

Psychiatrische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. Förstl)

**Ein Beitrag zur Augmentationstherapie bei therapieresistenten Depressionen
- Kombination Paroxetin mit Amitriptylin / Imipramin**

Hans-Jürgen Hackl

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. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. J. Förstl
2. apl. Prof. Dr. A. Kurz

Die Dissertation wurde am 26.09.2002 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.02.2003 angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	3
I. EINLEITUNG.....	4
II. LITERATURÜBERSICHT	5
1. Therapieresistente Depression.....	5
1.1 Definition.....	5
1.2 Behandlungsmöglichkeiten therapieresistenter Depressionen	6
2. Trizyklische Antidepressiva TCAs	10
2.1 Chemische Struktur.....	10
2.2 Pharmakokinetik der TCAs.....	11
2.3 Metabolismus.....	12
2.4 Klinische Wirksamkeit.....	16
2.5 Unerwünschte Wirkungen	17
3. Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRIs).....	22
3.1 Chemische Struktur der SSRIs	22
3.2 Pharmakokinetik von Paroxetin	23
3.3 Klinische Wirksamkeit.....	25
3.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	26
3.5 Arzneimittelwechselwirkungen zwischen SSRIs und anderen Medikamenten	28
4. TCA-SSRI-Kombinationstherapie	29
4.1 Interaktionen von SSRIs mit TCAs.....	29
4.2 Fallberichte und Studien über TCA-SSRI-Kombinationstherapien	30
III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	38
1. Arbeitshypothesen	38
Fragestellung	39
2. Methodik.....	40
2.1 Studiendesign.....	40
2.4 Studienaufbau	42
2.5 Patientenrekrutierung.....	44
2.6 Erfassung der abhängigen Variablen.....	44
2.7 Auswertung der Daten.....	48
3. Ergebnisse.....	49
3.1 Monotherapiephase	49
3.2 Vorzeitiger Studienabbruch	49
3.3 Charakteristika der Studienpatienten	49
3.4 TCA-Plasmaspiegel.....	53
3.5 Wirkeffekte.....	59
3.6 Unerwünschte Ereignisse.....	61
4. Diskussion	66
4.1 Plasmaspiegel.....	67
4.2 Wirkeffekte.....	71
4.3 Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen	72
IV. ZUSAMMENFASSUNG.....	74

V. ANHANG.....	76
1. Tabellenverzeichnis.....	76
2. Abbildungsverzeichnis.....	77
3. HAMD.....	78
4. BECK.....	81
5. DOTES	83
6. Begleitmedikationsbogen.....	86
VI. LITERATURVERZEICHNIS	87

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Ami	Amitriptylin
Abb.	Abbildung
ACh	Acetylcholin
BECK	Beck Depression Inventory
Cmax	Maximale Serumkonzentration
CYP2D6	Cytochrom P450 2D6
Desi	Desipramin
DOTES	Dosage Record and Treatment Emergent Symptom Scale
EM	Extensive Metabolizer
FT ₃	Freies Trijodthyronin
FT ₄	Freies Tetrajodthyronin
GGT	Gamma-Glutamyltransaminase
GMA	Gesteigerte motorische Aktivität
h	Stunde
HAMD	Hamilton Depression Scale
Imi	Imipramin
Kg	Kilogramm
Kombi	Kombination
l	Liter
m	Männlich
MAO	Monoaminoxidase
Max	Maximum
Min	Minimum
MW	Mittelwert
ng/ml	Nanogramm/Milliliter
nM	Nanomol
Nor	Nortriptylin
PChE	Pseudocholinesterase
PM	Poor Metabolizer
SD	Standartabweichung
sec	Sekunde
SSRI	Serotoninreuptakeinhibitor
TCA	Trizyklisches Antidepressivum
TPHA	Treponema Pallidum Hämagglutination
TSH	Thyreotropin
TRD	Therapieresistente Depression
UA	Unerwünschte Arzneimittelreaktion
UE	Unerwünschtes Ereignis
VMA	Verminderte motorische Aktivität
vs.	Versus
w	Weiblich
Wo	Woche
ZNS	Zentralnervensystem

I. Einleitung

Trotz erheblicher Fortschritte in der Entwicklung und Erforschung antidepressiv wirkender Substanzen ist bis heute noch nicht genau geklärt, weshalb nur maximal 70 % der depressiven Patienten auf eine Behandlung erfolgreich ansprechen [66, S. 195].

Verschiedene Strategien wurden zur Behandlung dieser therapieresistenten Depressionen (TRDs) entwickelt. Neben nichtmedikamentösen Strategien wie Einsatz von Schlafentzug oder Elektrokonvulsivtherapie (EKT), stellt die Augmentationstherapie, d.h. die Kombination verschiedener Substanzklassen, eine weit verbreitete Methode in der Behandlung von sogenannten Nonrespondern dar.

Ziel dieser Augmentationstherapien ist es, durch Addition unterschiedlicher Wirkungsprofile die Effektivität der Therapie zu verbessern.

Bei der Kombination mehrerer Substanzen muss allerdings auch auf Arzneimittelinteraktionen geachtet werden. Da die meisten Medikamente vom hepatischen Enzymsystem verstoffwechselt werden, sollte besonders bei Substanzen, die spezifische Leberenzyme inhibieren und somit den Abbau der durch dieses Enzym metabolisierten Substanzen blockieren, auf eine Kumulation dieser Stoffe und damit erhöhtes Risiko toxischer Wirkungen geachtet werden. Andererseits kann aber gerade die Verlangsamung des Metabolismus verschiedener Substanzen zu einer erhöhten systemischen Verfügbarkeit und besseren Wirksamkeit dieser Medikamente führen. Obwohl Kombinationstherapien bei hospitalisierten Patienten gerade wegen der großen Anzahl an Nonrespondern häufig angewandt werden, sind diese besonders im Hinblick auf Arzneimittel-Wechselwirkungen und Verträglichkeit durch systematische Studien sehr wenig untersucht.

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, die Auswirkung des SSRI Paroxetin (Seroxat®) auf die Plasmaspiegel der TCAs Amitriptylin (Saroten®) und Imipramin (Tofranil®), sowie die Wirkeffekte und das Auftreten von Nebenwirkungen einer TCA-SSRI-Kombinationstherapie genauer darzustellen.

II. Literaturübersicht

1. Therapieresistente Depression

1.1 Definition

Es gibt bisher noch keine einheitliche Definition der therapieresistenten Depression [116, S.390]. Nach der gebräuchlichsten Definition von Kielholz, S. et al. 1986 [66, S. 195] spricht man von Therapieresistenz, wenn die depressiven Symptome bei Behandlung mit zwei unterschiedlichen TCAs in richtiger Dosierung über eine Dauer von jeweils mindestens drei Wochen unbeeinflusst bleiben. Helmchen, H.1989 [117, S.101] bezeichnet als Therapieresistenz das Nichterreichen des Therapieziels trotz optimaler Therapie, wobei das Therapieziel die Symptomfreiheit ist.

Grundsätzlich ist zu bedenken, dass bei vielen als therapieresistent eingestuften Patienten keine echte Therapieresistenz, sondern nur eine Pseudoresistenz vorliegt. Als Ursachen für einen ausbleibenden Behandlungserfolg können folgende Faktoren aufgezählt werden [117, S. 103-104].

1. Diagnostik: Neben allen psychogenen Depressionsformen sollten auch depressive Syndrome im Rahmen von schizophrenen Erkrankungen, Alkoholismus, Medikamenten- und Drogenabhängigkeit sowie pharmakogene und somatogene Depressionen (neurologische, endokrinologische, hormonelle, infektiöse, tumoröse u.ä. Krankheitsprozesse) miteinbezogen werden.
2. Mangelnde Compliance: Patienten nehmen einen gewichtigen Einfluss auf den Behandlungsverlauf ein, indem sie erforderliche Therapievorschriften nicht entsprechend in die Tat umsetzen.
3. Inadäquate Behandlung: Zu geringe Behandlungsdauer mit zu geringer Dosierung eines Antidepressivums.
4. Wechselwirkungen und Stoffwechselvarianten: Wirkungsabschwächung von Antidepressiva in adäquater Dosierung durch Interaktionen mit anderen Medikamenten oder Stoffwechselvarianten.
5. Psychologische und Persönlichkeitsfaktoren: Neurotische, hypochondrische und hysterische Persönlichkeitszüge sind mit einem ungenügenden Ansprechen auf Antidepressiva korreliert.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass umso weniger Patienten von Therapieresistenz betroffen sind, je restriktiver die Definition gewählt wird. Als Nonresponder wären diejenigen Patienten zu bezeichnen, die nach

Durchführung eines sorgfältig geplanten und dokumentierten Behandlungsprogramms immer noch nicht angesprochen haben [116, S. 390].

Da bis zu 30 % aller Patienten auf eine konventionelle Pharmakotherapie entweder überhaupt nicht oder nur unzureichend ansprechen, wurden verschiedene Strategien zur Behandlung von TRDs entwickelt.

1.2 Behandlungsmöglichkeiten therapieresistenter Depressionen

1.2.1 Behandlungsstrategische Elemente

Durch systematische konsekutive Anwendung mehrerer Behandlungsmöglichkeiten in Form eines Stufenplans können Therapieresistenzen durchbrochen werden. Da im Rahmen der „modernen“ Multimorbidität und Mehrfachtherapie pharmakogene Depressionen relativ häufig geworden sind und die Stellung der richtigen Diagnose durch medikamentöse Vorbehandlung oft erschwert ist, sollte zunächst ein Absetzversuch durchgeführt werden. Anschließend sollte die Indikation einer medikamentösen Therapie überprüft, diese dann eingeleitet und gegebenenfalls erweitert werden. [117, S. 104]

1.2.2 Spezielle somatische Therapiemethoden

- a) **EKT**: stellt in der Behandlung therapieresistenter Depressionen häufig ein erfolgversprechendes Behandlungsverfahren dar, wird allerdings wegen der vorhandenen Invasivität meist erst als Mittel zweiter Wahl angesehen [117, S. 106].
- b) **Schlafentzug**: bewirkt bei einigen Patienten einen sofortigen antidepressiven Effekt, der meistens aber nur kurzfristig anhält. Andererseits stellt der Schlafentzug eine risikoarme Therapieform dar. Dabei scheint die Kombination von Schlafentzug und Antidepressiva dem Schlafentzug als Einzelverfahren noch überlegen zu sein [60, S. 398]
- c) **Lichttherapie**: die Effektivität der Lichttherapie bei einigen Patienten mit saisonalen Erkrankungsformen wird oft beschrieben. Treten depressive Symptome vor allem während der Wintermonate auf, so scheint eine Besserung durch Lichttherapie möglich zu sein [60, S. 398]

1.2.3 Hochdosierung von Antidepressiva

Sprechen Patienten auf eine adäquate Antidepressivadosierung (entsprechend 150 mg Imipramin täglich) nicht an, so soll eine Steigerung der Dosierung auf Tagesdosen bis zu 300 mg Imipramin gerechtfertigt sein [117, S. 105].

1.2.4 Hochdosierte Therapie mit Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern)

MAO-Hemmer sind vor allem in der Therapie atypischer Depressionen mit starker Angstsymptomatik, umgekehrter Tagesrhythmik, vermehrtem Schlafbedürfnis häufig eingesetzte Medikamente. Weiterhin stellen die therapieresistenten Depressionen ein wichtiges Einsatzgebiet für MAO-Hemmer dar [117, S. 105]

1.2.5 Antidepressive Infusionstherapie

Verschiedene Antidepressiva (Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin, Maprotilin, Trazodon und Trimipramin) können zur intravenösen Infusionstherapie verwendet werden. Die Vorteile werden dabei in pharmakokinetischen Faktoren, einer sicheren Compliance sowie in psychologischen Faktoren gesehen [117, S. 104].

1.2.6 Augmentationsstrategien

1.2.6.1 TCAs und Östrogene

Bei depressiven Frauen wurden vereinzelt Therapieerfolge durch Kombination von TCA und Östrogenen erzielt [116, S.397].

1.2.6.2 TCAs und Psychostimulantien

Es gibt Einzelfallberichte, dass Methylphenhydát die Wirksamkeit von TCAs bei therapieresistenten Depressionen verstärkt [116, S.393].

1.2.6.3 TCAs und Neuroleptika

Ein Großteil von wahnhaften Depressionen, die sich auf eine Monotherapie mit Neuroleptika oder Antidepressiva nicht besserten, zeigten auf eine Kombinationstherapie dieser beiden Substanzen eine deutliche Besserung. Abgesehen von wahnhaften Depressionen scheint diese Kombinationsform in der Behandlung von TRDs

allerdings keine wesentlichen Vorteile zu zeigen [116, S.397].

1.2.6.4 TCAs oder MAO-Hemmer und Serotoninvorstufen

L-Tryptophan soll in Kombination mit primär das serotonerge System beeinflussenden Antidepressiva wie Clomipramin eine zusätzliche therapeutische Wirksamkeit bei TRDs besitzen [117, S.106].

1.2.6.5 SSRIs und Serotonin-System-Modulatoren

Buspiron, ein partieller 5HT_{1A}-Agonist und Pindolol, ein Betablocker mit starken antagonistischen Effekten am präsynaptischen 5HT_{1A}-Rezeptor scheinen eine verstärkende Wirkung auf antidepressive Effekte von SSRIs zu haben, indem sie allgemein serotonerge Aktivitäten verstärken [60, S. 391].

1.2.6.6 SSRIs und MAO-Hemmer

Im Kontrast zu der kontraindizierten Kombination von SSRIs und irreversiblen MAO-Hemmern aufgrund des erhöhten Risikos eines serotonergen Syndroms besteht die Möglichkeit der Kombination von SSRIs und reversiblen MAO-Hemmern wie Moclobemid zur Durchbrechung einer TRD [116, S.393].

1.2.6.7 Antikonvulsiva

Antikonvulsiva wie Carbamazepin und Valproat gelten in erster Linie als antimanisch wirkende Substanzen. Sie zeigen aber auch eine gewisse Wirksamkeit in bipolaren als auch unipolaren TRDs und zwar sowohl in der Akutphase als auch prophylaktisch [60, S.393].

1.2.6.8 TCAs und Schilddrüsenhormone

Auch bei euthyreoten Patienten wurden durch Zugabe von T3 rasche Besserungen von TRDs berichtet. Der antidepressive Effekt von T3 war allerdings nur in der zweiten und dritten Behandlungswoche signifikant [116, S.393].

1.2.6.9 TCAs und MAO-Hemmer

Die Kombination von TCA und MAO-Hemmer kann bei einigen Formen von Therapieresistenz angezeigt sein. Die in einem Großteil von offenen Studien beschriebene gute Wirksamkeit dieser Therapieform konnte aber durch kontrollierte klinische Studien nicht gestützt werden. Da zudem ein nicht geringes Risiko des Auftretens von ernstesten Arzneimittelwirkungen (z.B. serotonerges Syndrom mit starker Temperaturerhöhung, Tremor, Muskelkrämpfe) besteht, sollte diese Behandlungsform nur im stationären Bereich oder durch einen erfahrenen

Facharzt erfolgen [116, S.391].

1.2.6.10 TCAs und Lithium

Lithium als Monotherapie scheint neben seinen antimanischen und rezidivprophylaktischen Effekten auch eine gewisse antidepressive Wirkung zu haben. Lithium scheint eine Verstärkung der antidepressiven Effekte anderer Antidepressiva zu bewirken und zwar bereits zwei Tage nach Zugabe. Je länger die Kombinationsdauer, desto ausgeprägter scheint diese Verstärkung zu sein. Zudem spielt es für den therapeutischen Effekt keine Rolle, mit welchem Antidepressivum die Vorbehandlung erfolgte. Als Wirkmechanismen für die Lithiumaugmentation werden vor allem die dem Lithium eigenen serotonergen Effekte sowie zusätzlich modulatorische Eingriffe in die Regulation der Rezeptorsensibilität oder in das Second-Messenger-System diskutiert [116, S.391].

1.2.6.11 TCAs und SSRIs

Auf die in der durchgeführten Studie angewandten TCAs Amitriptylin (Saroten ®) und Imipramin (Tofranil ®), das SSRI Paroxetin (Seroxat ®) sowie die Kombinationstherapie aus TCA und SSRI wird im Folgenden eingegangen.

2. Trizyklische Antidepressiva TCAs

2.1 Chemische Struktur

Das typische Charakteristikum der trizyklischen Antidepressiva ist ein aus drei Ringen bestehendes Grundgerüst, das sich vom Phenothiazin ableitet (siehe Abbildung 1).

Die einzelnen Substanzen unterscheiden sich dabei durch Veränderungen am Zentralring und/oder der Seitenkette.

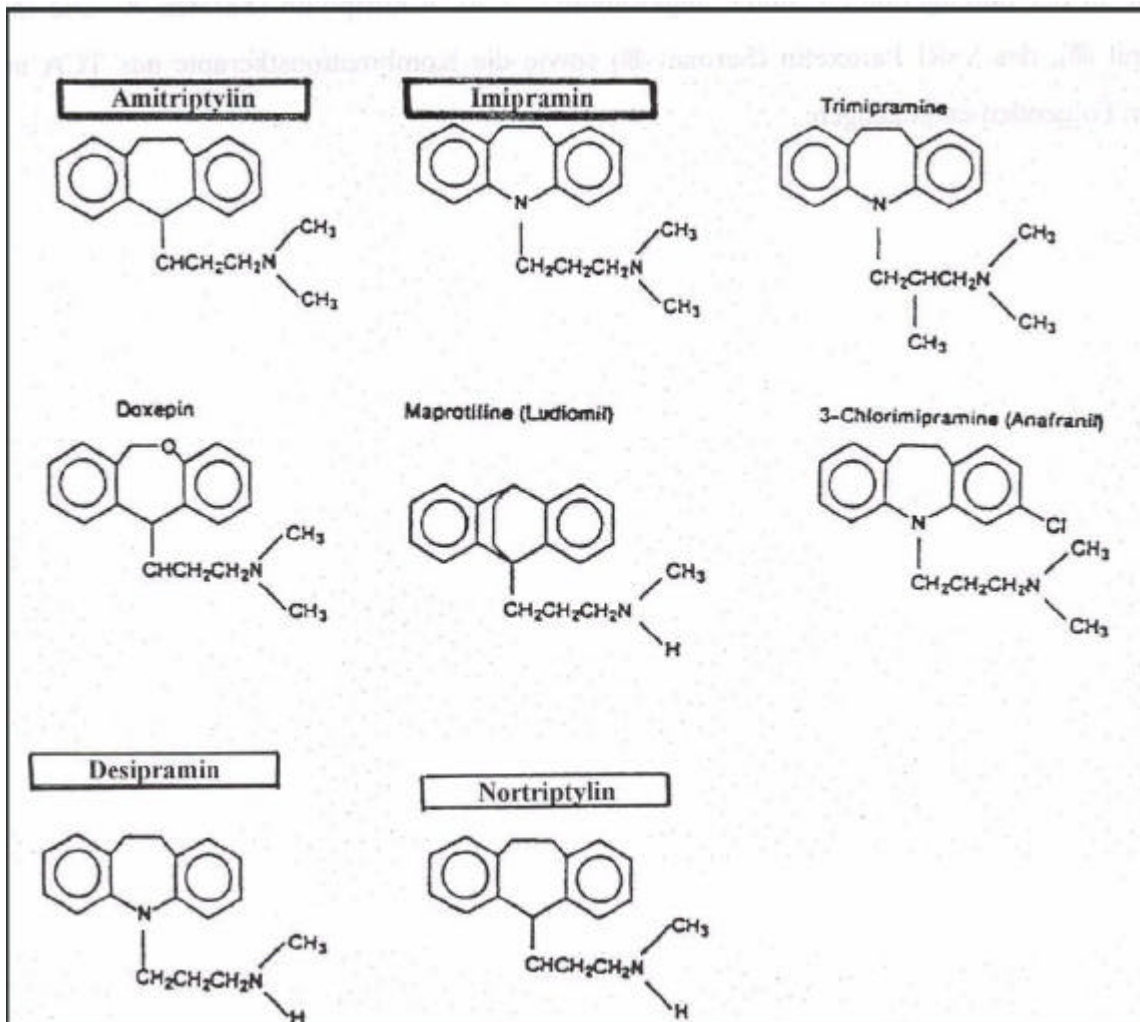


Abb. 1 Chemische Struktur von Amitriptylin, Nortriptylin, Imipramin, Desipramin [67, S. 205; 68, S. 54]

2.2 Pharmakokinetik der TCAs

Die Pharmakokinetik der verschiedenen TCAs hinsichtlich der meisten Eigenschaften (Resorption, Bioverfügbarkeit, Halbwertszeiten, Plasmaspiegel usw.) unterliegt trotz strukturemischer Gemeinsamkeiten einer großen Variabilität und dies sowohl beim Vergleich der jeweiligen Antidepressiva untereinander als auch in verschiedenen Individuen bei Ingestion der selben Substanz. Neben verschiedenen anderen Ursachen wie Rauchen, Medikamenteninteraktionen, Alter, Enzymstimulatoren und Begleiterkrankungen [99, S. 25], unterliegt ein großer Teil dieser extremen Streuung einer genetischen Kontrolle und ist abhängig von der DNA-codierten Leistungsfähigkeit des hepatischen Enzymsystems [45, S. 304].

2.2.1 Resorption

TCAs sind stark lipophile Substanzen, die bei oraler Verabreichung in therapeutischen Dosierungen schnell und beinahe vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert werden [45, S. 302].

2.2.2 Plasmaproteinbindung

Die hohe Lipidlöslichkeit der TCAs bedingt eine beachtliche Plasmaproteinbindung von > 90% (siehe Tabelle 1) an α_1 -Glykoprotein und Lipoproteine, sowie in geringerem Ausmaß an Albumin [45, S. 302]. Innerhalb der einzelnen Individuen differiert die ungebundene Fraktion nur geringfügig, so dass von der Gesamtplasmakonzentration auf den freien und damit therapeutisch wirksamen Teil geschlossen werden kann [47, S. 651].

2.2.3 Bioverfügbarkeit und Abbau

Die Bioverfügbarkeit ist wegen eines starken First-Pass-Effektes nicht sehr hoch und zeigt zudem bei einzelnen Individuen eine sehr unterschiedliche Ausprägung (vgl. Tabelle 1).

Der Abbau beginnt mit einer Oxidierung und aromatischen Hydroxylierung des trizyklischen Ringsystems bzw. einer Demethylierung der aliphatischen Seitenkette (vgl. Punkt 2.3.). Anschließend erfolgt als letzter Schritt durch Konjugation mit Glukuronsäure eine Umwandlung der vorher stark lipophilen zu mehr hydrophilen Substanzen [45, S. 303].

2.2.4 Ausscheidung

Der Hauptanteil der ingestierten Menge wird in glukuronidierter Form über die Niere eliminiert (80% bei Imipramin, 70% bei Amitriptylin). Geringe Mengen werden auch in unveränderter Form über die Nieren oder durch biliäre Exkretion mit dem Fäzes ausgeschieden [68, S. 56].

2.2.5 Halbwertszeiten

Die Eliminationshalbwertszeiten variieren ebenso wie die Plasmaspiegel sowohl interindividuell bei Applikation desselben TCA als auch im Vergleich der einzelnen TCAs untereinander beachtlich (siehe Tabelle 1). Sie sind ferner von der jeweils verabreichten Dosis, Dauer der Therapie und Alter des Patienten abhängig.

Tabelle 1 Pharmakokinetik verschiedener TCAs [58, p.210; 90, S. 499; 105, S. 825]

Pharmakokinetik	Substanz			
Eigenschaft	Imipramin	Desipramin	Amitriptylin	Nortriptylin
Plasmaproteinbindung (%)	76-92	85-90	82-96	93-95
Bioverfügbarkeit (%)	29-77		31-61	32-79
Halbwertszeit (h)	9-24	12,5-25	20-22	14-34
Dosierung (mg/Tag)	50-300	50-300	50-300	30-100
Zeitpunkt bis zum Erreichen der Maximalkonzentration C_{max} (h)	1-6	2-8	2-8	2-8
Zeitpunkt bis zum Erreichen des Steady-State (Tag)	2-5	2-11	4-10	4-19
Variabilität der Metabolisierung bei gleicher Dosierung (Faktor)	30	10	10	30

2.3 Metabolismus

2.3.1 Cytochrom P450 Enzyme CYP450

2.3.1.1 Familie der CYP450-Oxidasen

CYP450 stellt eine Gruppe von Enzymen dar, die vor allem in den Membranen des endoplasmatischen Retikulum von Leberzellmikrosomen in Menschen und anderen Säugetieren (Ratten, Hasen und Affen) vorkommen. CYP450-Enzyme sind für die Verstoffwechslung verschiedener Medikamente, anderer exogener Substanzen, aber auch endogener Substrate (Prostaglandine, Steroide und Fettsäuren) verantwortlich [70, S. 44].

2.3.1.2 Cytochrom P450 2D6 CYP2D6

CYP2D6, eines der bisher am genauesten untersuchten menschlichen Isoenzyme, spielt eine wichtige Rolle im Abbau vieler Medikamente, einschließlich Neuroleptika, Antiarrhythmika, Antidepressiva usw... .

Mit Hilfe der Substrate Spartein und Debrisoquin, die spezifisch durch das Enzym CYP2D6 verstoffwechselt werden, konnte ein Arzneimittelmodell erstellt werden, anhand dessen nachgewiesen wurde, dass ungefähr fünf bis zehn Prozent der kaukasischen Bevölkerung diese Substanzen und somit alle weiteren CYP2D6-abhängigen Medikamente wesentlich langsamer abbauen als der übrige Teil der Bevölkerung. Sie werden als „langsame Metabolisierer“ *Poor Metabolizers (PM)* bezeichnet [24, S. 220].

Im Gegensatz zu den Menschen mit normaler Ausprägung des Enzyms, den „extensiven Metabolisierern“ (*EM*), weisen die Lebermikrosome der PM einen Enzymdefekt auf, und zwar aufgrund von Mutationen im CYP2D6-Gen, welches auf Chromosom 22 lokalisiert ist. Diese Mutationen sind die Ursache des sog. Spartein/Debrisoquin-Polymorphismus und können eine erhebliche interindividuelle Variabilität der Plasmakonzentrationen CYP2D6-abhängiger Medikamente erzeugen [24, S. 230; 89, S. 947].

Neben CYP2D6 spielen weiterhin CYP1A2, CYP2C19 und CYP3A3/4 vor allem bei der Metabolisierung der Muttersubstanzen eine große Rolle, während CYP2D6 mehr auf der Stufe der demethylierten Metabolite eingreift [70, S. 33].

2.3.2 Abbauwege

2.3.2.1 Amitriptylin

Aus dem tertiären Amin Amitriptylin wird zum größten Teil durch Demethylierung der aliphatischen Seitenkette das sekundäre Amin Nortriptylin gebildet [114, S. 121]. Nortriptylin wie auch die Grundsubstanz Amitriptylin werden durch aromatische Hydroxylierung in Position Zehn des trizyklischen Ringsystems zu 10-Hydroxy-Nortriptylin bzw. 10-Hydroxy-Amitriptylin, welches anschließend ebenfalls zu 10-Hydroxy-Nortriptylin metabolisiert wird, oxidiert [114, S. 121]. Die 10-Hydroxyformen werden am Sauerstoffatom mit Glukuronsäure konjugiert und über die Niere eliminiert [18, S. 352]. Amitriptylin und Nortriptylin werden auch geringfügig über Nebenabbauewege z.B. zu Amitriptylin-NO, Amitriptylin-N-Glukuronid oder Didesmethyলামিত্রিপ্টিলین abgebaut (siehe Abbildung 2).

Die Ansichten, welches Enzym welche Abbauschritte katalysiert, sind noch nicht vollständig geklärt und teilweise äußerst widersprüchlich. Die Hydroxylierungsschritte sollen dabei größtenteils durch CYP2D6 katalysiert werden [29, S. 34]. Bei der Demethylierung zu sekundären und später primären Aminen soll CYP2D6 keine entscheidende Rolle spielen, vielmehr übernehmen die Enzyme CYP2C8 [18, S. 356] CYP1A2, CYP2C19 und

CYP3A3/4 [18, S. 353; 29, S. 34; 70, S. 44] diesen Abbau Schritt, obwohl auch CYP2D6 zu einem geringen Anteil daran beteiligt sein soll [29, S. 34].

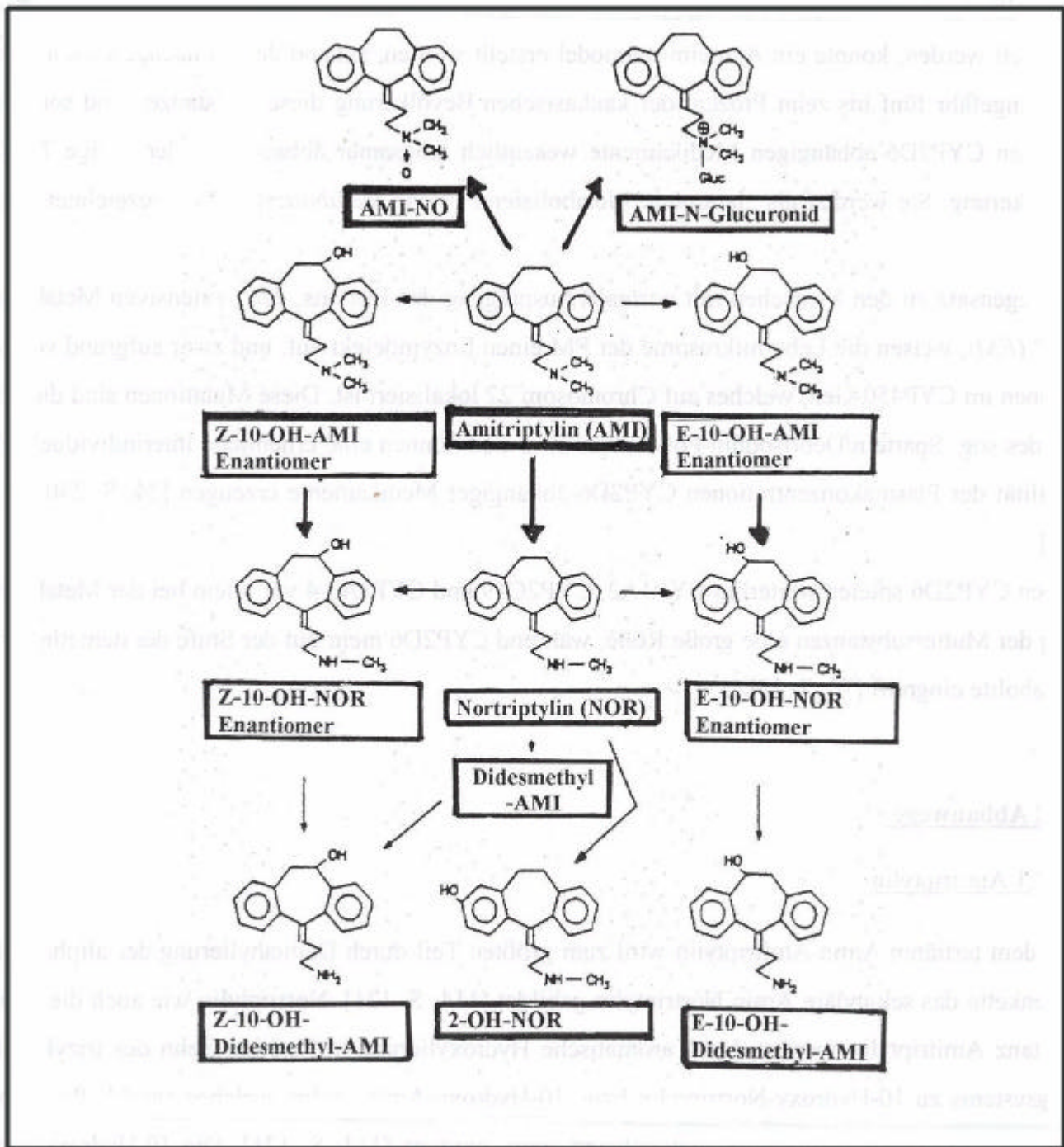


Abb. 2 Abbauewege von Amitriptylin [18, S. 353]

2.3.2.2 Imipramin

Imipramin unterliegt zwei Hauptabbauwegen, nämlich der Demethylierung am Stickstoffatom und der aromatischen Hydroxylierung in Position Zwei des Trizyklus.

