehrbücher und die gängige Literatur fiel jedoch auf, dass der besagte Bereich von 150-250 ng/ml möglicherweise nicht auf einer soliden wissenschaftlichen Grundlage etabliert worden war.

Vor diesem Hintergrund wurden in der vorliegenden Arbeit folgende Fragestellungen bearbeitet:

- a) Welchen Zusammenhang gibt es zwischen Dosierung, Blutspiegel und klinischer Wirksamkeit? Wie werden Doxepinspiegelbestimmungen klinisch gehandhabt? Um dies festzustellen, wurde eine eigene Datenbank angefertigt und analysiert.

- b) Werden bei deutschen und ausländischen Universitätskliniken bzw. Arzneimittellabors Doxepinspiegel bestimmt? Welche therapeutische Bereiche werden dort verwendet, und auf welchen Dateien basieren diese Bereiche? Um dies zu eruieren, wurde eine Umfrage an diesen Kliniken durchgeführt.
- c) Welche Datenlage existiert über TDM bei Doxepin? Aus diesem Grund wurde eine systematische Literaturübersicht zu diesem Thema erstellt.

2. Methodik

2.1 Analyse der eigenen Datenbank

2.1.1 Datenerhebung

Für die Analyse der eigenen Patienten wurde eine Datenbank erstellt, in der alle Doxepinspiegelbestimmungen an unserer Klinik der Jahre 1996-1997 enthalten waren. Außerdem wurden die Medikation im Behandlungsverlauf, Dosis und Dauer der Behandlung, ICD-10 Diagnose, Alter, Gewicht und Geschlecht erfasst. Der Schweregrad der Erkrankung und deren Besserung wurde bei den Patienten mittels Clinical Global Impression (CGI) anhand der wöchentlichen Akteneinträge retrospektiv geschätzt. Außerdem wurde die Befindlichkeitsskala (Bfs), die auf Selbsteinschätzung der Patienten beruht, erfasst, soweit diese routinemäßig von den Patienten während des stationären Aufenthalts ausgefüllt worden war.

2.1.2 Statistische Auswertung

Die von den Patienten erreichten Spiegel von Doxepin inklusive seinem Metaboliten Desmethyl-Doxepin (D + dD) wurden zunächst deskriptiv dargestellt. Folgende potentielle Gründe für zu niedrige Spiegel wurden mit Hilfe von Korrelationen und Mittelwertsvergleichen von Subgruppen untersucht: Dosis, Abnahmezeitpunkt des Spiegels, Non-Compliance der Patienten und Begleitmedikation mit Einfluss auf das Cytochrom-P450 System.

Die Veränderung der Therapie durch die Ärzte bei zu niedrigen Spiegeln im Sinne von Dosisanpassung, Zugabe eines anderen Antidepressivums, Absetzen der Substanz etc. - wurde deskriptiv dargestellt.

Anhand einer Subgruppe von Patienten, die die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, wurde die Beziehung zwischen Doxepinspiegeln und Response untersucht:

1. Mindestens sieben Tage vor der Blutabnahme dieselbe Dosis, um sichere steadystate - Bedingungen zu gewährleisten. Frühestens herrschen steadystate - Bedingungen eigentlich nach 5 Halbwertszeiten vor, was bei einer Doxepin-Halbwertszeit von 16,8 Stunden einen steadystate nach frühestens 3,5 Tagen ergeben würde. Da jedoch der ebenso wirksame Metabolit Desmethyl-Doxepin mit 51,3 Stunden eine sehr viel längere Halbwertszeit aufweist, setzten wir als Voraussetzung für einen sicheren steadystate 7 Tage fest (12, S. 11)
2. Insgesamt mindestens 3 Wochen Behandlung mit Doxepin, da eine mehrwöchige Wirklatenz der Trizyklika bekannt ist.
3. Ausschluß nicht primär/rein affektiver Erkrankungen nach ICD-10, das heißt schizoaffektive Erkrankungen, Schizophrenien oder Persönlichkeitsstörungen, wurden aus der Subanalyse ausgeschlossen.
4. Keine Komedikation mit anderen Antidepressiva.

Die Analyse erfolgte hierbei durch Korrelationen zwischen Spiegeln und CGI-Veränderungswerten/Befindlichkeitsskala-Werten sowie anhand von Mittelwertsvergleichen der Spiegel und der Dosis von Respondern und Non-Respondern. Patienten mit einem CGI – Wert ≤ 2 (d.h. deutlich gebessert) wurden als Responder und Patienten mit einem CGI -Wert > 2 (d.h. nur leicht gebessert, gleich geblieben oder verschlechtert) wurden als Nonresponder definiert.

Aufgrund der kleinen Fallzahlen und der hieraus resultierenden Schwierigkeit, die Normalverteilung der Daten zu überprüfen, wurden grundsätzlich nichtparametrische Tests angewendet. Dies waren Korrelationen nach Spearman, der Kruskal Wallis Test und der Mann-Whitney Test für unabhängige Stichproben. Bei allen Analysen wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ als statistisch signifikant betrachtet. Eine Korrektur für multiples Testen z.B. nach Bonferroni erfolgte nicht, da alle statistischen Analysen als explorativ und hypothesengenerierend betrachtet

wurden. Mittelwerte wurden mit ihren Standardabweichungen angegeben. Alle statistischen Analysen wurden mit den Programmen „Microsoft Excel 2000“ oder „SPSS für Windows, Version 10“ durchgeführt.

2.2 Erfassung der Spiegelbestimmungsgewohnheiten der deutschen psychiatrischen Universitätskliniken

Zur Erfassung der antidepressiven Behandlungsgewohnheiten der deutschen Universitätskliniken bezüglich der Doxepinspiegelbestimmung wurden entsprechende Ansprechpartner mit Hilfe einer von Dr. Kuss von der psychiatrischen Klinik der LMU München erstellten Adressenliste und telefonischer Kontaktaufnahme mit den psychiatrischen Kliniken in Erfahrung gebracht.

Anschließend wurde ein Fragebogen an alle deutschen Universitätskliniken, adressiert an die vorherigen Gesprächspartner der telefonischen Umfrage, oder, falls kein direkter Ansprechpartner identifiziert werden konnte, an die jeweiligen Direktoren der psychiatrischen Abteilungen verschickt.

Darin wurde erhoben,

- a) ob an der Klinik Doxepin – Plasmaspiegelbestimmungen durchgeführt werden,
- b) welcher therapeutische Bereich angegeben wird,
- c) welche analytische Methodik zur Spiegelbestimmung verwendet wird,
- d) wie dieser therapeutische Bereich ermittelt wurde.

Eine Kopie dieses Fragebogens ist im Anhang beigefügt.

2.3 Erfassung der Spiegelbestimmungsgewohnheiten der ausländischen psychiatrischen Universitätskliniken

Der obengenannte Fragebogen wurde, in die jeweilige Landessprache übersetzt, ebenso an psychiatrische Universitätskliniken in England, Frankreich und US-Amerika versandt.

In den USA wurden die Direktoren derjenigen Kliniken angeschrieben, die für die dortige psychiatrische Facharztausbildung anerkannt sind. Die Adressen hierfür wurden aus dem Buch "Graduate Medical Education Directory" (2) eingeholt.

Ebenso wurden einige Ärzte bzw. Labordirektoren adressiert, die viele Jahre in dem Bereich "Therapeutic drug monitoring" involviert waren und somit in Fachkreisen hohen Bekanntheitsgrad erreicht hatten. Eine entsprechende Liste hatten wir von Prof. P. Orsulak (Departments of Psychiatry and Pathology, University of Texas, Southwestern Medical Center, Dallas).

In England und Frankreich wurden die Fragebögen an die Direktoren aller psychiatrischen Universitätskliniken verschickt.

2.4 Literaturübersicht zum Thema Doxepinspiegel und klinische Wirksamkeit

Die Literaturrecherche zum Thema Doxepinspiegel erfolgte mit den elektronischen Datenbanken Medline (1966 bis 1998) und Current Contents von 1998-1999. Als Suchbegriff wurde "Doxepin" eingegeben. Ferner wurde an die Firma Boehringer Mannheim eine Anfrage nach weiteren Studien geschickt. Zusätzlich wurden die Literaturverzeichnisse aller auf diese Weise gefundenen Artikel nach weiteren Studien durchsucht.

Alle Studien, die sich mit Doxepinspiegeln und deren Beziehung zur klinischen Wirksamkeit bzw. Nebenwirkungen auseinandersetzten, wurden tabellarisch zusammengestellt und diskutiert.

3. Ergebnisse

3.1 Analyse unserer eigenen Datenbank

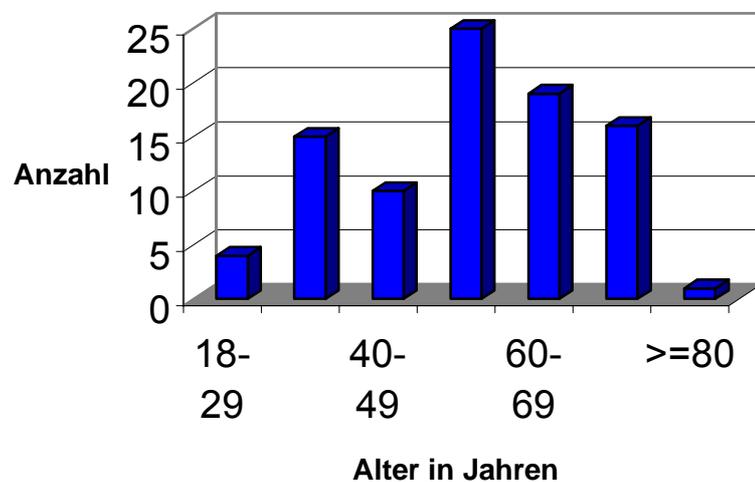
3.1.1 Patientencharakteristik

In der retrospektiven Analyse wurden 90 Patienten erfasst. Diese teilten sich auf in 29 Männer und 61 Frauen.

36 Patienten wurden tagklinisch und 54 vollstationär behandelt. Das durchschnittliche Gewicht der Patienten lag bei 72,4 kg ($\pm 13,3$).

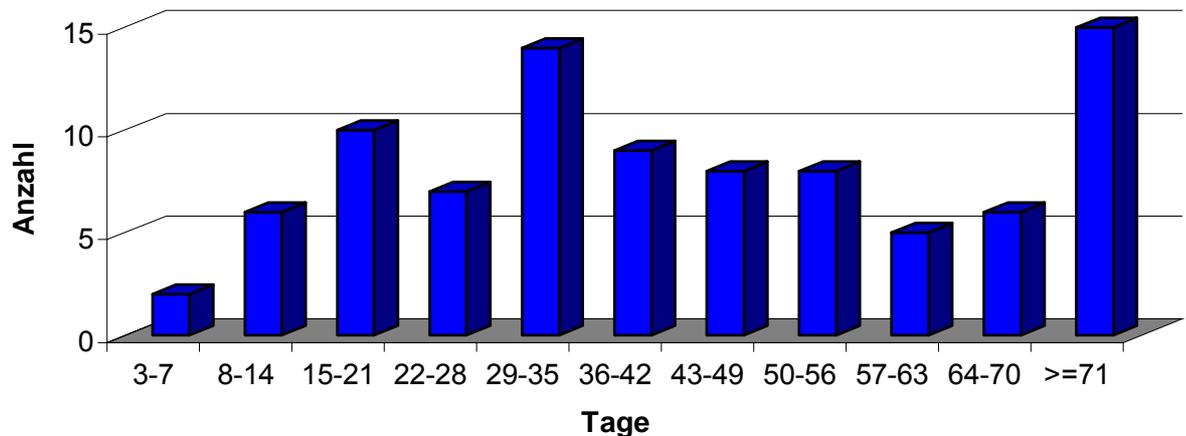
Das Alter betrug im Durchschnitt 54,33 Jahre ($\pm 14,8$) und gliederte sich wie folgt auf:

Abbildung 3
Patientenalter



Die Verweildauer der Patienten in der Klinik betrug durchschnittlich etwa 6,5 Wochen und gliederte sich wie folgt auf:

Abbildung 4
Patientenverweildauer



In Abbildung 4 ist ersichtlich, dass sich der größte Teil der Patienten ($n = 65 \cong 72,2\%$) mehr als 4 Wochen (≥ 29 Tage) in der Klinik aufhielt.

Was den Schweregrad der Erkrankung betrifft, waren die Patienten nach dem CGI-Wert bei Aufnahme im Mittel schwer krank. (Mittlerer CGI = $5,01 \pm 0,72$).

Der Bfs – Wert, der leider nur bei 18 Patienten, d.h. bei einem Fünftel des Gesamtgutes, vorlag, betrug bei Aufnahme im Mittel $38,72 (\pm 10,33)$.

