

Tri- und Tetrazyklische Antidepressiva (TZA)

Tri- und Tetrazyklische Antidepressiva (TZA) sind weiterhin in der modernen antidepressiven Therapie wichtige Eckpfeiler. Für Amitriptylin und Mirtazapin gibt es anhand mehrerer Metaanalysen Hinweise auf einen Wirkvorteil gegenüber anderen Antidepressiva. Die antidepressive Wirkung, aber auch das Risiko für schwere unerwünschte Wirkungen, wie z. B. Herzrhythmusstörungen oder anticholinerge Symptome, korrelieren mit dem Serumspiegel der Wirkstoffe. Therapien unter Kontrolle des therapeutischen Wirkspiegels erlauben ein schnelleres und sichereres Erreichen des therapeutischen Zieles, woraus sich eine gesteigerte Remissionsrate bei Optimierung der Verträglichkeit ergibt.

Allgemeine Regeln zur Wirkstoffspiegel-Bestimmung

Medikamentenspiegel sollten prinzipiell im Steady State (Fließgleichgewicht) und Talspiegel bestimmt werden. Der Steady State wird nach Ablauf von 5 Eliminations-Halbwertzeiten des verabreichten Wirkstoffes erreicht. Den Talspiegel erreichen Sie mit einer Blutabnahme unmittelbar vor erneuter Medikamenteneinnahme.

Insbesondere wird eine Bestimmung des Wirkstoffspiegels im Serum angeraten bei:

- fehlendem, vermindertem oder verzögertem Therapieerfolg
- erneuter Symptomverschlechterung
- Fragen hinsichtlich der Patientencompliance
- Komorbiditäten
- unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder Anzeichen toxischer Wirkungen
- Polymedikation bzw. Verdacht auf Arzneimittelinteraktionen
- Verdacht auf genetische Polymorphismen im Arzneimittelstoffwechsel.

Wirkung

Tri- und tetrazyklische Antidepressiva hemmen eine Vielzahl synaptischer Transportproteine und Rezeptoren in jeweils unterschiedlichem Ausmaß, wodurch sich charakteristische pharmakologische Eigenschaften für jede Substanz ergeben. Für die antidepressive Wirkung scheinen folgende Mechanismen besonders relevant zu sein:

- Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin und Imipramin hemmen zusammen mit ihren aktiven Metaboliten die Wiederaufnahme von

Serotonin und Noradrenalin im synaptischen Spalt

- Maprotilin, Mianserin und Nortriptylin hemmen die Wiederaufnahme von Noradrenalin im synaptischen Spalt
- Mirtazapin, Mianserin, Trimipramin bzw. auch Doxepin hemmen adrenerge und serotonerge Autorezeptoren an Synapsen. Vor allem Doxepin, Trimipramin und Mirtazapin, sowie Amitriptylin, Maprotilin und Mianserin haben antihistaminerg sedierende Wirkungen. Orthostatische Dysregulation und anticholinerge Symptome sind typische Nebenwirkungen, die die Compliance einschränken, wobei diese bei Mirtazapin (und auch Maprotilin) am geringsten ausgeprägt sind. Die Hemmung kardialer Ionenkanäle führt insbesondere bei trizyklischen Antidepressiva in höheren Serum-Konzentrationen zu einem relevanten Anstieg des Risikos für Herzrhythmusstörungen.

Die antidepressive Wirkung ist ab mittelschweren Depressionen wissenschaftlich gesichert. Wie bei jeder antidepressiven Therapie setzen unerwünschte Wirkungen (wie z. B. Sedierung oder anticholinerge Symptome) vor der, um ca. 1-3 Wochen verzögerten, antidepressiven Wirkung ein.

Pharmakokinetik

Nach oraler Gabe werden tri- und tetrazyklische Antidepressiva mit maximalen Serumkonzentrationen innerhalb von 2-8 Stunden resorbiert. Die Elimination erfolgt vorwiegend hepatisch, wobei wiederum aktive Metabolite entstehen können, die auch als Medikament eingesetzt werden (z. B. Nortriptylin).