Den Hauptschritt stellt die Hydroxylierung des aromatischen Imipramin-Rings in Position Zwei zu 2-Hydroxy-Imipramin dar. Ein beträchtlicher Teil des Imipramin wird auch durch N-Demethylierung zu Desipramin dealkyliert. Das 2-Hydroxy-Imipramin wird dann entweder zu 2-Hydroxy-Desipramin demethyliert, mit Glukuronsäure gekoppelt, oder unverändert eliminiert [47, S. 650].

Desipramin wird genauso wie Imipramin in Position Zwei hydroxyliert und anschließend entweder in dieser Form oder nach Konjugation des Stickstoffs der Seitenkette mit Glukuronsäure als 2-Hydroxy-Desipramin ebenso wie 2-Hydroxy-Imipramin in den Urin oder zu geringerem Maße über die Galle in die Fäzes ausgeschieden [47, S. 650].

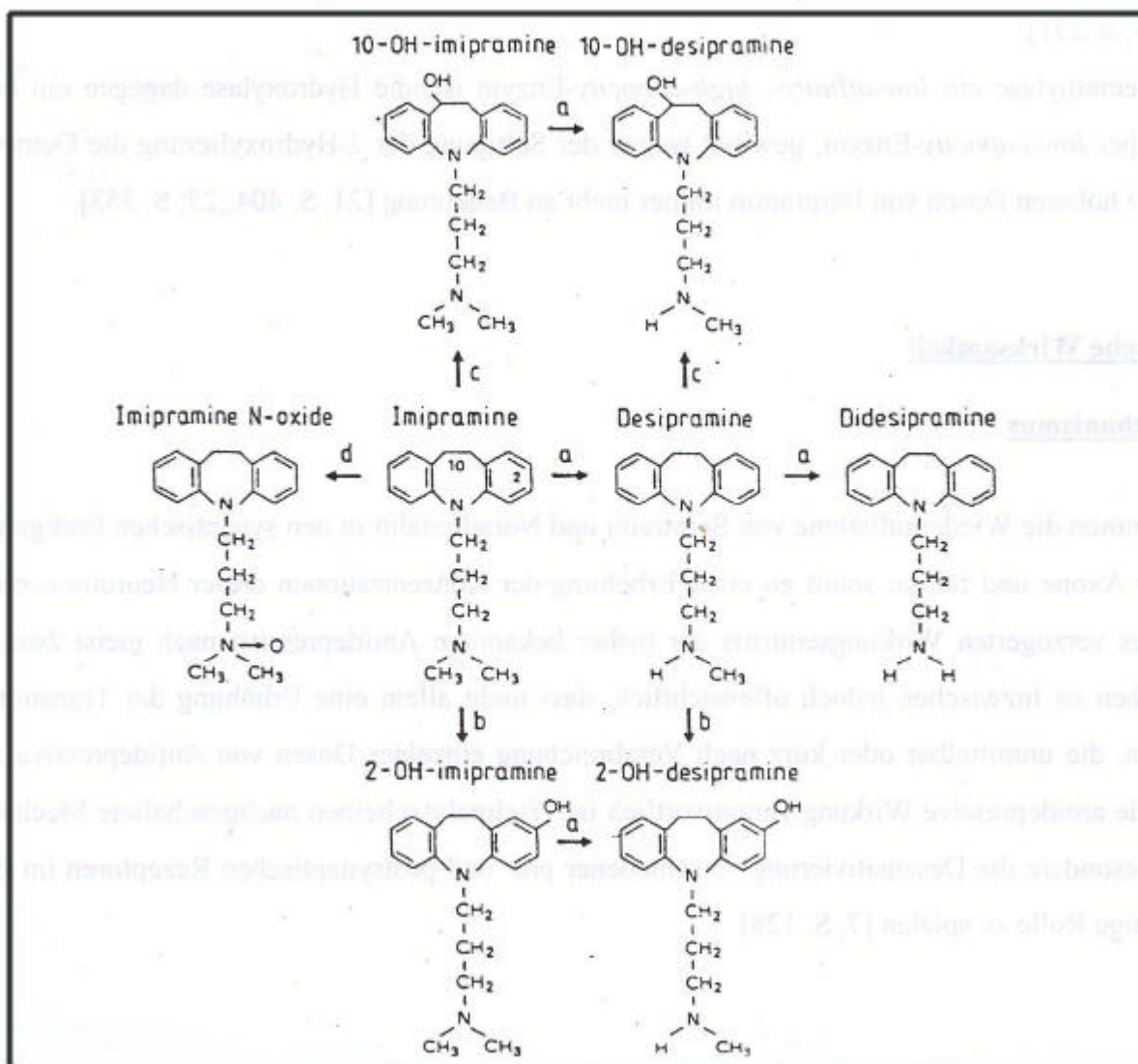


Abb. 3 Abbauwege von Imipramin [19, S. 610]

Ebenso wie für Amitriptylin ist auch bei Imipramin die Bedeutung der verschiedenen CYP450-Enzyme für die jeweiligen Stoffwechselschritte noch nicht völlig aufgeklärt.

CYP2D6 scheint bei der Hydroxylierung von Imipramin und Desipramin in Position Zwei, jedoch nicht in Position Zehn eine wichtige Rolle zu spielen, worüber allgemeine Übereinstimmung herrscht [20, S. 179; 24, S. 224; 127, S. 245].

Allerdings kann die Hydroxylierung auch durch andere Enzyme als CYP2D6 katalysiert werden. So übernehmen in PM, oder wenn die Kapazität des CYP2D6 in EM nicht mehr ausreicht, Enzyme mit geringerer Affinität die Katalysation der Hydroxylierungsschritte [127, S. 245]. Für die Demethylierung werden CYP450-Subtypen wie CYP2C19, CYP1A2 oder CYP2A4 [27, S. 241; 75, S. 513; 127, S. 245] verantwortlich gemacht.

Aber auch CYP2D6 soll in der Lage sein, Imipramin zu Desipramin zu demethylieren, allerdings in so geringem Ausmaß, dass es unter klinischen Bedingungen nicht relevant wird. Nur bei Ausfall der normalerweise für die Demethylierung verantwortlichen Enzyme übernimmt CYP2D6 diese Aufgabe [19, S. 615; 45, S. 271].

Da die Demethylase ein *low-affinity*-, *high-capacity*-Enzym ist, die Hydroxylase dagegen ein *high-affinity*-aber *low-capacity*-Enzym, gewinnt wegen der Sättigung der 2-Hydroxylierung die Demethylierung bei höheren Dosen von Imipramin immer mehr an Bedeutung [21, S. 404; 23, S. 353].

2.4 Klinische Wirksamkeit

2.4.1 Mechanismus

TCAs hemmen die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin in den synaptischen Endigungen zerebraler Axone und führen somit zu einer Erhöhung der Konzentrationen dieser Neurotransmitter. Wegen des verzögerten Wirkungseintritts der bisher bekannten Antidepressiva nach meist zwei bis drei Wochen ist inzwischen jedoch offensichtlich, dass nicht allein eine Erhöhung der Transmittersubstanzen, die unmittelbar oder kurz nach Verabreichung einzelner Dosen von Antidepressiva auftritt, für die antidepressive Wirkung verantwortlich ist. Vielmehr scheinen nachgeschaltete Mechanismen, insbesondere die Desensitivierung verschiedener prä- und postsynaptischen Rezeptoren im ZNS eine wichtige Rolle zu spielen [7, S. 128].

2.4.2 TCA-Plasmaspiegel und klinische Wirksamkeit

Forschungen über die Beziehung zwischen Plasmakonzentration und klinischer Wirksamkeit gingen von der Beobachtung aus, dass Antidepressiva nicht bei allen depressiven Patienten wirksam sind und erhebliche interindividuelle Schwankungen der Effektivität bei gleicher Dosis auftreten. Nachdem die quantitative Messbarkeit der einzelnen Substanzen, die nur im Nanogrammbereich im Serum vorkommen, möglich geworden war, wurde versucht, die Dosierung der Antidepressiva durch Spiegelbestimmung zu optimieren und somit eine inadäquate, kostenintensive Behandlungen zu vermeiden.

Untersuchungen über Plasmakonzentrationen von Antidepressiva, die eine maximale Wirkung gewährleisten, liefern allerdings zum Teil äußerst widersprüchliche Ergebnisse, so dass bisher keine durch kontrollierte Studien eindeutig belegbare Daten vorliegen. Deshalb hat sich in den letzten Jahren eine Akzentverschiebung in Richtung auf eine Kontrolle von Nebenwirkungen und Medikamenteninteraktionen durch Studien toxischer Bereiche, in denen das Risiko von Nebenwirkungen stark ansteigt, ergeben [102, S. 826].

Diese vorgeschlagenen *Therapeutischen Bereiche* umfassen dabei neben der Beurteilung der optimalen antidepressiven Wirksamkeit vor allem die Abschätzung des Risikos unerwünschter Nebenwirkungen.

Tabelle 2 Überblick gegenwärtiger Therapeutischer Bereiche für TCAs (ng/ml)

Literaturquelle	Desipramin	Imipramin+Desipramin	Nortriptylin	Amitriptylin+Nortriptylin
[90, S. 499]	125-300	150-250	50-150	80-250
[102, S. 825]	125-300	150-300	50-150	150-300

2.5 Unerwünschte Wirkungen

Die TCAs zeigen bereits in therapeutischer Dosierung von 50-300 mg/Tag unerwünschte Effekte, welche im wesentlichen durch Blockade oder Aktivierung bestimmter Rezeptorsysteme, zu denen die TCAs eine teilweise recht erhebliche Affinität besitzen, verursacht werden. Die peripher antimuskarinergen, antihistaminergen und antiadrenergen Störungen lassen sich dabei gut, die kardiovaskulären und ZNS-toxischen Störungen zur Zeit jedoch nur unzureichend aus der pharmakologischen Grundwirkung erklären. Die unterschiedlichen vegetativen Störungen manifestieren sich bevorzugt zu Behandlungsbeginn und können sich im Verlauf der Therapie wieder zurückbilden.

2.5.1 Nebenwirkungsprofil durch Blockade oder Aktivierung verschiedener Rezeptoren

?? peripher anticholinerg:

Die Blockade muskarinischer Rezeptoren führt zu atropinartigen Effekten wie Austrocknen der Schleimhäute mit Mundtrockenheit und verstopfter Nase, Obstipation durch Hemmung der gastrointestinalen Peristaltik bis hin zum Ileus, Akkomodationsstörungen und Mydriasis mit möglicher Glaukomprovokation, Miktionsstörungen, Prostatahypertrophie, Hyperthermie, Sinus-tachykardie und Herzklopfen [3, S. 2271, 67, S. 212; 41, S. 40; 43, S. 523; 68, S. 57; 80, S. 84].

?? zentral anticholinerg:

Schwächegefühl, Müdigkeit, Verwirrung, delirante Zustände, Gedächtnisstörungen, Ataxia, Symptomprovokation schizophrenieähnlicher Bilder, selten extrapyramidalmotorische Störungen, Tremor [3, S. 2271; 67, S. 212; 41, S. 40; 43, S. 523; 68, S. 58; 105, S. 152].

?? peripher antiadrenerg:

Orthostatische Regulationsstörungen (Blockade von α_1 -Rezeptoren) mit Schwindel durch Blutdruckabfall (häufigster kardiovaskulärer Nebeneffekt), Schweißausbrüche, Tachykardie [67, S. 212; 41, S. 40; 43, S. 523; 61, S. 164; 68, S. 57; 102, S. 824].

?? antihistaminerg:

Sedierung, Benommenheit [67, S. 212; 41, S. 40; 102, S. 824]

?? noradrenerg:

Erhöhung der Noradrenalin-Konzentration im Serum und im Myokard durch Hemmung des Noradrenalin-Reuptakes mit Blutdruckanstieg [67, S. 212; 61, S. 164; 142, S. 1412].

2.5.2 Nebenwirkungsprofil an einzelnen Organsystemen

?? Magen-Darm-Trakt [17, S. 184; 41, S. 40; 102, S. 824]:

Häufig Obstipation; selten Übelkeit, Durstgefühl, Erbrechen, Anorexie, paralytischer Ileus, abdominale Beschwerden, Stomatitis, Glossitis, Leberfunktionsstörungen .

?? Herz-Kreislauf-System [41, S. 40; 43, S. 523; 61, S. 167; 68, S. 58; 102, S. 824]:

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen werden entweder durch α_1 - oder α_2 -sympatholytische (Tachykardie, Blutdruckabfall, -anstieg), durch sympathomimetische (Hemmung der Katecholamin-Wiederaufnahme am Herzen), durch chinidinartige Wirkung oder atropinähnliche Hemmung der intrakardialen vagalen Muskarinrezeptoren hervorgerufen.

Während für die leichteren, meist klinisch nicht relevanten Effekte vor allem die anticholinerge oder adrenerge Wirkung verantwortlich ist, werden die schweren bis lebensbedrohlichen kardiovaskulären Störungen

insbesondere durch die chinidinartige Membranstabilisierung an Myokardzellen hervorgerufen. Chinidin führt zu einer Blockade der intrakardialen Natriumkanäle und hemmt den Natriumeinstrom in die Myokardzellen mit daraus resultierender Verlangsamung der Repolarisation und Überleitung vor allem am AV-Knoten und an den His-Bündeln. Die Reduktion des Kaliumauswärtsstromes erzeugt eine Verlängerung des Aktionspotentials und der Refraktärzeit mit folgenden supraventrikulären Tachykardien, Repolarisationsstörungen, Verlangsamung der Erregungsausbreitung, AV-Block, Schenkelblock, ventrikuläre Arrhythmien, Fibrillationen, Asystolie und Depression der myokardialen Kontraktion mit Provokation einer Herzinsuffizienz bzw. Herzstillstandes durch einen negativ inotropen Effekt [61, S. 167; 68, S. 59; 142, S. 1412].

?? Zentrales Nervensystem [3, S. 2271; 106, S. 28; 80, S. 84; 102, S. 826; 105, S. 152; 110, S. 823]

affektiv: Konzentrationsabnahme, Lethargie, verstärkter sozialer Rückzug und Zunahme der depressiven Symptomatik.

psychotisch: Erzeugung schizophrenieähnlicher Bilder (Halluzinationen, Wahnvorstellungen).

organisch: Desorientierung, Gedächtnisstörungen, Erregung, Verwirrung, delirante Zustände.

motorisch: Tremor, Ataxie, Krampfanfälle durch Senkung der Krampfschwelle.

?? Haut [3, S. 2271; 25, 41, S. 40]:

allergische Reaktion mit Exanthenen, Urtikaria, Pruritus.

?? Knochenmark [3, S. 2271; 17, S. 186; 41, S. 40]:

Störungen der Hämatopoese mit Agranulozytose oder Leukopenie, Thrombozytopenie.

?? Hormonsystem [17, S. 183; 41, S. 40]:

Libidoverlust bzw. Impotenz, Galaktorrhö, Erhöhung oder Senkung der Blutzuckerwerte, Gewichtszunahme, Gynäkomastie.

2.5.3 Zusammenhang zwischen Plasmakonzentrationen und Nebenwirkungen

Im Gegensatz zur antidepressiven Wirksamkeit besteht zwischen der Plasmakonzentration und der Häufigkeit bzw. Stärke der Nebenwirkungen bei vielen Antidepressiva eine positive Korrelation. Vor allem die ZNS- und Kardiotoxizität nehmen mit steigender Konzentration zu (siehe Abbildung 4).

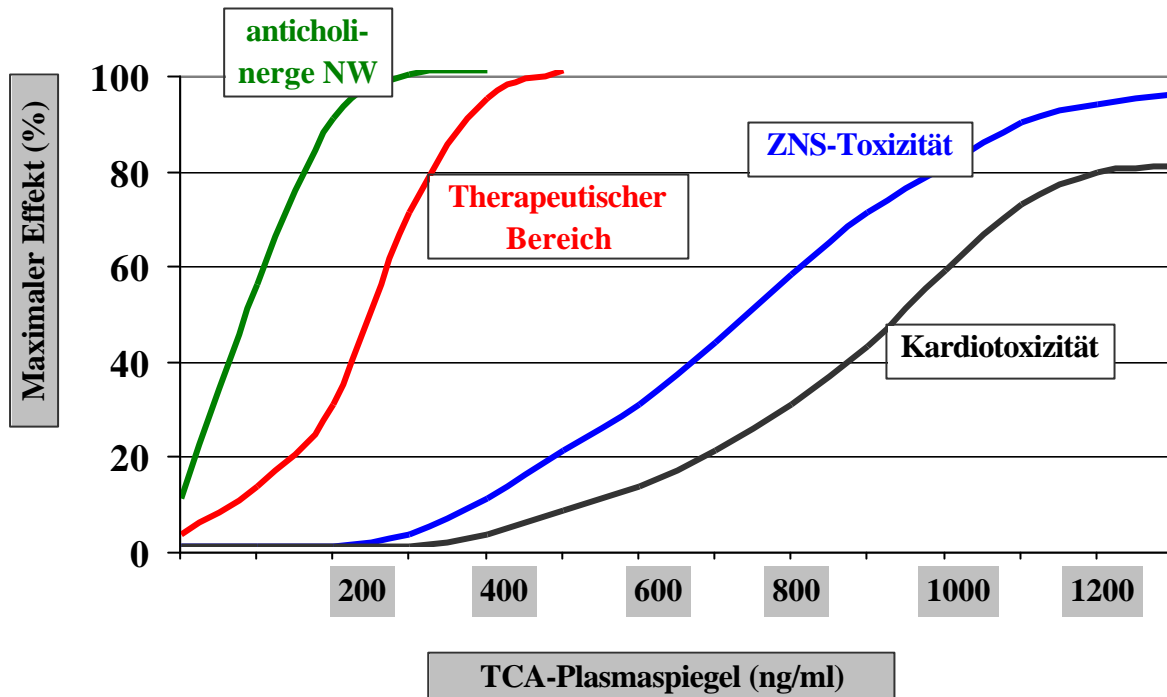


Abb. 4 Zusammenhang: TCA-Plasmaspiegel und Nebenwirkungen [99, S. 25]

Als kritischer Grenzwert für ein erhöhtes Risiko von ernsten ZNS-Störungen wird eine Konzentration von 450 ng/ml angegeben. Bei darüber liegenden Konzentrationen wird das Risiko deliranter Zustände 37 mal höher eingeschätzt als darunter [103, S. 28]. Ebenso steigt die Häufigkeit von Krampfanfällen während einer TCA-Behandlung bei 450 ng/ml beträchtlich an, während in therapeutischen Dosierungen die Inzidenz mit 0,5% angegeben wird [103, S. 28].

Der Schwellenwert für die Entwicklung komatöser Zustände liegt bei 1000 ng/ml und findet sich meist nur in Fällen von Überdosierung [94, S. 49].

Milde Nebenwirkungen meist peripher anticholinergischer Art wie Mundtrockenheit, Schwindel, Schlafstörungen, Müdigkeit, Miktionsprobleme, aber auch die orthostatischen Regulationsstörungen und antihistaminergen Effekte wie Sedation scheinen dagegen nicht mit der Höhe der Plasmaspiegel zu korrelieren. Sie treten bereits im

subtherapeutischen Bereich auf und unterliegen bei Langzeittherapie meist einem Gewöhnungseffekt [99, S. 28; 102, S. 824].

Bei Plasmaspiegeln von über 350 ng/ml kommt es zum verstärkten Auftreten von EKG-Normabweichungen. Klinisch manifeste kardiale Nebenwirkungen scheinen ab Plasmaspiegeln über 450 ng/ml überproportional anzusteigen [116, S986; 141, S. 274]. Kardiale Arrhythmien und Herzstillstand werden bei Überdosierungen von Plasmaspiegeln über 1000 ng/ml gefunden [94, S. 49].

Bei Plasmaspiegeln unter 450 ng/ml scheint somit das Risiko ernsthafter kardiotoxischer bzw. ZNS-toxischer Nebenwirkungen relativ gering zu sein.

Zudem sollen sowohl bei den ZNS-toxischen Nebenwirkungen als auch den kardiotoxischen Effekten vor allem die demethylierten und hydroxylierten Abbauprodukte der TCAs verantwortlich sein, so dass nicht allein die Höhe der Plasmaspiegel, sondern vielmehr das Verhältnis von Grundsubstanz zu Metabolit und die absolute Menge der Abbauprodukte für die Toxizität entscheidend ist [118, S. 407; 148, S. 433].

3. Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRIs)

SSRIs stellen die neueste Gruppe von Antidepressiva mit einem nachweislich breiten psychiatrischen Wirkungsspektrum dar. Verglichen mit den TCAs erweisen sie sich zumindest bei leicht bis mittelschweren Depressionen als gleich wirksam und besser verträglich [82, S. 169]. Zu den SSRIs zählen Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Sertralin.

Der Aufbau der verschiedenen SSRIs unterscheidet sich stark voneinander (siehe Abb.5). Während die strukturell ähnlichen TCAs durch Modifikation der Imipraminstruktur entwickelt wurden, wurden die SSRIs durch systematische Untersuchung der Hemmwirkung von Substanzen unterschiedlichster Struktur bzgl. der Serotoninaufnahme entdeckt. Somit ist trotz unterschiedlicher chemischer Struktur allen SSRIs die mehr oder weniger stark ausgeprägte Inhibition der Serotoninwiederaufnahme und damit die serotonerge Wirkung gemeinsam.

3.1 Chemische Struktur der SSRIs

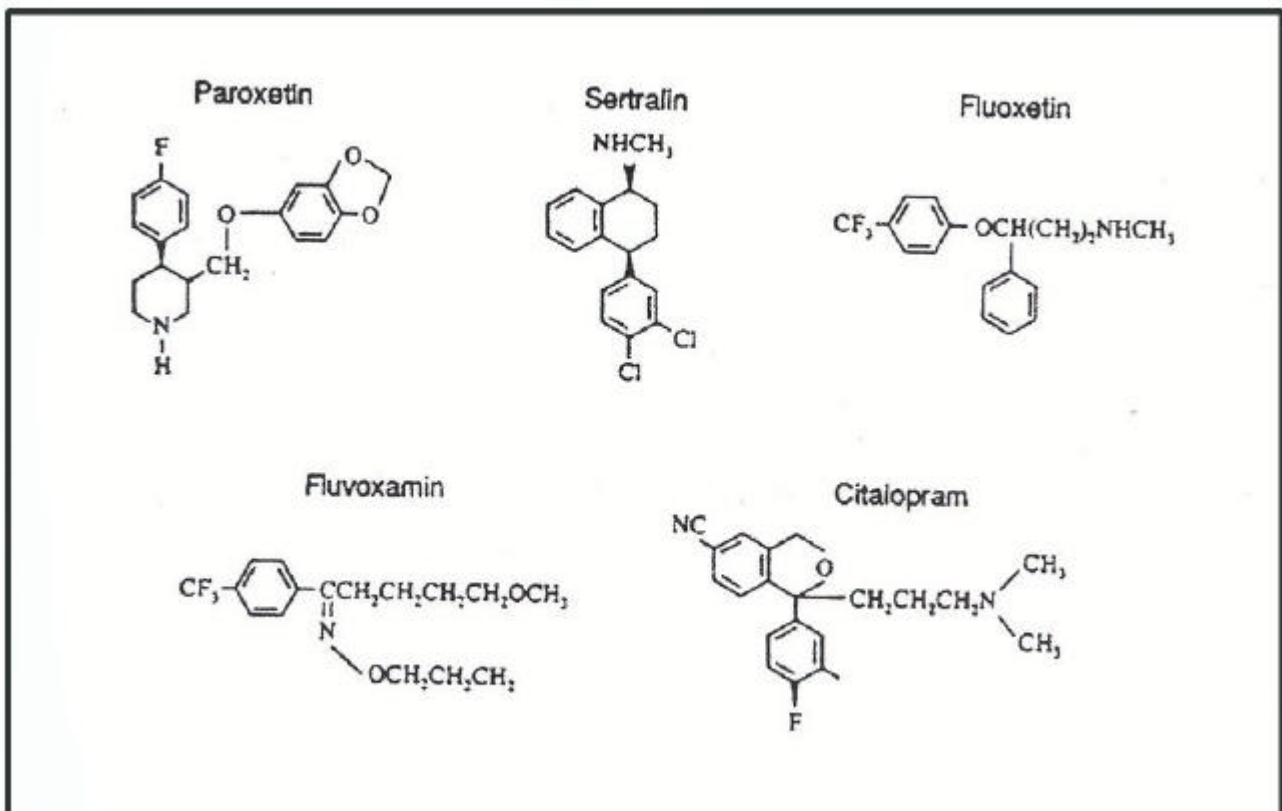


Abb. 5 Molekülstruktur der SSRIs [42, S. 10]

Im Folgenden soll nur auf Paroxetin (Seroxat ®), da es in der vorliegenden Untersuchung verwendet wurde, eingegangen werden.

3.2 Pharmakokinetik von Paroxetin

3.2.1 Resorption

Oral verabreichtes Paroxetin wird wegen seiner guten Fettlöslichkeit fast vollständig (99%) aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die Resorptionsrate wird dabei durch Nahrungsmittel, Antazida oder den Füllungszustand des Magen-Darm-Trakts nicht beeinflusst [51, S. 93].

3.2.2 Plasmaproteinbindung

Die Plasmaproteinbindung in therapeutisch relevanten Dosierungen beträgt 95%. Die starke Lipophilie begünstigt dabei die Penetration in sämtliche Gewebe, einschließlich der Ausscheidungsorgane und des Gehirns [65, S. 61].

3.2.3 Bioverfügbarkeit und Abbau

Die Bioverfügbarkeit von Paroxetin wird durch einen ausgeprägten First-Pass-Effekt in der Leber auf ca. 40-70% der verabreichten Dosis begrenzt. Das inaktivierende Enzymsystem scheint dabei einer partiellen Sättigung zu unterliegen, so dass mit steigender Dosierung die Bioverfügbarkeit zunimmt [122, S. 294].

3.2.4 Abbauwege von Paroxetin

Der Abbau beginnt mit der Auflösung des Methylendioxidrings. Es entsteht ein Katecholintermediat, das rasch durch eine Katechol-O-Methyltransferase am Sauerstoffatom methyliert wird. In einer weiteren Reaktion wird die Etherbindung zum Piperidinring gespalten. Die daraus resultierenden Metaboliten werden an ihren phenolischen bzw. alkoholischen Hydroxylgruppen rasch mit Glukuron- oder Schwefelsäure konjugiert [65, S. 62].

Die Demethylierung der Methylendioxyd-Phenolgruppe zu einem instabilen Katecholintermediat wird dabei größtenteils durch das *high-affinity*- aber *low-capacity*-Enzym CYP4502D6 katalysiert. Daneben spielen noch andere *low-affinity*-Enzyme eine Rolle [13, S. 523; 51, S. 93].

Die Metabolite von Paroxetin besitzen aufgrund ihrer pharmakologischen Inaktivität keine therapeutischen oder unerwünschten Wirkungen. Diesen Vorteil hat Paroxetin unter den bisher verfügbaren SSRIs nur mit Fluvoxamin gemeinsam. Norfluoxetin und Desmethylcitalopram dagegen stellen äußerst potente Abbauprodukte von Fluoxetin und Citalopram dar [52, S. 26].

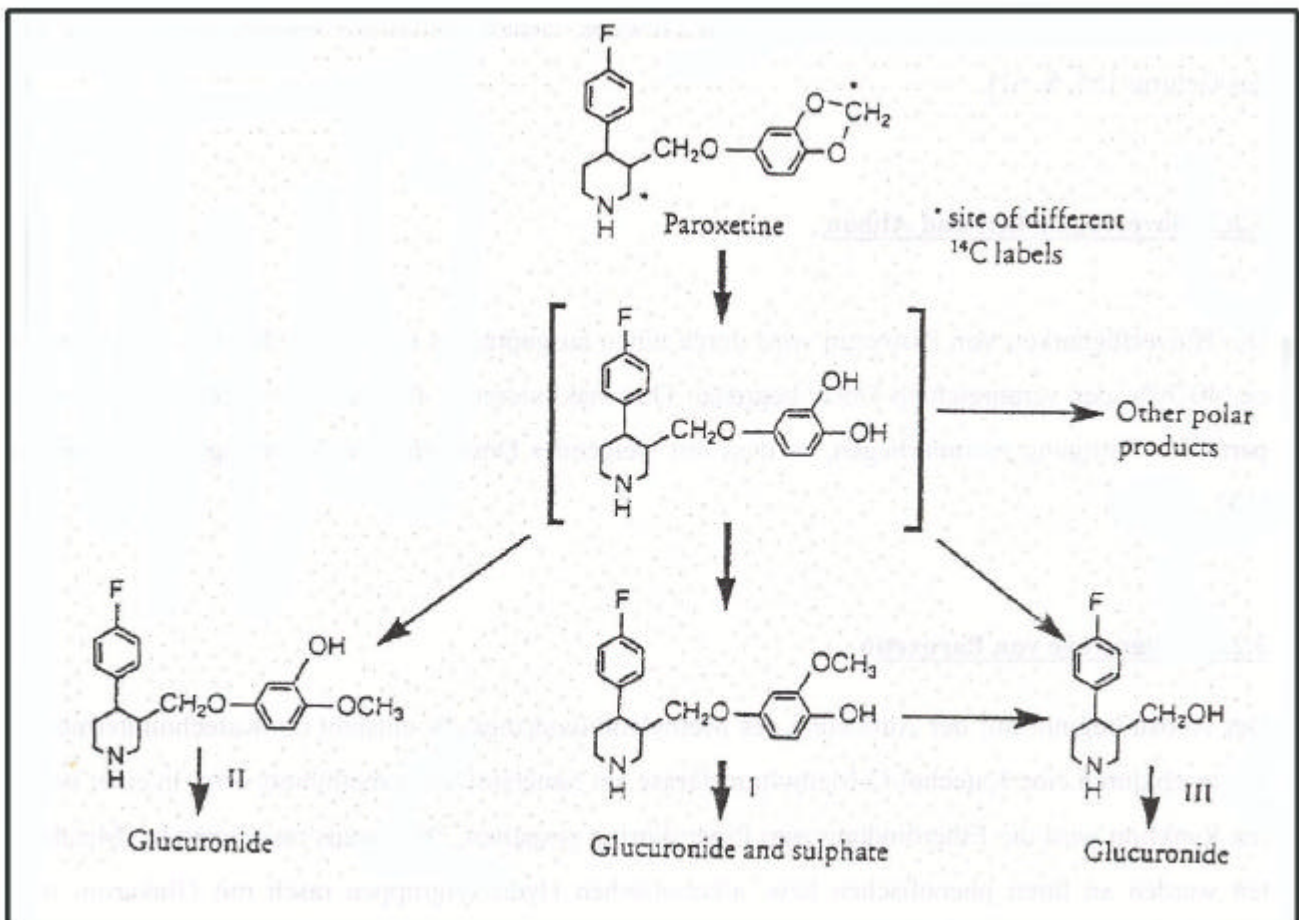


Abb. 6 Abbauewege von Paroxetin [65, S. 61]

3.2.5 Ausscheidung

Die mit Glukuronsäure bzw. Schwefelsäure konjugierten Metabolite werden zu ca. 64% über die Niere und zu 36% über die Galle mit dem Fäzes ausgeschieden. Nur ein Prozent wird in unveränderter Form eliminiert [52, S. 87; 65, S. 62].

3.2.6 Halbwertszeiten

Die Halbwertszeit von Paroxetin liegt bei 20 h in einem vorteilhaften Bereich und ist unabhängig von der Dosis. Sie ist ausreichend kurz, um innerhalb von ein bis zwei Wochen ein *Steady-State* zu erreichen und lang genug, um mit einer einmaligen Tagesdosis einen gewünschten therapeutischen Effekt zu erzielen.