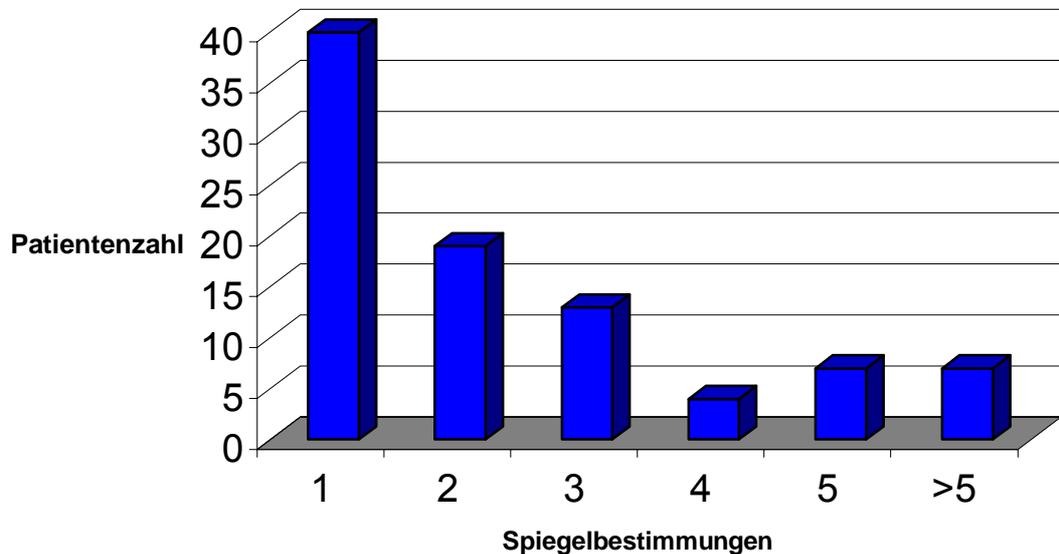
Die Mehrzahl der Patienten ($n=85$) erhielt Doxepin aufgrund einer depressiven Störung. 70 davon hatten eine zumindest mittelschwere depressive Episode, 5 Patienten eine schizodepressive Episode im Rahmen einer schizoaffektiven Erkrankung, 3 Patienten eine Dysthymie oder eine

längere depressive Reaktion. 7 Personen erhielten Doxepin aufgrund von organischen depressiven Störungen oder Depressionen, die mit Persönlichkeitsstörungen assoziiert waren. Die übrigen 5 Patienten wurden mit Doxepin aufgrund anderer psychiatrischer, also nicht depressiver Erkrankungen behandelt.

3.1.2 Anzahl und Gründe der Spiegelmessungen

Bei den 90 Patienten wurden insgesamt 217 Spiegelmessungen durchgeführt, also im Durchschnitt 2,4 Spiegel pro Person. Dieser Mittelwert kam durch folgende Verteilung zustande:

Abbildung 5
Anzahl der Spiegelbestimmungen



Aus Abbildung 5 ist ersichtlich, dass bei 50 Personen, also bei mehr als der Hälfte des Patientengesamtgutes, mehr als eine Doxepinspiegelbestimmung erfolgte.

Die Indikationen für die 217 Bestimmungen wurden von den Ärzten schlecht dokumentiert. 191 – mal (= 88 %) wurden keine Gründe für die durchgeführten Spiegelbestimmungen angegeben.

Die übrigen 26 (= 12 %) aus den Akten retrospektiv ersichtlichen Abnahmegründe waren:

Abnahmegrund	Routine	Therapieresistenz	Verlaufskontrolle	Nebenwirkungen
Anzahl	n = 2	n = 2	n = 21	n = 1

3.1.3 Analyse der von den Patienten erreichten Spiegel

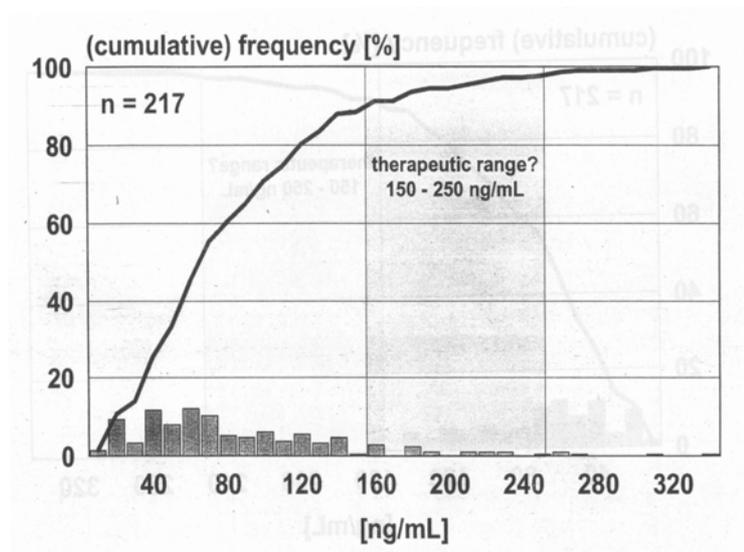
Der von namhaften Reviewern (15, S. 134-135; 34, S. 1073-1084; 40, S. 497-507) vorgeschlagene und vom Arzneimittellabor des Klinikums Rechts der Isar übernommene therapeutische Bereich für den Spiegel von Doxepin zuzüglich seinem Metaboliten Desmethyldoxepin lag bei 150 – 250 ng/ml und diente als Bezugsrahmen für unsere retrospektive Datenanalyse.

Bei einer mittleren Dosierung von 141,8 (\pm 42,7) mg Doxepin/Tag wurde jedoch lediglich ein Durchschnittsspiegel von 82,2 (\pm 58) ng/ml für Doxepin inklusive seinem Metaboliten Desmethyl-Doxepin (D + dD) erreicht.

In der folgenden Abbildung 6 werden die Messungen unserer 217 Patientenspiegel als kumulatives Verteilungsdiagramm dargestellt.

Abbildung 6

Kumulatives Verteilungsdiagramm der Spiegelbestimmungen



In dieser Graphik ist ersichtlich, dass etwa 88 % (= 191 Spiegel) der 217 Spiegel unter der Mindestgrenze von 150 ng/ml rangierten. Mehr als 70 % verblieben unter 100 ng/ml, fast 40 % sogar unter 50 ng/ml.

3.1.4 Untersuchung potentieller Gründe für zu niedrige Spiegel

3.1.4.1 Dosis

Die mittlere Dosierung von 142 mg pro Tag entsprach den in psychiatrischen Kliniken üblichen und vom Hersteller empfohlenen Dosierungsgewohnheiten. Insofern kann nicht von einer grundsätzlichen Unterdosierung gesprochen werden.

Es fand sich zwischen dem Quotienten Dosis/ Gewicht und den erreichten Blutspiegeln aller Patienten eine signifikante Korrelation. ($r = 0,44$, $p < 0,001$) Jedoch kam der Dosis-Mittelwert von 142 mg/Tag durch eine sehr breit gefächerte Verteilung der einzelnen Dosierungen zustande.

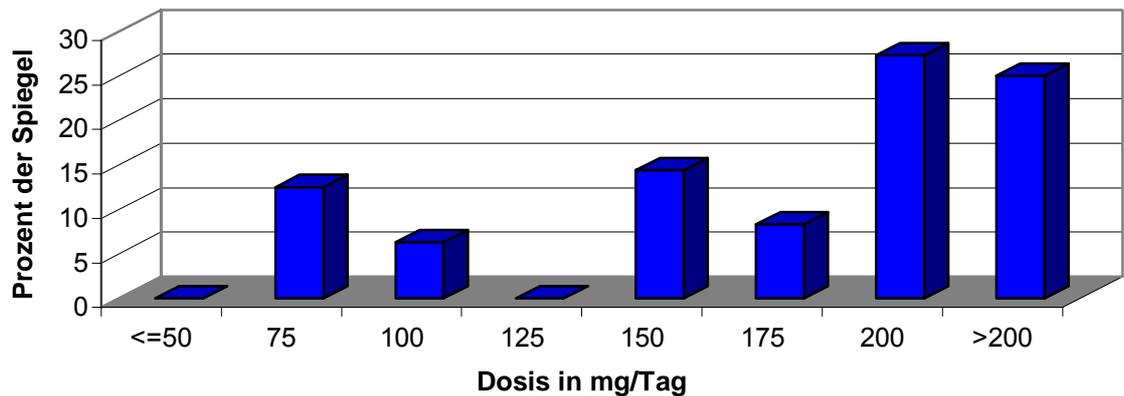
Um Zusammenhänge zwischen Dosis und Spiegel herauszuarbeiten, wurde in Tabelle 3 und Abbildung 7 die tägliche Dosierung in Untergruppen aufgeteilt, um Unterschiede subtherapeutischer (< 150 ng/ml), therapeutischer (150-250 ng/ml) und suprathérapeutischer (> 250 ng/ml) Blutspiegel in den verschiedenen Dosierungsbereichen aufzuzeigen.

Tabelle 3
Verteilung der Spiegelhöhe auf die einzelnen Dosierungsbereiche

Gesamtzahl	9	8	32	29	97	12	22	4	4
Dosis in mg/Tag	≤ 50	75	100	125	150	175	200	225	≥ 250
Anzahl subtherapeutischer Spiegel n = 191	9	7	30	29	83	11	16	3	3
Anzahl der Spiegel im Normbereich n = 21	0	1	2	0	11	1	4	1	1
Anzahl suprathérapeutischer Spiegel n = 5	0	0	0	0	3	0	2	0	0

Abbildung 7

Prozent der Spiegel ≥ 150 ng/ml von der Gesamtspiegelzahl unter verschiedenen Dosierungsbereichen



In Tabelle 3 ist ersichtlich, dass insgesamt nur 21 der 217 Messungen den proklamierten therapeutischen Bereich erreichten und dass nur fünf Spiegel oberhalb dieses Bereichs lagen. Keiner dieser 5 Werte war bei den Dosierungen über 200 mg Doxepin/Tag zu finden.

In Abbildung 7 wurden die Zusammenhänge zwischen Dosis und Spiegel für den entscheidenden Bereich > 150 ng/ml graphisch herausgearbeitet.

Hier lässt sich zwar ein positiver Zusammenhang zwischen höherer Dosierung und höheren Spiegeln erkennen; jedoch sorgen einige „Ausreißer“ für ein sehr inhomogenes Bild (z.B. 0% bei 125mg/d oder $< 10\%$ bei 175 mg/d).

3.1.4.2 Abnahmezeitpunkt

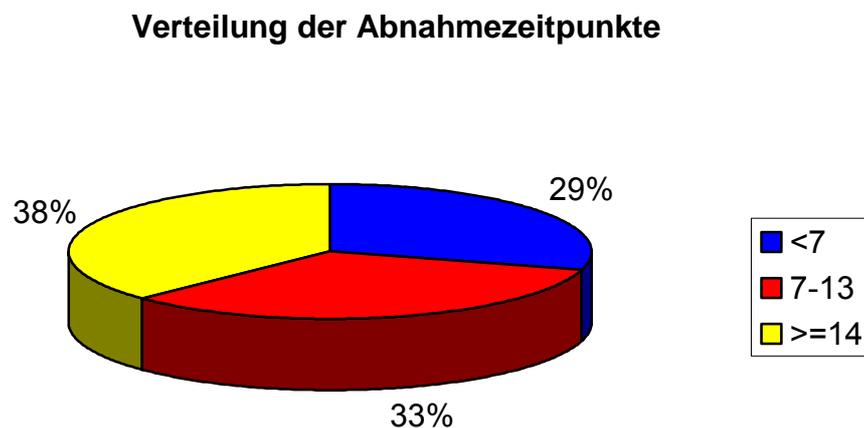
Hier untersuchten wir, ob die niedrigen Spiegelergebnisse eventuell aus zu frühen Abnahmezeitpunkten resultierten.

Deshalb wurde jede einzelne der 217 Bestimmungen auf die Dosierung im vorherigen Zeitraum überprüft, um zu eruieren, wie oft die Blutspiegel korrekt im steadystate (≥ 7 Tage mit derselben Dosierung) abgenommen wurden.

Hier kamen wir zu dem Ergebnis, dass bei 63 Bestimmungen ($\approx 29\%$) keine sicheren steadystate - Bedingungen (also < 7 Tage) vorlagen. 7 Spiegel wurden sogar in der Aufdosierungsphase abgenommen. Der Rest befand sich im steadystate. 72 Messungen ($\approx 33,2\%$) wurden zwischen 7 und 14 Tagen vorgenommen und 82 Bestimmungen ($\approx 37,8\%$) erfolgten nach 14 oder mehr Tagen.

In Abbildung 8 wird diese prozentuale Verteilung graphisch dargestellt.

Abbildung 8



3.1.4.3 Noncompliance

Eine weitere offene Frage bestand darin, inwieweit sich die Spiegelergebnisse mit Patienten – Non - Compliance erklären lassen. Dazu wurden die Einträge der Stationsärzte und gegebenenfalls des Pflegepersonals in den Patientenakten gelesen und, falls dort einschlägige Vermerke zu finden waren, retrospektiv Rückschlüsse auf die Compliance gezogen.

Leider wurden bei 41 Patienten keine diesbezüglichen Vermerke dokumentiert. Bei dieser Gruppe wurden 81 Spiegel (= 37,3 %) abgenommen, die einen Mittelwert von $76,6 \pm 60$ ng/ml erreichten.

Nur bei 8 Patienten ließ sich den Akten entnehmen, dass es sich hier um Non – Compliance handelte. Diese Gruppe, in der 14 Blutspiegel (= 6,5 %) gemessen wurden, erreichte einen Durchschnittsspiegel von $57,9 (\pm 41)$ ng/ml.

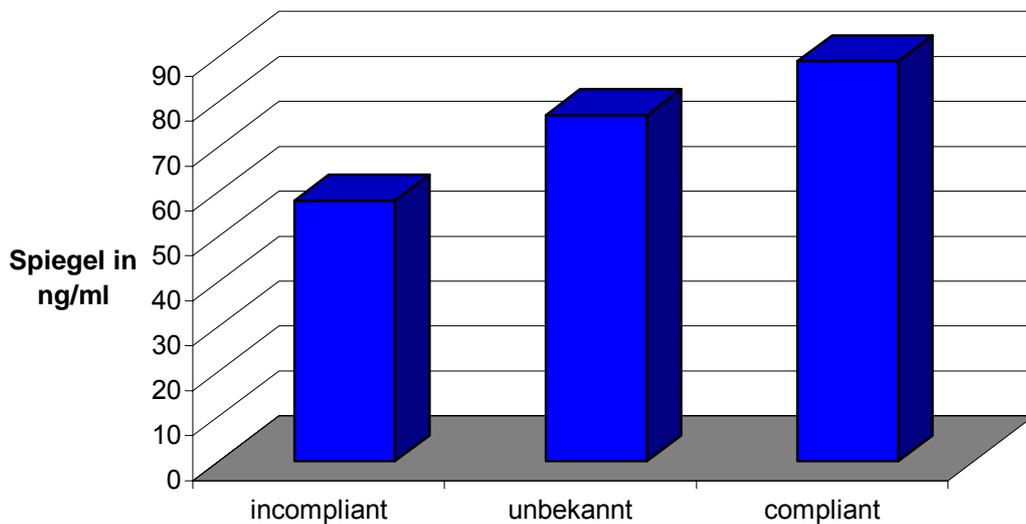
41 Patienten galten aufgrund der Aktenlage als compliant und hatten bei 122 Messungen (= 56,2 %) einen mittleren Spiegel von $88,7 (\pm 57)$ ng/ml.