Die klinisch relevanten Details zu Pharmakokinetik, Wirkspiegel und Enzyme des Metabolismus sind in Tabelle 1 dargelegt.

Tabelle 1

Wirkstoff	Muttersubstanz - Metabolit	Therapeutischer Bereich	Eliminations-Halbwertzeit	Frühester Zeitpunkt des Steady State	Hauptenzyme des Stoffwechsels (inklusive Metabolite)
Amitriptylin	Amitriptylin	Σ 80 - 200 µg/l**	10 - 28 h	7 - 14 d*	CYP2C19, CYP2D6
	Nortriptylin		18 - 44 h		
Clomipramin	Clomipramin	Σ 230 - 450 µg/l**	16 - 60 h	7 - 14 d*	CYP2C19, CYP2D6
	Norclomipramin		37 - 43 h		
Doxepin	Doxepin	Σ 50 - 150 µg/l**	8 - 24 h	7 - 14 d*	CYP2C19, CYP2D6
	Nordoxepin		33 - 80 h		
Imipramin	Imipramin	Σ 175 - 300 µg/l**	11 - 25 h	7 - 14 d*	CYP2C19, CYP2D6, CYP1A2
	Desipramin		22 - 30 h		
Nortriptylin	Nortriptylin	70 - 170 µg/l	18 - 44 h	4 - 9 d*	CYP2D6
Trimipramin	Trimipramin	150 - 300 µg/l	23 - 24 h	6 - 8 d*	CYP2C19, CYP2D6
	Nortrimipramin				
Maprotilin	Maprotilin	75 - 130 µg/l	20 - 58 h	5 - 14 d*	CYP2D6
	Normaprotilin				
Mirtazapin			20 - 40 h	4 - 9 d	

* CYP2C19 und CYP2D6 zeigen bei ca. 10% der Bevölkerung klinisch relevante genetische Polymorphismen, die die Enzymaktivität deutlich steigern oder vermindern. Die Zeit bis zum Steady State kann daher deutlich kürzer oder länger sein.

** Der Wirkspiegel bezieht sich auf die Summe aus Muttersubstanz und aktivem Metaboliten.

Arzneimittelinteraktionen

Tri- und tetrazyklische Antidepressiva werden überwiegend durch Cytochrom CYP450-Enzyme hepatisch metabolisiert, woraus ein hohes Interaktionspotential resultiert. Im Gegensatz zu SSRI/ SS-NRI sind sie aber keine klinisch relevanten Inhibitoren dieser Enzyme.

Medikamente, die durch Inhibition oder Induktion von Cytochrom CYP450-Enzymen zu Interaktionen führen können, sind:

- Inhibitoren von CYP1A2 (insbesondere Fluvoxamin, sowie Ciprofloxacin, Perazin, Stiripentol, Vemurafenib und weitere)
- Induktoren von CYP1A2 (insbesondere Rauchen, sowie Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Ritonavir, Rifampicin und weitere)
- Inhibitoren von CYP2C19 (insbesondere Fluconazol, sowie Fluoxetin, Fluvoxamin, Moclobemid, (Es)Omeprazol, Stiripentol, Voriconazol und weitere)
- Inhibitoren von CYP2D6 (insbesondere Fluoxetin, Paroxetin, Chinidin, Tiperanavir, sowie Bupropion, Cincalcet, Darifenacin, Darunavir, Duloxetin, Levomepromazin, Moclobemid, Melperon, Rolapitant, Thioridazin und weitere)
- Induktoren von CYP3A4, bzw. CYP2C19 (insbesondere Carbamazepin, Enzalutamid, Lumacaftor, Mitotan, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Rifampicin, sowie Bosentan, Modafinil, Eslicarbazepin, Efavirenz, Oxybutinin, Johanniskraut und weitere).