SSRI	Tagesdosis (mg)	Proteinbindung (%)	Halbwertszeit	Steady-State	Verteilung (l/kg)
Paroxetin	20-50	95	20 h	7-12 d	3-12
Fluvoxamin	50-300	77	13-19 h	10 d	5
Fluoxetin	20-80	95	2-3 d	2-4 Wo	20-45
Norfluoxetin			7-9 d		
Sertralin	50-200	99	26 h	5-7 d	20

3.3 Klinische Wirksamkeit

Die therapeutische Wirkung von Paroxetin beruht, ausgehend von einer Serotoninmangelhypothese bei depressiven Erkrankungen, zumindest initial auf einer Erhöhung der Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt zerebraler Axone durch Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme in die präsynaptische Nervenendigung [135, S. 8]. Paroxetin erwies sich innerhalb in-vitro-Studien als potentestes SSRI. Es vermindert in sehr geringem Umfang auch die Noradrenalin- und noch weniger den Dopaminreuptake. [135, S. 8].

Ebenso wie bei den TCAs bewirkt jedoch nicht allein die Serotoninkonzentrationserhöhung, sondern vielmehr nachgeschaltete Mechanismen eine Besserung der depressiven Zustände [134, S. 198].

Deutliche Anzeichen der antidepressiven Wirksamkeit treten deshalb wie bei anderen Antidepressiva in der Regel erst zwei bis drei Wochen nach Beginn der Behandlung auf. Auch konnte die Höhe der Plasmaspiegel bis jetzt in

keinen Zusammenhang mit dem Auftreten bzw. der Stärke der klinischen Wirksamkeit und der Rezeptor-Desensitivierung gebracht werden [58, S. 84; 65, S. 73].

3.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Paroxetin wird in den empfohlenen Tagesdosen von 20-50 mg/Tag vom Patienten gut toleriert. Während bei TCAs die typischen anticholinergen und kardiovaskulären Arzneimittelwirkungen dominieren, steht bei Paroxetin ein gastrointestinales und zentralnervöses Nebenwirkungsspektrum im Vordergrund [112, S. 192].

3.4.1 Nebenwirkungsprofil

ZNS:

Paroxetin wirkt nicht sedierend. Im EEG zeigt sich dosisabhängig in einigen Probanden eine Unterdrückung des REM- und eine Abnahme des *low-wave*-Schlafes. Art und Anzahl der EEG-Veränderungen während einer kontrollierten Studie waren vergleichbar mit denen einer Placebogruppe. Auch gab es keinen Hinweis auf epileptiforme Aktivitäten unter Paroxetinbehandlung [112, S. 194].

Zu den zentralnervösen Symptomen gehören weiterhin Asthenie, Schläfrigkeit, Schwindel, Parästhesien, Tremor, Tinnitus, Schlaflosigkeit, Nervosität, sowie Beeinflussung des Angst- und Traumempfindens [173, S. 152].

Gastrointestinaltrakt:

Gastrointestinale Effekte gehören zu den am häufigsten vorkommenden Störungen bei Behandlung mit SSRI. Dazu zählen Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Anorexia, Geschmacksstörungen, Diarrhoe, Flatulenz, Erbrechen, Obstipation und Mundtrockenheit [26, S. 1218; 112, S. 193; 173, S. 152].

Die gastrointestinalen Effekte sind zwar nicht gefährlich, können aber die Compliance des Patienten erheblich beeinträchtigen.

Herz Kreislaufsystem:

Sowohl in therapeutischer als auch in Überdosierung zeigt Paroxetin ein sehr geringes Potential EKG-Veränderungen oder Herz Kreislaufstörungen im Sinne von Hypotonien, Tachykardien oder Extrasystolen hervorzurufen, die klinisch auch meist nicht relevant sind [25, S. 29; 38, S. 98].

Andere unerwünschte Wirkungen:

Bei einigen SSRIs (v.a. Fluoxetin) wurde eine Verstärkung der manischen Symptomatik bei bipolaren Störungen beschrieben, besonders wenn die Patienten nicht gleichzeitig mit Medikamenten zur Phasenprophylaxe behandelt wurden. Für Paroxetin hingegen wurde eine signifikant niedrigere Rate an manischen Veränderungen festgestellt [112, S. 194].

Unter Kombination von SSRIs mit MAO-Hemmern kam es gehäuft zum Auftreten eines sog. Serotonin-Syndroms mit Bewußtseinsveränderungen, Diaphoresis, Hyperreflexie, Hyperthermie, Unruhe, Zittern und Tremor bis hin zum Tod [129, S. 709]. Es wird vermutet, dass bei diesem Syndrom durch Potenzierung serotonerg wirkender Substanzen ein toxisch hyperserotonerger Zustand entsteht, der tödlich enden kann. Für Paroxetin stehen diesbezügliche Untersuchungen noch aus, jedoch sollte eine zweiwöchige Auswaschphase von Paroxetin vor Verabreichung eines MAO-Hemmers erfolgen [26, S. 1219].

Nebenwirkungen, die häufiger als 10% auftreten

Übelkeit, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Mundtrockenheit, Schlaflosigkeit, Asthenie, Schweißausbrüche, Obstipation, Schwindel, Tremor, sexuelle Störungen, vor allem Ejakulationsstörungen und Priapismus [16, S. 62; 112, S. 193].

3.4.2 Nebenwirkungsprofil und Plasmaspiegel

Es scheint keinen Zusammenhang zwischen Höhe der Paroxetinspiegel und der Stärke der Nebenwirkungen zu geben, jedoch wurde ein beinahe linearer Zusammenhang zwischen Paroxetindosis und der Häufigkeit der Nebenwirkungen beobachtet [65, S. 73; 173, S. 154].

3.5 Arzneimittelwechselwirkungen zwischen SSRIs und anderen Medikamenten

Wie andere Antidepressiva interagieren SSRIs mit einer großen Vielzahl weiterer Medikamente. Einige Interaktionen sind nur bei Tieren nachgewiesen worden. Hinweise für weitere Interaktionen finden sich meist in Fallberichten oder kleinen kontrollierten Studien und nicht kontrollierten Studien.

Die Fähigkeit der verschiedenen SSRIs, Interaktionen zu bewirken, beruht in erster Linie auf ihrem Eingreifen in die P450-Enzyme. Weitere Möglichkeiten liegen in der Beeinflussung der Plasmaproteinbindung anderer Substanzen oder synergistischer Effekte hinsichtlich der Wirkungsweise.

Bei Kombination von Antikoagulanzen mit SSRIs steigt die Blutungsgefahr, weswegen diese Kombination kontraindiziert ist. Bei Diabetikern ist ein verstärkter blutzuckersenkender Effekt oraler Antidiabetika und des Insulins möglich.

Durch überschießende synergistische Effekte führt eine Kombination aus SSRIs und MAO-Hemmer zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines zentralen Serotonin-Syndroms mit möglicherweise letalem Ausgang. Bei gleichzeitiger Verabreichung von H₂-Rezeptorantagonisten wie Cimetidin und Paroxetin kann es zu einer gegenseitigen Erhöhung der Plasmakonzentrationen beider Substanzen und somit zu verstärkten Wirkeffekten kommen.

Paroxetin als potenter Inhibitor des CYP2D6 interferiert mit der Elimination aller Pharmaka, die hauptsächlich über dieses Enzym eliminiert werden. So muss bei Kombination von Paroxetin mit Substanzen, die vornehmlich durch CYP2D6 verstoffwechselt werden, mit einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen gerechnet werden [22, S. 86].

Tabelle 4 Substanzen, deren Oxidation vornehmlich über CYP2D6 katalysiert wird
[22, S. 86]

β-Rezeptorblocker	Alprenolol, Metoprolol, Propanolol
Antiarrhythmika	Flecainid, Mexiletin, Propafenon, Ajmalin, Prajmalin
Antidepressiva	Amitriptylin, Clomipramin, Fluoxetin, Paroxetin, Desipramin, Imipramin
Neuroleptika	Clozapin, Fluphenazin, Haloperidol, Thioridazin, Perphenazin
Opioide	Codein, Oxycodon, Hydrocodon

Aufgrund des Anstiegs der Plasmakonzentration muss mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen gerechnet werden. Andererseits kann dieser Effekt der Konzentrationserhöhung auch therapeutisch genutzt werden [22, S. 86].

4. TCA-SSRI-Kombinationstherapie

SSRIs sind wegen ihrer guten Verträglichkeit inzwischen in der Behandlung von depressiven Erkrankungen weit verbreitet. In letzter Zeit wurden einige Fallberichte über die Kombination von SSRIs mit TCAs bei therapieresistenten Depressionen beschrieben. Dabei kann es allerdings zu Arzneimittelwechselwirkungen kommen.

4.1 Interaktionen von SSRIs mit TCAs

Wie in Punkt 2.3 *Metabolismus der TCAs* aufgeführt, sind die Hydroxylierungsschritte der tertiären Amine (Imipramin und Amitriptylin) CYP2D6-abhängig, weswegen der TCA-Metabolismus im wesentlichen vom genetischen Polymorphismus (PM versus EM), der Sättigbarkeit des CYP2D6 und von Medikamenteninteraktionen bei Kombinationsbehandlung, vor allem mit Inhibitoren des CYP450 wie SSRI, Thioridazin oder Perphenazin, abhängig ist [23, S. 349].

Paroxetin und Fluoxetin erwiesen sich in in-vitro-Studien als starke Inhibitoren der TCA-Hydroxylierung (vgl. Tabelle 5). Bei Fluvoxamin dagegen wurde eine Hemmung der Demethylierung über CYP2C19 von TCAs festgestellt [124, S. 259].

Tabelle 5 Inhibitionskonstanten K_i (nM) verschiedener Substanzen auf die Aktivität des CYP2D6 in menschlichen Lebermikrosomen

Substanz	[91, S. 406]	[31, S. 659]	[124, S. 259]
	K_i (mM)	K_i (mM)	K_i (mmol/l)
Paroxetin	0,15	0,15	0,36
M-I Glukuronid	>200		
M-I Sulfat	120		
Fluoxetin^a	0,50	0,60	0,92
Norfluoxetin*	0,43	0,43	0,33
Sertralin	0,70	0,70	
Fluvoxamin	8,20		3,90
Desipramin	2,30		
Amitriptylin	4,00		

Da sich die Ergebnisse von in-vitro-Studien nur bedingt auf klinische Verhältnisse übertragen lassen, soll im Folgenden eine Reihe von in-vivo-Studien beschrieben werden, welche die Interaktionen der SSRIs und TCAs, vor allem im Hinblick auf die Entwicklung der TCA-Plasmaspiegel und Verträglichkeit genauer untersuchten.

4.2 Fallberichte und Studien über TCA-SSRI-Kombinationstherapien

Bis jetzt sind nur einige wenige Studien und Fallberichte über die Augmentation von TCAs und SSRIs bekannt. In den kontrollierten Studien steht dabei mehr die Veränderung der Plasmaspiegel im Vordergrund. Lediglich in einigen Fallberichten wird auf die Verträglichkeit und Wirksamkeit einer Augmentationstherapie näher eingegangen.

4.2.1 Fallberichte

Bell, I.R. und Cole, J.O. 1988 [10, S. 447-448] berichten über einen Patienten, dessen Desipraminlevel sich nach Kombination mit Fluoxetin (40 mg/Tag) im Vergleich zur Desipraminmonotherapie (300 mg/Tag) von 131 ng/ml nach 12 Tagen auf 419 ng/ml (220% ?) gestiegen war und Müdigkeit, Antriebslosigkeit, Suizidgedanken, Lethargie und ein Gefühl der Hoffnungslosigkeit verursachte. Ohne Überwachung der Plasmakonzentrationen hätte diese „maskierte“ Verschlechterung der Depression zu einer weiteren Dosissteigerung mit zusätzlicher Verstärkung der toxischen Effekte führen können.

Vaughan, M.D. 1988 [139, S. 1478] erwähnt zwei Fälle, in denen ein TCA mit Fluoxetin kombiniert wurde. Im ersten Fall waren unter einer Nortriptylin-Monotherapie (125 mg/Tag) nach einer dreiwöchigen Zugabe von Fluoxetin (20 mg/Tag) die Nortriptylinspiegel von 77 ng/ml auf 162 ng/ml angestiegen (110% ?). Als Nebenwirkungen traten Müdigkeit und eine psychomotorische Verlangsamung auf.

Bei einem weiteren Patienten, der unter einer Desipramindosis von 350 mg/Tag TCA-Spiegel von 133 ng/ml hatte, wurde Desipramin auf 150 mg/Tag reduziert und ebenfalls Fluoxetin 20 mg/Tag hinzugegeben. Da er nach drei Tagen einen Hautausschlag entwickelte, wurde Fluoxetin abgesetzt und einige Tage später der Desipraminspiegel gemessen, der um 375% auf 632 ng/ml gestiegen war.

Schraml, F. et al. 1989 [119, S. 1636-1637] kombinierten bei einem Patienten Nortriptylin (100 mg/Tag) mit Fluoxetin (20 mg/Tag) und erhielten einen Plasmaspiegelanstieg von 91 ng/ml auf 229 ng/ml nach 10 Tagen Kombinationstherapie (152% ?). Die Depression der Patientin hatte sich unter einer einmonatigen Nortriptylinmonotherapie nur unwesentlich verbessert, während bereits nach einer zehntägigen Augmentationstherapie ein deutlicher Rückgang der Depressivität zu verzeichnen war.

Downs, J.M. et al. 1989 [37, S. 226-227] berichten über das Auftreten von Nebenwirkungen in zwei Patienten mit Nortriptylin und Desipramin. Patient A hatte unter Nortriptylinmonotherapie (125 mg/Tag) einen Nortriptylinspiegel von 168 ng/ml. Nach Zugabe von Fluoxetin (20 mg/Tag) über 10 Tage kam es zu einem

Anstieg von 38% auf 231 ng/ml ohne Nebenwirkungen bei vollständiger Remission der depressiven Symptome unter der Kombinationstherapie.

Bei Patient B dagegen führte die fünfwöchige Fluoxetinzugabe (50 mg/Tag) zur Anhebung der Desipraminkonzentrationen von 148 ng/ml auf 527 ng/ml (256% ?). In diesem Fall traten bei konstanter Desipramindosierung von 300 mg/Tag Übelkeit, Müdigkeit, zeitweise Verwirrungszustände, anticholinerge Effekte, Schwindel- und Ohnmachtsanfälle, bei gleichzeitiger Stimmungsaufhellung auf. Nach Desipraminreduktion klangen die Nebenwirkungen wieder ab, die depressiven Symptome verschwanden dagegen vollständig.

Aranow, R.B. et al. 1989 [6, S. 911-913] veröffentlichte die Ergebnisse von Fallberichten über vier Patienten, die eine Kombination aus Fluoxetin (20-60 mg/Tag) und TCA (Imipramin/N = 1, Nortriptylin/N = 2, Desipramin/N = 1) erhielten, nachdem eine TCA-Monotherapie in klinisch gebräuchlichen Dosierungen (100-300 mg/Tag) nicht zu einer signifikanten Besserung geführt hatte. Während der TCA-Monotherapie lagen die Imipraminspiegel bei 100 ng/ml (Imipramin 100 mg/Tag), die Nortriptylinspiegel bei 108 bzw. 79 ng/ml (Nortriptylin 100 mg/Tag) und die Desipraminkonzentration (Desipramin 300 mg/Tag) bei 250 ng/ml.

Nach Zugabe von Fluoxetin (60 mg/Tag) zu Imipramin (50 mg/Tag), je 20 mg Fluoxetin zu Nortriptylin (125 mg/Tag) bzw. Desipramin (300 mg/Tag) und 40 mg Fluoxetin zu Nortriptylin (150 mg/Tag) erhöhten sich die TCA-Konzentrationen um 56-317%. Imipramin stieg um 106% auf 206 ng/ml, Nortriptylin auf 289 und 330 ng/ml (167% bzw. 317% ?) und Desipramin um 56% auf 390 ng/ml. Als Nebenwirkung wurden lediglich anticholinerge Effekte, Obstipation, Harnblasenentleerungsstörungen sowie Müdigkeit beschrieben.

Michaels, M. et al. 1990 [83, S. 466-467] behandelten zwei Patienten mit einer Kombination aus TCA und Fluoxetin. Der erste Patient entwickelte unter der Kombination aus Desipramin (250 mg/Tag) und Fluoxetin (40 mg/Tag) nach acht Tagen bei Desipraminspiegel von 659 ng/ml Schwindelanfälle, Sehstörungen, einen AV-Block 1. Grades, ST-Veränderungen und atriale Erregungsleitungsstörungen, die sich eine Woche nach Beenden der Desipraminmedikation wieder normalisierten. Bei einem weiteren Patienten wurden nach 13 Tagen Fluoxetin (60 mg/Tag) und Nortriptylin (150 mg/Tag) Nortriptylinkonzentrationen in Höhe von 605 ng/ml gemessen. Unter einer anschließend durchgeführten Nortriptylinmonotherapie (150 mg/Tag) betrugen die Nortriptylinspiegel 184 ng/ml. Die Kombination Nortriptylin und Fluoxetin hatte also zu 258% höheren TCA-Spiegeln geführt, ohne jedoch irgendwelche Nebenwirkungen verursacht zu haben.

DeMaso, D.R. und Hunter, T.A. 1990 [34, S. 151] berichten über eine Patientin, die nach acht Wochen unter einer Desipramintherapie von 175 mg/Tag einen Desipraminspiegel von 257 ng/ml hatte. Nachdem für sieben Tage Fluoxetin in einer Dosierung von 20 mg/Tag hinzugegeben worden war, stieg die Desipraminkonzentration

auf 470 ng/ml (83% ?). Als Nebenwirkung der Kombinationstherapie gab die Patientin Müdigkeit, verschwommenes Sehen, Mundtrockenheit und Miktionsstörungen an.

Kahn, D.G. 1990 [63, S. 36] behandelte eine Patientin mit Nortriptylin 275 mg/Tag. Die Nortriptylinkonzentration unter dieser Dosis lag im *Steady-State* bei 61 ng/ml. Fluoxetin wurde wegen nur geringer klinischer Besserung in einer Dosierung von 20 mg/Tag hinzugegeben. Nach acht Tagen war der Nortriptylin Spiegel auf 179 ng/ml angestiegen (193% ?). Obwohl anschließend die Nortriptylindosis auf 200 mg/Tag reduziert und Fluoxetin ganz abgesetzt worden war, erhöhte sich das Nortriptylinlevel nach weiteren acht Tagen nochmals auf 203 ng/ml.

Downs, J.M. und Dahmer, S.K. 1990 [36, S. 1251] weisen auf die Gefahren einer Kombination von TCA mit Fluoxetin hin. Bei einem seiner Patienten wurde die Fluoxetinmedikation (20 mg/Tag) abgesetzt und einen Tag später mit Desipramin 100 mg/Tag begonnen. Nach einer Woche trat eine schwere orthostatische Hypotension auf, weshalb die Desipramintherapie beendet werden musste. Der Desipraminplasmaspiegel zwei Wochen nach Absetzen der Medikation lag immer noch bei 314 ng/ml, was wegen der langen Halbwertszeit von Fluoxetin auf wesentlich höhere Werte bei Auftreten der orthostatischen Regulationsstörung schließen lässt.

Westermeyer, J. 1991 [145, S. 388-392] stellt mehrere Einzelfälle vor, bei denen unter der Kombination von TCAs mit Fluoxetin (20 mg/Tag) erhöhte Plasmaspiegel und unerwünschte Arzneimittelwirkungen, wie Intentionstremor, starke Mundtrockenheit und Verstopfung (Patient A, B und C), Gleichgewichts-, Konzentrations-, Gedächtnis- und Sehstörungen (Patient A), Übelkeit und Muskelspasmen (Patient B) auftraten. Bei Patient C waren dabei die Imipraminlevel unter vierwöchiger Kombination (Imipramindosis 250 mg/Tag) im Vergleich zur Monotherapie (300 mg/Tag) von 259 ng/ml auf 512 ng/ml (97% ?), bei Patient B die Desipraminspiegel (bei einer Desipramindosis von 300 mg/Tag) von 129 ng/ml auf 557 ng/ml (332% ?) und bei Patient A (Desipramin 300 mg/Tag) um 296% von 180 auf 713 ng/ml angestiegen.

Ein weiterer Fall mit hypotoner Kreislaufsymptomatik durch TCA-SSRI-Interaktionen wird von Hahn, S.M. und Griffin, J.H. 1991 [53, S. 1273-1274] erwähnt. Nachdem drei Tage zuvor eine Fluoxetintherapie beendet worden war, wurde Imipramin (200mg/Tag) angesetzt. Nach vier Tagen Imipramintherapie kam es zu einem Blutdruckabfall bei kombinierten Imipramin+Desipramin-konzentrationen von 516 ng/ml. Eine Imipraminmonotherapie (75 mg/Tag) ergab Plasmaspiegel von 269 ng/ml (92% niedriger als unter Kombination).

Suckow, R.F. et al. 1992 [130, S. 200-204] berichten über eine 87 jährige Patientin, die unter Kombination von Desipramin (100 mg/Tag) und Fluoxetin (20 mg/Tag) nach einer Woche Desipraminwerte von 357 ng/ml

entwickelte, während unter der TCA-Monotherapie (100 mg/Tag) die Spiegel nur im Bereich von 184 ng/ml lagen (Anstiegsrate 94%). Die Patientin hatte auf eine zweimonatige Monotherapie mit Desipramin sowie auf eine Desipramin-Lithium-Augmentation keinen Rückgang der depressiven Symptomatik gezeigt. Unter der Desipramin-Fluoxetin-Augmentation kam es dagegen zu einer Besserung.

Eine 40 Jahre alte Patientin, die nach dreijähriger Behandlung mit Imipramin (250 mg/Tag) anticholinerge Nebenwirkungen wie starke Mundtrockenheit und Obstipation bei Imipramin-Spiegeln von 270 ng/ml entwickelt hatte, wurde auf eine Sertralin-Desipramintherapie umgestellt. Trotz ähnlich hoher TCA-Konzentrationen (240 ng/ml) wie unter Monotherapie entstanden laut Lydiard, R.B. et al. 1993 [74, S. 76-80] keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Die Patientin zeigte unter der Augmentationstherapie dagegen eine Stimmungsaufhellung im Vergleich zur Monotherapie.

Maskall, D.D. und Lam, R.W. 1993 [78, S. 1566] veröffentlichten den Fallbericht einer Patientin, die mit Imipramin (200 mg/Tag) behandelt worden war. Unter dieser Dosierung lag der Imipramin-Spiegel im *Steady-State* bei 207 ng/ml. Anschließend war Fluvoxamin (150 mg/Tag) hinzugegeben worden. Nach einer Woche klagte die Patientin über Mundtrockenheit, verschwommenes Sehen, Schläfrigkeit und Obstipation. Der daraufhin gemessene Imipramin-Spiegel lag bei 272 ng/ml (31% ?).

4.2.2 Klinische Studien und Anwendungsbeobachtungen

Spina, E. et al. 1993 [127, p.243-246] untersuchten in einer kontrollierten Studie die Auswirkung von Fluvoxamin auf die Imipramin/Desipraminspiegel. Je sechs Patienten erhielten eine einmalige Dosis von entweder 50 mg Imipramin oder 100 mg Desipramin. Die Imipraminspiegel in der ersten Gruppe erreichten Werte von durchschnittlich 21 ± 7 ng/ml, die Desipraminspiegel der zweiten Gruppe Werte von 32 ± 11 ng/ml. Nach einer zweiwöchigen *wash-out*-Phase wurde zunächst Fluvoxamin (100 mg/Tag) für zehn Tage und dann wiederum 50 mg Imipramin oder 100 mg Desipramin verabreicht. Während der Imipraminspiegel um 133% auf 49 ± 9 ng/ml anstieg, wurde die Höhe des Desipraminspiegels (34 ± 10 ng/ml) durch die Fluvoxaminzugabe fast nicht beeinflusst (6% ?). Die Kombinationstherapie wurde gut vertragen.

Nelson, J.C. et al. 1991 [86, S. 303-307] verglichen retrospektiv 52 Patienten einer Desipraminmonotherapie mit 14 Patienten einer Kombinationsbehandlung aus Desipramin und Fluoxetin. Die Desipramindosis in der Kombinationsgruppe lag bei durchschnittlich 125 mg/Tag (40-225 mg/Tag), wobei zusätzlich über einen Zeitraum von zwei Wochen Fluoxetin in einer Dosis von 20 mg/Tag gegeben wurde. In der Monotherapiegruppe betrug die mittlere Desipramindosis 175 mg/Tag (50-500 mg/Tag). *Steady-State* -Level wurden unter Desipraminmonotherapie nach der ersten Woche erreicht. Die durchschnittliche Konzentration von Desipramin betrug zu diesem Zeitpunkt 171 ng/ml. Die Patienten mit der Kombination aus Desipramin und Fluoxetin dagegen hatten nach einer Woche mittlere Desipraminspiegel von 247 ng/ml, also um 44% höher, obwohl eine niedrigere durchschnittliche Desipramindosierung verwendet worden war. Bei zwei Patienten der Kombinationsgruppe musste wegen des Auftretens hypotoner Kreislaufsituationen die Medikation umgestellt werden, ein weiterer Patient entwickelte eine anaphylaktische Reaktion. Ansonsten zeigte die Kombinationstherapie keine wesentlichen Unterschiede im Vergleich zur Monotherapie hinsichtlich der Verträglichkeit. Unter der Kombinationstherapie kam es jedoch zu einer schnelleren Besserung der depressiven Symptomatik als unter Desipramin alleine. Die Ansprechrate scheint dabei nicht mit den höheren TCA-Plasmaspiegeln in Zusammenhang zu stehen. Vielmehr scheint die Tatsache, dass eine Augmentationstherapie in der Lage ist, bereits nach vier Tagen eine signifikante β -Rezeptor-Down-regulierung zu erreichen, während unter Monotherapien erst nach zwei Wochen ein signifikanter Effekt auftritt.

Bergstrom, R.F. et al. 1992 [11, S. 239-248] zeigten in einer prospektiven Studie, dass Fluoxetin die Eliminierungsrate von Imipramin und Desipramin um das zehnfache erniedrigen kann und die Halbwertszeit der TCAs um das vierfache verlängert wurde.

Es wurden die maximalen Desipraminspiegel nach einer einmaligen Gabe von Desipramin 50 mg (Gruppe I, N = 6) oder Imipramin 50 mg (Gruppe II, N = 6), einer einmaligen Gabe von Desipramin 50 mg bzw. Imipramin 50 mg kombiniert mit je 60 mg Fluoxetin oder nach Gabe von 50 mg Desipramin/Imipramin nach vorhergegangener sechstägiger Therapie mit Fluoxetin 60 mg/Tag gemessen.

Die Desipraminspiegel unter 50 mg Desipramin oder Imipramin lagen bei $9,4 \pm 5,4$ ng/ml und $7,9 \pm 3,3$ ng/ml. Nach Kombination mit der einmaligen Gabe von 60 mg Fluoxetin wurden Desipraminkonzentrationen in Gruppe I von $15,3 \pm 6,7$ ng/ml (62% ?), in Gruppe II von $7,4 \pm 2,2$ ng/ml (6% ?) festgestellt.

Wurde vor der Desipramin/Imipraminkombination sechs Tage lang Fluoxetin 60 mg/Tag verabreicht, so erhöhten sich die Desipraminkonzentrationen im Vergleich zur alleinigen TCA-Gabe in Gruppe I um 154% ($23,9 \pm 5,6$ ng/ml) und Gruppe II um 51% ($12,0 \pm 3,0$ ng/ml).

Die Plasmaspiegel von Desipramin in Gruppe II waren nicht so hoch wie in Gruppe I, ebenso wurden die maximalen Blutkonzentrationen erst später erreicht, da Imipramin erst zu Desipramin abgebaut werden muss, Fluoxetin aber in erster Linie erst beim Abbau von Desipramin zu Hydroxymetaboliten eingreift und an dieser Stelle einen Aufstau der Stoffwechselprodukte verursacht.

Wilens, T.E. et al. 1992 [146, S. 752] untersuchten mittels einer retrospektiven Studie die Desipraminkonzentrationen von Patienten, die entweder nur Desipramin (N = 63) oder eine Kombination aus Desipramin und Fluoxetin (38 ± 12 mg/Tag, 20-80 mg/Tag, N = 4) erhielten. Obwohl die Desipramindosis in der Desipramin-Gruppe mehr als dreimal so hoch war, wie in der Kombinationsgruppe (192 ± 14 mg/Tag versus 62 ± 11 mg/Tag) lagen die Desipraminspiegel nach drei Wochen in der Monotherapiegruppe mit 187 ng/ml in etwa der gleichen Höhe wie in der Kombinationsgruppe mit 175 ng/ml.

Preskorn, S.H. et al. 1994 [103, S. 90-98] prüften in einer prospektiven Studie die Auswirkung von Fluoxetin und Sertralin auf Desipramin.

Zunächst wurde den 18 Probanden sieben Tage Desipramin (50 mg/Tag) verabreicht, danach die Desipramin-Baselinespiegel bestimmt und dann Sertralin (50 mg/Tag) oder Fluoxetin (20 mg/Tag) über drei Wochen hinzugegeben. Die Desipramin-Baselinespiegel am Tag sieben betrugen 25 ng/ml in der Sertralin-Gruppe und 51 ng/ml in der Fluoxetin-Gruppe. Die Zugabe des jeweiligen SSRI führte zu einem Anstieg der Desipraminkonzentrationen um 34% (Sertralin) auf 33 ng/ml und um 278% bei Fluoxetinzugabe auf 193 ng/ml.

El-Yazigi, A. et al. 1995 [40, S. 17-21] verglichen in einer prospektiven Studie die TCA-Plasmaspiegel einer TCA-Monotherapie mit einer TCA-Fluoxetin-Kombination. 15 Patienten wurden mit Amitriptylin (50 mg/Tag) und Fluoxetin (20 mg/Tag) und zehn Patienten nur mit Amitriptylin (50 mg/Tag) behandelt.

In der Kombinationsgruppe waren die Amitriptylinspiegel im *Steady-State* (81 ng/ml) um 84% höher, die Nortriptylinspiegel (53 ng/ml) um 783% höher als in der Monotherapiegruppe (Amitriptylin = 44 ng/ml, Nortriptylin = 6 ng/ml).

Brosen, K. et al. 1993 [33, p.349-355] untersuchten in einer prospektiven Studie die Auswirkungen von Paroxetin auf den Desipraminmetabolismus in PM und EM des Spartein-Polymorphismus. In der ersten Phase der Studie bekam jeder Patient (N = 17) eine einmalige Dosis von 100 mg Desipramin. In der zweiten Phase wurde zuerst zehn Tage lang Paroxetin 20 mg/Tag verabreicht und dann eine einmalige Dosis von 100 mg Desipramin.

Die Patienten waren vorher auf ihren Genotyp bezüglich des Spartein-Polymorphismus untersucht worden. Unter den 17 Patienten befanden sich vier schnelle EM (*rapidEM*), fünf langsame EM (*slow EM*) und acht PM. Die maximalen Desipraminkonzentrationen nach Gabe von 100 mg Desipramin lagen in der Gruppe der *rapidEM* bei 21 ng/ml, in den *slowEM* bei 38 ng/ml und den PM bei 64 ng/ml. Nach Zugabe von Paroxetin 20 mg/Tag für zehn Tage waren die maximalen Desipraminspiegel bei den *rapidEM* auf 55 ng/ml, *slowEM* 64 ng/ml angestiegen und bei den PM auf 61 ng/ml gefallen. Paroxetin führte somit zu einer phänotypischen Umwandlung der EM in PM, ersichtlich am Anstieg der Desipraminspiegel in den *rapidEM* (162 %) und *slowEM* (68 %), wogegen in den PM, denen das Enzym CYP2D6 fehlt, kein Anstieg zu verzeichnen war. Diese Umwandlung war innerhalb weniger Tage nach dem Absetzen von Paroxetin wieder verschwunden, was auf einen reversiblen Inhibitionsmechanismus schließen lässt.

Albers, L.J. et al. 1996 [1, S. 189-96] prüften mittels einer prospektiven Studie die Auswirkungen von Paroxetin auf den Imipraminmetabolismus. Bei elf Patienten wurde einmalig 50 mg Imipramin verabreicht und über vier Tage die TCA-Konzentrationen bestimmt, wobei die Imipraminlevel 22 ng/ml und die Desipraminlevel 10 ng/ml betragen. Dann wurde vier Tage lang Paroxetin (30 mg/Tag) und anschließend Imipramin (*single dose* 50 mg) gegeben und wiederum die TCA-Level gemessen.