Beim Vergleich der 3 Gruppen ergab sich im Kruskal – Wallis - Test eine statistische Signifikanz ($p = 0,02$). Im Mann – Whitney- Test erreichte die Gruppe der complianten Patienten bezüglich der durchschnittlichen Spiegelhöhen ebenfalls einen signifikanten Wert ($p = 0,02$ im Vergleich zur Gruppe der inkomplianten Patienten und $p = 0,04$ im Vergleich zur Gruppe mit der unbekanntem Compliance).

In Abbildung 9 sind die Größenunterschiede der Spiegelergebnisse der drei Gruppen graphisch dargestellt.

Abbildung 9

Mittlere Spiegelhöhen in Abhängigkeit von Patientcompliance



3.1.4.4 Weitere für die Spiegelhöhe relevante Faktoren

Auf der Suche nach weiteren relevanten Faktoren für die Höhe der Blutspiegel betrachteten wir Alter und Gewicht der Patienten sowie deren Begleitmedikation.

Zwischen Alter und Spiegel ($n = 217$) ergab sich eine schwache, aber statistisch signifikante Korrelation. ($r = 0,21$; $p = 0,002$) Hieraus wird ersichtlich, dass bei steigendem Patientenalter höhere Doxepinspiegel resultierten.

Ebenso fand sich zwischen Gewicht und Spiegel ($n = 217$) eine signifikante, etwas stärkere Korrelation ($r = -0,28$; $p = 0,0001$). Dies bedeutet, dass steigendes Patientengewicht eine Verminderung der Spiegelhöhe zur Folge hatte.

Die Beziehung zwischen Begleitmedikation und Spiegeln wurde anhand einer Einteilung nach der Wirksamkeit der Medikamente auf das Cytochrom-P 450 System (CYP) durchgeführt. Doxepin und insbesondere sein Metabolit

werden wird zu einem beträchtlichen Teil über das CYP2D6, eine Unterform des Cytochrom P 450 – Systems, metabolisiert (25, S. 107-109).

Jedoch existieren Medikamente, die dieses Cytochrom – System inhibieren, somit diese Metabolisierung abschwächen und konsekutiv zu höheren Blutspiegeln der Medikamentenwirkstoffe führen, die wie Doxepin über CYP2D6 abgebaut werden. Zu solchen Cytochrom – Inhibitoren zählen v.a. selektive Serotonin – Reuptake – Hemmer wie z.B. Paroxetin sowie einige Neuroleptika wie z.B. Haloperidol (25, S. 107-109). Diese Substanzklassen werden in psychiatrischen Kliniken häufig eingesetzt.

Wir untersuchten deshalb, inwieweit sich diese Medikamenteninteraktionen auch auf die Spiegel unserer Patienten ausgewirkt hatten.

So erfolgten von den insgesamt 217 Spiegelbestimmungen 16 zu einem Zeitpunkt, als die Patienten nur Doxepin erhielten. Diese 16 Messungen erreichten einen Mittelwert von $57,8 \pm 41$ (Dox 25,2; DDox 32,6) ng/ ml.

Bei 155 Spiegelmessungen erhielten die Patienten zusätzlich Medikamente, jedoch keine aus der Gruppe der Cytochrominhibitoren. Hier betrug der durchschnittliche Spiegel $76,9 \pm 57$ (Dox 39,1; DDox 37, 8) ng/ ml.

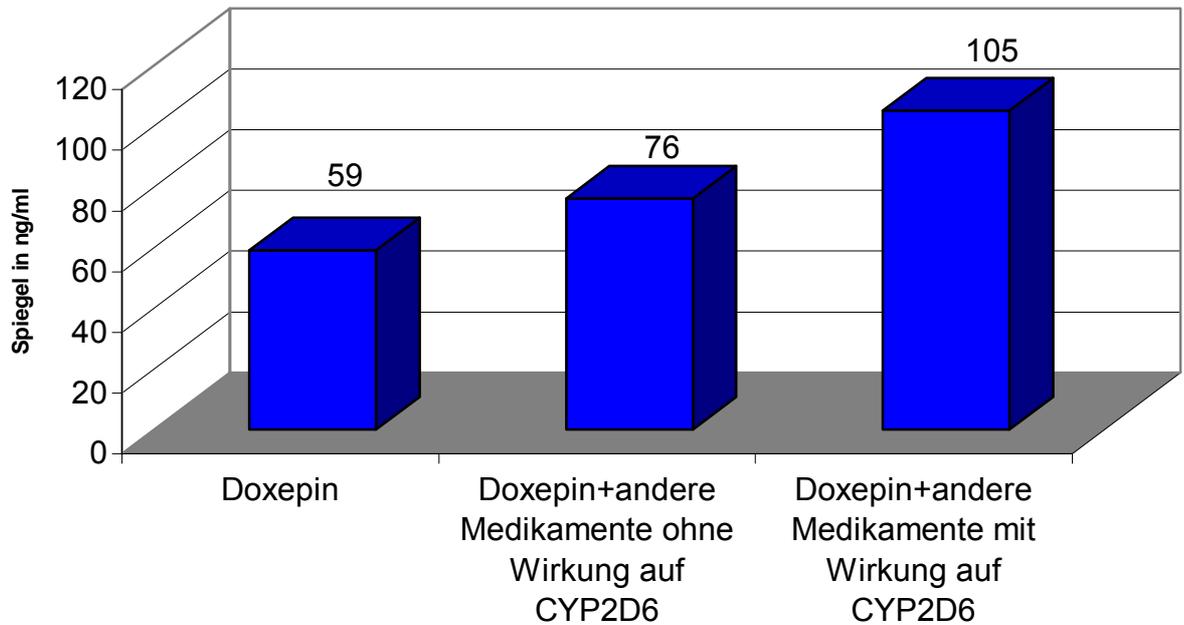
In 46 Fällen verabreichte man neben Doxepin eines oder mehrere andere Medikamente aus der Reihe der Cytochrominhibitoren, wobei ein Durchschnitt von $107,4 \pm 61$ (Dox 55,2; DDox 52,2) ng/ ml errechnet wurde.

Beim Vergleich der 3 Gruppen ergab sich beim Kruskal – Wallis – Test eine statistische Signifikanz ($p = 0,001$). Beim Mann – Whitney- Test erreichte die Gruppe der Patienten mit Begleitmedikation mit zusätzlicher Wirkung auf das CYP– System bezüglich der durchschnittlichen Spiegelhöhe ebenfalls einen signifikanten Wert ($p = 0,001$ im Vergleich zur Gruppe mit anderen Medikamenten und $p = 0,002$ im Vergleich zur Gruppe, die nur Doxepin erhielt).

In Abbildung 10 werden die sehr deutlichen Größenunterschiede zwischen den drei Gruppen graphisch dargestellt.

Abbildung 10

Beeinträchtigung der Blutspiegel durch Medikamenteninteraktionen



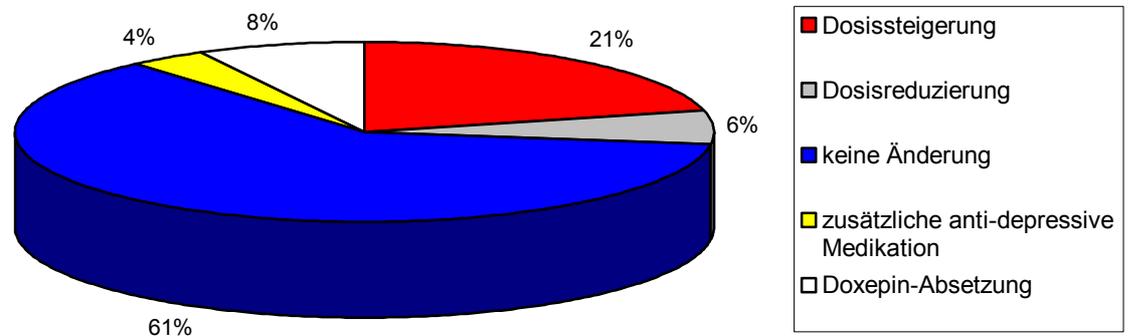
3.1.5 Reaktion der Ärzte auf zu niedrige Spiegel

Um die Behandlungsgewohnheiten der Ärzte zu untersuchen, wurde analysiert, wie diese auf zu niedrige Spiegel reagierten.

Abbildung 11 zeigt, wie die Ärzte auf die 191 Patientenspiegel, die den therapeutischen Mindestbereich von 150 ng/ml nicht erreichten, in der ersten Woche nach Spiegelbestimmung reagierten.

Abbildung 11

Reaktion auf subtherapeutische Spiegel



Hieraus ist ersichtlich, dass in den meisten Fällen ($n = 116 = \approx 61\%$) weder eine Dosisänderung noch eine andere Reaktion in der auf die Spiegelbestimmung folgenden Woche erfolgte. 12-mal ($\approx 6\%$) wurde die Dosis sogar reduziert.

Eine Dosissteigerung wurde in 41 Fällen ($\approx 21\%$) vorgenommen. (Steigerung ≤ 50 mg: $n = 39$; Steigerung > 50 mg: $n = 2$)

Zu einer veränderten Applikationsweise z.B. zur intravenösen Verabreichung oder Verabreichung zu einer anderen Tageszeit entschieden sich die Ärzte überhaupt nicht, obwohl es Hinweise gibt, dass sich durch i.v.-Gabe des Wirkstoffes höhere Spiegel erreichen lassen können (30, S. 525-529).

7-mal ($\approx 4\%$) wurde eine zusätzliche antidepressive Medikation mit weiteren Antidepressiva, Lithium oder Johanneskraut vorgenommen.

Abgesetzt wurde Doxepin bei 15 Patienten ($\approx 8\%$) in der ersten Woche nach Spiegelbestimmung.

Bei 34 der 41 durchgeführten Dosiserhöhungen wurde nochmals der Spiegel kontrolliert; aber nur 4 von diesen 34 Blutspiegeln erreichten die Grenze von 150 ng/ml; 30 blieben subtherapeutisch.

13 dieser 34 Blutabnahmen erfolgten nach weniger als 5 Tagen nach Dosiserhöhung, 7 am 5. oder 6. Tag und 14 erst am 7. Tag oder später.

Somit wurden nur 14 Spiegelkontrollen zu einem Zeitpunkt abgenommen, der als gesicherter steady state – Bereich angesehen werden kann.

Von den 90 Patienten insgesamt wurde letztendlich bei 30 die Behandlung mit Doxepin abgebrochen. Je einmal waren hierfür mangelnde Compliance und Nebenwirkungen zuständig. 18mal wurde die Behandlung aufgrund von Nonresponse abgebrochen. Bei 10 Patienten konnte der Absetzgrund aufgrund von fehlenden Akteneinträgen nicht mehr nachvollzogen werden.

3.1.6 Beziehung zwischen Spiegelhöhe und Wirksamkeit

3.1.6.1 Definition der analysierten Subgruppe mit 32 Spiegeln

In der Gesamtgruppe der 90 Patienten fand sich keine signifikante Korrelation zwischen Spiegelhöhe und Wirksamkeit (CGI – Change) ($n = 217$; $r = -0,11$; $p > 0,05$).

Um jedoch eine genaue Responseanalyse mit hoher Aussagekraft ohne „Störfaktoren“ zu erstellen, wurde aus der Gesamtgruppe der Patienten eine Untergruppe gebildet, bei der die im Methodikteil näher beschriebenen Ein- bzw. Ausschlusskriterien, also Spiegel im steady state, ausreichende Doxepin - Behandlungsdauer, Depression als Diagnose, keine antidepressive Komedikation, galten.

32 Patienten mit ebenso vielen Spiegelwerten erfüllten letztendlich diese Kriterien, die für die Subanalyse zur Ermittlung der Beziehung zwischen Serumspiegeln und klinischer Wirksamkeit herangezogen wurden.

In dieser Subgruppe waren Alter, Gewicht und Tagesdosis ähnlich der Gesamtgruppe (Alter: $\bar{x} 53,5 \pm 15,3$ Jahre, Gewicht: $\bar{x} 71,8 \pm 12,7$ kg,

Tagesdosis: $\bar{x} \pm s$ 143 \pm 29,5 mg). Bei diesen 32 Patienten fand sich keine signifikante Korrelation zwischen Dosis und Spiegel ($r = 0,29, p > 0,05$).

3.1.6.2 Korrelation zwischen Spiegel und Wirksamkeit

Zwischen den Blutspiegeln von Doxepin, dem Metaboliten Desmethyl – Doxepin sowie dem Gesamtspiegel zeigte sich keine signifikante Korrelation zu der klinischen Wirksamkeit, gemessen mit CGI und BFS.

Diese einzelnen Werte sind in der folgenden Tabelle 4 aufgelistet:

Tabelle 4

Korrelationen zwischen Spiegel und Wirksamkeit

	CGI n = 32	BFS n = 12
Doxepin	R = -0,14 p > 0,05	r = 0,10 p > 0,05
Desmethyldoxepin	r = - 0,05 p > 0,05	r = 0,31 p > 0,05
Gesamtspiegel	r = -0,11 p > 0,05	r = 0,09 p > 0,05

3.1.6.3 Mittelwertsvergleich zwischen Respondern und Nonrespondern

In der Gruppe der 32 Patienten lag der durchschnittliche Gesamtspiegel bei 88,6 (\pm 73,6) ng/ml.