Pharmakodynamische Interaktionen können sich durch die sedierenden und proarrhythmischen Wirkungen insbesondere mit folgenden Substanzen ergeben: Alkohol, ältere Antihistaminika, Barbiturate, Benzodiazepine, Hypnotika, Makrolide, Chinolone, Amiodaron, Flecainid und Propafenon. Clonidin sollte wegen seiner prodepressiven Wirkung nicht gleichzeitig eingesetzt werden.

Genetik der Medikamentenverstoffwechslung (Pharmakogenetik)

Tri- und tetrazyklische Antidepressiva werden insbesondere durch CYP2C19 und CYP2D6 der CYP450-Familie verstoffwechselt. Für diese Enzyme sind bei bis zu 10% der Bevölkerung genetische Varianten beschrieben, die zu einer klinisch relevanten Steigerung oder Verminderung der Enzymaktivität führen. Somit zeigen die Halbwertszeiten eine hohe individuelle Streuung. Auch ohne weitere Arzneimittelinteraktionen können daher unter hohen Standarddosen toxische Wirkspiegel aufgebaut werden, was durch therapeutisches Drug Monitoring zuverlässig verhindert wird.

Die klinisch relevanten Details zu Pharmakokinetik, Wirkspiegel bzw. Enzyme des Metabolismus sind in Tabelle 1 dargelegt.

Anforderung und Befundbewertung

Die Bewertung von Wirkstoffspiegeln beinhaltet sowohl die Interpretation der Konzentrationen in Bezug auf den empfohlenen therapeutischen Bereich als auch die Beurteilung der applizierten Dosis, der Begleitmedikation und weiterer Erkrankungen. Um die dafür notwendigen Informationen zu erhalten, bitten wir Sie deshalb, den speziellen Anforderungsschein für Medikamentenspiegelbestimmungen zu verwenden. Es werden methodenbedingt mit einer Anforderung alle aufgeführten Wirkstoffe analytisch erfasst, mit Ausnahme von Mirtazapin (vgl. Tabelle 1).

Material und Abrechnung

Die Medikamentenspiegelbestimmung ist im kurativen Fall ohne Einschränkung im Leistungsspektrum des EBM und der GOÄ enthalten. Pharmakogenetische Untersuchungen werden von privaten und bei einigen Indikationen (siehe Anforderungsschein Medikamentenspiegelbestimmung/ Pharmakogenetik) auch von gesetzlichen Kassen getragen. Für die mitanalysierten Wirkstoffe entstehen keine Kosten.

Material

Wirkstoffbestimmung:
Serum/Vollblut (Blutentnahme im Steady state unmittelbar vor erneuter Medikamenteneinnahme)

Pharmakogenetik:
EDTA-Blut oder Schleimhautabstrich

Ansprechpartner

Ihre Ansprechpartner für die Wirkstoffbestimmung und pharmakologische Bewertung:

- Dr. med. Dr. rer. nat. Leif Gerrit Hommers Tel. 030 - 560 40 87 - 31
- Dr. med. Frank-Peter Schmidt Tel. 030 - 560 40 87 - 0
- Dr. rer. nat. Steffen Bauer Tel. 030 - 560 40 87 - 10

Literatur

1. Hiemke et al., Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017, Pharmacopsychiatry, 2017
2. S3 Leitlinien/ Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression 2015, AWMF-Register-Nr.: nvl-005
3. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 12th Edition, McGrawHill, 2011
4. Fachinformationen der Hersteller (Amitriptylin: Saroten retard, Bayer, Stand 02/2016; Clomipramin: Anafranil, Riemser, Stand 09/2016; Doxepin: Aponal, Cheplapharm, Stand 03/2014; Imipramin: Tofranli, Dolorgiet, Stand 12/2010; Nortriptylin: Nortrilen, Lundbeck, Stand 05/2014; Trimipramin: Stangyl, Sanofi, Stand 01/2014; Maprotilin: Ludiomil, Riemser, Stand 09/2016; Mirtazapin: Remergil, MSD, Stand 01/2017)

Autor:

Dr. med. Dr. rer. nat. Leif Gerrit Hommers

www.ihp-labor.de