Die Imipraminspiegel betragen 31 ng/ml (41% ?), die Desipraminspiegel 18 ng/ml (73% ?). Insgesamt traten während der gesamten Studie nur minimale Nebenwirkungen auf. Paroxetin verursachte vor allem Müdigkeit, Magen-Darm-Probleme und Mundtrockenheit, Imipramin ebenfalls Müdigkeit, leicht anticholinerge Effekte, die sich unter der Kombination allerdings nur mäßig verschlechterten.

Alderman, J. et al. 1997 [2, S. 284-291] untersuchten in einer prospektiven Cross-over-Studie (N = 24) die Auswirkung von Sertralin bzw. Paroxetin auf die Entwicklung der Desipraminplasmaspiegel.

In Phase I erhielten die Probanden sieben Tage Desipramin 50 mg/Tag, am 8. Tag wurden die Desipramin-Baselinespiegel ermittelt, bei jeweils zwölf Patienten Sertralin (50 mg/Tag) oder Paroxetin (20 mg/Tag) für zehn

Tage hinzugegeben und wiederum die Desipraminspiegel bestimmt. Anschließend folgte der siebentägigen *wash-out*-Phase die Phase II nach dem gleichen Muster wie Phase I, nur dass die Probanden, die in Phase I Paroxetin erhalten hatten, nun Sertralin bekamen und umgekehrt. Nach zehn Tagen Kombinationstherapie waren die maximalen Desipraminkonzentrationen unter Paroxetin von 38 ng/ml auf 173 ng/ml (358%), unter Sertralin nur von 36 ng/ml auf 52 ng/ml (44%) angestiegen. Sowohl die Monotherapie als auch die Kombinationstherapie wurde von den Patienten gut vertragen. Lediglich leichte Nebenwirkungen wie Übelkeit, Dysurie, Nasenbluten, Bauchschmerzen traten auf, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen Monotherapie und der Augmentationsstrategie bestand.

III. Eigene Untersuchungen

1. Arbeitshypothesen

Die vorliegende prospektive Studie hatte zum Ziel, die Auswirkungen einer Kombinationstherapie aus einem TCA Imipramin (Tofranil®) oder Amitriptylin (Saroten®) und dem SSRI Paroxetin (Seroxat®) bezüglich der TCA-Plasmaspiegelentwicklung, Wirkeffekte und Nebenwirkungen zu erfassen.

Hintergrund dieser Studie war, dass in der Literatur Kombinationen von Antidepressiva verschiedener Substanzklassen als wirksame Therapiemöglichkeiten bei sog. *Nonrespondern* beschrieben sind. Nelson, J.C. et al. 1991 [86, S. 306] berichten über eine schnellere Besserung von Patienten, die mit einer Augmentationstherapie aus einem TCA und SSRI behandelt worden waren, als Patienten mit TCA-Therapie alleine. Allerdings gibt es noch sehr wenige Studien über das Ausmaß der Plasmaspiegelveränderungen der einzelnen Antidepressiva bzw. die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Kombinationstherapien. Aus Fallberichten war bekannt, dass eine Kombination aus TCA und SSRI teilweise schwere Nebenwirkungen (Delirium, epileptische Anfälle, Intoxikationszustände), die mit einem Anstieg der TCA-Plasmaspiegel in Verbindung gebracht werden, hervorrufen kann. Die Ursache hierfür liegt darin, dass einige SSRIs potente Inhibitoren des CYP2D6 sind, so dass der Abbau von Substraten dieses Enzyms, wie z.B. TCAs, gehemmt wird. Das Ausmaß der TCA-Plasmaspiegelerhöhung speziell durch Paroxetin wurde bisher nur durch in-vitro-Versuche [31, S. 264; 57, 784] bzw. durch Studien mit Desipramin oder Imipramin in nur einmaliger [24, S. 610] oder in nur niedriger Dosierung [2, S. 287] untersucht. Über die Wirkeffekte und Nebenwirkungen einer Augmentation von Paroxetin und TCAs liegen dagegen noch keine Daten vor.

Fragestellung

Im Einzelnen sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Welches Ausmaß und welchen zeitlichen Verlauf zeigen die TCA-Plasmaspiegelveränderungen unter einer TCA-Monotherapie bzw. Augmentation mit Paroxetin?
2. Gibt es einen Unterschied im Anstieg der sekundären Amine (Desipramin/Nortriptylin) im Vergleich zum Anstieg der tertiären Amine (Imipramin/Amitriptylin)?
3. Welche orientierenden Aussagen über Wirkeffekte einer Augmentationstherapie bei therapieresistenten Patienten können innerhalb eines eingeschränkten TCA-Plasmaspiegelbereichs getroffen werden?
4. Welche Nebenwirkungen treten innerhalb eines eingeschränkten TCA-Plasmaspiegelbereichs unter der Augmentationstherapie im Vergleich zur TCA-Monotherapie auf?
5. Gibt es eine Korrelation zwischen TCA-Plasmaspiegel, Wirkeffekten und Nebenwirkungen?

2. Methodik

2.1 Studiendesign

Die prospektive Studie an der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München wurde durch Frau Dr. R. Zimmer, Oberärztin der Klinik, und Herrn Dr. S. Leucht, Assistenzarzt der Klinik, supervidiert. Die Bewilligung durch die Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München lag vor.

Ein Doktorand war während der gesamten Studiendauer mit der Betreuung der Patienten betraut und führte an den Untersuchungstagen die jeweils vorgesehenen Tests zur Prüfung des Schweregrades der Depression, Wirkung und Nebenwirkungen der Medikamente durch.

2.2 Einschlusskriterien

2.2.1 Alter und Geschlecht

Es wurden Patienten beiderlei Geschlechts aufgenommen.

Als untere Altersgrenze wurde 18 Jahre festgesetzt.

2.2.2 Klinische Diagnose

Eingeschlossen wurden Patienten mit der Diagnose einer mittelschweren oder schweren depressiven Episode nach ICD-10 und dem Vorliegen einer „relativen Therapieresistenz“. Als „relative Therapieresistenz“ wurde eine nach drei Wochen TCA-Monotherapie weniger als 30%ige Besserung im HAMD angesehen.

2.2.3 Sonstige Einschlusskriterien

Normalwerte bzw. keine klinisch relativen Abweichungen in allen einschlägigen Laboruntersuchungen, körperlichen Untersuchungen und apparativen Zusatzuntersuchungen (EKG).

Das Labor umfasste folgende Parameter:

?? Blutbild (einschließlich Differentialblutbild)

?? Serumelektrolyte (Kalium, Natrium), Kreatinin, Harnstoff-N, Gesamteiweiß, Leberenzyme (GPT, GGT, PChE)

?? Schilddrüsendiagnostik (TSH basal, FT₄, FT₃)

?? Luesserologie (Lues Suchprogramm TPHA-Test)

?? Blutzuckerkonzentration

Bei den Patienten musste Einwilligungsfähigkeit vorliegen. Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war die schriftliche Einverständniserklärung des Patienten, die nach ausführlicher Aufklärung über die Nutzen und Risiken der Studie erfolgte und jederzeit auch widerrufen werden konnte.

2.3 Ausschlusskriterien

2.3.1 Andere psychiatrische Erkrankungen

Alle Formen der Demenz, bipolare affektive Psychosen, Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis.

2.3.2 Körperliche Erkrankungen

Schwerwiegende Lebererkrankungen, Engwinkelglaukom, schwere Prostatahyperplasie, ernsthafte kardiovaskuläre Erkrankungen.

2.3.3 Begleitmedikation

Nicht zugelassen waren Neuroleptika vom Phenothiazintyp (Taxilan®), orale Antikoagulantien vom Cumarintyp (Markumar®), MAO-Hemmer (Parnate®, Aurorix®), Antiarrhythmika der Klasse 1C (Ajmalin, Prajmalium, Flecainid), Lithium (Quilonum®), Carbamazepin (Tegretal®), da von diesen Medikamenten starke Wechsel- und Nebenwirkungen in Kombination mit TCAs und SSRIS bekannt waren.

Die Gesamtdauer der Studie betrug für jeden Patienten sieben Wochen, davon drei Wochen TCA-Monotherapie und vier Wochen Kombinationstherapie TCA + SSRI.

War nach vier Wochen Kombination eine nach klinischen Gesichtspunkten ausreichende Besserung eingetreten, so wurde empfohlen, die Kombinationsbehandlung als sechsmonatige Prophylaxe weiterzuführen. Dabei sollten die TCA-Plasmaspiegel allerdings vorher in therapeutische Bereiche gesenkt werden.

2.4 Studienaufbau

Die Anwendungsbeobachtung gliederte sich in zwei Phasen:

- A) Monotherapiephase (Dauer drei Wochen)
- B) Kombinationsphase (Dauer vier Wochen)
 - a) Baseline bis Zwei Wochen Kombination mit *fixed-dose-design*
 - b) Zwei Wochen bis vier Wochen Kombinationstherapie mit Dosisveränderung

2.4.1 Monotherapiephase

In der Monotherapiephase wurden sämtliche Daten erfasst, die zur Entscheidungsfindung über den Einschluss in die Kombinationsphase bzw. Ausschluss der Patienten notwendig waren (siehe Punkt 2.5 Patientenrekrutierung).

2.4.1.1 Ablauf der Monotherapiephase

Patienten, die für eine Amitriptylin- (Saroten®) bzw. Imipramin- (Tofranil®)-Behandlung in Frage kamen, wurden dem stationsüblichen Screening unterzogen.

Zu Beginn des stationären Aufenthaltes wurde mit der Hamilton Depression Rating Scale HAMD, und dem Beck Depression Inventory BECK der Schweregrad der momentanen depressiven Episode bestimmt. Weiterhin wurden allgemein demographische Daten und Angaben zur psychiatrischen und sonstigen Krankheitsvorgeschichte sowie die Vorgeschichte der aktuellen Erkrankung erhoben und eine Blutprobe für hämatologische und biochemische Analysen entnommen.

Nach drei Wochen Monotherapie mit einem TCA (Amitriptylin oder Imipramin) wurden wiederum ein HAMD und BECK durch den Doktoranden erhoben, um die klinische Wirksamkeit der bisherigen antidepressiven Behandlung zu überprüfen, ebenso wurden die eingenommene Begleitmedikation, Verträglichkeit und unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Monotherapie durch standardisierte Interviews untersucht, und im Rahmen der routinemäßig durchgeführten Blutuntersuchungen bei TCA-Gabe wiederum eine Blutprobe sowohl für hämatologische und biochemische Analysen als auch für die Plasmakonzentrationsbestimmung des TCA (Baseline-Wert) entnommen.

2.4.1.2 Medikation während der Monotherapiephase

Am Tag der Aufnahme auf Station wurde bei Patienten mit der Diagnose einer depressiven Episode mittelschweren oder schweren Grades Amitriptylin (Saroten®) oder Imipramin (Tofranil®) angesetzt. Die Wahl des Antidepressivums oblag dem behandelnden Stationsarzt. Bei Patienten mit eher agitierter Depression wurde Amitriptylin, bei Patienten mit eher gehemmter depressiver Symptomatik Imipramin verabreicht. Innerhalb von drei Tagen wurde die TCA-Dosis auf 125-200 mg/Tag gesteigert, konnte innerhalb der ersten beiden Wochen verändert werden, wurde dann jedoch bis zum Zeitpunkt *zwei Wochen Kombinationsphase* konstant gehalten. Die Medikamente wurden von unserem Klinikpersonal ausgeteilt, um eine regelmäßige Einnahme zu gewährleisten.

2.4.2 Kombinationsphase

Während dieser Phase wurde die Wirkung, Verträglichkeit und die Plasmakonzentrationsentwicklung des TCAs unter der Paroxetin-Augmentation untersucht.

2.4.2.1 Ablauf

Die Kombinationsphase begann nach Ablauf der dreiwöchigen Monotherapiephase mit der Kombination von Paroxetin (Seroxat® 20 mg/Tag) und der TCA-Medikation. Jeweils zwei und vier Wochen nach Beginn der Kombinationsbehandlung wurde das Auftreten von unerwünschten Ereignissen UE oder Arzneimittelwirkungen UA mittels standardisierter Fragebögen (DOTES, Begleitmedikationsbogen) bestimmt. Ebenso wurde der Grad der Depression durch eine HAMD- und BECK-Skala erfasst. Die Fragebögen wurden jeweils morgens erhoben.

2.4.2.2 Medikation während der Kombinationstherapie

Paroxetin (Seroxat®) wurde zunächst in einer Dosierung von 10 mg/Tag zur Amitriptylin- oder Imipramintherapie hinzugegeben, und diese Dosis nach drei Tagen auf 20 mg/Tag gesteigert. Sowohl die Dosierung der antidepressiven Therapie (Amitriptylin Saroten®, Imipramin Tofranil®, Paroxetin Seroxat®), als auch eine meistens vorhandene Begleitmedikation wurde zur Vermeidung von Veränderungen der Medikamenteninteraktionen mindestens eine Woche vor bis zwei Wochen nach Beginn der Kombinationstherapie konstant gehalten.

Traten TCA-Konzentrationen von über 500 ng/ml oder ernste Nebenwirkungen auf, wurde eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Studie besprochen.

Bei therapeutischer Notwendigkeit (starke Verschlechterung oder sehr gute Besserung der depressiven Symptomatik) konnte zum Zeitpunkt zwei Wochen Kombinationsphase die Dosierung der antidepressiven Medikation dem klinischen Verlauf angepasst werden.

2.5 Patientenrekrutierung

Bei den Studienpatienten handelte es sich ausnahmslos um hospitalisierte Patienten, die stationär in der psychiatrischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München betreut worden waren.

2.6 Erfassung der abhängigen Variablen

2.6.1 Plasmaspiegel

Bereits nach einer Woche Monotherapie wurde ein TCA-Plasmaspiegel zur groben Orientierung bestimmt. Zur Ermittlung des Baseline-Werts wurde im Rahmen der routinemäßigen Blutuntersuchungen bei TCA-Medikation am Ende der Monotherapiephase (nach drei Wochen Monotherapie mit Imipramin Tofranil® oder Amitriptylin Saroten®) die Höhe des TCA-Plasmaspiegels protokolliert.

Während der Kombinationsbehandlung wurden die TCA-Spiegel nach der zweiten und vierten Kombinationswoche gemessen.

2.6.1.1 Methodik der Plasmaspiegelbestimmung

Dem Patienten wurden 12 Stunde nach der letzten Verabreichung des TCAs zu den vorgeschriebenen Zeitpunkten jeweils um 8.00 Uhr morgens vor Einnahme der Medikation in nüchternem Zustand eine Blutprobe für die Bestimmung des TCA-Plasmaspiegels entnommen, die unmittelbar nach der Entnahme zentrifugiert wurde.

Die TCA-Serumkonzentrationen wurden durch die TCA Emit® Methode nach Syva bestimmt, wobei sichergestellt wurde, dass keine andere Substanz als Begleitmedikation verabreicht wurde, die mit den Antikörpern dieser Methode kreuzreagiert. Ungewöhnliche Ergebnisse wurden mit Hilfe einer High-Performance-Liquid-Chromatographie HPLC überprüft. Für Saroten® wurde die Serumkonzentration der Muttersubstanz Amitriptylin und des demethylierten Metaboliten Nortriptylin, für Tofranil® die Muttersubstanz Imipramin und der Metabolit Desipramin bestimmt.

2.6.2 Wirkeffekte

Die Erfassung des therapeutischen Effekts der TCA-SSRI-Kombinationstherapie erfolgte mittels HAMD und BECK jeweils vormittags (siehe Anhang).

Beurteilt wurde der therapeutische Effekt der dreiwöchigen TCA-Monotherapie im Vergleich zu vier Wochen TCA-SSRI-Kombinationstherapie anhand des Rückgangs im HAMD und BECK.

HAMD und BECK bestanden aus jeweils 21 Items. Die BECK-Items waren auf einer 3-Punkte-Skala, die HAMD-Items auf einer 2-4-Punkte-Skala von 0 = *geringste Ausprägung* bis 2, 3 oder 4 = *schwerste Ausprägung* einzuschätzen.

Die maximale Punktzahl des Beck-Fragebogens betrug 63 Punkte, die des Hamd-Interviews 67 Punkte. Je höher die erreichte Punktzahl, desto ausgeprägter die Depression des Patienten.

Der HAMD wurde in einem ausführlichen Gespräch, in dem sowohl der Patient die Möglichkeit hatte frei und offen über seine Probleme, Gefühle und Gemütsstimmung zu sprechen durch den Doktoranden ermittelt (vgl. Anhang)

Die BECK-Selbstbeurteilungsskala diente der Einschätzung des subjektiven Befindens des Patienten und wurde dem Patienten als Fragebogen zum Ausfüllen mitgegeben. Der Patient wurde gebeten, bei jedem Item die für ihn zutreffenden Aussagen anzukreuzen, wobei zur Auswertung immer der jeweils höchste Punktwert verwendet wurde (vgl. Anhang).

2.6.3 Unerwünschte Ereignisse UE

2.6.3.1 Definition

Als Unerwünschte Ereignisse UE wurden alle (negativen) Veränderungen im Zustand des Patienten bezeichnet, unabhängig davon, wie der Zusammenhang mit der Behandlung gesehen wurde.

Zur Erfassung der unerwünschten Ereignisse wurden regelmäßige Kontrollen der Vitalwerte (Puls, Blutdruck: einmal pro Tag durch das Pflegepersonal), sowie der Laborwerte durchgeführt.

Zu den Laborwerten, die einmal wöchentlich routinemäßig erfasst wurden, gehörten Serumelektrolyte (Na^+ , K^+), Kreatinin, Gesamteiweiß, Harnstoff-N, Leberenzyme (GGT, GPT, PChE) und ein Blutbild.

Umfang und Häufigkeit weiterer Laboruntersuchungen richteten sich nach den therapeutischen Erfordernissen. Signifikante Befunde wurden als unerwünschte Ereignisse protokolliert.

Zur weiteren Ermittlung unerwünschter Ereignisse wurden Interviews (DOTES, Begleitmedikationsbogen) herangezogen.

?? **DOTES** (Dosage record and treatment emergent symptom scale)

Der DOTES unterteilt sich in eine *Begleitsymptomliste* und eine *Globale Beurteilung der Begleitsymptome*.

Die *Begleitsymptomliste* gliedert sich in die Beurteilungskategorien a) *Verhalten*, b) *Neurologische Symptome*, c) *Vegetative Symptome*, d) *Kardiovaskuläre Symptome* und e) *Andere Symptome*, welche die verschiedenen Begleitsymptome als Items enthalten (vgl. Anhang).

Für jedes Item wurde die *Intensität* des unerwünschten Ereignisses (3-Punkte-Skala 1 = *gering* bis 3 = *stark*) und der *Zusammenhang* mit der Prüfmedikation (5-Punkte-Skala 1 = *keiner* bis 5 = *sicher*) protokolliert.

Die Globale Beurteilung der Begleitsymptome diente der objektiven (Doktorand) und subjektiven (Patient) Einschätzung, wie stark der Patient selbst unter eventuell vorhandenen UE zu leiden hatte (5-Punkte-Skala 1 = *gar nicht* bis 5 = *nicht beurteilbar*).

2.6.3.2 Ausprägung des UE

Die Stärke eventuell vorhandener unerwünschter Ereignisse wurde mittels der *Intensitätsskala* des DOTES 1 = *gering*, 2 = *mäßig*, 3 = *stark* ermittelt.

Für die Beurteilung der Intensitätsskalenwerte *gering* - *mäßig* - *stark* wurden *Spezielle Instruktionen zum DOTES* verwendet, die jedem einzelnen Ausprägungsgrad eines Items einen genau definierten Zustand zuwiesen (vgl. Anhang).

2.6.3.3 Kausalität zwischen unerwünschtem Ereignis und Studienmedikation

Bei der Beurteilung des Zusammenhangs zwischen UE und der Studienmedikation wurden folgende Aspekte in Betracht gezogen:

- a) Bekannte Pharmakologie der Medikamente.
- b) Ähnliche schon früher unter dieser Behandlung beobachtete Reaktionen .
- c) Ereignisse, die von vergleichbaren Medikamenten beschrieben wurden.
- d) Zeitlicher Bezug der Medikamenteneinnahme und dem Auftreten des UE, bzw. dem Zeitpunkt des Absetzens des Medikaments und dem Abklingen des UE.

Gesicherte oder vermutete Zusammenhänge wurden auf dem DOTES in den Beurteilungskategorien *Beurteilung des Kausalzusammenhangs* mit der Studienmedikation und Zusammenhang protokolliert.

Des weiteren wurde auf dem Begleitmedikationsbogen jegliche Art von Begleitmedikation erfasst, um Aufschlüsse über eventuelle Ursachen von UE durch die Begleitmedikation sichern zu können.

2.6.4 Begleitmedikation

Mit Hilfe des Begleitmedikationsbogens wurde jegliche Art von Arzneimitteln außerhalb der Studienmedikation erfasst. Verzeichnet wurden der generische Name des Medikaments, Dosierung, die Verabreichungsform (oral, parenteral), Indikation der Medikation, Beginn und Ende der Einnahme (vgl. Anhang).

2.7 Auswertung der Daten

Wegen der Veränderung der Dosierung nach zwei Wochen Kombinationstherapie wurden jeweils die Quotienten aus Serumkonzentration (ng/ml) und Dosierung (mg/Tag) berechnet, um auch nach Veränderungen der Dosierung einen Vergleich der Anstiegsraten der Serumkonzentrationen durchführen zu können. Zur besseren Veranschaulichung sind an einigen Stellen auch die Absolutwerte der Serumkonzentrationen dargestellt.

Für die statistische Analyse wurden folgende, a-priori geordnete Hypothesen bzw. Fragestellungen überprüft.

1. Steigen die Plasmaspiegel der Metabolite Desipramin und Nortriptylin nach Zugabe von Paroxetin?
2. Steigen die Plasmaspiegel der Muttersubstanzen Imipramin und Amitriptylin ebenfalls?
3. Ist die Anstiegsrate der Metabolite signifikant größer als die der Muttersubstanzen?
4. Sind die Wirkeffekte der Augmentationstherapie stärker als die der TCA-Monotherapie?
5. Treten unter der Augmentationstherapie mehr Nebenwirkungen auf als unter der TCA-Monotherapie?

Dabei wurde zuerst der Friedman Test für mehrere abhängige Variablen berechnet. Nur bei statistischer Signifikanz dieses Tests ($p < 0,05$) wurde der Wilcoxon Test für zwei abhängige Variablen durchgeführt.

Die Ergebnisse sind an entsprechender Stelle graphisch und tabellarisch dargestellt.

Die Darstellung erfolgte durch Säulendiagramme

3. Ergebnisse

3.1 Monotherapiephase

Insgesamt wurden 41 Patienten in die Monotherapiephase eingeschlossen. 14 Patienten zeigten bereits nach drei Wochen Monotherapie eine mehr als 30%ige Besserung im HAMD, bei einem Patienten ergab eine nachträgliche Fremdanamnese das Vorliegen einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis. Vier Patienten wurden wegen anderer Therapieformen (EKT) und sieben Patienten wegen mangelnder Compliance ausgeschlossen.

Von den 41 gescreenten Patienten erfüllten 15 Patienten die Einschlusskriterien und konnten in die Kombinationsphase eingeschlossen werden.

3.2 Vorzeitiger Studienabbruch

Ursprünglich wurden 15 Patienten in die Kombinationsphase aufgenommen. Von diesen konnte eine Patientin die Studie nicht abschließen, weil sie eine Woche nach Zugabe von Paroxetin ein allerdings nicht durch die Medikation bedingtes starkes Sodbrennen entwickelte, wodurch es zur Ablehnung der Medikation kam. Sie ging in die weitere Auswertung nicht mit ein.

3.3 Charakteristika der Studienpatienten

Die wichtigsten Charakteristika derjenigen Patienten, die in die statistische Auswertung eingingen (demographische Daten, Krankheitsmerkmale), sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6 Demographische Daten und Krankheitsmerkmale

Patient	Geschlecht	Alter (Jahre)	TCA	Dosis (mg/Tag)	Diagnose ICD-10	Dauer derzeitige Episode (Monate)	Anzahl Vorphasen	Vormedikation
I	w	61	Imi	125	32.11	12	0	Amitriptylin, Perphenazin, Trimipramin
II	w	46	Imi	125	33.2	12	1	Chlorprothixen, Fluspirilen, Flupentixol, Clozapin
III	w	68	Imi	150	32.11	8	0	Flupentixol
IV	w	66	Imi	150	33.11	1	1	Keine Vormedikation
V	w	50	Imi	150	33.2	5	1	Doxepin
VI	w	74	Ami	125	33.2	3	3	Maprotilin, Paroxetin
VII	m	57	Ami	150	33.11	1	1	Trimipramin, Imipramin, Paroxetin, Pipamperon
VIII	w	43	Ami	200	33.2	10	1	Thioridazin, Maprotilin, Moclobemid, Perphenazin
IX	m	45	Ami	150	33.2	3	4	Phenothiazin, Lorazepam, Tranylcypromin, Clomipramin, Amitriptylin, Nortriptylin
X	w	44	Ami	150	33.10	5	1	Keine Vormedikation
XI	w	75	Ami	150	33.10	4	1	Nitrazepam, Moclobemid
XII	w	48	Ami	125	33.11	2	3	Diazepam, Amitriptylin
XIII	w	56	Ami	150	33.10	2	2	Doxepin, Nortriptylin
XIV	w	44	Ami	150	33.10	3	1	Bromazepam

3.3.1 Demographische Daten und Krankheitsmerkmale

14 Patienten, darunter 12 Frauen und zwei Männer, konnten die Studie beenden. Das Durchschnittsalter betrug 55,5 \pm 11 Jahre (43-75 Jahre), bei einem Gewicht von 72,9 \pm 11 kg (56,4-102,1 kg).

Alle Patienten erfüllten die Diagnose einer mindestens mittelgradigen depressiven Episode laut ICD-10, die sich auf eine dreiwöchige Monotherapie mit einem TCA in therapeutisch gebräuchlicher Dosierung (100-200 mg/Tag) nicht genügend gebessert hatte (< 30% Rückgang im HAMD). Dabei wurde bei neun Patienten eine mittelgradige Episode und bei fünf Patienten eine derzeit schwere Episode diagnostiziert. Die mittlere Dauer der jetzigen Episode lag Patientenangaben zufolge bei 5,1 \pm 3,9 Monaten (ein bis zwölf Monate), zwölf Patienten wiesen zumindest eine Vorphase in ihrer Krankheitsgeschichte auf, bei zwei Patienten war die derzeitige Episode die Erstmanifestation einer depressiven Erkrankung.

An wesentlichen körperlichen Erkrankungen wurde bei drei Patienten eine leichte, nicht behandlungsbedürftige Hypertonie (Nr. XII/XIII/XIV), bei Patientin Nr. XI eine multifokale euthyreote Autonomie der Schilddrüse festgestellt. Ein Patient (Nr. VII) litt an einem Tinnitus, einem Vitamin B12-Mangel und einer arteriellen Hypertonie. Alle Patienten befanden sich in einem guten körperlichen Allgemeinzustand. Sämtliche apparativen Untersuchungen zeigten einen altersentsprechenden unauffälligen Befund.

3.3.2 TCA- und SSRI-Dosierung

3.3.2.1 Monotherapiephase

Die 14 Studienpatienten wurden mit einer mittleren TCA-Dosis von 146 \pm 19 mg/Tag (125-200 mg/Tag; Median = 150 mg/Tag) behandelt. Bei Patienten mit eher agitierter Depression (N = 9, Nr. VI-XIV) wurde zunächst für drei Wochen Amitriptylin (Saroten®) in einer mittleren Dosierung von 150 \pm 20 mg/Tag (125-200 mg/Tag), bei Patienten mit eher gehemmter Depression 140 \pm 12 mg/Tag (125-150 mg/Tag) Imipramin (Tofranil®) angesetzt (N = 5, Nr. I-V). Dabei erhielten vier Patienten eine gleichbleibende Dosis von 125 mg/Tag und neun Patienten 150 mg/Tag. Bei einer Patientin mussten wegen einer ausgeprägten Adipositas (102,1 kg) 200 mg/Tag Amitriptylin (Saroten®) verabreicht werden.

3.3.2.2 Monotherapie bis zwei Wochen Kombinationsphase

Im Anschluß an die TCA-Monotherapie wurde bei allen Patienten die TCA-Dosierung über weitere zwei Wochen konstant gehalten und Paroxetin (Seroxat®) in einer Dosierung von 20 mg/Tag zugegeben.

3.3.2.2 Zwei bis vier Wochen Kombinationsphase

Bei zehn Patienten mussten bis zum Zeitpunkt vier Wochen Kombinationsphase keine Veränderungen der TCA- oder SSRI-Dosierung vorgenommen werden.

Bei drei Patientinnen war es nötig, wegen eines TCA-Spiegelanstiegs über 500 ng/ml nach zwei Wochen Paroxetinzugabe die TCA-Dosierung um 25-50 mg/Tag zu reduzieren.

Bei einer Patientin wurde die Paroxetindosis nach zwei Wochen Kombination auf 30 mg/Tag erhöht. In Folge der Verschlechterung eines bereits vor Studienbeginn vorhandenen Tinnitus bei einem Patienten wurde vorsichtshalber die TCA-Dosierung von 150 mg/Tag auf 125 mg/Tag herabgesetzt.

Die durchschnittliche TCA-Dosis sank somit von 146?19mg/Tag auf 136?25 mg/Tag (100-200 mg/Tag, Median = 125 mg/Tag). Für Amitriptylin (Saroten®) betrug die mittlere Dosierung damit 139?27 mg/Tag (100-200 mg/Tag), für Imipramin (Tofranil®) 130?19 mg/Tag (100-150 mg/Tag)

Tabelle 7 Veränderung der TCA-Dosierungen nach zwei Wochen Kombinationstherapie

Patient	TCA	Reduktion (mg/Tag)	Ursache der Veränderung
IV	Imipramin	150 ? 100	TCA-Plasmaspiegel > 500 ng/ml
VII	Amitriptylin	150 ? 125	Auftreten von Nebenwirkungen (Tinnitus)
X	Amitriptylin	150 ? 125	TCA-Plasmaspiegel > 500 ng/ml
XIV	Amitriptylin	150 ? 100	TCA-Plasmaspiegel > 500 ng/ml

3.3.3 Begleitmedikation

Als Begleitmedikation waren alle Medikamente zugelassen, sofern sie nicht als Ausschlusskriterien definiert worden waren. Insbesondere wurde darauf geachtet, dass keine das CYP2D6 hemmenden Substanzen verabreicht wurden.

Die Begleitmedikation ist aus Tabelle 8 ersichtlich.

Tabelle 8 Begleitmedikation			
Patient	Generikum (mg/Tag)	Patient	Generikum (mg/Tag)
I	Lormetazepam (1)	VIII	Allopurinol (300), Amilorid (5), Lormetazepam (0-1), Carbachol (2), Pipamperon (40)
II	Lorazepam (0,75-1), Lormetazepam (0,5-1)	IX	Lorazepam (0,5-1), Lormetazepam (0-1), Diclofenac (100), Lactulose (10)
III	Haloperidol (2,5), ASS (100), Lorazepam (1,25-2,5), Lactulose (10), Pipamperon (40)	X	Lorazepam (0,25)
IV	Lorazepam (1,5), Lormetazepam (1)	XI	Lormetazepam (0,5), Lactulose (10)
V	Lorazepam (1), Lormetazepam (1,5), Lactulose (10)	XII	Dihydroergotamin (7,5)
VI	Lorazepam (0,75-1), Lormetazepam (0,5-1), Carbachol (2)	XIII	Sulpirid (150), Tetrazepam (1)
VII	Lorazepam (1-1,5), Lormetazepam (1), Bisoprolol (5), ASS (100), Pipamperon (40), Pentoxyphyllin (300), ACC (300)	XIV	Diazepam (1), Lormetazepam (1), Pipamperon (40)

3.4 TCA-Plasmaspiegel

Serumspiegel bzw. Serumkonzentrations/Dosis-Quotienten sind als $MW \pm SD$ dargestellt

3.4.1 TCA-Baseline-Werte

Nach der dreiwöchigen Monotherapie mit entweder Amitriptylin (Saroten®, 125-200 mg/Tag) oder Imipramin (Tofranil®, 125-150 mg/Tag) wurden die Baseline-Werte für jeden Patienten im *Steady-State* bestimmt.