Beim Vergleich zwischen den 10 Respondern (also CGI < 3) und den 22 Nonrespondern wird deutlich, dass die Responder eine etwas niedrigere Dosis (Tagesdosis: 135 \pm 30 mg/d; Dosis/kg: 2,03 \pm 0,57 mg/kg KG) des

Medikaments erhielten als die Nonresponder (Tagesdosis: 147 ± 29 mg/d; Dosis/kg: $2,08 \pm 0,65$ mg/kg KG).

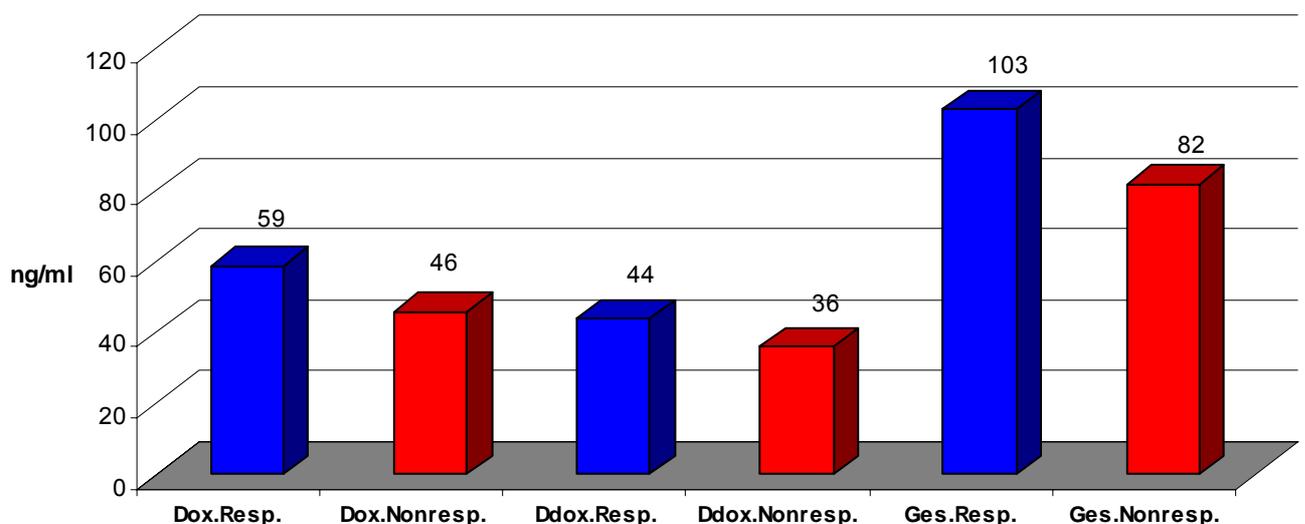
Trotzdem lagen die Blutspiegel der Responder deutlich höher. Allerdings ist auch dieses Ergebnis nicht signifikant.

Diese einzelnen Werte sind in der folgenden Tabelle 5 aufgelistet und in Abbildung 12 graphisch dargestellt:

Tabelle 5:
Spiegelvergleiche Responder/ Nonresponder

	Responder: n = 10			Nonresponder: n = 22			Signifikanz- niveau
	Mittelwert	SD	Range	Mittelwert	SD	Range	
Doxepin	58,8 ng/ml	53,1	10 - 207 ng/ml	46 ng/ml	57,7	5 - 272 ng/ml	p > 0,05
Desmethyl- Doxepin	43,9 ng/ml	30	21 - 128 ng/ml	36,2 ng/ml	23,8	10 - 105 ng/ml	p > 0,05
Gesamtspiegel	102,7 ng/ml	81,5	31 - 335 ng/ml	82,2 ng/ml	68,8	20 - 305 ng/ml	p > 0,05

Abbildung 12:
Mittelwertsvergleiche Responder/ Nonresponder



3.2 Erfassung der Spiegelbestimmungsgewohnheiten der deutschen psychiatrischen Universitätskliniken

Wir erhielten von allen angeschriebenen deutschen psychiatrischen Universitätskliniken eine Antwort bezüglich der dortigen Spiegelbestimmungsgewohnheiten. Die Hauptergebnisse dieser Umfrage sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

3.2.1 Höhe des verwendeten therapeutischen Bereiches

Von den insgesamt 35 kontaktierten psychiatrischen Universitätskliniken und Arzneimittellabors gaben 23 an, Doxepinspiegelbestimmungen durchzuführen.

Es wurden sehr unterschiedliche therapeutische Bereiche für Doxepin und auch seinem Metaboliten Desmethyldoxepin angegeben, die Spiegelbereiche von 10 ng/ml minimal bis 350 ng/ml maximal umfassten: 150 – 250 (n = 4), 10 – 200 (n = 2), 30 – 100 (n = 2), 110 – 250 (n = 2), 50 – 200 (n = 2), 200 – 350 (n = 1), 200 – 1000 (n = 1; mit Enzyme multiplied immunoassay technique bestimmt, die weitere Metaboliten erfasst u. somit höhere Werte ergibt), 100 – 250 (n = 1), 50 – 150 (n = 1), 30 – 250 (n = 1), 150 – 200 (n = 1).

Drei Universitäten gaben nur therapeutische Bereiche für Doxepin allein an. Hier reichten die Spiegelbereiche von 20 ng/ml minimal bis 300 ng/ml maximal: 20 – 150 (n = 1), 50 – 200 (n = 1), 110 – 300 (n = 1; cis – Doxepin + trans-Doxepin).

Ein Institut gab den therapeutischen Bereich isoliert für Doxepin mit 20 – 60 ng/ml und isoliert für den Metaboliten mit 50 – 140 ng/ml an.

Ein Labor gab an, zwar Doxepinspiegel zu messen, aber keine Richtwerte zu verwenden.

3.2.2 Verwendete Analysemethoden

Als Analysemethoden wurde meist die High Pressure Liquid Chromatographie (HPLC, n = 14) verwendet. Seltener wurden die Immunoassay mit zusätzlicher HPLC (n = 2), die Gaschromatographie (n = 2) und die Enzyme Multiplied Immunoassay Technique (EMIT, n = 1) verwendet. Viermal erfolgte keine Angabe bezüglich der Analysemethoden.

3.2.3 Aussagen zur Ermittlung des therapeutischen Bereiches

Bei der Angabe zur Ermittlung des therapeutischen Bereiches waren Mehrfachantworten möglich (siehe Fragebogen im Anhang). Sechs Labors gaben nicht an, wie der Bereich ermittelt wurde, zwei Labors verwendeten die Angaben der Produktinformation des Analysekits, fünf Labors zogen eigene Daten heran. Die meisten Institute (n = 11) stützten sich auf Übersichtsartikel.

Die genannten Artikel, Studien oder Lehrbuchinhalte werden im folgenden angeführt, wobei einige davon nur unvollständig angegeben wurden:

- Schulz und Schmoldt, Pharmazie, (1997) 52, 895 – 907 (3mal genannt)
- Therapeutic Drug Monitoring of antidepressant drugs, T. D. M. 19(89); 11: 497 – 507 (3 mal genannt)
- Mitteilung XV der Senatskommission für klinisch – toxikologische Analytik, „Orientierende Angaben zur therapeutischen und toxischen Konzentration von Arzneimitteln und Giften in Blut, Serum oder Urin“, VCH Verlagsgesellschaft 1990.
- Albrecht, K., Intensivtherapie akuter Vergiftungen, Berlin- Wiesbaden- Ulstein - Mosby 1997.
- Laux/ Riederer, „Plasmaspiegelbestimmungen von Psychopharmaka: Therapeutisches Drug Monitoring“, Stuttgart 1992.
- Arzneistoffprofile, Gori- Verlag (unvollständig angegeben)
- M. L. Rao et al, Pharmacopsychiatry 29 (1996) : 97 - 102
- Therapeutic and Toxic Drug Concentrations. In: TIAFT Bulletin vol. 26 No. 1 Suppl., 1996
- Wetzel, H., Klinische Beurteilung von Antidepressiva- und Neuroleptikablutspiegeln, Psychopharmakotherapie (1995) 3: 131 ff.

- Amsterdam J. et al: American Journal of Psychiatry 1980; 137 (6): 653 -662
- Kaplan/ Sadock's Synopsis (unvollständig angegeben)

Die Möglichkeit zu Kommentaren zu der Thematik wurde wenig genutzt. Drei Labors, die einen therapeutischen Bereich von 150 – 250 ng/ml für Doxepin inklusive Desmethyldoxepin angeben, berichteten allerdings, dass ein Teil der Patienten diesen Bereich nicht erreicht hatte.

Tabelle 6:

Ergebnisse der Spiegelbestimmungsgewohnheiten der deutschen Universitätsklinik

Empfohlene therapeutische Bereiche in ng/ml															
Doxepin + Metabolit											Doxepin alleine			isolierte Angabe	
200-1000 ^a	200-350	150-250	150-200	110-250	100-250	50-200	50-150	30-250	30-100	10-200	110-300 ^b	50-200 ^b	20-150 ^b	20-60 ^b 50-140 ^c	keiner
n=1	n=1	n=4	n=1	n=2	n=1	n=2	n=1	n=1	n=2	n=2	n=1	n=1	n=1	n=1	n=1
Verwendete Labormethode															
HPLC		HPLC + Immunoassay			Gaschromatographie				EMIT		Keine Angabe				
n=14		n=2			n=2				n=1		n=4				
Ermittlung des therapeutischen Bereichs															
Produktinformation des Analysekits			Anhand eigener Daten ermittelt				Übersichtsartikel				Keine Angabe				
n=2			n=5				n=11				n=6				

^a mit EMIT, d.h. Enzyme multiplied immunoassay technique, bestimmt, die weitere Metaboliten erfaßt und somit höhere Werte ergibt; ^b Doxepin alleine, ^c Desmethyldoxepin alleine, HPLC = High pressure liquid chromatographie

3.3 Erfassung der Behandlungsgewohnheiten der ausländischen psychiatrischen Kliniken

3.3.1 Ergebnisse der US-amerikanischen Kliniken

Die Umfrage in den USA erreichte eine geringe Rücklaufquote. So erhielten wir von den insgesamt 207 kontaktierten Kliniken nur 25 Antwortschreiben. Davon gaben 13 an, Doxepinspiegelmessungen durchzuführen.

Die Hauptergebnisse dieser 13 Institute sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

3.3.1.1 Höhe des verwendeten therapeutischen Bereichs

Trotz des geringeren Rücklaufs zeigte sich ähnlich zur Befragung in Deutschland, dass auch hier sehr unterschiedliche therapeutische Bereiche angegeben wurden, wenngleich der Bereich zwischen Minimum und Maximum enger als in Deutschland gefasst wurde. So lagen die Spiegelbereiche für Doxepin zuzüglich seinem Metaboliten zwischen 90 und 300 ng/ml:

150 – 300 (n = 1), 150 – 250 (n = 2), 110 – 250 (n = 1), 100 – 250 (n = 2), 90 – 250 (n = 1).

Drei Kliniken gaben nur therapeutische Bereiche für Doxepin alleine an: 150 – 250 (n = 1), 100 – 200 (n = 1) und 30 – 1200 (n = 1), wobei der letzte Wert von 1200 ng/ml insofern diskutiert werden müsste, dass hier wohl „therapeutisch“ mit „toxisch“ verwechselt wurde oder dass es sich hier nur um einen Schreibfehler handelte.

Eine Klinik gab den therapeutischen Bereich von Doxepin alleine mit 50 – 400 ng/ml und den Gesamtbereich, also zuzüglich dem Metaboliten, mit 150 – 400 ng/ml an.

Zwei Institute gaben an, zwar Doxepinspiegel zu messen, aber keine Richtwerte zu verwenden.

3.3.1.2 Verwendete Analysemethode

Als Analysemethode wurde – wie in Deutschland – meist die High Pressure Liquid Chromatographie (HPLC, n = 11) angegeben.

Zusätzlich wurde diese Methode einmal in Kombination mit einer sogenannten „UV-detection“ verwendet, wobei von dem entsprechenden Institut keine näheren Erläuterungen hierzu gemacht wurden und wir diesbezüglich von unserem Institut für Klinische Chemie erfuhren, dass diese sogenannte „UV-detection“ eigentlich Bestandteil der HPLC – Methode sei. Somit müsste diese Methode eigentlich zur HPLC – Gruppe (n = 11) gezählt werden (also n = 12).

Ein weiteres Institut machte bezüglich der Analysenmethode keine Angabe.

3.3.1.3 Aussagen zur Ermittlung des therapeutischen Bereichs

Vier Institute zogen eigene Daten heran, zwei machten keine Angabe zu der Fragestellung.

Analog zur deutschen Umfrage stützten sich auch hier die meisten Institute (n = 8) auf Reviewartikel. Nur eine Klinik gab auch Studiennamen an, die im folgenden aufgelistet sind:

- Davis TP, Veggeberg SK, Hameroff SR, Watts KL: Sensitive and quantitative determination of plasma doxepin and desmethyldoxepin in chronic pain patients by gas chromatography and mass spectrometry. *J. Chromatography* 273: 436 -41, 1983.
- Joyce PR, Shatman JR: Doxepin plasma concentrations in clinical practice, could there be a pharmacokinetic explanation für low concentrations? *Clin Pharmacokinet* 10: 365 -70, 1985.
- Labrosse KR, Mc Coy HG: Reliability of antidepressant assays: a reference laboratory perspective on anti-depressant monitoring. *Clin Chem* 34: 859-62, 1988.
- Meador-Woodruff JH, Majchrzak MJ: Doxepin induced cardiac dysrhythmia *J clin Psychopharmacol* 8: 144-5.
- Norman TR, Burrows GD, Bianchi GN Doxepin plasma levels and anxiolytic response. *Int Pharmacopsych* 15: 247-252, 1980.
- Orsulak PJ: Therapeutic Drug Monitoring of antidepressant drugs: guidelines updated. *Ther Drug Monitoring* 11: 497 -507. 1989

- Prouty RW, Anderson WH: A comparison of postmortem heart blood and femoral blood ethyl alcohol concentrations. J Analytical Toxicology 11: 191-7, 1987.

Auch hier wurde die Möglichkeit zu Kommentaren zu der Thematik kaum genutzt.

Einige der Ärzte gaben an, dass Doxepinspiegelbestimmungen sowohl an ihrer eigenen Klinik als auch generell in den USA sehr selten seien. Aus einem Antwortschreiben war zu entnehmen, dass dies wohl daran liege, dass in den USA seit längerem v.a. SSRI's und anderen neueren Antidepressiva der Vorzug gegeben werde.

In der folgenden Abbildung werden die Umfrageergebnisse derjenigen 13 US-amerikanischen Kliniken, die Doxepinspiegelmessungen durchführen, tabellarisch zusammengefasst:

Tabelle 7:

Ergebnisse der Spiegelbestimmungsgewohnheiten der US-amerikanischen Kliniken

Empfohlene therapeutische Bereiche in ng/ml									
Doxepin + Metabolit					Doxepin alleine			isolierte Angabe	
150-300	150-250	110-250	100-250	90-250	150-250	100-200	30-1200	50-400 doxepin 150-400 doxepin+metabolit	keiner
n=1	n=2	n=1	n=2	n=1	n=1	n=1	n=1	n=1	n=2
Verwendete Labormethode									
HPLC		HPLC mit UV detection					Keine Angabe		
n=11		n=1					n=1		
Ermittlung des therapeutischen Bereichs									
Anhand eigener Daten ermittelt		Übersichtsartikel					Keine Angabe		
n=4		n=8					n=2		

3.3.2 Ergebnisse der Universitätskliniken in England und Frankreich

Weder in den angeschriebenen Kliniken in England noch in Frankreich werden bis auf eine Ausnahme Spiegelmessungen von Doxepin durchgeführt.

Von den 24 kontaktierten französischen Universitätskliniken erhielten wir 13 Antwortschreiben. Ein Institut gab an, Doxepinspiegelbestimmungen durchzuführen. Der therapeutische Bereich liegt hier zwischen 20 und 150 ng/ml für Doxepin + Metabolit. Als chemische Analysemethode wird ein thermoionisches Verfahren, die sogenannte CPG - NPD - Methode, angegeben. Alle anderen Kliniken gaben an, keine Doxepinspiegel zu messen.

In England kontaktierten wir 35 Universitätskliniken und erhielten davon 15 Antworten.

Alle Kliniken verneinten Messungen von Doxepinspiegeln.

3. 4 Ergebnisse der Literaturrecherche

3.4.1 Tabellarische Zusammenfassung und allgemeine Studiencharakteristika

Die 13 Studien, die das Verhältnis von Doxepin-Plasmaspiegeln und Response untersuchten, sind in der folgenden Abbildung tabellarisch zusammengefasst:

Tabelle 8: Studien zur Fragestellung Doxepinspiegel und Response

Studie	Design	Auswahl an Charakteristika der mit Doxepin behandelten Patienten	Tages-dosis (mg) Mittelwert±SD (Range)	Spiegel (ng/ml) Mittelwert ±SD (Range)	Beziehung Wirksamkeit – Plasmaspiegel	Analytik	Response-kriterium
Brunswick 1983 (10,S.371-377)	Nach washout randomisiert Doxepin oder Desmethylimipramin Dauer = 4 Wochen Dosis = fix	N = 15 (8M, 7 F) Diagnose = major depression (RDC) Alter = 37,5±14 Setting = ambulant	200	138 (63-302) (D+dD)	Korrelation n. s. N.s. stärkerer Depressivitätsrückgang bei 7 Patienten mit höchsten Plasmaspiegeln	RIA	HDS
Burrows et al. 1978 (11,S.393-408)	n.a.	N = 17 (6 M, 11 F) Diagnose = "primäre Depression" Setting = stationär	150	52±6 (30-118) (D+dD)	Lediglich Aussage, daß "keine einfache Beziehung" vorlag	n.a.	HDS≤8
Faulkner 1983 (16,S.509-515)	Offene prospektive Studie Dauer = 1-3 Wochen Dosis = fix	N = 7 M Diagnose = Dysthymie (4), major depression (3) Alter = 44±11 Gewicht = 77±15 Setting = unklar	150	66,5 (D+dD)	Signifikante Korrelation zwischen Spiegelhöhe und Wirksamkeit bei 5 von 7 Patienten	HPLC	HDS ZUNG
Friedel und Raskind 1975 (17,S.51-53)	Offene prospektive Studie Startdosis = 50 mg, wöchentlich um 50 mg/Tag erhöht bis Response oder Nebenwirkungen Dauer = n.a.	N = 15 (4 M, 11F) Diagnose = Depression (Feighner Kriterien) Alter = 71±10 Setting = Nursing home	125 ±73 (50-300)	81±44 (24-138) (D+dD)	Responder 98±45 ng/ml > Non-responder 60±35ng/ml n.s.	MFG	CGI≥3
Green 1978 (20,S.481-482)	Fallbericht	N = 1F Alter = 75 Diagnose = rez.unipolare Depression Setting = ambulant	(100-325)	102-266 (D+dD)	Patientin war nur in Bereich 150-250 ng/ml symptomfrei	n.a.	keine
Gwirtsman et al. 1983 (21,S.449-453)	Randomisiert, db Maprotilin oder Doxepin Dauer = 6 Wochen Dosierung = nach klinischer Erforderlichkeit	N = 25 (7 drop- outs) Diagnose = major depression (DSM- III) Alter = alle > 55 Setting = stationär und ambulant	129±9	38±7 (nur D)	Korrelation n.s. Responder 36±8 ng/ml Non-responder 41±12 ng/ml (n.s.)	HPLC	HDS≤10
Hrdina et al. 1988 (24,S.205-214)	Nach washout randomisiert, db Doxepin oder Oxaprotilin Dauer = 4 Wochen Dosierung = fix	N = 15 (4M, 11F) Diagnose = Major Depression (DSM- III) Alter = 41±7 Setting = ambulant und stationär	225	102±32 (D+dD)	Korrelation mit Dn.s. Korrelation mit dD r=0,55,p<0,05 Responder: 114±24 Non-responder: 94±8 (n.s.)	HPLC	HDS≤10 und mind. 50% Rückgang
Kline 1976 (Study I) (27,S.221-228)	Nach washout randomisiert, db Doxepin 30mg/Tag vs. 150mg/Tag Dauer = 4 Wochen	N = 11 Diagnose = „psychoneurotische Pat. mit hauptsächlich depressiven Symptomen“ Alter = n.a. Setting = ambulant	(30 vs. 150)	n.a.	Nur 2 Wochen Ergebnis angegeben: 4 von 5 Respondern Spiegel > 20 (nur dD!), weitere 6 Non- responder dD Spiegel <20 Keine Beziehung zu D	n.a.	HSC HDS „CGI“
Kline 1976 (Study II) (27,S.221-228)	Nach washout randomisiert, db Doxepin 30mg/Tag vs. 150mg/Tag Dauer = 4 Wochen	N = 10 Diagnose = „Pat. mit hauptsächlich ängstlichen Symptomen“ Alter = n.a. Setting = ambulant	(30 vs. 150)	n.a.	Lediglich Aussage, daß sich keine offensichtliche Beziehung zwischen D oder dD und Response zeigte	n.a.	HSC HARS „CGI“

Linnoila et al. 1980 (35,S.1295-1299)	Randomisiert, db Doxepin, Clomipramin od. aktives Placebo Dauer = 3 Wochen Dosis = fix 75 od. 150mg	N = 13 (7M, 8F) Diagnose = "primäre Depression" Alter = 38 Setting = ambulant	110±39	n.a.	Responder: 18,5±11,2 (D+dD) Non-responder 8,1±9,7 (D+dD) (p<0,05)	NSDGC	HDS ≤10
Norman et al. 1980 (39,S.247-252)	Randomisiert, db Doxepin od. Diazepam Dauer 3 Wochen Washout 5 Tage Dosis = flexibel	N=23 (8M, 16F) Diagnose = "Angstzustände" Alter = 29 (M); 49 (F) Setting = unklar	118±39	D 21±11 DD 25±19	Korrelation n.s. Responder D 20,1 Non-responder D 16,5 (n.s.)	GLC	HARS≤6
Rao et al. 1996 (52,S.97-102)	Retrospektive Analyse von Pat., die 3 Wochen konstante Dosis erhielten	N = 42 (8M, 34F) Diagnose = Depressive Episode (DSM-III-R + ICD-10) Alter = 54±13 Setting = stationär	148±45	n.a.	Responder hatten sign. höhere Spiegel als non responder (p=0,005), Mittelwerte werden nicht angegeben	FIA	CGI≥1Punkt besser
Ward et al. 1982 (64,S.126-128)	Offene prospektive Studie, nach washout Startdosis:75mg, wöchentlich 75 mg mehr bis 300mg/Tag Dauer = 4 Wochen	N = 13 Diagnose = Depression (RDC) Setting = stationär und ambulant	217±68	216±122 (D+dD)	Korrelation n.s. Trend für kurvilineare Beziehung: 3 Patienten mit Spiegel zw. 125 und 250ng/ml hatten die beste response	GCMF	HDS CGI

SD = Standardabweichung; M = Männer, F = Frauen; RDC = Research diagnostic criteria (55, S. 773-782), HDS = Hamilton Rating Scale for Depression (22, S. 56-62), HARS = Hamilton Anxiety Rating Scale, Zung = Zung depression scale (66, S. 63; 67, S. 371), CGI = Clinical Global Impression (38, S. 217-222), BDI = Beck Depression Inventory (5, S. 561-571), HSC = Hopkins Symptom Checklist, n.s. = nicht signifikant, n.a. = nicht angegeben, HPLC = high pressure liquid chromatography, NSDGC = nitrogen-sensitive detector gas chromatography, RIA = Radioimmunassay, MFG = Mass Fragmentography, FIA = Fluorescence Immunoassay, GCMF = Gas chromatography massfragmentography, GLC = Gas Liquid Chromatography, D = Doxepin, dD = Desmethyldoxepin, db = doppelt-blind

Aus Tabelle 8 ist ersichtlich, dass in den einzelnen Studien die Fallzahlen meist sehr niedrig sind. Insgesamt wurden in den veröffentlichten Studien 198 depressive Patienten ambulant oder stationär mit Doxepin behandelt. Die verwendeten Diagnosekriterien variierten im Zeitverlauf von 20 Jahren deutlich.

Ebenso wird ersichtlich, dass die Studien wegen der Verwendung verschiedener chemisch-analytischer Spiegelbestimmungsmethoden nur bedingt miteinander vergleichbar sind.

Bei einer Studie (52, S. 97- 102) handelt es sich um eine retrospektive Analyse, bei einer weiteren um einen Fallbericht (20, S. 481-482), alle anderen waren prospektiv angelegt. Bei 5 Studien wurde eine fixe Dosis gegeben, bei den anderen wurde die Dosis entweder kontinuierlich gesteigert oder es wurde nach klinischer Erforderlichkeit dosiert.

Der Bereich der mittleren Doxepin - Tagesdosis war 110 – 225 mg, der Range der mittleren Doxepin+Desmethyldoxepin - Plasmaspiegel war 13-216ng/ml, der mittlere Quotient von Doxepin zu Desmethyldoxepin betrug $1,07 \pm 0,56$ (Range 0,6-1,38). Bei allen Studien, die ein anderes trizyklisches Antidepressivum als Vergleichssubstanz verwendeten, war dessen mittlerer Plasmaspiegel deutlich höher als der von Doxepin.

3.4.2 Korrelationen zwischen Blutspiegel und Tagesdosis:

Bei 4 Studien mit flexibler Doxepin - Dosierung wurde eine Korrelation zwischen Tagesdosis und Doxepinspiegeln angegeben bzw. von uns aus den Originaldaten berechnet.

So ergaben die Daten von Gwirtsman et al. 1983 (21, S. 449-453) und Friedel und Raskind 1975 (17, S. 51-53) signifikante lineare Korrelationen ($r=0,7$ bzw. $r=0,67/p=0,006$), während dies bei den Ergebnissen von Rao et al. 1996 (52, S. 97- 102) und Ward et al. 1982 (64, S. 126-128) nicht der Fall war ($r=0,2/p=0,27$ bzw. $r=0,39/p=0,19$).

3.4.3 Korrelationen zwischen Blutspiegel und Response:

Nur zwei der zwölf Studien beschrieben eine signifikante (lineare) Korrelation zwischen Doxepinspiegel und Response (16, S. 509-515; 24, S. 205-214).

Bei Faulkner 1983 (16, S. 509-515) war jedoch die Fallzahl sehr gering ($n=7$), zumal 2 der 7 Patienten nicht in die Korrelation eingeschlossen wurden. Auch wurden keine Responsekriterien angegeben. Hrdina et al.

1988 (24, S. 205-214) fanden eine signifikante Beziehung zwischen Desmethyldoxepin und Depressivität, nicht aber für die Muttersubstanz, also Doxepin selbst. Keiner der Autoren gab an, kompliziertere Beziehungen (z.B. kurvilineare) statistisch überprüft zu haben. Beschreibend berichten zwar Ward et al. 1982 (64, S. 126-128) über eine Art therapeutisches Fenster in der Korrelation zwischen Spiegel und klinischer Wirksamkeit, da drei ihrer Patienten mit Blutspiegel zwischen 125 und 250 ng/ml am stärksten respondierten. Jedoch erscheint dies aufgrund der kleinen Fallzahl wenig valide.