Im Vergleich lagen die Plasmalevel von Imipramin nach einer dreiwöchigen mittleren Dosis von 140 ± 12 mg/Tag bei 75 ± 32 ng/ml und von Desipramin bei 152 ± 70 ng/ml. Die Amitriptylinspiegel lagen nach drei Wochen Amitriptylin 150 mg/ Tag bei 123 ± 47 ng/ml, die Nortriptylinspiegel bei 88 ± 46 ng/ml.

Daraus ergeben sich folgende Serumlevel/Dosis-Quotienten: Imipramin $0,53 \pm 0,21$, Desipramin $1,07 \pm 0,48$, Amitriptylin $0,83 \pm 0,35$ und Nortriptylin $0,62 \pm 0,39$.

3.4.2 Plasmaspiegelveränderungen nach zwei Wochen Kombination

Imipramin zeigte nach zwei Wochen Kombinationstherapie einen nicht signifikanten Anstieg um 36% von $0,53 \pm 0,21$ auf $0,70 \pm 0,32$. Desipramin dagegen stieg signifikant ($p=0,043$) um 232% von $1,07 \pm 0,49$ auf $2,39 \pm 0,52$. Amitriptylin erhöhte sich signifikant ($p=0,03$) um 60% von $0,83 \pm 0,35$ auf $1,32 \pm 0,81$. Ein noch deutlicherer und ebenfalls statistisch signifikanter Anstieg ($p=0,008$) um 143% von $0,62 \pm 0,39$ auf $1,21 \pm 0,43$ konnte für Nortriptylin verzeichnet werden.

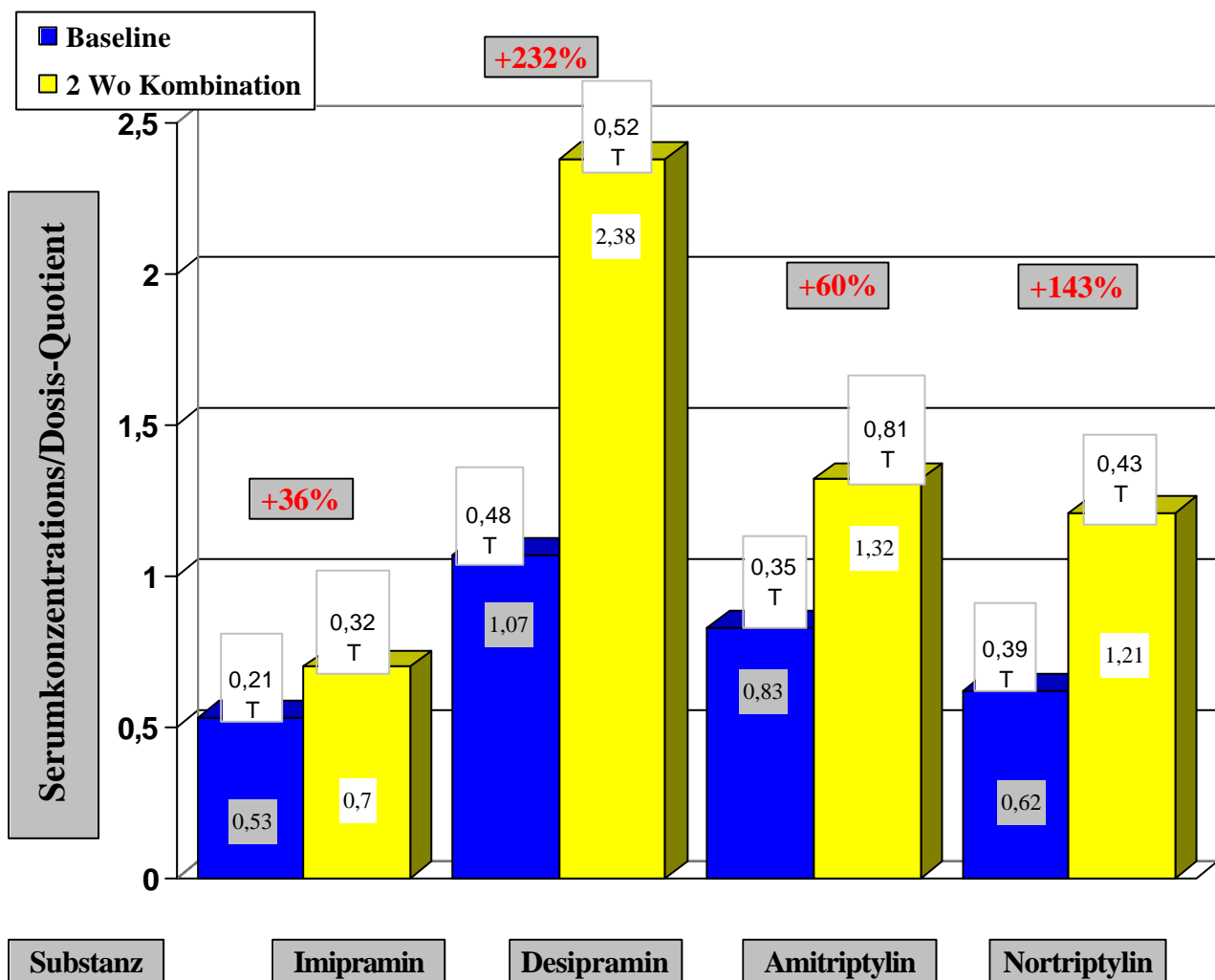


Abb. 7 Serumspiegel-Dosis-Quotienten von Imipramin und Amitriptylin Baseline versus zwei Wochen Kombination mit Paroxetin

Die Absolutwerte für die einzelnen Substanzen sind in *Abbildung 8* dargestellt.

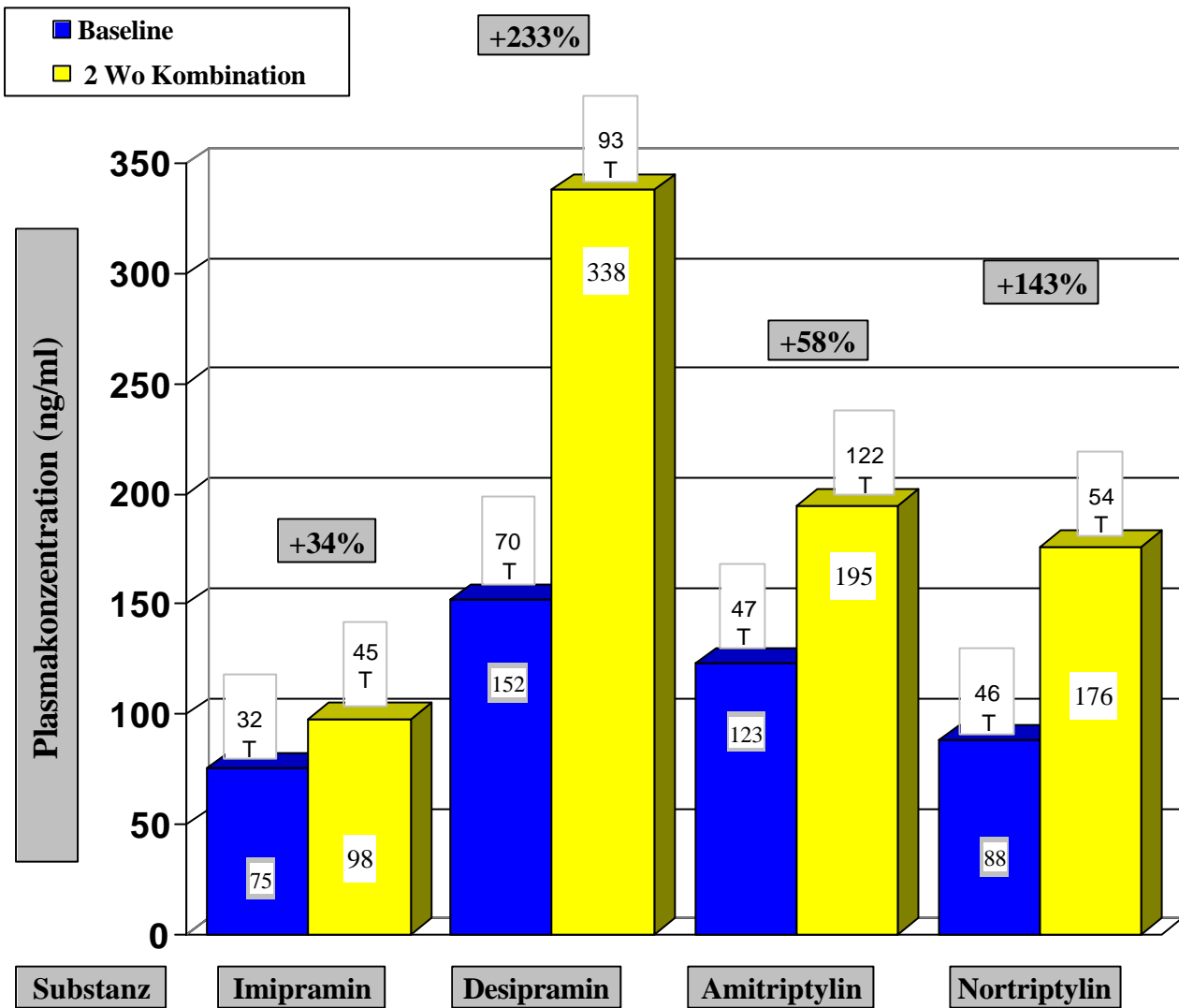


Abb. 8 Vergleich des Plasmaspiegelanstiegs von Imipramin und Amitriptylin Baseline versus zwei Wochen Kombination mit Paroxetin

Insgesamt betrachtet, ließ Paroxetin, wie vermutet, die Konzentrationen der Metabolite stärker ansteigen als die Konzentrationen der Muttersubstanzen. Für Imipramin 36% und Desipramin 232% konnte dabei eine statistische Signifikanz ($p=0,043$), für Amitriptylin 60% und Nortriptylin 143% dagegen kein signifikanter Unterschied ($p=0,26$) festgestellt werden.

1.4.3 Plasmaspiegelveränderungen nach vier Wochen Kombination

Nach weiteren zwei Wochen Kombinationstherapie stieg der Imipraminquotient wiederum nicht signifikant von $0,70 \pm 0,32$ um 25% auf $0,88 \pm 0,42$ an, Desipramin geringfügig um zehn Prozent von $2,39 \pm 0,52$ auf $2,65 \pm 0,77$. Amitriptylin zeigte einen nicht signifikanten Anstieg von $1,32 \pm 0,81$ auf $1,40 \pm 0,62$ um 39%, während sich der Nortriptylinquotient nur um 7% von $1,21 \pm 0,43$ auf $1,27 \pm 0,53$ erhöhte.

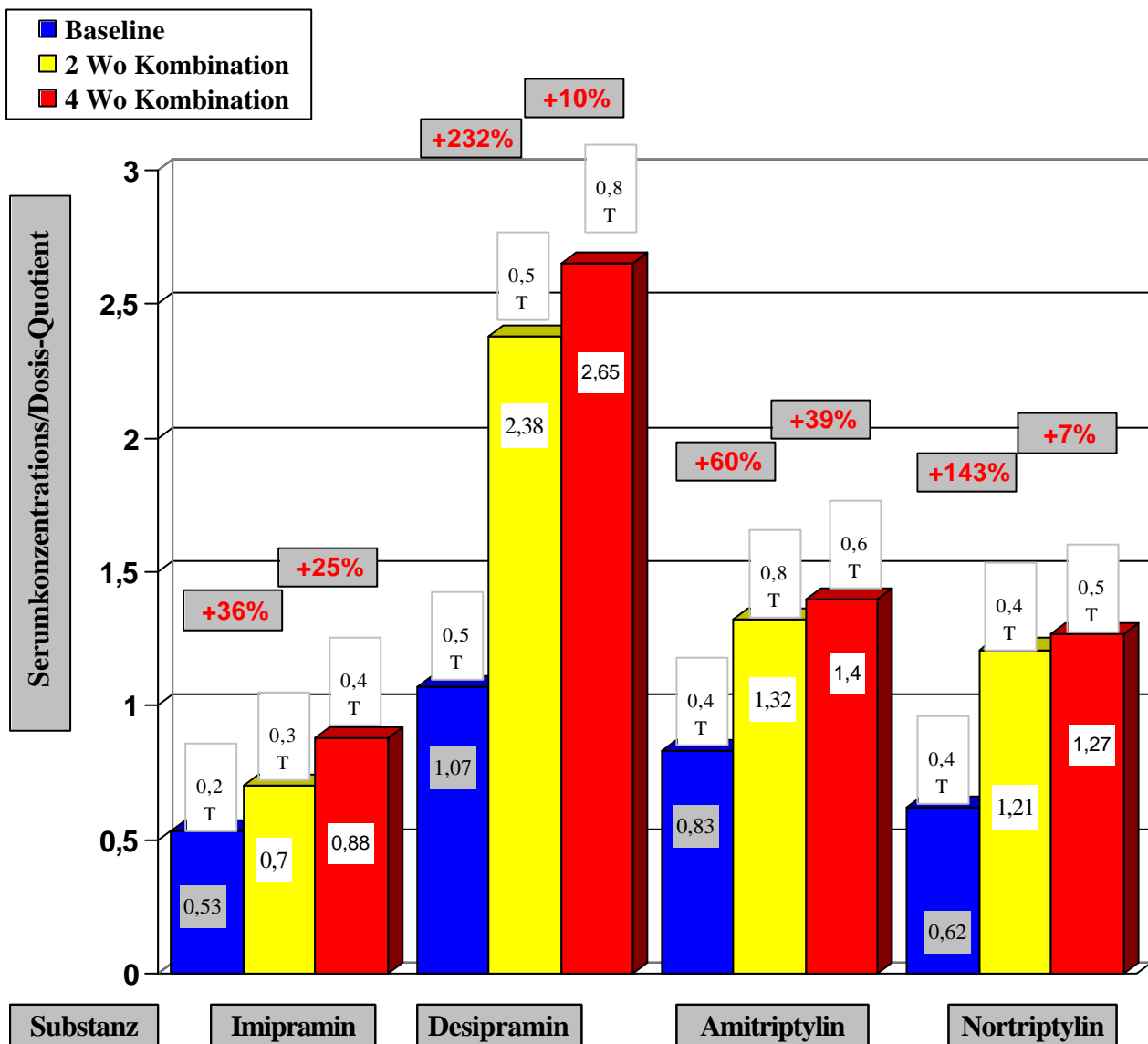


Abb. 9 Serumkonzentrations/Dosis-Quotienten von Imipramin und Amitriptylin Baseline bis vier Wochen Kombination mit Paroxetin

1.4.4 Zeitlicher Verlauf der Plasmaspiegelveränderungen

Wie aus *Abbildung 9* ersichtlich ist, zeigen die Plasmaspiegel einen sprunghaften Anstieg nach Augmentation der TCA-Monotherapie mit Paroxetin (*Baseline* bis zum Zeitpunkt *Zwei Wochen Kombination*). Dabei findet sich ein wesentlich stärkerer Anstieg der Metabolite Desipramin und Nortriptylin als der Muttersubstanzen Imipramin und Amitriptylin.

Vom Zeitpunkt *Zwei Wochen Kombination* bis zum Zeitpunkt *Vier Wochen Kombination* dagegen ergibt sich nur noch ein minimaler Anstieg. Die Berechnung der Konzentrations/Dosis-Quotienten lässt auf ein Erreichen eines Gleichgewichts für die Metabolite Desipramin und Nortriptylin schließen. Für die Muttersubstanzen Imipramin und Amitriptylin ist weiterhin eine Erhöhung der Plasmaspiegel zu verzeichnen.

Bei Betrachtung der Plasmaspiegel/Dosis-Quotienten bis zum *Baseline*-Zeitpunkt besitzen nur 21% der Patienten einen Plasmaspiegel/Dosis-Quotienten von 2-4, 79% dagegen liegen unter 2. Nach Augmentation mit Paroxetin findet eine Umverteilung statt, so dass bis zum Zeitpunkt *Zwei Wochen Augmentationstherapie* nur noch 28% im Bereich < 2 , 58% im Bereich 2-4 und 14% im Bereich > 2 liegen. Bis zum Zeitpunkt *Vier Wochen Kombination* dagegen kommt es zu keinen wesentlichen Veränderungen mehr, so dass hier von einem Gleichgewicht auszugehen ist (Siehe *Abb.10*)

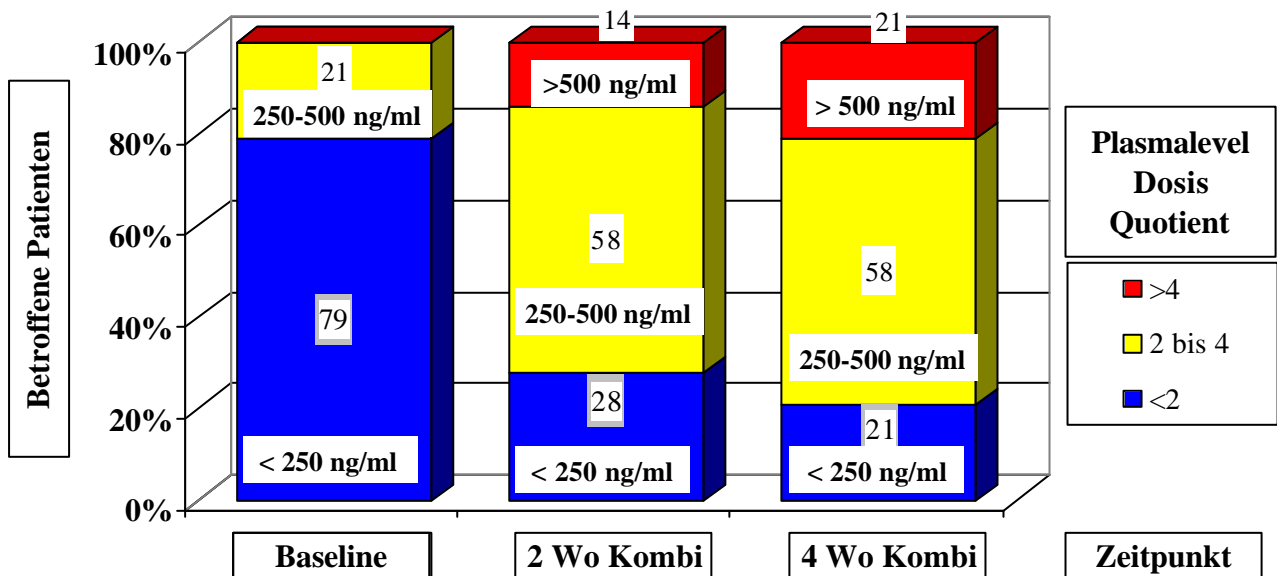


Abb.10 Vergleich der Plasmaspiegel/Dosis-Quotientverteilung (Muttersubstanz und Metabolit) Baseline vs 2 Wochen vs 4 Wochen Augmentation

Bei sieben Patienten kam es nach vier Wochen Kombination mit Paroxetin zu einem Abfall der TCA-Plasmaspiegel. Die Ursache dafür war bei vier Patienten eine Reduktion der TCA-Dosis.

Im Falle des Patienten (Nr. VII) musste wegen des Auftretens von Nebenwirkungen, bei drei Patienten (Nr. IV, X, XIV) wegen TCA-Plasmaspiegel von > 500 ng/ml die TCA-Dosierung nach zwei Wochen Zugabe von Paroxetin 20 mg/Tag um 25-50 mg/Tag reduziert werden, so dass sich hieraus der Abfall der Plasmaspiegel erklären lässt.

Tabelle 9 Abfall der Plasmalevel zum Zeitpunkt vier Wochen Kombination durch TCA-Dosisreduktion nach zwei Wochen Kombination

Nr.	TCA	Dosisreduktion (mg/Tag) nach zwei Wo Kombi	Plasmaspiegelveränderung (ng/ml)			
			Muttersubstanz	Abfall %	Metabolit	Abfall %
4	Imipramin	150 ? 100	138 ? 128	7	470 ? 400	15
7	Amitriptylin	150 ? 125	159 ? 81	49	140 ? 124	11
10	Amitriptylin	150 ? 125	470 ? 255	46	261 ? 271	/
14	Amitriptylin	150 ? 100	336 ? 213	37	255 ? 173	32

Drei Patienten (Nr. IX; XI; XII; Sarotengruppe) zeigten trotz konstanter TCA-Dosis ebenfalls eine Erniedrigung der Plasmalevel um durchschnittlich sieben Prozent. Auffällig war, dass diese nur durch eine Abnahme des Metaboliten Nortriptylin zustande kam. Die Amitriptylinlevel stiegen dagegen weiter an.

Tabelle 10 Abfall der Plasmalevel zum Zeitpunkt vier Wochen Kombination ohne Dosisreduktion nach zwei Wochen Kombination

Patient Nr.	TCA	Plasmaspiegelveränderung (ng/ml)			
		Muttersubstanz	Anstieg %	Metabolit	Abfall %
9	Amitriptylin	139 ? 157	13	98 ? 68	31
11	Amitriptylin	205 ? 209	2	145 ? 123	15
12	Amitriptylin	164 ? 210	28	222 ? 134	40

Tabelle 11 Extremwerte der TCA-Plasmaspiegel (ng/ml)

Monotherapie vs. zwei Wochen vs. vier Wochen Kombination mit Paroxetin

Substanz	Serumkonzentration zum Zeitpunkt			Veränderung (%)	
	Baseline	zwei Wo Kombi	vier Wo Kombi	Baseline vs. zwei Wo Kombi	zwei Wo vs. vier Wo Kombi
Ami+Nor	141-351	213-731	205-591	8? -311?	35? -178?
Ami	65-226	70-470	81-336	16? -239?	49? -380?
Nor	41-196	98-261	68-271	13? -467?	40? -78?
Imi+Desi	63-321	252-608	258-602	10? -270?	13? -27?
Imi	23-125	20-138	28-160	42? -87?	7? -40?
Desi	35-235	232-470	230-445	30? -700?	15? -29?

3.5 Wirkeffekte

3.5.1 Schweregrad der Depression bei Aufnahme

Die Ergebnisse werden als $MW \pm SD$ (Min-Max) aufgeführt.

Neun Patienten wurden mit der Diagnose einer derzeit mittelgradigen Episode, fünf Patienten mit einer schweren Episode einer depressiven Störung laut ICD-10 aufgenommen. Der HAMD-Score drei Tage nach Aufnahme auf Station lag durchschnittlich bei 23 ± 6 (11-32), der BECK-Score bei 26 ± 11 (10-45). Die Werte entsprechen einer mittleren bis schweren depressiven Episode.

3.5.2 Schweregrad der Depression nach drei Wochen TCA-Monotherapie

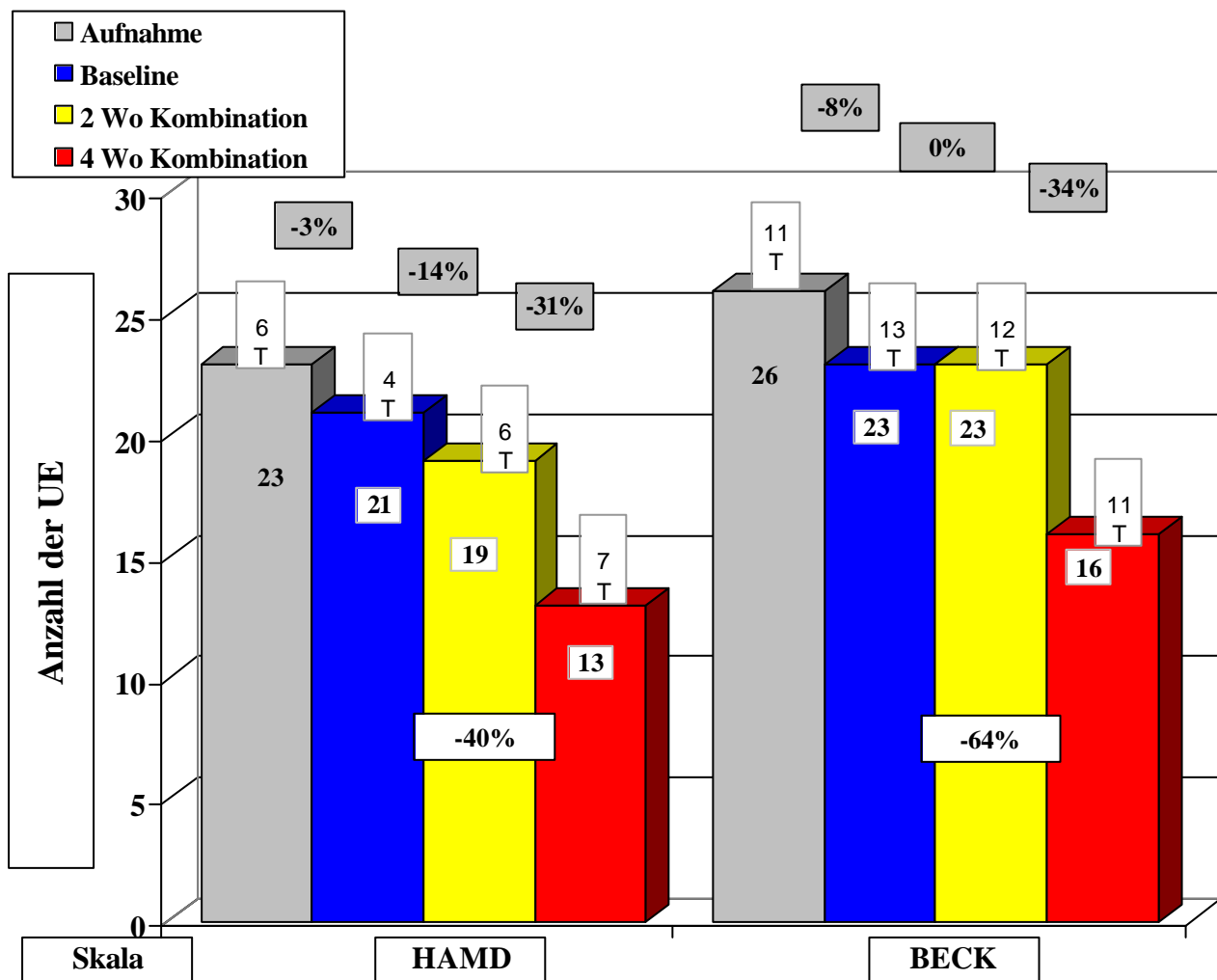
Definitionsgemäß wiesen alle Patienten nach drei Wochen Monotherapie keine Besserung im HAMD-Score von mehr als 30% auf. Der Mittelwert des HAMD- bzw. BECK-Score fiel durch die TCA-Behandlung auf 21 ± 4 (12-29) und 23 ± 13 (5-47), was einem Rückgang von durchschnittlich drei Prozent im HAMD ($p = 0,077$) und acht Prozent im BECK ($p = 0,041$) entspricht.

3.5.3 Schweregrad der Depression nach zwei Wochen TCA-SSRI-Kombination im Vergleich zur Monotherapie

Nach zwei Wochen Kombinationstherapie besserte sich der HAMD gegenüber dem Baseline-Wert annähernd signifikant ($p = 0,059$) um 14% von 21 ± 4 auf 19 ± 6 (7-29). Der BECK zeigte keine wesentlichen Veränderung bei Werten von 23 ± 13 zu 23 ± 12 (6-44).

3.5.4 Schweregrad der Depression nach vier Wochen TCA-SSRI-Kombination im Vergleich zu zwei Wochen Kombination und zu drei Wochen Monotherapie

Nach insgesamt vier Wochen Kombinationstherapie kam es im Vergleich zum zwei Wochen Augmentationszeitpunkt zu einer nicht signifikanten Besserung ($p = 0,09$) im HAMD um 31% von 19?6 auf 13?7 (2-26) und signifikant im BECK von 23?12 auf 16?11 (2-39) um 34% ($p = 0,017$). Betrachtet man den Rückgang der Depressivität nach vier Wochen Augmentationstherapie im Vergleich zu drei Wochen Monotherapie, so kann ein statistisch signifikanter Rückgang im HAMD 40% ($p = 0,04$) und im BECK 64% ($p = 0,048$) beobachtet werden. Statistisch zeigte sich keine Korrelation zwischen der Erhöhung der Plasmaspiegel und den Wirkeffekten, weder im Vergleich TCA-Monotherapie mit der zweiwöchigen noch der vierwöchigen Augmentationstherapie.



**Abb. 11 Rückgang der Stärke der Depression (HAMD, BECK)
Aufnahme vs Baseline vs zwei Wochen vs vier Wochen TCA-SSRI-Kombination**

3.6 Unerwünschte Ereignisse

3.6.1 DOTES Skala

3.6.1.1 Begleitsymptomliste (Beurteilungskategorie *Intensität* des DOTES)

Tabelle 12 Auftreten von UE (DOTES Intensität)									
Monotherapie vs. zwei Wochen vs. vier Wochen Kombinationsbehandlung									
UE	Anzahl der betroffenen Patienten und Stärke des UE unter								
	Monotherapie			2 Wochen Kombi			4 Wochen Kombi		
	Anzahl	Stärke des UE		Anzahl	Stärke des UE		Anzahl	Stärke des UE	
Beurteilungskategorie	N	gering	mittel	N	gering	mittel	N	gering	mittel
	Vegetativ								
Mundtrockenheit	10	10	0	14	13	1	14	12	2
reduzierte Nasenatmung	1	0	1	3	2	1	2	1	1
Akkommodationsstörung	1	1	0	1	0	1	2	2	0
Miktionsstörung	2	2	0	4	4	0	4	4	0
Obstipation	8	8	0	8	7	1	8	8	0
Schweißausbrüche	4	4	0	5	0	5	7	4	3
Übelkeit	0	0	0	2	1	1	2	2	0
Diarrhoe	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Neurologisch									
Tremor	7	7	0	8	7	1	11	10	1
Rigor	1	1	0	1	1	0	1	1	0
Akathisie	1	1	0	1	1	0	1	1	0
Verhalten									
Innere Unruhe	2	2	0	6	6	0	8	6	2
Schlaflosigkeit	7	4	3	7	6	1	4	3	1
Schläfrigkeit tagsüber	4	3	1	6	5	1	4	4	0
Delirium	0	0	0	0	0	0	1	0	1
GMA	2	2	0	2	2	0	2	2	0
VMA	2	1	1	4	3	1	2	1	1
Kardiovaskulär									
Schwindelgefühl	1	1	0	3	3	0	5	5	0
Hypotonie	1	1	0	2	2	0	1	1	0
Tachykardie	2	2	0	0	0	0	0	0	0
Andere Symptome									
Gewichtszunahme	2	2	0	2	2	0	6	6	0
Gewichtsabnahme	1	1	0	2	2	0	1	1	0
Appetitlosigkeit	5	5	0	1	1	0	2	2	0
Kopfschmerzen	2	2	0	2	2	0	4	4	0
Dermatolog. Symptome	2	1	1	2	1	1	3	2	1
Summe	68	61	7	86	71	15	95	82	13

?? TCA-Monotherapie

Unter der TCA-Monotherapie traten vor allem Mundtrockenheit, Tremor, Schweißausbrüche, Obstipation,

Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und Müdigkeit auf, die entweder als NW oder als Symptom der Depression zu bewerten sind. Die UE waren jedoch nur von geringer bis mittlerer Ausprägung (vgl. Tabelle 12).

?? 2 Wochen TCA-SSRI-Kombination

Nach einer zweiwöchigen Zugabe von Paroxetin (20 mg/Tag) erhöhte sich die Anzahl der Patienten mit Mundtrockenheit, Obstipation, Schlaflosigkeit, leichter innerer Unruhe, Schläfrigkeit, Schweißausbrüche, leichten Miktionsstörungen, VMA, Schwindel, reduzierter Nasenatmung, leichter Hypotonie und Gewichtsabnahme. Zwei Patienten klagten über eine neu aufgetretene Übelkeit (vgl. Tabelle 12).

?? 4 Wochen TCA-SSRI-Kombination

Nach weiteren zwei Wochen Zugabe von Paroxetin 20 mg/Tag gaben die Patienten Mundtrockenheit, Tremor, Schweißausbrüche, Innere Unruhe, Gewichtszunahme, Schwindelgefühle, Kopfschmerzen, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Akkommodationsstörung und Juckreiz als UE an.

Bei einer Patientin trat einen Tag vor Ende der Studie ein prädelirantes Syndrom mit nächtlichen Halluzinationen auf, das sich aber sofort nach Absetzen der Studienmedikamente wieder besserte (vgl. Tabelle 12).

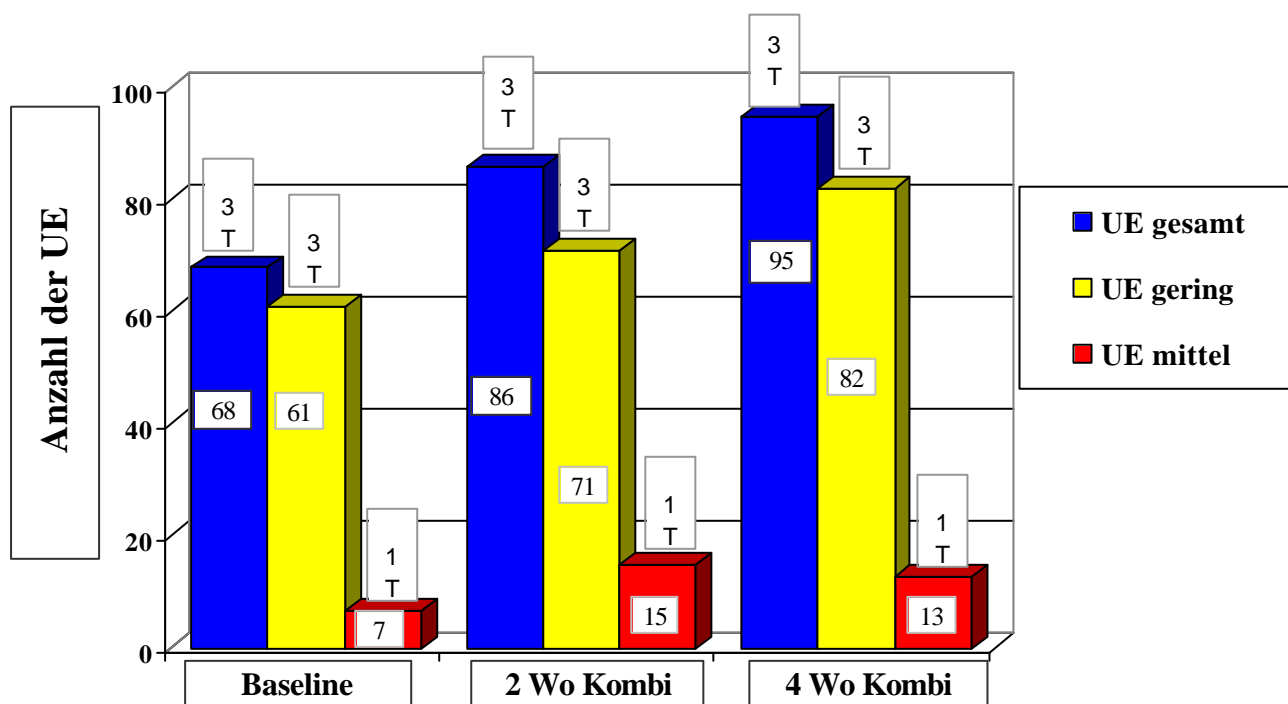


Abb. 12 Auftreten von UE (DOTES Intensität)

Monotherapie vs zwei Wochen vs vier Wochen Augmentationstherapie

Betrachtet man die absolute Anzahl der UE, so kann nach zweiwöchiger Kombinationstherapie eine Zunahme um 27% festgestellt werden. Dabei nehmen die *UE geringer Intensität* um 16%, die *UE mittlerer Intensität* um 114% zu. Zum Zeitpunkt *vier Wochen Kombination* erhöht sich die absolute Anzahl der UE im Vergleich zu zwei Wochen um 11%. Die *UE geringer Intensität* nehmen erneut um 16% zu, während bei den *UE mittlerer Intensität* eine leichte Abnahme um 13% zu verzeichnen ist.

Es zeigte sich während der gesamten Studie keinerlei statistische Signifikanz hinsichtlich der Korrelation zwischen TCA-Plasmaspiegel und Nebenwirkungen.

3.6.1.2 Begleitsymptomliste (Beurteilungskategorie *Zusammenhang*)

Mit Hilfe der DOTES-Beurteilungskategorie *Zusammenhang* wurde protokolliert, welche der UE als direkte unerwünschte Arzneimittelwirkungen UA (Nebenwirkungen) angesehen werden konnten (vgl. Tabelle 13).

?? TCA-Monotherapie

Unter der TCA-Monotherapie wurden in erster Linie die UE Mundtrockenheit, Obstipation, Akkomodationsstörungen und Miktionsstörungen als typische anticholinerge Nebenwirkungen der TCAs angesehen. Weiterhin wurden die UE Tremor, Schweißausbrüche und Schläfrigkeit als UA eingeschätzt.

?? 2 Wochen Kombinationstherapie

Als direkte Folge der zweiwöchigen Kombinationstherapie wurde die Zunahme der UA Mundtrockenheit, Obstipation, Tremor, Schweißausbrüche, Miktionsstörungen, Schläfrigkeit und Akkomodationsstörungen beurteilt. Die neu aufgetretenen UE Innere Unruhe, Schwindel, Juckreiz, Übelkeit und reduzierte Nasenatmung wurden ebenfalls auf die Kombinationstherapie zurückgeführt.

?? 4 Wochen Kombination

Eine leichte Verstärkung der UE Mundtrockenheit, Schweißausbrüche, Tremor, Innere Unruhe, Schwindelgefühle und Juckreiz wurde in direktem Zusammenhang mit der vierwöchigen Kombination gesehen. Das bei einer Patientin (Nr. V) am Ende der Studientherapie aufgetretene prädelirante Syndrom mit nächtlichen Halluzinationen und Erregungszuständen sehen wir ebenfalls als UA an, da es in direktem zeitlichen Zusammenhang mit hohen TCA-Plasmaspiegeln (Imipramin+Desipramin = 608 ng/ml) stand und sofort nach Absetzen der Medikation und Abfall der Plasmaspiegel wieder sistierte (vgl. Tabelle 13).

Tabelle 13 Auftreten von UA (DOTES Kausalzusammenhang)

Monotherapie vs. zwei Wochen vs. vier Wochen Kombinationsbehandlung

UE	Anzahl der betroffenen Patienten und Stärke der UA unter								
	Monotherapie			2 Wochen Kombi			4 Wochen Kombi		
	Anzahl	Stärke des UE		Anzahl	Stärke des UE		Anzahl	Stärke des UE	
Beurteilungskategorie	N	gering	mittel	N	gering	mittel	N	gering	mittel
Vegetativ									
Mundtrockenheit	10	10	0	14	13	1	14	12	2
reduzierte Nasenatmung	0	0	0	1	1	0	0	0	0
Akkommodationsstörung	1	1	0	1	0	1	1	1	0
Miktionsstörung	1	1	0	4	4	0	4	4	0
Obstipation	8	8	0	8	7	1	8	8	0
Schweißausbrüche	3	3	0	5	0	5	7	4	3
Übelkeit	0	0	0	1	1	0	0	0	0
Neurologisch									
Tremor	5	5	0	6	6	0	6	5	1
Verhalten									
Innere Unruhe	0	0	0	1	1	0	3	3	0
Schläfrigkeit tagsüber	1	1	0	3	3	0	2	2	0
Delirium	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Kardiovaskulär									
Schwindelgefühl	0	0	0	1	1	0	2	2	0
Andere Symptome									
Juckreiz	0	0	0	1	1	0	2	2	0
Summe	29	29	0	46	38	8	50	43	7

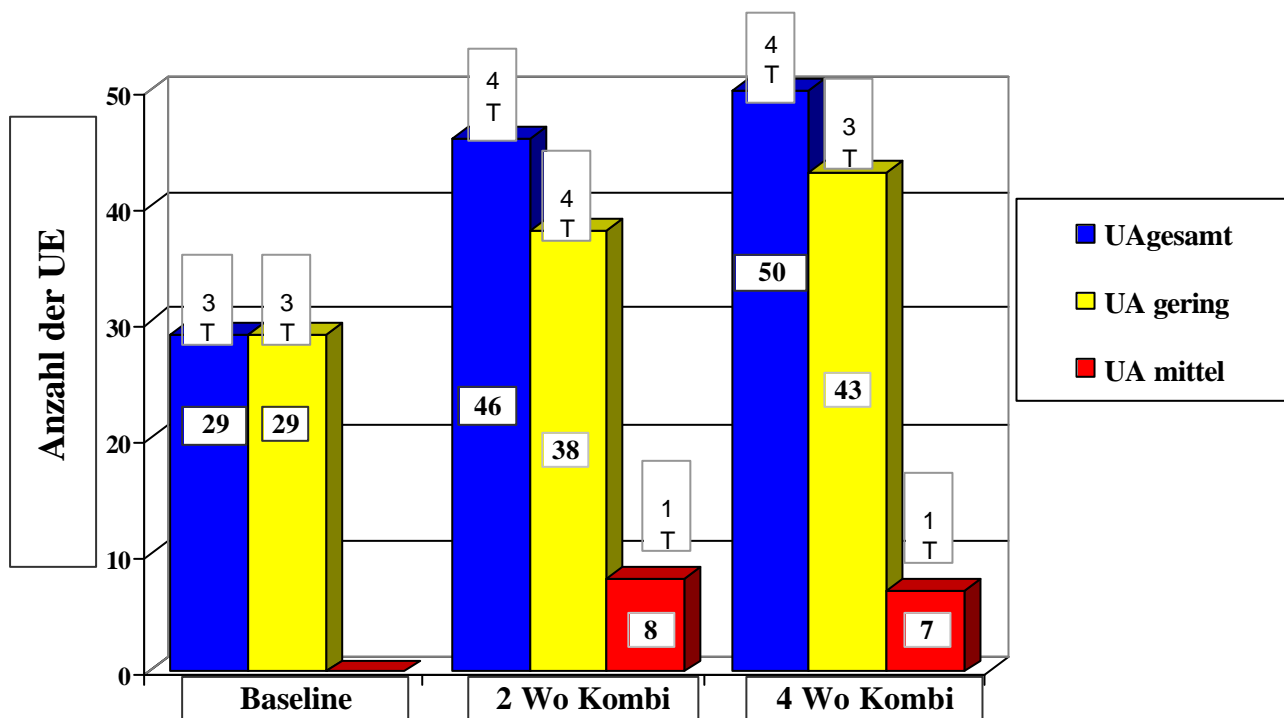


Abb. 13 Auftreten von UA (DOTES Kausalzusammenhang)

Monotherapie vs zwei Wochen vs vier Wochen Augmentationstherapie

Infolge der Paroxetinzugabe wurde die Anzahl der UA nach zwei Wochen um 59% erhöht. Die UA geringer Intensität wurden um 31%, die UA mittlerer Intensität um 100% verstärkt. Die vierwöchige Kombination ergab nur geringfügige Veränderungen. Die Anzahl der mittleren UA sank wieder auf den Baselinewert zurück, die UA geringer Intensität stiegen minimal um 13%.

3.6.1.3 Globale Beurteilung der Begleitsymptome (DOTES)

Trotz zum Teil sehr hoher bis potentiell toxischer Plasmakonzentrationen wurde die Medikation in Übereinstimmung mit unserem klinischen Eindruck auch laut der objektiven Beurteilung des DOTES sowohl unter der Monotherapie als auch in Kombination sehr gut vertragen (vgl. Tabelle 14 und 15). Die Patienten wurden unter Monotherapie im Durchschnitt als nur *sehr wenig*, unter Kombination als *mäßig* von den UE *beeinträchtigt* eingeschätzt. Die subjektive Beurteilung der Patienten selbst ergab, dass sie unter der Mono- und Kombinationstherapie nur *sehr wenig* bis *mäßig* unter der Therapie zu leiden hatten.

Tabelle 14 Mittelwerte? SD (Min-Max) in der Globalen Beurteilung unerwünschter Begleitsymptome laut DOTES

Beurteilungsskala	Monotherapie	2 Wo Kombi	4 Wo Kombi
Subjektive Beurteilung	2,6±0,8 1-4	2,4±0,8 1-4	2,4±0,7 1-4
Objektive Beurteilung	1,9±0,8 1-3	2,1±0,8 1-4	2,1±0,6 1-4

Tabelle 15 Intensität der Beeinträchtigung durch UE (DOTES)

DOTES	Intensität	Anzahl der Patienten (N) während		
		Monotherapie	2 Wochen Kombi	4 Wochen Kombi
Objektive Beurteilung (Doktorand)	gar nicht (1)	N = 2	N = 1	N = 1
	sehr wenig (2)	N = 9	N = 8	N = 11
	mäßig (3)	N = 3	N = 4	N = 1
	deutlich (4)	N = 0	N = 1	N = 1
Subjektive Beurteilung (Patient)	gar nicht (1)	N = 2	N = 2	N = 1
	sehr wenig (2)	N = 3	N = 5	N = 8
	mäßig (3)	N = 8	N = 6	N = 4
	deutlich (4)	N = 1	N = 1	N = 1

4. Diskussion

Ziel dieser prospektiven Studie war es, die TCA-Plasmaspiegelentwicklung, klinische Wirkeffekte, auftretende Nebenwirkungen und eventuell vorhandene Zusammenhänge zwischen den TCA-Plasmaspiegeln, Wirkeffekten und Nebenwirkungen einer Augmentationstherapie aus den TCAs Amitriptylin (Saroten®) oder Imipramin (Tofranil®) und dem SSRI Paroxetin (Seroxat®) zu untersuchen. Zusammenfassend seien zunächst kurz die relevanten Ergebnisse dargestellt.

Nach einer zweiwöchigen Augmentationstherapie der TCAs Amitriptylin und Imipramin mit dem SSRI Paroxetin in konstant gehaltenen Dosierungen kam es im Vergleich zu einer dreiwöchigen TCA-Monotherapie zu einer signifikanten Erhöhung der Plasmaspiegel der sekundären Amine Nortriptylin und Desipramin, während die Muttersubstanzen Amitriptylin und Imipramin nur einen mäßigen, nicht signifikanten Anstieg zeigten.

Nach weiteren zwei Wochen Kombinationstherapie zeigten nur noch die Muttersubstanzen Amitriptylin und Imipramin eine mäßige Erhöhung bei fast gleichbleibenden Plasmakonzentrationen der Metabolite Nortriptylin und Desipramin, wobei eine TCA-Dosisreduktion zur Vermeidung zu hoher Plasmaspiegel bei vier Patienten erfolgt war.

Allerdings fand sich auch bei der Berechnung der Plasmaspiegel/Dosis-Quotienten ein nur noch mäßiges, ebenfalls nicht signifikantes Ansteigen der Muttersubstanzen bei gleichbleibenden Metabolitspiegeln.

Hinsichtlich der Wirkeffekte kam es in unserer Studie unter der Augmentationstherapie zu einer deutlichen Verbesserung der depressiven Symptomatik. Dies zeigt sich in einer signifikanten Reduktion im HAMD und BECK in der vierwöchigen Kombinationstherapie im Vergleich zu der dreiwöchigen TCA-Monotherapie.

Die Kombinationstherapie wurde von den Patienten im Allgemeinen gut vertragen trotz teilweise hoher TCA-Plasmaspiegel. Es zeigt sich lediglich eine mäßige Verstärkung von meist TCA-typischen Nebenwirkungen während der Augmentationstherapie. Bei einer Patientin deutete sich ein prädelirantes Syndrom an. Weitere auffallende Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

4.1 Plasmaspiegel

In unserer Studie fand sich nach einer zweiwöchigen Zugabe von Paroxetin (20 mg/Tag) und einer konstant gehaltenen TCA-Dosierung von Amitriptylin 150 ± 20 mg/Tag und Imipramin 140 ± 12 mg/Tag ein signifikanter Anstieg der Plasmakonzentrations/Dosis-Quotienten vor allem der Metabolite Desipramin (232%) und Nortriptylin (143%) sowie der Muttersubstanz Amitriptylin (60%). Die Imipraminspiegel dagegen stiegen statistisch nicht signifikant um 36%.

Bei Betrachtung der einzelnen Patienten stieg in keinem Fall die Konzentration der Muttersubstanz stärker an als die Konzentration des Metaboliten. Insgesamt jedoch war nur der Anstieg der Desipraminspiegel signifikant stärker als derjenige von Imipramin.

Nach Anpassung der TCA-Dosierung zur Vermeidung zu hoher TCA-Spiegel zeigte sich nach vier Wochen Augmentation mit Paroxetin nur noch ein nicht signifikanter Anstieg der Serumkonzentrations/Dosis-Quotienten der Muttersubstanzen Imipramin um 25% und Amitriptylin um 39%, während sich die Metabolite Desipramin mit zehn Prozent und Nortriptylin mit sieben Prozent nur noch geringfügig erhöhten. Es gelang also nach Dosisanpassung, die TCA-Plasmaspiegel trotz Weiterführung der Augmentationsbehandlung innerhalb eines gewünschten Bereichs zu halten.

In Fallberichten über TCA-SSRI-Kombinationen v.a. mit den sekundären Aminen Nortriptylin (100-275 mg/Tag) oder Desipramin (100-350 mg/Tag) und Fluoxetin werden TCA-Plasmaspiegel-Erhöhungen nach SSRI-Zugabe um 38%-375% erwähnt. Die Anstiegsraten für Desipraminkonzentrationen nach Fluoxetin-Augmentation lagen bei 56%-375% [6, S. 912; 10, S. 448; 34, S. 151; 37, S. 226; 83, S. 466, 130, S. 201; 139, S. 1478; 145, S. 390] und für Nortriptylin bei 38%-317% [6, S. 912; 37, S. 226; 63, S. 36, 119, S. 1636; 139, S. 1478].

Klinische Studien über TCA-SSRI-Kombinationen berichten über Anstiegsraten von bis zu 780% nach Kombination eines TCA mit Fluoxetin. Es finden sich Plasmaspiegelerhöhungen des sekundären Amins nach Augmentation von Desipramin (40-225 mg/Tag) mit Fluoxetin von 44%-278% [11, S. 242; 86, S. 305; 103, S. 95; 141, S. 275]. Die Veränderung nach Zugabe von Fluoxetin schwanken für Amitriptylin (50 mg/Tag) zwischen 4% und 84% (Median 48%). Die Kombination mit Fluoxetin bewirkte einen Anstieg der Nortriptylinspiegel von 30%-325% (Median 178%) sowie der Imipraminspiegel (50 mg/Tag) von 9% ? - 195% ? (Median 51%) [11, S. 242; 137, S. 349; 138, S. 204].

Die in der Literatur berichteten TCA-Plasmaspiegelerhöhungen durch Augmentation einer TCA-Monotherapie in

ebenfalls klinisch gebräuchlicher Dosierung der TCAs Imipramin (50-250 mg/Tag), Desipramin 150-350 mg/Tag) oder Nortriptylin (100-275 mg/Tag) mit einem SSRI lagen etwas höher als in unserer Studie mit Paroxetin.

Die Problematik der Fallberichte, in denen es häufig um die Darstellung schwerer Nebenwirkungen unter einer TCA-SSRI-Kombination geht, liegt darin, dass ein hieraus abgeleiteter mittlerer Plasmaspiegelanstieg eher zu hoch eingeschätzt wird. Unspektakuläre Fälle mit weniger starken Anstiegsraten und ohne Nebenwirkungen dürften kaum publiziert werden. Ferner müssen methodische Probleme von Fallberichten wie falsch niedrige Spiegelwerte vor Kombinationsbehandlung durch fehlende Kontrolle der Compliance sowie wenig rigorose Beachtung der korrekten Blutentnahmezeit berücksichtigt werden.

Da sich Paroxetin und Fluoxetin in der Stärke der CYP2D6-Hemmung unterscheiden, ist die Aussagekraft von Untersuchungen mit Fluoxetin hinsichtlich der Plasmaspiegelentwicklung nach Paroxetinzugabe allerdings eingeschränkt. Im Gegensatz zu unserer Studie mit den tertiären Aminen Amitriptylin und Imipramin beschäftigen sich die meisten anderen Studien nur mit den sekundären Aminen Desipramin oder Nortriptylin. Problematisch ist auch die meist nicht konstant gehaltene Dosierung von TCA oder SSRI in den aufgeführten Untersuchungen, das nur einmalige Verabreichen einer einzigen Dosis des TCA oder klinisch zu niedrige Dosierungen, sowie die Bestimmung der TCA-Konzentrationen außerhalb von *Steady-State*-Bedingungen.

Über TCA-Plasmaspiegelentwicklungen nach Zugabe von Paroxetin gibt es bisher nur wenige Studien, die sich jedoch ebenfalls meist mit den sekundären Aminen Desipramin und Nortriptylin beschäftigen. Harvey, A.T. und Preskorn, S.H. 1995 [57, S. 783] leiteten aus in-vitro-Versuchen ab, dass wegen einer durch Paroxetinzugabe bewirkten CYP2D6-Hemmung mit einem TCA-Plasma-spiegelanstieg von 400% zu rechnen ist. Über die Auswirkung von Paroxetin auf die Imipramin- bzw. Amitriptylinspiegelentwicklung liegen hingegen bis jetzt noch überhaupt keine Daten vor.

In den bisher vorliegenden in-vivo-Untersuchungen wurde ein Anstieg der Desipraminkonzentration von 327% [1, S. 192], 364% [23, S. 351] und 411% [2, S. 287] festgestellt, wobei zwei Studien nur ein *single-dose*-Verfahren mit entweder Imipramin [1, S. 192] oder Desipramin [23, S. 351] benutzten. Alderman, J. et al. 1997 [2, S. 284-291] führten die bis jetzt die einzige prospektiv, klinische Studie einer TCA-Paroxetin-Therapie mit Desipramin durch, in der eine Zunahme der Desipramin-konzentration um 411% gefunden wurde, während unsere Studie einen Anstieg von nur 230% ergab.

Somit sind die in unserer Untersuchung gefundenen Plasmaspiegelveränderungen nach Paroxetinzugabe im Mittel nicht so hoch wie Literaturangaben zufolge zu erwarten gewesen wäre.

Ein Grund für die in unserer Studie gefundenen niedrigeren Anstiegsraten mag darin liegen, dass die oben genannten experimentellen Studien *area-under-the-curve-Daten*, wir dagegen die Serumlevel/Dosis-Quotienten

unter *Steady-State*-Bedingungen benutzten. Im Gegensatz zu der vorliegenden Anwendungsbeobachtung wurde die Studie von Alderman, J. et al. 1997 [2, S. 284-291] auch an zwölf gesunden Patienten durchgeführt, bei denen Paroxetin nicht zu klinisch üblichen TCA-Dosierungen, sondern zum empfindlicheren Metaboliten Desipramin in einer niedrigeren Dosierung (50 mg/Tag) hinzugegeben wurde und somit nur Plasmaspiegel unter 200 ng/ml erreicht wurden.

Der weniger hohe Anstieg der TCA-Spiegel nach Paroxetin-Addition kann seine Ursache auch in den höheren Baselinekonzentrationen in unserer Studie haben. CYP2D6 unterliegt nämlich bei Erreichen einer genügend hohen Plasmakonzentration einer Sättigung, so dass andere Stoffwechselwege aktiviert worden sein könnten, die zu einer Erniedrigung der TCA-Konzentrationen bzw. einem weniger starken Ansteigen der Plasmaspiegel führten.

Da weiterhin keine Genotypisierung bezüglich des Cytochrom-Status durchgeführt worden war, kann nicht ausgeschlossen werden, dass einige Patienten langsame oder ultra-schnelle Metabolisierer waren. Dies ist allerdings nicht sehr wahrscheinlich, da alle Patienten unter der Monotherapie in klinisch üblicher Dosierung einen ausreichend hohen TCA-Baselinespiegel hatten.

Die Ursache des Plasmaspiegelanstiegs der TCAs liegt in der Hemmung des hepatischen Enzyms CYP2D6, wodurch eine Verzögerung des Abbaus aller Substanzen, die von diesem Enzym metabolisiert werden, eintritt. Paroxetin ist dabei der stärkste Inhibitor von CYP2D6, gefolgt von Fluoxetin, Sertralin und Fluvoxamin [31, S. 263; 57, S. 783]. Die Wirkung von Paroxetin auf das hepatische Enzymsystem ist dabei voll reversibel und sistiert wenige Tage nach dem Absetzen von Paroxetin [23, S. 349]. Bei niedrigeren Dosierungen bzw. Plasmaspiegeln scheint die Zugabe eines SSRI eine stärkere Erhöhung zur Folge zu haben. Ursache dafür mag die Sättigung des Enzyms CYP2D6 bei wiederholter oder höheren Dosierungen sein. Bei Erreichen genügend hoher Serumspiegel scheint die Aktivierung anderer sog. *low-affinity*-Enzyme zu erfolgen, welche einen Abbau der akkumulierten Substanzen bewirken und somit einen weiteren Spiegelanstieg verhindern [23, S. 353].

Die Tatsache, dass in unserer Studie lediglich die Serumkonzentrationen/Dosis-Quotienten der Metabolite Nortriptylin/Desipramin wesentlich stärker anstiegen als die der Muttersubstanzen Amitriptylin und Imipramin, spiegelt die physiologischen Verhältnisse wieder. Imipramin und Amitriptylin werden zunächst mit Hilfe der Enzyme CYP1A2, CYP2C19, CYP3A3/4 zu den Metaboliten Desipramin bzw. Nortriptylin abgebaut [1, S. 190; 70, S. 44; 71, S. 827; 76, S. 433; 88, S. 312]. Die Metabolite werden in der Folge durch CYP2D6-vermittelte Hydroxylierung weiter verstoffwechselt [70, S. 44]. Die Inhibition vor allem des CYP2D6 durch Paroxetin [31, S. 190] erklärt, dass in der Hauptsache die Konzentrationen der Metabolite ansteigen [1, S. 192; 40, S. 20].

In unserer Untersuchung erhöhten sich nicht signifikant auch die Konzentrationen der Muttersubstanzen Imipramin und Amitriptylin. Nach Lane [70, S. 47] spricht die bisherige Datenlage gegen eine Hemmung des die Demethylierung zum Teil katalysierenden Enzyms CYP3A3/4 durch Paroxetin. Zwei in-vitro-Befunde zeigen eine

gewisse Inhibierung von CYP2C19 und CYP1A2 durch Paroxetin [70, S. 47]. Unsere in-vivo-Ergebnisse sprechen ebenfalls dafür, dass Paroxetin möglicherweise eines oder mehrere dieser dealkylierenden Enzyme inhibiert.

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit liegt darin, dass die Anhäufung der sekundären Metabolite Desipramin und Nortriptylin zu einer Hemmung des Abbaus der tertiären Amine führt oder Paroxetin die durch CYP2D6 katalysierte Hydroxylierung von Imipramin und Amitriptylin inhibiert [1, S. 193].

Die Berechnung des Serumlevel/Dosis-Quotienten lässt auf das Erreichen eines Konzentrations-gleichgewichts der Metabolite nach zwei Wochen Kombination schließen, ersichtlich in einem nur noch geringfügigem Anstieg von Desipramin mit zehn Prozent und Nortriptylin mit sieben Prozent nach vier Wochen Kombinationstherapie. Im Gegensatz dazu zeigen die Serumlevel/Dosis-Quotienten einen weiteren nicht signifikanten Anstieg der Muttersubstanzen Imipramin 25% und Amitriptylin 39% nach vier Wochen Kombinationstherapie mit Paroxetin. Dieses Ergebnis bekräftigt ebenfalls die Vermutung, dass Paroxetin in hohen Dosen einer gewissen Sättigung unterliegt, bzw. als Kompensationsmechanismus durch Aktivierung von *low-affinity*-Enzymen der Abbau der kumulierten Substanzen (in diesem Fall Desipramin und Nortriptylin) durch Nebenabbauwege verstärkt erfolgt und somit ein weiteres starkes Ansteigen der Metabolite verhindert wird [23, S. 353].

Der nach vier Wochen Kombinationstherapie stärkere Anstieg der Muttersubstanzen dagegen könnte seine Ursache in der Hemmung des Abbaus der tertiären Amine durch Anhäufung von sekundären Aminen bzw. in der direkten Hemmung von dealkylierenden Enzymen durch Paroxetin selbst haben.

Was methodische Mängel angeht unterliegt die vorliegende Studie vor allem der Schwäche jeweils nur einmaliger Serumspiegelbestimmungen an jedem Messzeitpunkt, da bekannt ist, dass Plasmaspiegel intraindividuell stark variieren [109, S. 35]. Mehrfache Blutentnahmen waren allerdings in unserem klinischen Setting nicht zu vertreten.

Wegen der TCA-Dosisreduktion am Ende der zweiwöchigen Kombinationsphase kann die weitere Plasmaspiegelentwicklung selbst bei Berechnung der Serumlevel/Dosis-Quotienten nicht mehr so aussagekräftig beurteilt werden wie unter *fixed-dose*-Bedingungen. Die Dosisreduktionen bei vier Patienten waren jedoch wegen TCA-Konzentrationen von > 500 ng/ml oder auftretenden Nebenwirkungen aus Sicherheitsgründen nötig.

4.2 Wirkeffekte

Unter der vierwöchigen Paroxetinaugmentation bildete sich die depressive Symptomatik der Patienten signifikant stärker zurück als unter der TCA-Monotherapie.

Zwar verringerte sich der Depressivitätsscore der HAMD-Skala unter der zweiwöchigen Kombinationstherapie (21 ± 4 auf 19 ± 6) genauso wie unter der dreiwöchigen Monotherapie (23 ± 6 auf 21 ± 4) nicht signifikant um nur zwei Punkte, die vierwöchige Kombination erbrachte jedoch einen signifikanten Abfall im HAMD von 21 ± 4 auf 13 ± 7 Punkte. Entsprechend konnte auch im BECK-Score eine stärkere Abnahme unter der vierwöchigen Kombination (23 ± 12 , $? 16 \pm 11$) als unter der Monotherapie (26 ± 11 $? 23 \pm 13$) beobachtet werden.

Ebenso zeigt sich in Literaturberichten eine Kombinationstherapie aus TCAs und SSRIs als erfolgversprechend bei der Behandlung von zumindest teilweise therapieresistenten Patienten. Weilburg, J.B. et al. 1989 [143, S. 448], Schraml, F. et al. 1989 [119, S. 1636] sowie Downs, J.M. et al 1989 [37, S.226-227] berichten, dass durch die Addition von Fluoxetin zu einem TCA Nonresponder in Responder umgewandelt werden konnten. Nelson, J.C. et al. 1991 [86, S. 304] fanden heraus, dass sich depressive Patienten unter einer Kombination aus Fluoxetin und Desipramin schneller besserten als unter einer Desipraminmonotherapie allein.

Diese Ergebnisse hinsichtlich der Wirkeffekte in unserer Studie können allerdings vor allem aufgrund des Fehlens einer randomisierten Kontrollgruppe nicht als wissenschaftlich valide bezeichnet werden. Der Studienaufbau lässt keine aussagekräftigen Schlussfolgerungen darüber zu, ob die Besserung der Depressivität durch eine kombinierte noradrenerge und serotonerge Wiederaufnahmehemmung, einfach durch die Erhöhung der TCA-Plasmaspiegel bewirkt wurde, nur die Eigendynamik depressiver Erkrankungen widerspiegelt oder lediglich einen Zeiteffekt darstellt.

Zusammenfassend kann jedoch gesagt werden, dass die Augmentation einer TCA-Monotherapie mit Paroxetin bei einigen therapieresistenten Patienten eine erfolgversprechende Behandlungsmöglichkeit darstellen kann, die jedoch weiterer wissenschaftlicher Untersuchungen bedarf.