Die Studie von Green 1978 (20, S. 481-482) berichtet über eine einzelne Patientin, die erst über 150ng/ml D+dD reagierte und über 250ng/ml eine erneute Verschlechterung zeigte. Dieser Einzelfall ist die einzige Literaturstelle, die den wiederholt in Reviews (40, S. 497-507; 15, S. 134-135; 34, S. 1073-1084) angegebenen therapeutischen Bereich von 150-250ng/ml unterstützt.

3.4.4 Mittelwertsvergleiche der Spiegel von Respondern und Non-Respondern

7 Studien untersuchten, ob Responder im Mittel höhere Plasmaspiegel hatten als Non-Responder. Mit der Ausnahme der Studie von Gwirtsman et al. 1983 (21, S. 449-453) hatten die Responder im Mittel immer höhere Spiegel als die Non-Responder. Dieser Unterschied erreichte aber nur in den Studien von Rao et al. 1996 (52, S. 97-102) und Linnoila et al. 1980 (35, S. 1295-1299) eine statistische Signifikanz. Letztere fanden bei ihren Respondern einen extrem niedrigen mittleren D+dD Spiegel von 18,5 ng/ml, wobei in dieser Studie die Patienten durchwegs ambulant behandelt wurden

und somit die Compliance als nicht gesichert galt (10, S. 371-377). Zwei Studien (39, S. 247-252; 21, S. 449-453) bestimmten lediglich Doxepinspiegel, jedoch keine Spiegel des pharmakologisch ebenfalls aktiven Metaboliten Desmethyldoxepin. Schätzt man diese anhand des mittleren Verhältnisses von Doxepin zu Desmethyldoxepin mit etwa 1:1 anhand der anderen Studien, so erhält man in bei den Respondern in der einen Studie von Norman et al. 1980 einen mittleren D+dD-Spiegel von circa 50ng/ml, in der anderen von circa 70ng/ml. Ähnlich geben Kline et al. 1976 (27, S. 221-228) in Studie 1 lediglich an, dass die Desmethyldoxepin-Spiegel von 4 der 5 Responder höher als 20 ng/ml lagen und sich alle Non-responder-Spiegel unter 20 ng/ml befanden. Friedel und Raskind 1975 (17, S. 51-53) geben in ihrer Originalpublikation für ihre Responder einen mittleren D+dD Spiegel von 111ng/ml an und finden mit diesem Wert ein statistisch signifikantes Ergebnis. Jedoch befand sich hier in der Gruppe der Responder ein Patient, der – ohne einen Kommentar der Autoren – aufgrund eines niedrigen Plasmaspiegels von nur 9ng/ml nicht in die Mittelwertsberechnung einging. So beträgt der tatsächliche mittlere Responderspiegel 98 ng/ml. Den höchsten mittleren Spiegel aller von uns untersuchten Studien erreichten die Responder der Studie von Hrdina et al. 1988 (24, S. 205-214) mit 114ng/ml. In dieser Studie wurde eine isolierte Bestimmung von cis- und trans – Isomeren durchgeführt (siehe Diskussion).

3.4.5 Beziehung zwischen Spiegeln und Nebenwirkungen

Lediglich 3 Studien machten - wenn auch nur spärliche - Angaben über Nebenwirkungen. Bei Friedel und Raskind 1975 (17, S. 51-53) traten bei keinem Patienten signifikante Nebenwirkungen auf. Gwirtsman et al. 1983 (21, S. 449-453) berichten über eine signifikante Korrelation zwischen Dosis und Nebenwirkungen ($r=0,92$; $p<0,05$), machen aber keine Aussage über die Plasmaspiegel. Bei Hrdina et al. 1988 (24, S. 205-214) hatten 5 von 6 Patienten mit Spiegeln $> 100\text{ng/ml}$ und 4 von 7 Patienten mit Spiegeln $< 100\text{ng/ml}$ Nebenwirkungen (Chi-Quadrat Test, $p<0,05$).

4. Diskussion

4.1 Hauptergebnisse

Die Hauptergebnisse der durchgeführten Untersuchungen waren:

1. Sowohl bei unserer eigenen Auswertung als auch bei den meisten früheren Studien wurde ein relativ niedriger Durchschnittsspiegel für Doxepin und seinen Metaboliten erreicht. Der von unserem Labor im Einklang mit Reviewartikeln angegebene therapeutische Bereich von 150-250 ng/ml muss wohl als zu hoch angesehen werden.
2. Bei der retrospektiven Untersuchung unserer eigenen Datenbank fand sich keine signifikante Korrelation zwischen Plasmaspiegel und Wirksamkeit, sondern lediglich ein Trend, dass die Responder Spiegel im Mittel höher als die der Nonresponder lagen.
3. Bei der retrospektiven Erfassung der Behandlungsgewohnheiten der Ärzte unserer psychiatrischen Klinik wurde Therapeutic Drug Monitoring oft unsystematisch angewandt.
4. Sowohl in Deutschland als auch in den USA wurden sehr unterschiedliche Bereiche für optimale Doxepin- und Metabolitenspiegel angegeben.
5. Bei unserer Literaturübersicht fand sich meist keine signifikante Korrelation zwischen Plasmaspiegel und Wirksamkeit, jedoch lagen auch hier bei Respondern meist höhere Spiegel als bei Nonrespondern vor.

4. 2 Analyse der eigenen Datenbank

Der Ausgangspunkt der Studie war die retrospektive Analyse unserer Datenbank. Hier fiel auf, dass, bezogen auf den von unserem Labor angegebenen therapeutischen Bereich von 150-250 ng/ml, ein sehr niedriger Durchschnittsspiegel für Doxepin und Desmethyldoxepin von 82 mg/ml zustande kam. So rangierten fast 90% aller gemessenen Spiegel unter diesem therapeutischen Bereich. Dieses Ergebnis bestätigte den Eindruck der Ärzte unserer psychiatrischen Klinik, die schon vor Studienbeginn immer wieder moniert hatten, dass die gemessenen Spiegel nur selten den Mindestbereich von 150 ng/ml erreicht hatten.

Als mögliche Ursache für diese niedrigen Serumspiegel dürfte eine generelle Unterdosierung kaum in Frage kommen. Zwar fand sich wie erwartet eine signifikante Korrelation zwischen Dosis und Spiegel. Im Mittel wurden aber 142 mg Doxepin pro Tag gegeben, was eine übliche und nachgewiesenermaßen wirksame Dosis darstellt.

Ebenso fand sich eine signifikante Korrelation zwischen Alter und Spiegel sowie zwischen Gewicht und Spiegel. Das Ergebnis in Bezug auf Alter und Spiegel lässt sich am ehesten durch einen schlechteren Metabolismus älterer Menschen erklären. Die Beziehung zwischen Gewicht und Spiegel lässt sich dahin gehend interpretieren, dass man die Doxepindosis an das Gewicht des jeweiligen Patienten anpassen sollte.

Nicht einmal ein Großteil der Spiegel derjenigen Patienten, die mit CYP2D6 inhibierenden Medikamenten komediziert waren, erreichten den angegebenen therapeutischen Bereich auch nur annähernd. Immerhin ließ sich zeigen, dass eine Begleitmedikation mit Präparaten mit Wirkung auf

dieses Cytochrom-System mit höheren Spiegeln assoziiert war. Trotz der nur spärlichen Akteneinträge fand sich auch ein grober statistischer Zusammenhang zwischen Spiegeln und Compliance der Patienten. Hierbei ist unklar, ob der Verdacht auf Non-Compliance manchmal retrospektiv mit Hinsicht auf die niedrigen Spiegel geäußert wurde.

Es fand sich weder in der Gesamtgruppe von 217 als auch in einer Subgruppe von 32 Messungen bei enger gefassten Ein- und Ausschlusskriterien eine signifikante Korrelation zwischen Spiegel u. klinischer Wirksamkeit. Aufgrund bekannter methodischer Schwächen retrospektiver Analysen hatte dies natürlich allenfalls explorativen Charakter: die CGI- Werte wurden anhand der Akteneinträge geschätzt, der CGI erlaubt nur eine grobe Einschätzung des Befindens der Patienten, die Fallzahl in der Subgruppenanalyse war sehr klein, die Behandlung und die Spiegelbestimmung waren nicht standardisiert, und die Compliance der Patienten wurde nicht stringent überwacht. Immerhin hatten wie bereits in früheren Untersuchungen (siehe 4.4) auch in dieser Untersuchung Responder im Mittel höhere Spiegel als Nonresponder. Die Spiegel überlappten jedoch sehr stark und das Ergebnis war nicht statistisch signifikant.

Das Hauptziel unserer retrospektiven Untersuchung war jedoch die Erfassung des Umgangs der Ärzte der psychiatrischen Klinik mit Doxepinspiegelbestimmungen. Hier zeigte sich, dass das Therapeutic Drug Monitoring bei Doxepin nicht systematisch eingesetzt wurde.

So schienen die behandelnden Ärzte, obwohl bei den erfassten Patienten im Mittel zumindest zwei Spiegelbestimmungen durchgeführt wurden, diese Spiegel kaum in ihre Entscheidungen einzubeziehen. So wurde ersichtlich, dass bei fast 1/3 der Messungen die Blutabnahme nicht im steady state, sondern zu früh erfolgte, und dass die Gründe für die Spiegelbestimmung in

fast 90 % der Fälle nicht dokumentiert wurden. Ebenso wurde im weiteren Behandlungsverlauf bei Nichterreichen des vorgegebenen therapeutischen Bereichs nur in 21 % der Fälle die Dosis erhöht und bei 6 % sogar eine Dosisreduktion vorgenommen. Dies lässt den Schluss zu, dass hier Therapeutic Drug Monitoring sehr unsystematisch und inkonsequent angewandt wurde. Ein Grund hierfür mag sein, dass die Ärzte durch die große Diskrepanz zwischen den Vorgaben unseres Labors und den letztendlich erreichten Spiegeln kein Vertrauen in TDM hatten. Hier wäre ein Vergleich mit der Vorgehensweise der Ärzte z.B. bei Amitriptylin, das einen besser gesicherten therapeutischen Bereich hat, sinnvoll.

Wie auch immer ist Therapeutic Drug Monitoring, wie es in diesem Fall angewendet wurde, kostspielig und wenig sinnvoll. Soll es im psychiatrischen Alltag stärker etabliert werden, müssen zunächst die wissenschaftliche Grundlage für seine Anwendung verbessert und klare Richtlinien für die klinische Handhabung erstellt werden.

4.3 Erfassung der Spiegelbestimmungsgewohnheiten der deutschen und ausländischen Universitätskliniken

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Untersuchung veranlassten uns dazu, die bereits erläuterte Fragebogenaktion zur Erfassung der therapeutischen Bereiche anderer Kliniken durchzuführen. Das entscheidende Ergebnis war, dass von den deutschen und amerikanischen Labors sehr unterschiedliche therapeutische Bereiche angegeben wurden. Dies mag einerseits daran liegen, dass diese Bereiche unterschiedlich ermittelt wurden, z.B. aus eigenen Daten, aus Produktinformationen oder aus Übersichtsartikeln. Andererseits sind diese uneinheitlichen Angaben vor dem Hintergrund unterschiedlicher Meinungen von Reviewern und Lehrbüchern nicht erstaunlich. Auch hier muss aber gesagt werden, dass Angaben unklarer therapeutischer Bereiche nicht nur klinisch sinnlos sind, sondern auch nicht zu rechtfertigende Kosten verursachen.

Eine Einschränkung der Ergebnisse besteht darin, dass die Rücklaufquote aus den USA gering war. Dies lag zum großen Teil daran, dass bei der großen Menge der verschickten Fragebögen nicht vorher – wie oft bei der innerdeutschen Umfrage – persönlicher telefonischer Kontakt zu den Arzneimittellabors oder zu in diesem Fachbereich eingearbeiteten Psychiatern hergestellt werden konnte. Ferner kann dies auch daran liegen, dass trizyklische Antidepressiva und somit auch Doxepin in den USA kaum mehr eingesetzt werden. Neuere Medikamente, insbesondere die SSRI's, machen dort im Gegensatz zu Deutschland den Großteil des Marktanteils aus.

Nachdem nach unserer Umfrage in den englischen und französischen Universitätslabors bis auf eine Ausnahme Doxepinspiegelbestimmungen gar

nicht durchgeführt werden, ist hier Therapeutic Drug Monitoring als solches oder zumindest für Doxepin keine gängige Methode.

4.4 Literaturrecherche

Die unterschiedlichen Angaben bezüglich des therapeutischen Bereichs bewogen uns dazu, eine Literaturübersicht zur Fragestellung bezüglich Doxepinspiegel und klinischer Wirksamkeit zu erstellen. Hierbei zeigte sich rasch, dass wir nach 25 Jahren Doxepinspiegelbestimmungen die ersten waren, die eine systematische Review zu diesem Thema durchführten. Dies erklärt auch die unterschiedlichen Angaben früherer Reviewer: Van Brunt 1983 (62, S. 1-11) empfahl einen Spiegel zwischen 110 und 250 ng/ml, während Post 1995 (47, S. 1152-1178) einen Bereich von 30-250 ng/ml angab. Beide Reviewer erfassten nur einen Teil der relevanten Studien. Die von den deutschen Labors wiederholt zitierte Review von Orsulak 1989 (40, S. 497-507), sowie die Übersichtsarbeiten von Evans et al. 1994 (15, S. 134-135) und Linder und Keck 1998 (34, S. 1073-1084) gaben einen Bereich von 150-250 ng/ml an. Sie zitierten aber überhaupt keine Originalarbeiten. Möglicherweise leiteten sie ihre Angaben einfach von den Werten anderer trizyklischer Antidepressiva ab.

Insgesamt kann die Datenlage in keiner Weise als robust oder valide bezeichnet werden. Alle Originalstudien, die das Verhältnis von Doxepinspiegeln und klinischer Wirksamkeit untersuchten, unterlagen diversen methodischen Problemen, die Fallzahlen waren durchweg klein, die Designs waren heterogen, es wurden unterschiedliche Diagnose- und Responsekriterien herangezogen sowie Doxepin in verschiedenen Dosierungen gegeben. Auch die chemisch – analytischen Meßmethoden

variieren, obwohl all diese letztlich zumindest ähnliche Ergebnisse liefern müssten. Insofern ist es nicht verwunderlich, dass die von Respondern erreichten Doxepinspiegel beträchtlich variierten und sich so gut wie keine statistisch signifikanten Ergebnisse fanden, zumal es wegen der kleinen Fallzahlen an statistischer Power fehlte. Die Interpretation der Studien wird zusätzlich dadurch kompliziert, dass Doxepin in der Form eines Cis- und eines Transisomers vorliegt. In der im Handel erhältlichen Zubereitung macht das pharmakologisch aktivere Cis-Isomer 15%, das Trans-Isomer 85% aus. Hrdina et al. 1990 (23, S. 129-133) konnten zeigen, dass signifikant höhere Doxepinspiegel bestimmt werden, wenn Cis- und Transisomer getrennt bestimmt werden, wobei bis auf Hrdina et al. 1988 (24, S. 205-214) keine der vorher publizierten Studien diese Besonderheit berücksichtigte. Auch von den befragten Labors gab nur eines an, Cis – und Transisomer getrennt zu bestimmen.

Aus den Originalstudien geht eindeutig hervor, dass mit Doxepin bei gleicher Dosierung deutlich niedrigere Blutspiegel erreicht werden als mit anderen trizyklischen Antidepressiva (26, S. 365-370; 1, S. 75-80; 65, S. 575-579; 19, S. 921-924). Immer wenn in den hier analysierten Studien eine mit einem anderen TCA behandelte Vergleichsgruppe eingeschlossen wurde, war deren mittlerer Spiegel deutlich höher als der mittlere Doxepinspiegel.

Analog zur Untersuchung unserer eigenen Datenbank wiesen in den Studien Responder wiederholt höhere mittlere Doxepinspiegel auf als Non-Responder, was als Indiz für eine Beziehung zwischen Doxepinspiegel und Response gewertet werden kann. Die Ableitung eines therapeutischen Blutspiegelbereichs für Doxepin kann aber nur äußerst vorläufig erfolgen:

Nach den in den Studien von Respondern erreichten mittleren Doxepinspiegeln liegt die untere Grenze des therapeutischen Fensters am

ehesten bei etwa 50ng/ml, sieht man von der Untersuchung von Linnoila et al. 1980 (35, S. 1295-1299) ab, die bei ambulanten Patienten mit fraglicher Compliance einen sehr niedrigen mittleren Spiegel von 18ng/ml für Doxepin und seinen Metaboliten fanden. Was die obere Grenze angeht, sind die Daten von insgesamt nur 7 Patienten der eingeschlossenen Studien, die auf eine geringere Wirksamkeit oberhalb von 250ng/ml hinweisen (20, S. 481-482; 64, S. 126-128), nicht ausreichend. Die obere Grenze lässt sich aus den vorliegenden Studien auch nicht aufgrund eines erhöhten Nebenwirkungsrisikos festlegen. Dennoch scheint es aus Sicherheitsgründen sinnvoll, im Analogieschluss auf die Trizyklika Amitriptylin und Imipramin zumindest einen oberen Richtwert von 250ng/ml anzugeben, da für diese Medikamente bereits bei Spiegeln > 300ng/ml ein 13-fach erhöhtes Risiko für ZNS - toxische Nebenwirkungen besteht (50, S. 88-95).

Auf alle Fälle muss der von anderen Reviewern angegebene und ursprünglich in unserem Labor verwendete Bereich von 150 – 250 ng/ml als zu hoch angesehen werden (31, S. 14 – 15; 32, S. 251; 33, S. 432 – 439; 59, S. 458; 60, S. 1- 11).

Nach über 30 Jahren klinischer Verwendung von Doxepin wäre zur abschließenden Beantwortung der von uns behandelten Fragestellung eine prospektiv angelegte Studie mit klaren Ein- und Ausschlusskriterien, fester Doxepindosis, Cis- und Trans - Isomere berücksichtigender klinisch-chemischer Analytik, doppelt-blindem Design sowie mit ausreichender Studienlänge und Fallzahl dringend erforderlich. Nachdem aus Kostengründen und der Einführung neuerer Substanzen und somit aufgrund fehlendem Interesse, insbesondere der Pharma- Industrie, nicht mit der Durchführung einer solchen Studie zu rechnen ist, schlagen wir auf der Basis der publizierten Daten einen provisorischen therapeutischen Bereich von 50

– 250 ng/ml für Doxepin inklusive seinem Metaboliten Desmethyldoxepin vor
(31, S. 14 – 15; 32, S. 251; 33, S. 432 – 439; 59, S. 458; 60, S. 1 - 11).

5. Zusammenfassung

Therapeutic Drug Monitoring wird in vielen psychiatrischen Universitätskliniken eingesetzt, um die Wirksamkeit und den Therapieerfolg antidepressiv wirkender Medikamente zu optimieren, toxische Plasmakonzentrationen und somit ausgeprägte Nebenwirkungen zu verhindern sowie eventuelle Non-Compliance festzustellen.

Auch bei Doxepin werden seit langem Blutspiegelbestimmungen durchgeführt.

Dennoch ist hier die Existenz und der Bereich eines therapeutischen Fensters im Gegensatz zu anderen besser untersuchten trizyklischen Antidepressiva unklar.

Deshalb wurden in der vorliegenden Doktorarbeit folgende drei Untersuchungen angestellt:

Eine Datenbank von 217, an 90 Patienten gemessenen Spiegeln wurde retrospektiv hinsichtlich der Beziehung zwischen Doxepinspiegel, Dosierung und klinischer Wirksamkeit sowie hinsichtlich der Spiegelbestimmungsgewohnheiten der Ärzte einer psychiatrischen Universitätsklinik analysiert.

Anschließend wurde eine Umfrage an deutschen und ausländischen Universitätskliniken durchgeführt, um herauszufinden, welche therapeutischen Bereiche dort verwendet werden und auf welchen Quellen diese basieren.

Zudem wurde eine Literaturübersicht über die Originalstudien, die sich mit Spiegelbestimmungen von Doxepin auseinandersetzten, erstellt.

Die Hauptergebnisse dieser 3 Untersuchungen waren:

In der retrospektiven Untersuchung wurde für Doxepin und seinen Metaboliten ein relativ niedriger Durchschnittsspiegel erreicht.

Es fand sich keine signifikante Korrelation zwischen Spiegel und Wirksamkeit.

Bei der Analyse der Spiegelbestimmungsgewohnheiten der Ärzte der psychiatrischen Klinik wurde deutlich, dass Therapeutic Drug Monitoring hier meist unsystematisch und inkonsequent durchgeführt wurde.

Die Analyse der Fragenbogenaktion zeigte, dass die von den deutschen und amerikanischen Universitätslabors angegebenen therapeutischen Bereiche für Doxepinspiegel stark variierten. An französischen und englischen Universitätskliniken werden Doxepinspiegelbestimmungen anscheinend kaum durchgeführt.

Die Untersuchung der vorhandenen Literatur ergab, dass es keine ausreichende Datenlage zur Angabe eines gesicherten therapeutischen Konzentrationsbereichs für Doxepin gibt. Ein häufig von Experten und Labors angegebener Bereich von 150 – 250 ng/ml muss sicherlich als zu hoch angesehen werden. Auf der Basis der vorliegenden Daten wird provisorisch ein therapeutischer Bereich von 50 – 250 ng/ ml vorgeschlagen.

Zur abschließenden und vollständigen Klärung der von uns behandelten Fragestellung bedürfte es jedoch einer umfassenden und methodisch einwandfreien prospektiven Studie.

6. Anhang

FRAGEBOGEN ÜBER DOXEPINSPIEGELBESTIMMUNGEN

Name:

Position.

Name und Adresse:

Telefon/Fax Nummer:

1. Werden bei Ihnen Blutspiegelbestimmungen des trizyklischen Antidepressivums Doxepin durchgeführt?

Ja

Nein

2. Welche Methodik verwendet Ihr Labor (HPLC, Immunoassay usw., evtl. kurze Beschreibung vor allem auch von Besonderheiten wie z.B. Bestimmung von cis-trans Isomeren)?

3. Welcher therapeutische Bereich wird für den Doxepinspiegel angegeben (bitte spezifizieren ob für Doxepin alleine oder für Doxepin + Metaboliten)?

4. Worauf stützt sich die Angabe des therapeutischen Bereichs ?

a) Ergebnisse aus Originalstudien zu dieser Fragestellung (evtl. mit Angabe der Literaturstellen)

b) Übersichtsartikel (evtl. mit Angabe der Literaturstellen)

c) Produktinformation

d) Aus den eigenen Daten ermittelt (bitte kurz angeben wie)

e) Andere (bitte spezifizieren)

5. Sonstige Anmerkungen (z.B. Erfahrungen mit Doxepinspiegeln)

Bitte senden Sie diesen Fragebogen an folgende Adresse zurück (siehe vorgefertigten Umschlag):

Herrn Dr. Leucht
Psychiatrische Klinik und Poliklinik der TU München
Klinikum rechts der Isar
Ismaningerstr. 22
81675 München

7. Literaturverzeichnis

1. Aaltonen L., Syvälahti E., Iisalo E., Peltomäki T.
Anticholinergic activity in the serum of patients receiving maintenance amitriptyline or doxepin therapy.
Acta Pharmacol et Toxicol 56 (1985) 75-80
2. American Medical Association
“Graduate Medical Education Directory” (1997)
3. Baumann P.
Pharmacogénétique du métabolisme des antidépresseurs: l’apport du test à débrisoquine.
L’Encéphale 12 (1986) 143-148
4. Baumann P., Broly F., Kosel M., Eap C.B.
Ultrarapid metabolism of clomipramine in a therapy-resistant depressive patient, as confirmed by CYP2D6 genotyping.
Pharmacopsychiat 31 (1998) 72
5. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M.
An inventory for measuring depression.
Arch Gen Psychiatry 4 (1961) 561-571
6. Benkert O., Hippus H.
Antidepressiva, Medikamente zur Phasenprophylaxe affektiver Psychosen und zur Behandlung manischer Syndrome.
In: „Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie“,
Benkert O., Hippus H. (Hrsg.),
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1998) 1-114

7. Bergener M., Behrends K.
Zur klinischen Prüfung von Doxepin, einer neuartigen antidepressiv wirksamen Substanz.
Arzneim-Forschung 16 (12) (1966) 1617-1620
8. Boysen K.H.
Behandlung depressiver Zustandsbilder mit Doxepin.
Wien Med Wochenschr 51/52 (1968) 1095-1099
9. Brosen K.
Drug-metabolizing enzymes and therapeutic drug monitoring in psychiatry.
Ther Drug Monit 18 (1996) 393-396
10. Brunswick D.J., Amsterdam J.D., Potter L., Caroff S., Rickels K.
Relationship between tricyclic antidepressant plasma levels and clinical response in patients treated with desipramine or doxepin.
Acta Psychiatr Scand 67 (1983) 371-377
11. Burrows G.D., Davies B., Norman T., Maguire K., Soggon B.A.
Should plasma level monitoring of tricyclic antidepressants be introduced in clinical practice?
Communications in Psychopharmacology 2 (1978) 393-408
12. Demling J.
„Doxepin – 25 Jahre Aponal®“
Aesopus Verlag GmbH, Basel (1995)
13. Diehl L.W.
Zur Behandlung depressiver Syndrome mit Doxepin in der Klinik.
Med Welt 22 (45) (1971a) 1805-1807

14. Diehl L.W.

Stationäre und ambulante Behandlung depressiver Syndrome mit
Doxepin.

Ärztl Prax 23 (47) (1971b) 2593-2597

15. Evans W.E., Oellerich M., Holt D.W.

Drug Monitoring. Leitfaden für die klinische Praxis.

2.Auflage, Abbott Laboratories, Diagnostic Division (1994) 134-135

16. Faulkner R.D., Pitts W.M., Lee C.S., Lewis W.A., Fann W.E.

Multiple-dose doxepin kinetics in depressed patients.

Clin Pharmacol Ther 34 (1983) 509-515

17. Friedel R.O., Raskind M.A.

Relationship of blood levels of Sinequan® to clinical effects in
depressed patients.

In: "Sinequan: a Monograph of recent clinical studies",

Mendels (eds), Excerpta Medica,

Amsterdam (1975) pp 51-53

18. Friesewinkel H.

Die Zeit vom Reserpin zum Doxepin.

In: „Pharmakopsychiatrie im Wandel der Zeit.

Wissenschaftsanekdotisches von Forschern und Formeln.“,

Linde O.K. (Hrsg.), Tilia Mensch und Medizin,

Klingenmünster (1988) 231-265

19. Gosselin C., Ancill R.J.

Comparative plasma levels of doxepin and desipramin in the elderly.