4.3 Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen

In unserer Studie kam es unter der Kombinationstherapie zu einer Zunahme der typischen trizyklischen Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Miktionsstörungen, Obstipation, Akkomodationsstörungen, Tremor und Schweißausbrüchen. Während der Paroxetinaugmentation traten Schwindel, Juckreiz, innere Unruhe und Übelkeit neu hinzu. Auch das bei einer Patientin am Ende der Studientherapie neu aufgetretene prädelirante Syndrom mit optischen Halluzinationen und Unruhezuständen muss als unerwünschte Arzneimittelaktion angesehen werden.

Absolut gesehen nimmt die Anzahl der UA (unerwünschten Arzneimittelaktionen) von 29 Ereignissen unter der Monotherapie auf 46 durch die zweiwöchige Augmentationstherapie zu. Unter der vierwöchigen Kombinationstherapie ist ein Anstieg auf insgesamt 50 Ereignisse zu verzeichnen, wobei es nach zwei Wochen zunächst zum Auftreten von acht UA mittlerer Intensität kommt, die sich nach der vierwöchigen Behandlung jedoch wieder vollständig zurückbilden.

Diese Ergebnisse betätigten auch unseren klinischen Eindruck, dass die Kombinationsbehandlung von den Patienten trotz eines Anstiegs der Plasmaspiegel in zum Teil sehr hohe und potentiell toxische Bereiche im Allgemeinen sehr gut vertragen wurde, bzw. dass Nebenwirkungen durch eine entsprechenden Dosisanpassung rasch abgefangen werden konnten.

Auch die globale klinische Einschätzung *unerwünschter Begleitsymptome nach der DOTES-Skala* war unter der Kombinationsbehandlung im Mittel nicht signifikant höher als unter der Monotherapie, obwohl die Anzahl der Patienten mit TCA-Serumkonzentrationen im Bereich von 250-500 ng/ml von „Vier“ unter der Monotherapie auf „Sieben“ unter der Augmentationstherapie anstieg. Die Anzahl der Patienten mit TCA-Spiegeln über 500 ng/ml erhöhte sich sogar von „Null“ unter Monotherapie auf „Fünf“ unter Zugabe von Paroxetin.

In der Literatur wird einerseits über eine gute Verträglichkeit von TCA-SSRI-Kombinationen berichtet [86, S. 306; 120, S. 562], andererseits weisen vor allem viele Fallberichte aufgrund der beobachteten Spiegelerhöhungen auf die Gefahr eines steigenden Risikos von unerwünschten Arzneimittelwirkungen hin (vgl. Punkt 4.2.1).

Das Nebenwirkungsprofil der Kombinationstherapie in therapeutischen Bereichen entspricht dabei im wesentlichen dem der einzelnen Monotherapien. Bei SSRI-Addition zu einem TCA kann es zu einer Verstärkung der bisher unter der TCA-Monotherapie aufgetretenen Nebenwirkungen meist anticholinergischer Art kommen, verursacht durch das Ansteigen der TCA-Konzentration im Blut. So werden vor allem Mundtrockenheit [74, S. 1125], Obstipation [74, S. 1125], Akkomodationsstörungen [83, S. 466], Miktionsprobleme [34, S. 151], EKG-Veränderungen [83, S. 466], Tremor [54, S. 252] orthostatische Hypotension [83, S. 466], Müdigkeit

[10, S. 448] und leichte ZNS-Störungen [104, S. 532] als Nebenwirkungen angegeben.

Die Nebenwirkungen bei Erreichen von Konzentrationen in toxischen Bereichen während einer TCA-SSRI-Kombinationstherapie entsprechen ebenfalls denen von toxischen Bereichen bei TCA-Monotherapie. Schwere ZNS-Störungen mit deliranten Zuständen [104, S. 532], Bewusstlosigkeit [115, S. 807] und Epilepsien [104, S. 532] können Literaturangaben zufolge auftreten.

Im Vergleich zu Literaturangaben konnten wir weniger Nebenwirkungen beobachten als durch Fallberichte zu erwarten gewesen wäre. Der Grund hierfür, ebenso wie bei den sehr hohen TCA-Plasmaspiegel, dürfte darin liegen, dass nur das Auftreten schwerer Nebenwirkungen zu einer Veröffentlichung führen dürfte, während eine gute Verträglichkeit von Augmentationstherapien nicht zu einer Dokumentation führen. Des Weiteren mag die regelmäßige Plasmaspiegelkontrolle und Überwachung der Patienten mit der Möglichkeit einer raschen Intervention zu einer Reduktion der Nebenwirkungsraten geführt haben.

Hinsichtlich der validen Einschätzung des Auftretens von Nebenwirkungen wäre eine Kontrollgruppe erforderlich. Infolge des angewandten Studiendesigns kann nicht unterschieden werden, welche Nebenwirkungen wirklich Folge der Paroxetinaugmentation waren oder bereits unter einer Monotherapie bzw. auch unter einer Placebobehandlung aufgetreten wären.

Der klinische Eindruck sowie die Ergebnisse unserer Studie lassen trotz zum Teil hoher TCA-Serumkonzentrationen auf eine im Allgemeinen gute Verträglichkeit der Kombinationstherapie schließen. Die Ursache dafür mag darin liegen, dass für das Auftreten von Nebenwirkungen nicht die Konzentrationen der Muttersubstanzen Imipramin oder Amitriptylin oder der Metabolite Desipramin oder Nortriptylin, sondern eher das Verhältnis Muttersubstanz zu Metabolit verantwortlich ist. Ebenso könnten nachfolgende Abbauprodukte, deren Entstehung durch die Paroxetinaugmentation gehemmt wird, maßgebend an der Toxizität von TCAs beteiligt sein.

IV. Zusammenfassung

Unsere Untersuchung hatte zum Ziel, die Veränderungen der TCA-Plasmaspiegel, die Wirkeffekte und Verträglichkeit einer dreiwöchigen TCA-Monotherapie im Vergleich zu einer vier Wochen dauernden TCA-Paroxetin-Augmentation zu erfassen. Im Einzelnen wurde untersucht:

1. Welches Ausmaß und welchen zeitlichen Verlauf zeigen die TCA-Plasmaspiegelveränderungen unter TCA-Monotherapie bzw. Augmentation mit Paroxetin?
2. Gibt es einen Unterschied im Anstieg der sekundären Amine (Desipramin/Nortriptylin) im Vergleich zum Anstieg der tertiären Amine (Imipramin / Amitriptylin)?
3. Welche orientierenden Aussagen über Wirkeffekte einer Augmentationstherapie bei therapieresistenten Patienten können innerhalb eines eingeschränkten TCA-Plasmaspiegelbereichs getroffen werden?
4. Welche Nebenwirkungen treten innerhalb eines eingeschränkten TCA-Plasmaspiegelbereichs unter der Augmentationstherapie im Vergleich zur TCA-Monotherapie auf?
5. Gibt es eine Korrelation zwischen TCA-Plasmaspiegel, Wirkeffekten und Nebenwirkungen?

Methodik: 14 hospitalisierte Patienten beiderlei Geschlechts mit einer mindestens mäßiggradigen depressiven Episode, die sich unter einer dreiwöchigen TCA-Monotherapie mit entweder Amitriptylin (Saroten®, N = 9) oder Imipramin (Tofranil®, N = 5) in klinisch gebräuchlichen Dosierungen von 125-200 mg/Tag nicht genügend gebessert hatten, wurden zusätzlich mit Paroxetin 20 mg/Tag behandelt.

Die Dosierung von Amitriptylin (Saroten®) und Imipramin (Tofranil®) wurde bis zum Zeitpunkt zwei Wochen Kombinationstherapie konstant gehalten, danach konnte sie bei zu hohen Plasmaspiegeln (> 500 ng/ml) oder dem Auftreten von Nebenwirkungen reduziert werden.

Die TCA-Plasmaspiegel sowie auftretende Nebenwirkungen (DOTES-Skala) wurden am Ende der dreiwöchigen Monotherapiephase (Baseline) sowie nach zwei und vier Wochen Augmentation mit Paroxetin gemessen. Anschließend wurden die Serumkonzentrationen/Dosis-Quotienten und deren Anstiegsraten für die einzelnen Substanzen Imipramin, Desipramin, Amitriptylin und Nortriptylin berechnet. Der Grad der Depressivität wurde drei Tage nach Aufnahme, zum Baselinezeitpunkt bzw. zwei und vier Wochen nach Paroxetinaugmentation mit Hilfe der HAMD- und der BECK-Skala festgehalten.

Ergebnisse: Es zeigte sich nach einer zweiwöchigen Augmentation mit Paroxetin ein signifikantes Ansteigen der Metabolite Desipramin und Nortriptylin, bei einem tendenziellen Anstieg der Muttersubstanzen Imipramin und Amitriptylin in TCA-Spiegelbereiche von 250 bis 500 ng/ml.

Durch geringfügige Dosis-Anpassung konnten die TCA-Gesamtspiegel nach vier Wochen Paroxetinaugmentation innerhalb dieses Bereiches gehalten werden, bei nur weiterhin tendenzieller Erhöhung der Muttersubstanzen

Imipramin und Amitriptylin und fast gleichbleibenden Plasmakonzentrationen der Metabolite Desipramin und Nortriptylin. Im Mittel fand sich durch Zugabe von Paroxetin zum TCA Amitriptylin oder Imipramin eine Verdoppelung der TCA-Plasmaspiegel.

Im Vergleich zur dreiwöchigen TCA-Monotherapie fand sich erst unter der vierwöchigen Augmentationsbehandlung eine signifikante Besserung der Depressivität. Allerdings ergab sich keine Korrelation zwischen der Höhe der Plasmaspiegel und den Wirkeffekten. Randomisierte Studien sind nötig, um zu untersuchen, ob diese Effekte durch eine synergistisch serotonerg-adrenerge Wirkung der Kombination, durch die Erhöhung der TCA-Plasmaspiegel, durch die Eigendynamik der Depression bzw. nur durch einen Zeiteffekt bedingt ist.

In unserer Studie wurde die Kombinationsbehandlung im Allgemeinen sehr gut vertragen, obwohl zwölf Patienten potentiell toxische Serumlevel erreichten, und deswegen eine Dosisreduktion bei drei Patienten erfolgte. Insgesamt nahmen die TCA-typischen Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Miktionsstörungen, Obstipation, Tremor, sowie Schweißausbrüchen nicht signifikant zu.

Obwohl Nebenwirkungen und Höhe der Plasmaspiegel in keinem signifikanten Zusammenhang standen, zeigt sich die Tendenz zur Zunahme der Nebenwirkung bei einem Ansteigen der TCA-Spiegel. Dies unterstreicht die Notwendigkeit engmaschiger Plasmaspiegelbestimmung während einer solchen Augmentationstherapie.

Unsere Ergebnisse lassen hoffen, dass eine Kombinationsbehandlung aus einem TCA und Paroxetin innerhalb eines TCA-Plasmaspiegelbereichs bis zu 500 ng/ml eine gut verträgliche und wirksame Therapiestrategie zur Behandlung von therapieresistenten Depressionen nach Versagen einer TCA-Monotherapie sein kann.

Allerdings ist eine engmaschige Kontrolle der TCA-Plasmaspiegel unbedingt notwendig, um durch Dosisreduzierung extreme TCA-Spiegelerhöhungen zu vermeiden und damit rechtzeitig mögliche schwere Nebenwirkungen zu verhindern.

Eventuell sollte in Zukunft bei der Wahl des SSRI den neueren Substanzen Sertralin oder Citalopram der Vorzug gegeben werden, da diese im Vergleich zu Paroxetin oder Fluoxetin in wesentlich geringerem Ausmaß die an der Metabolisierung von TCAs beteiligten Enzyme hemmen und somit bei gleichzeitig vorhandenem synergistischem Wirkeffekt ein noch geringeres Risiko an Nebenwirkungen besitzen.

V. Anhang

1. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Molekularkinetik verschiedener TCAs	S.	12
Tabelle 2	Überblick gegenwärtiger therapeutischer Bereiche für TCAs	S.	17
Tabelle 3	Pharmakokinetische Charakteristika von SSRI	S.	25
Tabelle 4	Substanzen, die überwiegend über CYP2D6 metabolisiert werden	S.	28
Tabelle 5	Inhibitionskonstante K_i verschiedener Substanzen auf die Aktivität von CYP2D6 in menschlichen Lebermikrosomen	S.	29
Tabelle 6	Demographische Daten und Krankheitsmerkmale	S.	50
Tabelle 7	Veränderung der TCA-Dosierung nach zwei Wochen Kombinationstherapie	S.	52
Tabelle 8	Begleitmedikation	S.	53
Tabelle 9	Abfall der Plasmalevel zum Zeitpunkt vier Wochen Kombination durch TCA-Dosis-Reduktion nach zwei Wochen Kombination	S.	58
Tabelle 10	Abfall der Plasmalevel zum Zeitpunkt vier Wochen Kombination ohne TCA-Dosis-Reduktion nach zwei Wochen Kombination	S.	58
Tabelle 11	Extremwerte der TCA-Plasmaspiegel (ng/ml)	S.	58
Tabelle 12	Auftreten von UE (DOTES Intensität)	S.	61
Tabelle 13	Auftreten von UE (DOTES Kausalzusammenhang)	S.	64
Tabelle 14	MW \pm SD (Min-Max) in der Globalen Beurteilung unerwünschter Begleitsymptome laut DOTES	S.	65
Tabelle 15	Intensität der Beeinträchtigung durch UE (DOTES)	S.	65

2. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Chemische Struktur von Amitriptylin, Nortriptylin, Imipramin, Desipramin	S.	10
Abb. 2	Abbauwege von Amitriptylin	S.	14
Abb. 3	Abbauwege von Imipramin	S.	15
Abb. 4	Zusammenhang zwischen TCA-Plasmaspiegel und Nebenwirkungen	S.	20
Abb. 5	Chemische Struktur von SSRI	S.	21
Abb. 6	Abbauwege von Paroxetin	S.	23
Abb. 7	TCA-Serumkonzentrations/Dosis-Quotient	S.	53
Abb. 8	Vergleich des Plasmaspiegelanstiegs von Imipramin und Amitriptylin	S.	54
Abb. 9	TCA-Serumkonzentration/Dosis-Quotient	S.	55
Abb. 10	Verteilung der Serumkonzentration/Dosis-Quotienten	S.	56
Abb. 11	Rückgang der Stärke der Depression (HAMD, BECK)	S.	58
Abb. 12	Auftreten der Unerwünschten Ereignisse UE	S.	62
Abb. 13	Auftreten der Unerwünschten Arzneimittelaktionen UA	S.	64

3. HAMD

HAMD Hamilton Depression Scale

Name _____ Vorname _____ Datum _____

1	Depressive Stimmung (Gefühle der Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit, Hilflosigkeit)
0	Keine
1	Nur auf Befragen geäußert
2	Vom Patienten spontan geäußert
3	Aus dem Verhalten zu erkennen
4	Patient drückt ausschließlich diese Gefühlszustände in seiner verbalen und nonverbalen Kommunikation aus
2	Schuldgefühle
0	Keine
1	Selbstvorwürfe, glaubt Mitmenschen enttäuscht zu haben
2	Schuldgefühle oder Grübeln über frühere Fehler und Sünden
3	Jetzige Krankheit wird als Strafe gewertet, Versündigungswahn
4	Anklagende oder bedrohende akustische oder optische Halluzination
3	Suizid
0	Keiner
1	Lebensüberdruß
2	Todeswunsch – denkt an den eigenen Tod
3	Suizidgedanken oder entsprechendes Verhalten
4	Suizidversuche
4	Einschlafstörungen
0	Keine
1	Gelegentliche Einschlafstörungen (mehr als 172 Stunde)
2	Regelmäßige Einschlafstörungen
5	Durchschlafstörungen
0	Keine
1	Patient klagt über einen unruhigen oder gestörten Schlaf
2	Nächtliches Aufwachen bzw. Aufstehen
6	Schlafstörungen am Morgen
0	Keine
1	Vorzeitiges Erwachen, aber nochmaliges Einschlafen
2	Vorzeitiges Erwachen, ohne nochmaliges Einschlafen
7	Arbeit oder sonstige Tätigkeiten
0	Keine Beeinträchtigung
1	Hält sich für leistungsunfähig, erschöpft oder schlapp bei seinen Tätigkeiten
2	Verlust des Interesses an seinen Tätigkeiten, muss sich dazu zwingen
3	Wendet weniger als 3 Stunden für seine Tätigkeiten am Tag auf
4	Unternimmt keine Tätigkeiten
8	Depressive Hemmung
0	Sprache und Denken normal
1	Geringe Verlangsamung bei der Exploration
2	Deutliche Verlangsamung bei der Exploration
3	Exploration schwierig

9	Erregung		
	0	Keine	
	1	Zappeligkeit	
	2	Spielen mit den Fingern, Haaren usw.	
	3	Hin- und herlaufen, nicht still sitzen können	
	4	Händeringen, Nägelbeißen, Haarerufen, Lippenbeißen etc.	
10	Angst – psychisch		
	0	Keine Schwierigkeit	
	1	Subjektive Spannung und Reizbarkeit	
	2	Sorgt sich um Nichtigkeiten	
	3	Besorgte Grundhaltung, die sich im Gesichtsausdruck und in der Sprechweise äußert	
	4	Ängste werden spontan vorgebracht	
11	Angst – somatisch (körperliche Begleiterscheinung wie Verdauungsprobleme, Herzklopfen, Kopfschmerzen etc.)		
	0	Keine	
	1	Geringe	
	2	Mäßige	
	3	Starke	
	4	Extremen (Patient ist handlungsunfähig)	
12	Körperliche Symptome – Gastrointestinale		
	0	Keine	
	1	Appetitmangel – isst aber ohne Zuspruch .	
	2	Muss zum Essen angehalten werden. Verlangt oder benötigt Abführmittel oder andere Magendarmpräparate	
13	Körperliche Symptome - allgemein		
	0	Keine	
	1	Schweregefühl in den Gliedern, Rücken, Kopf. Rücken-, Kopf-, oder Gliederschmerzen	
	2	Bei jeder deutlichen Ausprägung eines Symptome 2 ankreuzen	
14	Genitalsymptome wie Libidoverlust, Menstruationsstörungen etc.		
	0	Keine	
	1	Geringe	
	2	Starke	
15	Hypochondrie		
	0	Keine	
	1	Verstärkte Selbstbeobachtung	
	2	Ganz in Anspruch genommen durch Sorgen um die eigene Gesundheit	
	3	Zahlreiche Klagen, verlangt Hilfe	
	4	Hypochondrische Wahnvorstellungen	
16	Gewichtsverlust		
	0	Keine Gewichtsverlust	
	1	Gewichtsverlust wahrscheinlich in Zusammenhang mit jetziger Krankheit	
	2	Sicherer Gewichtsverlust	
17	Krankheitseinsicht		
	0	Patient erkennt, dass er depressiv und krank ist	
	1	Räumt Krankheit ein, führt sie aber auf schlechte Ernährung, Klima etc. zurück	
	2	Leugnet Krankheit ab	
18	Tagesschwankungen, fälle Schwankungen vorhanden bitte Stärke angeben		
	0	Keine	
	1	Symptome schlimmer am Morgen	
	2	Symptome schlimmer am Abend	
			0
		1	Gering
		2	stark

19	Depersonalisation, Derealisation
0	Keine
1	Gering
2	Mäßig
3	Stark
4	Extrem

20	Paranoide Symptome
0	Keine
1	Misstrauisch
2	Beziehungsideen
3	Beziehungs- und Verfolgungswahn

21	Zwangssymptome
0	Keine
1	Gering
2	stark

4. BECK**BECK****Beck Depression Inventory**

Name _____ Vorname _____ Datum _____

In diesem Fragebogen gibt es Gruppen von Sätzen. Bitte lesen Sie jede Gruppe von Sätzen sorgfältig durch. Dann wählen Sie denjenigen Satz jeder Gruppe aus, der am besten beschreibt, wie Sie sich in der letzten Woche gefühlt haben – einschließlich heute!

Kreuzen Sie die Nummer vor dem ausgewählten Satz an. Wenn mehrere Sätze der Gruppe gleich gut passen, kreuzen Sie jeden davon an. Vergewissern Sie sich, dass Sie alle Sätze der jeweiligen Gruppe gelesen haben, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

1	0	Ich bin nicht traurig
	1	Ich bin traurig
	2	Ich bin dauernd traurig und kann aus dieser Stimmung nicht herauskommen
	3	Ich bin so traurig, dass ich es nicht mehr aushalten kann

2	0	Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft
	1	Ich sehe mutlos in die Zukunft
	2	Ich glaube, ich habe nichts mehr zu erwarten
	3	Ich glaube, dass meine Zukunft hoffnungslos ist und sich nichts mehr zum Besseren wendet

3	0	Ich fühle mich nicht als Versager
	1	Ich glaube, ich habe öfter versagt als die meisten Menschen
	2	Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich nur eine Menge Fehlschläge
	3	Ich glaube, ich bin als Mensch ein völliger Versager

4	0	Ich kann die Dinge genauso so genießen wie früher
	1	Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher
	2	Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen
	3	Ich bin mit allem unzufrieden und gelangweilt

5	0	Ich habe keine besonderen Schuldgefühle
	1	Ich habe häufig Schuldgefühle
	2	Ich habe fast immer Schuldgefühle
	3	Ich habe immer Schuldgefühle

6	0	Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu werden
	1	Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden
	2	Ich erwarte, bestraft zu werden
	3	Ich habe das Gefühl, vom Schicksal gestraft zu werden

7	0	Ich bin von mir nicht enttäuscht
	1	Ich bin von mir enttäuscht
	2	Ich ekele mich vor mir selbst
	3	Ich hasse mich

8	0	Ich meine nicht, dass ich schlechter bin als andere
	1	Ich bin sehr kritisch, was meine Fehler angeht
	2	Ich mache mir ständig Vorwürfe wegen meiner Fehler
	3	Ich mache mir Vorwürfe bei allem, was schief geht

9	0	Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun
	1	Ich denke manchmal daran, mir etwas anzutun
	2	Ich möchte mich am liebsten umbringen
	3	Ich würde mich umbringen, wenn ich es könnte

10	0	Ich weine nicht öfter als früher
	1	Ich weine häufiger als früher
	2	Ich weine jetzt dauernd
	3	Früher konnte ich weinen, jetzt habe ich keine Tränen mehr, selbst wenn ich weinen möchte

11	0	Ich bin reizbarer als sonst
	1	Ich bin jetzt leichter verärgert als sonst
	2	Ich fühle mich dauernd gereizt
	3	Dingen, die mich früher geärgert habe, berühren mich nicht mehr

12	0	Ich habe nicht das Interesse an anderen Menschen verloren
	1	Mich interessieren andere Leute weniger als früher
	2	Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren
	3	Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren

13	0	Ich kann Entscheidungen so gut treffen wie sonst
	1	Ich schiebe jetzt Entscheidungen öfter auf als früher
	2	Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen
	3	Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen

14	0	Ich finde nicht, dass ich schlechter aussehe als früher
	1	Ich mache mir Sorgen, dass ich alt und unattraktiv aussehe
	2	Ich spüre, dass in meinem Aussehen Veränderungen eingetreten sind
	3	Ich glaube, dass ich hässlich aussehe

15	0	Ich kann so gut arbeiten wie früher
	1	Ich muss mir eine Ruck geben, bevor ich etwas anfangen
	2	Ich muss mich gerade dazu zwingen, etwas zu tun
	3	Ich kann gar nichts mehr arbeiten

16	0	Ich schlafe so gut wie immer
	1	Ich schlafe nicht so gut wie immer
	2	Ich wache jetzt ein bis zwei Stunden früher auf und schlafe nur schlecht wieder ein
	3	Ich wache jetzt einige Stunden früher auf und kann gar nicht wieder einschlafen

17	0	Ich ermüde nicht mehr als früher
	1	Ich ermüde leichter als früher
	2	Schon die geringste Anstrengung ermüdet mich
	3	Ich bin zu müde, um irgendetwas zu tun

18	0	Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst
	1	Mein Appetit ist nicht mehr so wie früher
	2	Mein Appetit ist viel schlechter als sonst
	3	Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr

19	0	Ich habe in letzter Zeit nicht oder kaum abgenommen
	1	Ich habe mehr als 5 Pfund verloren
	2	Ich habe mehr als 10 Pfund verloren

20	0	Ich mache mir keine größeren sorgen um meine Gesundheit als sonst
	1	Ich mache mir Sorgen um körperliche Problem wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung
	2	Ich mache mir so große sorgen, dass es mir schwer fällt an etwas anderes zu denken
	3	Ich mache mir so große Sorgen, dass ich an gar nichts anderes mehr denken kann

21	0	Ich habe in letzter zeit keine Veränderungen in meinem sexuellen Interesse festgestellt
	1	Ich habe weniger sexuelles Interesse als früher
	2	Ich habe kaum noch sexuelles Interesse
	3	Ich habe gar kein Interesse mehr an sexueller Betätigung

5. DOTES

Protokoll 29060/086	Zentrum Nr. □□□	Patienten Nr. □□□	Pat. Initialen □□□	Unters.-datum □□□□□□	Untersuchungstag □□□
------------------------	--------------------	----------------------	-----------------------	-------------------------	-------------------------

DOTES

Dosage record and treatment emergent symptom scale

Begleitsymptomliste		Intensität			Zusammenhang					
Verhalten	Toxischer Verwirrheitszustand	1	2	3	1	2	3	4	5	
	Erregung/Agitation	1	2	3	1	2	3	4	5	
	Depressive Stimmung	1	2	3	1	2	3	4	5	
	Gesteigerte motorische Aktivität	1	2	3	1	2	3	4	5	
	Verminderte motorische Aktivität	1	2	3	1	2	3	4	5	
	Schlaflosigkeit	1	2	3	1	2	3	4	5	
	Schläfrigkeit, Somnolenz	1	2	3	1	2	3	4	5	
Neurologisch	Rigor	1	2	3	1	2	3	4	5	
	Tremor	1	2	3	1	2	3	4	5	
	Dystonische Symptome	1	2	3	1	2	3	4	5	
	Akathisie	1	2	3	1	2	3	4	5	
	Spätdyskinesien	1	2	3	1	2	3	4	5	
	Mundtrockenheit	1	2	3	1	2	3	4	5	
Vegetativ	Behinderte Nasenatmung	1	2	3	1	2	3	4	5	
	Verschwommenes Sehen	1	2	3	1	2	3	4	5	
	Obstipation	1	2	3	1	2	3	4	5	
	Vermehrter Speichelfluss	1	2	3	1	2	3	4	5	
	Schwitzen	1	2	3	1	2	3	4	5	
	Übelkeit/Erbrechen	1	2	3	1	2	3	4	5	
	Diarrhoe	1	2	3	1	2	3	4	5	
Kardiovaskulär	Hypotonie	1	2	3	1	2	3	4	5	
	Ohnmacht/Schwindelgefühl	1	2	3	1	2	3	4	5	
	Tachykardie	1	2	3	1	2	3	4	5	
Andere	Dermatologische Symptome	1	2	3	1	2	3	4	5	
	Gewichtszunahme	1	2	3	1	2	3	4	5	
	Gewichtsverlust	1	2	3	1	2	3	4	5	
	Anorexie	1	2	3	1	2	3	4	5	
	Kopfschmerzen	1	2	3	1	2	3	4	5	

Globale Beurteilung der Begleitsymptome

Wie beeinträchtigt sind die Begleit-Symptome nach Meinung des Arztes bei diesem Patienten verglichen mit denen von anderen Patienten ?	Gar nicht	1	Wie stark leidet dieser Patient unter seinen Begleitsymptomen verglichen mit denen von anderen Patienten dieser Studie?	Gar nicht	1
	Sehr wenig	2		Sehr wenig	2
	Mäßig	3		Mäßig	3
	Deutlich	4		Deutlich	4

SPEZIELLE INSTRUKTIONEN ZUM DOTES

Item: Begleitsymptome

Es sind nur Eintragungen bei aufgetretenen Begleitsymptomen erforderlich. Das Fehlen von Begleitsymptomen braucht nicht durch Strich, Null o.ä. bei den übrigen Begleitsymptomen vermerkt werden.

Bei der Feststellung der Ausprägungsgrade der Intensität des Symptoms, seines Zusammenhangs mit der Prüfmedikation und der getroffenen Maßnahme sind unbedingt folgende Definitionen zu beachten!

Intensität

Allgemein sind die Abstufungen der Intensität wie folgt:

- 1 = „gering“ das Symptom behindert das normale Funktionsniveau des Patienten nicht (gemeint ist das Funktionsniveau vor der Behandlung). Der Patient empfindet das Symptom als lästig.
- 2 = „mäßig“ das Symptom beeinträchtigt in gewissem Maße die Funktionen des Patienten, aber gefährdet seine Gesundheit nicht. Unangenehm oder peinlich für den Patienten.
- 3 = „stark“ das Symptom bedeutet eine eindeutige Gefährdung des Gesundheits. Eindeutige Schädigung von Funktionen oder Fähigkeiten des Patienten.

Zusammenhang

Beurteilung des Wahrscheinlichkeitsgrades mit dem ein Zusammenhang zwischen aufgetretenem Symptom und Prüfmedikament besteht: Beurteilung auf einer fünfstufigen Skala.

- 1 = „keine“ kein Zusammenhang zwischen Symptom und Prüfmedikation.
- 2 = „wenig wahrscheinlich“ weniger als 10% Wahrscheinlichkeit, dass das aufgetretene Symptom mit dem Prüfmedikament in Zusammenhang steht.
- 3 = „möglicherweise“ Wahrscheinlichkeit zwischen 10% und 50%
- 4 = „wahrscheinlich“ Wahrscheinlichkeit zwischen 50% und 90%
- 5 = „sicher“ mehr als 90% Wahrscheinlichkeit, dass das aufgetretene Symptom mit dem Prüfmedikament in Zusammenhang steht

Getroffenen Maßnahme

bezieht sich auf Maßnahmen, die aufgrund des aufgetretenen Begleitsymptoms eingeleitet wurden. Die Maßnahmen sind nach zunehmendem Ergreifen geordnet. Nur eine Maßnahme - die eingreifendste - soll angekreuzt werden, wobei möglicherweise noch weniger eingreifende Maßnahmen getroffen worden sein können.

- 1 = „keine“
- 2 = „intensivierte Überwachung des Patienten“
- 3 = „Gegenmedikation zum Prüfmedikament“
- 4 = „Dosisänderung des Prüfmedikaments“
- 5 = „Dosisänderung des Prüfmedikaments und Gegenmedikation“
- 6 = „vorübergehende Unterbrechung der Prüfmedikation“
- 7 = „Absetzen der Prüfmedikation“

Intensität-Beurteilungskategorien

Item a: Verhalten

Toxischer Verwirrheitszustand:

- „mäßig“ (2) = Vorübergehender toxischer Verwirrheitszustand während der Nacht

- „stark“ (3) = Toxischer Verirrtheits-Zustand auch am Tag

Erregung/Agitation

- „gering“ (1) = Erkennbare Furcht oder Angst
- „mäßig“ (2) = Erkennbare Furcht oder Angst bei häufiger nicht dauernder agitierter Motorik
- „stark“ (3) = Erkennbare Furcht und Angst mit dauernder agierter Motorik, z.B. Hin- und Hergehen, Händeringen usw.