Can J Psychiatry 34 (1989) 921-924

20. Green D.O.
Clinical importance of doxepin antidepressant plasma levels.
J Clin Psychiatry 39 (1978) 481-482
21. Gwirtsman H.E., Ahles S., Halaris A., DeMet E., Hill M.A.
Therapeutic superiority of maprotilin versus doxepin in geriatric depression.
J Clin Psychiatry 44 (1983) 449-453
22. Hamilton M.
A rating scale of depression.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 23 (1960) 56-62
23. Hrdina P.D., Bakish D., Swenson S., Lapierre Y.D.
Cis- and Trans-Isomers of doxepin and desmethyldoxepin in the plasma of depressed patients treated with doxepin.
Ther Drug Monit 12 (1990) 129-133
24. Hrdina P.D., Lapierre Y.D., Horn E., Bakish D., Browne M.
Antidepressant plasma levels and clinical response in depressed patients treated with oxaprotiline and doxepin.
Int Clin Psychopharmacol 3 (1988) 205-214
25. Johns Cupp M., Tracy T.S.
Cytochrom P 450: New Nomenclature and Clinical Implications.
American Family Physician 57 (1998) 107-109
26. Joyce P.R., Sharman J.R.
Doxepin plasma concentrations in clinical practice. Could there be a pharmacokinetic explanation for low concentrations?
Clin Pharmacokinet 10 (1985) 365-370

27. Kline N.S., Cooper T., Johnston B.

Doxepin and Desmethyldoxepin serum levels and clinical response.

In: "Pharmacokinetics of psychoactive drugs: blood levels and clinical response.",

Gottschalk L.A., Merlis S. (Hrsg.), Spectrum Publications,
New York, (1976) 221-228

28. Kuhn R.

The imipramine story.

In: „Discoveries in biological psychiatry.“,

Ayd F.J., Blackwell B. (Hrsg.),

Lippincott, Philadelphia, Toronto (1970) 205-217

29. Laux G.

Psychopharmakotherapie.

In: „Psychiatrie und Psychotherapie“,

Möller H.J., Laux G., Deister A. (Hrsg.),

Thieme-Verlag, Stuttgart (2001) 467-501

30. Laux G., König W., Lesch K.P., Stein A.

Intravenöse versus orale Behandlung endogen depressiver Patienten

mit Doxepin - eine Doppelblindstudie mit

Plasmaspiegelbestimmungen.

Wiener Medizinische Wochenschrift 22 (1989) 525-529

31. Leucht S., Kreuz S., Steimer W., Abraham D., Kissling W.

Wo liegt der optimale Plasmaspiegel von Doxepin? Literaturübersicht,

Umfrage an Universitätslabors und retrospektive Analyse eigener

Routine-Serumspiegelwerte.

5. Workshop der AGNP über „Therapeutisches Drug-Monitoring von

- Psychopharmaka und psychotropen Substanzen". Kongreßband,
Eigenverlag, Tübingen (6.-7. Juli 2000) 14-15
32. Leucht S., Kreuz S., Steimer W., Kissling W.
Is there really a therapeutic doxepin blood-level range?
XI World Congress of Psychiatry, Hamburg (6.-11. August 1999) 251
33. Leucht S., Steimer W., Kreuz S., Abraham D., Orsulak P.J., Kissling W.
Doxepin plasma concentrations: Is there really a therapeutic range?
J Clin Psychopharmacol 21 (2001) 432-439
34. Linder M.W., Keck P.E.
Standards of laboratory practice: antidepressant drug monitoring.
Clin Chem 44 (1998) 1073-1084
35. Linnoila M., Seppala T., Mattila M.J., Vihko R.,
Pakarinen A., Skinner T.
Clomipramine and doxepin in depressive neurosis. Plasma levels and
therapeutic response.
Arch Gen Psychiatry 37 (1980) 1295-1299
36. Lohse M.J., Müller-Oerlinghausen B.
Psychopharmaka.
In: „Arzneiverordnungs-Report `94. Aktuelle Daten, Kosten, Trends
und Kommentare.“,
Schwabe U., Paffrath D. (Hrsg.), Gustav Fischer,
Stuttgart, Jena (1994) 354-370
37. Müller W.E.
Wirkungsmechanismen der Psychopharmaka.
Deutsche Apotheker-Zeitung 132 (5) (1992) 173-182

38. National Institute of Mental Health
Clinical global impression.
In: "Manual for the ECDEU Assessment Battery.",
Guy W., Bonato R.R. (eds), NIMH,
Rockville (1970) pp 217-222
39. Norman T., Burrows G.D., Bianchi G.N., Maguire K., Wurm J.M.E.
Doxepin plasma levels and anxiolytic response.
Int Pharmacopsychiat 15 (1980) 247-252
40. Orsulak P.J.
Therapeutic drug monitoring of antidepressant drugs: guidelines
updated.
Ther Drug Monit 11 (1989) 497-507
41. Philipp M., Kohnen R., Benkert O.
A comparison study of moclobemide and doxepin in major depression
with special reference to effects on sexual dysfunction.
Int Clin Psychopharmacol 7 (1993) 149-153
42. Pinder R.M., Brogden R.N., Speight T.M., Avery G.S.
Doxepin up-to-date: a review of its pharmacological properties and
therapeutic efficacy with particular reference to depression.
Drugs 13 (1977) 161-218
43. Pöldinger W., Angst J., Cornu F., Dick P., Heimann H.
Therapeutische Erfahrungen an fünf Kliniken mit einem Dibenzoxepin-
Derivat bei depressiven Zustandsbildern.
Arzneim-Forsch 16 (5) (1966) 650-653.
44. Pöldinger W.
Bericht über das psychopharmakologische Symposium in Freeport,

Bahamas, mit besonderer Berücksichtigung von Doxepin (Sinquan).

Medicine et Hygiene 27 (1969) 894-899

45. Pöldinger W.

Die Geschichte des Doxepin.

In: „Pharmakopsychiatrie im Wandel der Zeit – Erlebnisse und Ergebnisse. Wissenschaftsanekdotisches von Forschern und Formeln.“,

Linde O.K. (Hrsg.), Tilia Mensch und Medizin,

Klingenmünster (1988) 266-270.

46. Porsolt R.D., Lenegre A., McArthur R.A.

Pharmacological models of depression.

In: “Animal Models in Psychopharmacology – Advances in Pharmacological Sciences.”,

Oliver B., Mos J., Slangen J.L. (eds), Birkhäuser Verlag

Basel (1991) 137-159

47. Post R.M.

Mood disorders: Somatic treatment.

In: “Comprehensive textbook of psychiatry.”,

Kaplan H.J., Sadock B.J. (eds), Williams and Wilkins,

Baltimore (1995) pp 1152-1178

48. Preskorn S.H., Burke M.J., Fast G.A.

Therapeutic drug monitoring. Principles and practice.

Psychiat Clin North Am 16 (1993) 611-645

49. Preskorn S.H., Dorey C.R., Jerkovich G.S.

Therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants.

Clinical Chemistry 34 (1988) 822-828

50. Preskorn S.H., Jerkovich G.S.
Central nervous system toxicity of tricyclic antidepressants:
Phenomenology, course, risk factors, and role of therapeutic drug
monitoring.
J Clin Psychopharmacol 10 (1990) 88-95
51. Radmayr E.
Vergleichende Untersuchung mit Doxepin und Diazepam parenteral.
Wien Med Wochenschr 23 (1972) 336-339
52. Rao M.L., Deister A., Laux G., Staberock U., Höflich G., Möller H.-J.
Low serum levels of tricyclic antidepressants in amitriptyline and
doxepin-treated inpatients with depressive syndrome are associated
with nonresponse.
Pharmacopsychiat 29 (1996) 97-102
53. Schmidt L.G., Grohmann R., Rütger E.
Unerwünschte Wirkungen von Antidepressiva in der
Routinebehandlung. Erfahrungen aus dem AMÜP-Projekt.
Psychopharmakotherapie 1 (1) (1994) 6-14
54. Schneider K.
Doxepin, ein Psychopharmakon mit breitem Wirkungsspektrum.
Landarzt 46 (23) (1970) 1173-1174
55. Spitzer R.L., Endicott J.
Research diagnostic criteria: rational and reliability.
Arch Gen Psychiatry 35 (1978) 773-782
56. Stach K., Spingler H.
Beiträge zur Entwicklung psychotroper Stoffe. 1. Mitteilung: Neuartige

Ringsysteme.

Monatsh Chem 93 (1962) 889

57. Stach K., Bickelhaupt F.

Beiträge zur Entwicklung psychotroper Stoffe.

2. Mitteilung: Basisch substituierte Dibenzo-Oxepin-, Dibenzo-Thiepin- und Dibenzo-Cycloocten-Derivate.

Monatsh Chem 93 (4) (1962) 896-904

58. Stach K., Pöldinger W.

Strukturelle Betrachtungen der Psychopharmaka: Versuch einer Korrelation von chemischer Konstitution und klinischer Wirkung.

In: „Fortschritte der Arzneimittelforschung“,

Jucker E. (Hrsg.) Birkhäuser Basel,

Stuttgart (1966) 129-190

59. Steimer W., Kreuz S., Leucht S., Abraham D., Kissling W.

Doxepin serum concentrations: is there really a therapeutic range?

Therapeutic Drug Monitoring 21(4) (1999) 458

60. Steimer W., Kreuz S., Leucht S., Abraham D., Kissling W.

Doxepin serum concentrations: is there really a therapeutic range?

6th International Congress of Therapeutic Drug monitoring & Clinical Toxicology,

Cairns, Queensland, Australia (13.-17. September 1999) 1-11

61. Tremel R.

Erfahrungen mit Doxepin.

Therapiewoche 21 (35) (1971) 2477-2482

62. Van Brunt N.

The clinical utility of tricyclic antidepressant blood levels: A review of

the literature.

Ther Drug Monitoring 5 (1983) 1-11

63. Walcher W., Schaumann W.

Psychosedierung mit Aponal®.

Med Heute 20 (10) (1971) 4-7

64. Ward N.G., Bloom V.L., Wilson L., Raskind M., Raisys V.A.

Doxepin plasma levels and therapeutic response in
depression: preliminary findings.

J Clin Psychopharmacol 2 (1982) 126-128

65. Ziegler V.E., Biggs J.T., Wylie L.T., Rosen S.H., Hawf D.J., Coryell

W.H. Doxepin kinetics.

Clin Pharmacol Ther 23 (1978) 575-579

66. Zung W.W.K.

A self-rating depression scale.

Arch Gen Psychiatry 12 (1965) 63

67. Zung W.W.K.

A rating instrument for anxiety disorders.

Psychosomatics 12 (1973) 371

8. Danksagung

Hiermit möchte ich allen ganz herzlich danken, die mich bei der Erstellung dieser Promotionsarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Stefan Leucht, der mir mit Konsequenz und großem Engagement sowie immenser Kompetenz in fachlichen wie methodischen Fragen stets hilfreich zur Seite stand.

Auch Herrn Dr. med. Werner Steimer sei herzlich gedankt für seine Unterstützung in klinisch-chemischen Fragen und die kompetente Hilfsbereitschaft bei Problemen in Datenerhebung und –auswertung sowie bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Desweiteren möchte ich Herrn Dr. med. Werner Kissling für die Überlassung des Themas und seine Verdienste bei Initiierung und Vollendung der Dissertation danken.

Ebenso gilt mein Dank Frau Dr. med. Dorothee Abraham, unter deren Betreuung die Studie begonnen wurde.

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Hans Förstl, der als Direktor der psychiatrischen Abteilung des Klinikums Rechts der Isar diese Arbeit ermöglichte.

Meiner Schwester Daniela Kreuz und ihrem Freund Andreas Hutsteiner möchte ich ganz besonders danken, da sie mir vor allem bei computerspezifischen Schwierigkeiten stets hilfsbereit und oftmals unter enormem Zeitaufwand zur Seite standen.

Ebenso danke ich auch meinem Großvater Dr. med. Hans Seibold, der mich zum Medizinstudium ermutigt hat und mich während dieser Zeit stets förderte.

Diese Arbeit widme ich meiner leider unerwartet und auf tragische Weise verstorbenen Mutter Reinhilde Kreuz und meinem Vater Anton Kreuz. Sie

ermöglichten mir das Medizinstudium und unterstützten mich auf meinem Lebensweg sowohl materiell als auch ideell sehr.

9. Lebenslauf

Familie:

Vater: Anton Kreuz, geb. am 26.04.1942
Ltd. Regierungsschuldirektor

Mutter: Reinhilde Kreuz, geb. am
15.07.1944
Lehrerin, gest. am 3.12.00

Schwester: Daniela Kreuz, geb. am
30.03.1980
Studentin der Pädagogik

Persönliche Daten:

Name: Stephan Alexander Johannes
Kreuz

Geburtsdatum: 15.09.1972 in Griesbach

Familienstand: ledig

Nationalität: deutsch

Konfession: römisch - katholisch

Schulausbildung:

09/1978 bis 07/1982: Grundschule Griesbach

09/1982 bis 07/1991: Maristen-Gymnasium Fürstenzell

Abschluss: Allg.Hochschulreife

Wehrdienst:

10/1991 bis 09/1992: Gebirgspanzerbatallion
8 in Pocking-Waldstadt

Studium:

- 11/1992 bis 04/1995: Vorklinisches Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg
- 27.03.1995: Ärztliche Vorprüfung
- 05/1995 bis 04/1999: Humanmed. Studium an der TU München
- 21.03.1996: Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
- 30.03.1999: Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
- 04/1999 bis 09/2000: Humanmed.Studium an der LMU München
- 11.05.2000: Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr:

- 04/1999 bis 08/1999: Fachgebiet Innere Medizin, KH München - Neuperlach
- 08/1999 bis 12/1999: Fachgebiet Chirurgie KH München-Neuperlach
- 12/1999 bis 03/2000: Fachgebiet Psychiatrie BKH München –Haar

Arzt im Praktikum:

- 10/2000 bis 02/2002: Asklepios Klinik Schaufling, Abteilung Neurologie
- 02/2002 bis 04/2002: Nervenlinik Gauting, Psychiatrie

Assistenzarzt:

04/2002

bis auf weiteres: Nervenlinik
Gauting, Psychiatrie