Depressive Stimmung

- „gering“ (1) = klagt auf Nachfrage über depressive Stimmung
- „mäßig“ (2) = spricht von sich aus über seine depressive Stimmung. Weint leicht
- „stark“ (3) = Depressive Stimmung bereits aus der Mimik und Gestik erkennbar

Gesteigerte motorische Aktivität

- „gering“ (1) = Zeitweise selbst kontrollierbare, erhöhte motorische Unruhe
- „mäßig“ (2) = dauernd erhöhte motorische Unruhe, jedoch keine Gegen- Medikation erforderlich
- „stark“ (3) = Andauernde erhöhte motorische Unruhe, die Gegenmaßnahmen erfordern

Schlaflosigkeit

- „gering“ (1) = 2 Stunden weniger Schlaf als üblich
- „mäßig“ (2) = 3-6 Stunden weniger Schlaf als üblich
- „stark“ (3) = Mehr als 6 Stunden weniger Schlaf als üblich

Items b: Neurologisch

Rigor

- „gering“ (1) = Gerade erkennbarer Rigor an Hals und Schulter. Zahnradphänomen. Ein oder beide Arme weisen leichten persistierenden Rigor auf.
- „mäßig“ (2) = Mäßiger Rigor an Hals und Schultern. Rigor tritt auf, wenn Patient keine Medikamente erhält
- „stark“ (3) = Starker Rigor in Hals und Schulter. Rigor kann nicht durch Medikamente aufgehoben werden

Tremor

- „gering“ (1) = Tremor von Extremitäten oder Kopf weniger als 2-3 cm
- „mäßig“ (2) = Tremor beträgt 3-12 cm, aber tritt nicht dauernd auf und gestattet noch eine gewisse Bewegungskontrolle
- „stark“ (3) = Tremor größer als 12 cm. Tritt dauernd auf. Schreiben und Essen sind unmöglich

Dystonische Syndrome

- „gering“ (1) = Rigor ohne Bewegungseinschränkung
- „mäßig“ (2) = Rigor beeinträchtigt motorische Koordination, macht sie aber nicht unmöglich
- „stark“ (3) = Rigor verhindert motorische Koordination

Akathisie

- „gering“ (1) = Gefühl innerer Unruhe, das jedoch vom Patienten kontrolliert wird
- „mäßig“ (2) = innere Unruhe lässt den Patienten aufstehen und hin- und hergehen. Gespräche werden dadurch jedoch nicht abgebrochen, und die Arbeit kann zeitgerecht erledigt werden.
- „stark“ (3) = Unkontrollierte innere Unruhe führt zu motorischer Aktivierung, die Gespräche und zielgerechte Arbeit beeinträchtigt oder unmöglich macht.

Items c: Vegetativ**Mundtrockenheit**

- „gering“ (1) = Subjektiv empfundenen trockenen Schleimhäute.
- „mäßig“ (2) = Mäßig ausgetrocknete Schleimhäute sind bei der Untersuchung erkennbar
- „stark“ (3) = stark ausgetrocknete Schleimhäute sind bei der Untersuchung erkennbar.

Behinderte Nasenatmung

- „gering“ (1) = Gefühl verstopfter oder trockener Nase
- „mäßig“ (2) = Objektivierbare (Beobachtung, Sprache, Atmung) mäßig behinderte Nasenatmung
- „stark“ (3) = Objektivierbare (Beobachtung, Sprache, Atmung) stark behinderte Nasenatmung

Verschwommenes Sehen

- „gering“ (1) = Klagen über verschwommenes Sehen ohne Sehschärfebeeinträchtigung
- „mäßig“ (2) = Sehschärfebeeinträchtigung
- „stark“ (3) = Beeinträchtigung von Sehschärfe und Motorik

Obstipation

- „gering“ (1) = 1,5-4 Tage
- „mäßig“ (2) = Länger als 4 Tage
- „stark“ (3) = Einlauf erforderlich

Vermehrter Speichelfluss

- „gering“ (1) = leichter vermehrter Speichelfluss
- „mäßig“ (2) = erhöhter Speichelfluss, den der Patient noch schlucken kann
- „stark“ (3) = Speichelfluss aus dem Mund

Schwitzen

- „gering“ (1) = häufigeres Schwitzen
- „mäßig“ (2) = häufigeres Schwitzen
- „stark“ (3) = Facies oleosa

Übelkeit/Erbrechen

- „mäßig“ (2) = Nausea
- „stark“ (3) = Erbrechen

Diarrhoe

- „gering“ (1) = 2x täglich Stuhlgang
- „mäßig“ (2) = 3-5x täglich Stuhlgang
- „stark“ (3) = Mehr als 5x täglich Stuhlgang

Items d: Kardiovaskulär**Hypotonie**

- „gering“ (1) = Um 1/10 erniedrigter Blutdruck im Vergleich zum Behandlungsbeginn
- „mäßig“ (2) = Um 2/10 erniedrigter Blutdruck im Vergleich zum Behandlungsbeginn
- „stark“ (3) = Kaum messbarer Blutdruck

Ohnmacht/Schwindelgefühl

- „gering“ (1) = vorübergehender Schwindel ohne Gleichgewichtsbeeinträchtigung
- „mäßig“ (2) = Gleichgewichtsbeeinträchtigung keine Bewusstlosigkeit
- „stark“ (3) = Bewusstlosigkeit

Tachykardie

- „gering“ (1) = Erhöhung von 80/min auf 90-100/min
- „mäßig“ (2) = Erhöhung von 80/min auf 100-120/min
- „stark“ (3) = Erhöhung von 80/min auf über 120/min

Hypertonie

- „gering“ (1) = Blutdruck 140/90
- „mäßig“ (2) = Blutdruck 160/100
- „stark“ (3) = Blutdruck 200/120

Items e: Andere Symptome**Dermatologische Symptome**

- „gering“ (1) = Photosensibilität der Hand
- „mäßig“ (2) = Vorübergehendes Jucken, Hautausschlag
- „stark“ (3) = Dermatitis

Gewichtszunahme

- „gering“ (1) = Gewichtszunahme 5 Pfund/Monat
- „mäßig“ (2) = Gewichtszunahme 6-10 Pfund/Monat
- „stark“ (3) = Gewichtszunahme mehr als 10 Pfund/Monat

Gewichtsverlust

- „gering“ (1) = Gewichtsverlust von 5 Pfund/Monat
- „mäßig“ (2) = Gewichtsverlust von 6-10 Pfund/Monat
- „stark“ (3) = Gewichtsverlust von mehr als 10 Pfund/Monat

Anorexie/Appetitverlust

- „gering“ (1) = Patient isst insgesamt Äquivalent von 2 Mahlzeiten pro Tag
- „mäßig“ (2) = Patient isst insgesamt das Äquivalent von 1 Mahlzeit pro Tag
- „stark“ (3) = Patient isst nichts

Kopfschmerzen

- „gering“ (1) = Subjektive Beschwerden, ohne Leistungsbeeinträchtigung
- „mäßig“ (2) = Sensorische Wahrnehmung unangenehm und Motorische Leistung beeinträchtigt
- „stark“ (3) = Handlungsunfähigkeit

6. Begleitmedikationsbogen

Protokoll 29060/086	Zentrum Nr. □□□	Patienten Nr. □□□	Pat. Initialen □□□	Unters.-datum □□□□□□	Untersuchungstag □□□
------------------------	--------------------	----------------------	-----------------------	-------------------------	-------------------------

Begleitmedikation

Bitte dokumentieren Sie jegliche Begleitmedikation.

Bitte entsprechendes Kästchen ankreuzen (Fortsetzung), wenn die Medikation während der Studie weiterhin genommen werden soll.

DRUG CODE	Generische Bezeichnung	Dosis und Häufigkeit	Route	Indikation	BEGINN Tag Monat Jahr	ENDE Tag Monat Jahr oder FORTSETZUNG
					□□□□□□	□□□□□ □
					□□□□□□	□□□□□ □
					□□□□□□	□□□□□ □
					□□□□□□	□□□□□ □
					□□□□□□	□□□□□ □
					□□□□□□	□□□□□ □
					□□□□□□	□□□□□ □
					□□□□□□	□□□□□ □
					□□□□□□	□□□□□ □
					□□□□□□	□□□□□ □

Wenn keine Begleitmedikation eingenommen wird, bitte ankreuzen.

Unterschrift des Prüfers _____

VI. Literaturverzeichnis

<p>1. Albers, L.J., Reist, C., Helmeste, D., Vu, R., Tang, S.W. Paroxetine shifts imipramine metabolism. Psychiatry Res. 59 (1996) 189-196</p>
<p>2. Alderman, J., Preskorn, S.H., Greenblatt, D., Harrsion, W., Penenberg, D., Allison, J., Chung, M. Desipramine pharmacokinetics when coadministered with paroxetine or sertraline in extensive metabolizers. J. Clin. Psychopharmacol. 17 (1997) 284-291</p>
<p>3. Ammon, S. Amitriptylin. Dtsch. Apotheker Zeitung 42 (1989) 2269-2271</p>
<p>4. Aranow, R.B. Elevated antidepressant plasma levels after addition of Fluoxetine. Am. J. Psychiatry 146 (1989) 911-913</p>
<p>5. Baker, G.B., Fang, J., Sinha, S., Coutts, R.T. Metabolic drug interaction with selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants. Neurosci. Biobehav. Rev. 22 (1998) 325-333</p>
<p>6. Ball, S.E., Ahern, D., Scatina, J., Kao, J. Venlafaxine: in vitro inhibition of CYP2D6 dependant imipramine and desipramine metabolism comparative studies with selected SSRIs and effects on human CYP3A4; CYP2C9 and CYP1A2. Br. J. Clin. Pharmacol. 43 (1997) 619-626</p>
<p>7. Baron, B.M., Ogden, A.M., Siegel, B.W., Stegeman, J., Ursillo, R.C., Dudley, M.W. Rapid down regulation of α-adrenoreceptors by co-administration of desipramine and fluoxetine. Eur. J. Pharmacol. 154 (1988) 125-134</p>
<p>8. Barros, J., Asnis, G. An interaction of sertraline and desipramine. Am. J. Psychiatry 150 (1993) 1751</p>
<p>9. Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, J. An inventory for measuring depression. Arch. Gen. Psychiatry 4 (1961) 561-571</p>
<p>10. Bell, I.R., Cole, J.O. Fluoxetine induces elevation of desipramine level and exacerbation of geriatric nonpsychotic depression. J. Clin. Psychopharmacol. 8 (1988) 447-448</p>
<p>11. Bergstrom, R., Peyton, A.L., Lemberger, L. Quantification and mechanism of fluoxetine and tricyclic antidepressant interaction. Clin. Pharmacol. Ther. 51 (1992) 239-248</p>
<p>12. Biggs, J.T., Spiker D.G., Petit, J.M., Ziegler, V.E. Tricyclic antidepressant overdose. JAMA; 238 (1977): 135-138</p>
<p>13. Bloomer, J.C., Woods, F.R., Haddock, R.E., Lennard, M.S., Tucker, G.T. The role of cytochrome P4502D6 in the metabolism of paroxetine by human liver microsomes. Br. J. Clin. Pharmacol. 33 (1992) 521-523</p>
<p>14. Boyer, W.F., Blumhardt, C.L., The safety profile of paroxetine. J. Clin. Psychiatry 53 (1992) 61-6</p>

<p>15.Boyer, W.F., Feighner, J.P. An overview of paroxetine. J. Clin. Psychiatry 52 (1992) 3-6</p>
<p>16.Boyer, W.F., Feighner, J.P. Pharmacokinetics and drug interactions. In: „Selective serotonin reuptake inhibitors.“ Boyer, W.F., Feighner, J.S. (Hrsg.) John Wiley & Sons Chisester 1991, 81-8</p>
<p>17.Breyer-Pfaff, U., Gaertner, H.J. „Antidepressiva. Pharmakologie, therapeutischer Einsatz und Klinik der Depression.“ Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1987</p>
<p>18.Breyer-Pfaff, U., Pfandl, B., Nill, K., Nusser, E., Monney, C., Jonzier-Perey, M., Baettig, D. Enantioselective amitriptyline metabolism in patients phenotyped for two cytochrome P450 isoenzymes. Clin. Pharmacol. Ther. 52 (1992) 350-358</p>
<p>19.Brosen, K, Gram, L.F., Kragh-S? rensen, P. Extremely slow metabolism of amitriptyline but normal metabolism of imipramine and desipramine in an extensive metabolizer of sparteine, debrisoquine and mephenytoin. Ther. Drug. Monit. 13 (1991) 177-182</p>
<p>20.Brosen, K. Recent developments in hepatic drug oxidation. Clin. Pharmacokinet. 18 (1990) 220-239</p>
<p>21.Brosen, K., Gram, L.F. First-Pass metabolism of imipramine and desipramine: impact of the sparteine oxidation phenotype. Clin. Pharmacol. Ther.43 (1988) 400-406</p>
<p>22.Brosen, K., Hansen, J.G., Nielsen, K.K., Sindrup, S.H., Gram, L.F. Inhibition by paroxetine of desipramine metabolism in extensive but not in poor metabolizers of sparteine. Eur. J. Clin. Pharmacol. 44 (1993) 349-355</p>
<p>23.Brosen, K., Otton, S.V., Gram, L.F. Imipramine demethylation and hydroxylation: impact of the sparteine oxidation phenotype. Clin. Pharmacol. Ther.40 (1986) 543-549</p>
<p>24.Brosen, K., Zeugin, T., Meyer, U.A. Role of P4502D6 the target of the sparteine-debrisoquine oxidation polymorphism in the metabolism of imipramine. Clin. Pharmacol. Ther. 49 (1991) 609-617</p>
<p>25.Cain, C.R., Hamilton, T.C., Norton, J., Petersen, E.N., Poyser, R.H., Thormählen, D. Relative lack of cardiotoxicity of paroxetine in animal models. Acta Psychiatr. Scand. 80 (1989) 27-30</p>
<p>26.Caley, C.F., Weber, S.S. Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibiting antidepressant. Ann. Pharmacother. 27, (1993) 1212-1222</p>
<p>27.Chiba, K., Saitoh, A., Koyama, E., Tani, M., Hayashi, M., Ishizaki, T. The role of 4'-hydroxylase in imipramine metabolism by human liver microsomes: a two-enzyme kinetic analysis of N-demethylation and 2-hydroxylation. Br. J. Clin. Pharmacol. 37 (1994) 237-242</p>
<p>28.Ciraulo, D.A., Shader, R.I., Fluoxetine drug-drug interactions: I. Antidepressants and antipsychotics. J. Clin. Psychopharmacol. 10 (1990) 48-50</p>

<p>29.Coutts, R.T., Bach, M.V., Baker, G.B. Metabolism of amitriptyline with CYP2D6 expressed in a human cell line. <i>Xenobiotica</i> 27 (1997) 33-47</p>
<p>30.Coutts, R.T., Su, P. Metabolism of imipramine in vitro by isoenzyme CYP2D6 expressed in a human cell line and observations on metabolite stability. <i>J. Clin. Chromatogr.</i> 615 (1993) 265-272</p>
<p>31.Crewe, H.K., Lennard, M.S., Tucker, G. T., Woods, F.R., Haddock, R.E. The effect of selective serotonin re-uptake inhibitors on cytochrome P4502D6 (Cyp2D6) activity in human liver microsomes. <i>Br. J. Clin. Pharmacol.</i> 34 (1992) 262-265</p>
<p>32.Dalack, G.W., Roose, S.P., Glassman, A.H. Tricyclics and heart failure. <i>Am. J. Psychiatry</i> 148 (1991) 1601-1602</p>
<p>33.Dechant, K.L., Clissold, S.P. Paroxetine. A review of its pharmacodynamic and pharamcokinetic properties, and therapeutic potential in depressive illness. <i>Drugs</i> 41 (1991) 225-253</p>
<p>34.DeMaso, D.R., Hunter, T.A. Combining Fluoxetine with Desipramine. <i>J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry</i> 29 (1990) 151</p>
<p>35.Diling, H., Mombour, W., Schmidt, M.H. „Weltgesundheitsorganisation. Internationale Klassifikation psychiatrischer Störungen.“ „ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien“ Hans Huber Verlag, Bern-Göttingen-Toronto-Seattle, 1994</p>
<p>36.Downs, J.M., Dahmer, S.K. Fluoxetine and elevated plasma levels of tricyclic antidepressants. <i>Am. J. Psychiatry</i> 147 (1990) 1251</p>
<p>37.Downs, J.M., Downs, A.D., Rosenthal, T.L., Deal, N., Askiskal, H.S. Increased plasma tricyclic antidepressant concentrations in two patients concurrently treated with fluoxetine. <i>J. Clin. Psychiatry</i> 50 (1989) 226-227</p>
<p>38.Edwards, J.G., Goldie, A., Papayanni-Papasthesis, S. Effect of paroxetine on the electrocardiogram. <i>Psychopharmacology</i> 97 (1989) 96-98</p>
<p>39.Eisen, A. Fluoxetine and desipramine. A strategy for augmenting antidepressant response. <i>Pharmacopsychiatry</i> 22 (1989) 272-273</p>
<p>40.El-Yagazi, A., Chaleby, K., Gad, A., Raines, D.A. A steady-state kinetics of fluoxetine and amitriptyline in patients treated with a combination of these drugs as compared with those treated with amitriptyline alone. <i>J. Clin. Pharmacol.</i> 35 (1995) 17-21</p>
<p>41.Faust, V., Baumhauser, H., Dietmaier, O., König, W. Repetitorium psychopharmacologicum: Antidepressiva. <i>Krankenhauspsychiatrie</i> 1 (1990) 40-42</p>
<p>42.Feighner, J.P. Klinische Wirksamkeit von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern - eine Übersicht. <i>Fortschr. Neurol. Psychiatr.</i> 62 (1994) 9-15</p>

43.Frommer, D.A., Kulig, W.K., Marx, J.A., Rumack, B. Tricyclic antidepressant overdose. JAMA 257 (1987) 521-526
44.Fuller, R.W., Perry, K.W. Effect of fluoxetine on plasma and tissue concentrations of desipramine in rats. Res. Commun. Chem. Path. Pharmacol. 66 (1989) 375-384
45.Furlanut, M., Benetello, P., Spina, E. Pharmacokinetic optimisation of tricyclic antidepressant therapy. Clin. Pharmacokinet. 24 (1993) 301-318
46.Glassman, A.H. Antidepressant plasma levels revisited. Int. Clin. Psychopharmacol. 9 (1994) 25-30
47.Glassman, A.H., Pardell, R., Woodring, S. Cardiovascular effects of the standard tricyclic antidepressants. Clin. Chem. 34 (1988) 856-858
48.Glassman, A.H., Perel, J.M. The clinical pharmacology of imipramine. Arch. Gen. Psychiatry 28 (1973) 649-653
49.Glassman, A.H., Perel, J.M., Shostak, M., Kantor, S.J., Fleiss, J.L. Clinical implications of imipramine plasma levels for depressive illness. Arch. Gen. Psychiatry 34 (1977) 197-204
50.Goodnick, P. Influence of fluoxetine on plasma levels of desipramine. Am. J. Psychiatry 146 (1989) 552
51.Gunasekara, N.S., Noble, S., Benfield, P. Paroxetine. An update of its pharmacology and therapeutic use in depression and a review of its use in other disorders. Drugs 55 (1998): 85-120
52.Haddock, R.E., Johnson, A.M., Langley, P.F., Nelson, D.R., Pope, J.A., Thomas, D.R., Woods, F.R. Metabolic pathway of paroxetine in animals and man and the comparative pharmacological properties of its metabolites. Acta Psychiatr. Scand. 80 (1989) 24-26
53.Hahn, S.M., Griffin, J.H. Comment: Fluoxetine adverse effects and drug interactions. DICP 25 (1991) 1273-1274
54.Hambrecht, M. Toxische Trizyklika-Plasmaspiegel durch Fluoxetine. Psychiatr. Prax. 22 (1995) 252-253
55.Hamilton, M. A rating scale for depression. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 23 (1960) 56-62
56.Härter, S., Wetzel, W., Hammes, E., Hiemke, C. Inhibition of antidepressant demethylation and hydroxylation by fluoxetine in depressed patients. Psychopharmacology 110 (1993) 302-308
57.Harvey, A.T., Preskorn, S.H. Interactions of serotonin reuptake inhibitors with tricyclic antidepressants. Arch. Gen. Psychiatry 52 (1995) 783-785

58.Hebenstreit, G.F., Fellerer, K., Zöchling, R., Zentz, A. A pharmacokinetic dose titration study in adult and elderly depressed patients. Acta Psychiatr. Scand. 80 (1989) 81-84
59.Helmchen, C., Boerner, R.J., Meyendorf, R., Hegerl, U. Reversible hepatotoxicity of paroxetine in a patient with major depression. Pharmacopsychiatry 29 (1996) 223-226
60.Hornig-Rohan, M., Wolkowitz, O., Amsterdam, J.D. Novel strategies for treatment-resistant depression. Psychiatr. Clin. North Am. 19 (1996) 387-405
61.Jefferson, J.W. A review of the cardiovascular effects and toxicity of tricyclic antidepressants. Psychosom. Med. 37 (1975) 160-179
62.Johnson, A.M. Paroxetine: A pharmacological review. Int. Clin. Psychopharmacol. 6 (1992) 15-24
63.Kahn, D.G. Increased plasma nortriptyline concentration in a patient cotreated with fluoxetine. J. Clin. Psychiatry 51 (1990) 36
64.Kantor, S.J., Glassman, A.H., Bigger, J.T., Perel, J.M., Giardina E.V. The cardiac effects of therapeutic plasma concentrations of imipramine. Am. J. Psychiatry 135 (1978) 534-538
65.Kaye, C.M., Haddock, R.E., Langley, P.F., Mellows, G., Tasker, T.C.G., Zussman, B.D., Greb, W.H. A review of the metabolism and pharmacokinetics of paroxetine in man. Acta Psychiatr. Scand. 80 (1989) 60-75
66.Kielholz, P. Treatment for therapy-resistant depression. Psychopathology 19 (1986) 194-200
67.Kretzschmar, R., Stille, G. Psychopharmaka. In: „Pharmakologie und Toxikologie.“ Estler, C.J. Hrsg, Schattauer Stuttgart-New York, 1994, 4. Auflage, 185-237
68.Krishel, S., Jackimczyk, K. Cyclic antidepressants, lithium and neuroleptic agents. Emerg. Med. Clin. North. Am. 9 (1991) 53-86
69.Kuhs, H., Rudolf, G.A.E. Cardiovascular effects of paroxetine. Psychopharmacology 102 (1990) 379-382
70.Lane, R.M. Pharmacokinetic drug interaction potential of selective serotonin reuptake inhibitors. Int. Clin. Psychopharmacol. 11 (1996) 31-61
71.Lemoine, A., Gautier, J.C., Azoulay, D., Kiffel, L., Belloc, C., Guengerich, F.P., Maurel, P., Beaune, P., Leroux, J.P. Major pathway of imipramine metabolism is catalysed by cytochromes P-450 1A2 and P-450 3A4 in human liver. Mol. Pharmacol.. 43 (1993) 827-832
72.Livingstone, R.L., Zucker, D.K., Isenberg, K., Wetzel, R.D.

Tricyclic antidepressants and delirium.
J. Clin. Psychiatry 44 (1983) 173-176

73.Lowry, M.R., Dunner, F.J. Seizures during tricyclic therapy. Am. J. Psychiatry 137 (1980) 1461-1462
74.Lydiard, R.B., Anton, R.F., Cunningham, T. Interaction between sertraline and tricyclic antidepressants. Am. J. Psychiatry 150 (1993) 76-80
75.Madsen, H., Hansen, T.S., Brosen, K. Imipramine metabolism in relation to spart1 oxidation polymorphism - a family study. Pharmacogenetics. 6 (1996) 513-519
76.Madsen, H., Kramer Nielson, K., Brosen, K. Imipramine metabolism in relation to the spart1 and mephenytoin oxidation polymorphism - a population study. Br. J. Clin. Psychopharmacol. 39 (1995) 433-439
77.Marshall, J.B., Forker, A.D. Cardiovascular effects of tricyclic antidepressant drugs: therapeutic usage overdose and drug management of complications. Am. Heart J. 103 (1982) 401-14
78.Maskall, D.D, Lam, R.W. Increased plasma concentrations of imipramine following augmentation with fluvoxamine. Am. J. Psychiatry 150 (1993) 1566
79.Meador- Woodruff, J.H. Psychiatric side effects of tricyclic antidepressants. HosS. Community Psychiatry. 41 (1990) 84-86
80.Meador- Woodruff, J.H., Akil, M., Wisner-Carlson, R., Grunhaus, L. Behavioral and cognitive toxicity related to elevated plasma tricyclic antidepressant levels. J. Clin. Psychopharmacol. 8 (1988) 28-32
81.Mellström, B., Bertilsson, L., Lou, Y.-C., Säwe, J., Sjöqvist, F. Amitriptyline metabolism: Relationship to polymorphic debrisoquine hydroxylation. Clin. Pharmacol. Ther.34 (1983) 516-520
82.Menting, J.E.A., Honig, A., Verhey, F.R.J., Hartmans, M., Rozendaal, N., de Vet, H.C.W. van Praag, H.M. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) in the treatment of elderly depressed patients: a qualitative analysis of the literature on their efficacy and side-effects. Int. Clin. Psychopharmacol. 11 (1996) 165-175
83.Michals, M., Stanley, D.A., Crimson, M.L., Barrow, N. Elevated tricyclic antidepressant plasma concentrations associated with fluoxetine: two case reports. J. Neuropsychiatry 2 (1990) 466-467
84.Möller, H.-J. Non-response to antidepressants: risk factors and therapeutic possibilities. Int. J. Clin. Psychopharmacol. 9 (1994) 17-23
85.Nebert, D.W., Adesnick, M. The P450 superfamily: recommended nomenclature. DNA 1987; 6: 1-11
86.Nelson, J.C. Use of desipramine in depressed inpatients. J. Clin. Psychiatry 45 (1984) 10-15
87.Nelson, J.C., Mazure, C.M., Bowers, M.B., Jatlow, P.I. A preliminary open study of the combination of fluoxetine and desipramine for rapid treatment of major

depression.

Arch. Gen. Psychiatry 48 (1991) 303-307

88.Nemeroff, C.B. The clinical pharmacology and use of paroxetine, a new selective serotonin reuptake inhibitor. Pharmacother. 14 (1994) 127-138
89.Normann, C., Hesslinger, B., Bauer, J., Berger, M., Walden, J. Die Bedeutung des hepatischen Cytochrom-P450-Systems für die Psychopharmakologie. Nervenarzt 69 (1998) 944-955
90.Orsulak, P.J. Therapeutic drug monitoring of antidepressant drugs: guidelines updated. Ther. Drug Monit. 11 (1989) 497-507
91.Otton, S.V., Wu, D. Joffe, R.T., Cheung, S.W., Sellers, E.M. Inhibition by fluoxetine of cytochrome P4502D6 activity. Clin. Pharmacol. Ther. 53 (1993) 401-409
92.Perry, P.J., Pfohl, B.M., Holstad, S.G: The relationship between antidepressant response and tricyclic antidepressant plasma concentrations. Clin.Pharmacokin 13 (1987) 381-392
93.Perry, P.J., Zeilmann, C., Arndt, S. Tricyclic antidepressant concentrations in plasma: an estimate of their sensitivity and specificity as a predictor of response. J. Clin. Psychopharmacol. 14 (1994) 230-234
94.Petit, J.M., Spiker, D.G., Ruwitch, J.F., Ziegler, V.E., Weiss, A.N., Biggs, J.T. Tricyclic antidepressant plasma levels and adverse effects after overdose. Clin. Pharmacol. Ther. 21 (1977) 47-51
95.Pollock, B.G., Perel, J.M. Hydroxy metabolites of tricyclic antidepressants: evaluation of relative cardiotoxicity. Pharmacol. Bull. 7 (1989) 232-236
96.Popli, A.P., Baldessarini, R.J., Cole, J.O. Interactions of serotonin reuptake inhibitors with tricyclic antidepressants. Arch. Gen. Psychiatry 51 (1994) 666-667
97.Preskorn, S.H. Debate resolved: there are differential effects of serotonin selective reuptake inhibitors on cytochrome P450 enzymes. J. Psychopharmacol. 12 (1998) 89-97
98.Preskorn, S.H. Therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants: a means of avoiding toxicity. Psychopharmacol. Bull. 7 (1989) 237-243
99.Preskorn, S.H., Alderman, J., Chung, M., Harrison, W., Messig, P., Harris, S. Pharmacokinetics of desipramine coadministered with sertraline or fluoxetine. J. Clin. Psychopharmacol. 14 (1994) 90-98
100.Preskorn, S.H., Beber, J.H., Faul, J.C., Hirschfeld, R.M.A. Serious adverse effects of combining fluoxetine and tricyclic antidepressants. Am. J. Psychiatry 147 (1990) 532
101.Preskorn, S.H., Burke, M.J. Therapeutic drug monitoring. Psychiatr. Clin. North Am. 16 (1993) 611-644
102.Preskorn, S.H., Dorey, R.C., Jerkovich, G.S. Therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants. Clin. Chem. 34 (1988) 822-8

<p>103.Preskorn, S.H., Fast, G.A. Therapeutic drug monitoring for antidepressants: efficacy safety and cost effectiveness. J. Clin. Psychiatry 52 (1991) 23-33</p>
<p>104.Preskorn, S.H., Fast, G.A. Tricyclic antidepressant-induced seizures and plasma drug concentration. J. Clin. Psychiatry 53 (1992) 160-162</p>
<p>105.Preskorn, S.H., Irvin, H.A. Toxicity of tricyclic antidepressants - kinetics, mechanism, intervention: a review. J. Clin. Psychiatry 43 (1982) 151-156</p>
<p>106.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</p>
<p>107.Preskorn, S.H.. Therapeutic drug monitoring with tricyclic antidepressants: a response. J. Clin. Psychopharmacol. 14 (1994) 277-278</p>
<p>108.Preskorn, S.H.. Tricyclic antidepressant plasma level monitoring: an improvement over the dose-response approach. J. Clin. Psychiatry 47 (1986) 24-30</p>
<p>109.Preskorn, S.H.. Tricyclic antidepressants: the whys and hows of therapeutic drug monitoring. J. Clin. Psychiatry 50 (1989) 34-42</p>
<p>110.Preskorn, S.H., Simpron, S. Tricyclic-antidepressant-induced delirium and plasma drug concentration. Am. J. Psychiatry 139 (1982) 822-823</p>
<p>111.Preskorn, S.H., Othmer, S.C., Lai, C.-W., Othmer, E. Tricyclic-induced electroencephalogram abnormalities and plasma drug concentrations. J. Clin. Psychopharmacol. 4 (1984) 262-264</p>
<p>112.Rasmussen, J., Dunbar, G.C. Overview of efficacy and safety of paroxetine: a potent selective 5-HT uptake inhibitor. Biological Markers of Depression: State of the Art. 1991; S. 187-96</p>
<p>113.Reisby, N., Gram, L.F., Bech, P., Nagy, A., Petersen, G.O., Ortmann, J., Isben, I., Dencker, S.J., Jacobsen, O., Krautwald, O., Sondergaard, O., Christiansen, J. Imipramine: clinical effects and pharmacokinetic variability. Psychopharmacology 54 (1977) 263-272</p>
<p>114.Rollins, D.E., Alvan, G., Bertilsson, L. Gillette, J.R., Mellström, B., Sjöqvist, F. Interindividual differences in amitriptyline demethylation. Clin. Pharmacol. Ther.28 (1980) 121-129</p>
<p>115.Rosenstein, D.L., Takeshita, J., Nelson, J.C. Fluoxetine-induced elevation and prolongation of tricyclic levels in overdose. Am. J. Psychiatry 148 (1991) 807</p>
<p>116.Schmauss, M., Erfurth, A. Kombinationstherapien bei Therapieresistenz auf Antidepressiva. Eine Übersicht. Fortschr. Neurol. Psychiatr. 64 (1996) 390-402</p>
<p>117.Schmauss, M., Meller, I. Die „therapieresistente“ Depression - Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten. Psychiatr. Prax. 16 (1989) 101-108</p>

<p>118.Schneider, L.S., Cooper, T.B., Severson, J., Zemplyeni, T., Sloane, R.B. et al. Electrocardiographic changes with nortriptyline and 10-hydroxynortriptyline in elderly depressed outpatients. J. Clin. Psychopharmacol. 8 (1988) 402-408</p>
<p>119.Schraml, F., Beneretti, G., Hoyle, K., Clayton, A. Fluoxetine and nortriptyline combination therapy. Am. J. Psychiatry 146 (1989) 1636-1637</p>
<p>120.Seth, R., Jennings, L., Bindman, J.P., Bergmann, K. Combination treatment with noradrenalin and serotonin reuptake inhibitors in resistant depression. Br. J. Psychiatry 161 (1992) 562-565</p>
<p>121.Shannon, M., Merola, J., Lovejoy, F.H. Hypotension in severe tricyclic antidepressant overdose. Am. J. Emerg. Med. 6 (1988) 439-442</p>
<p>122.Sindrup, S.H., Brosen, K., Gram, L.F. Pharmacokinetics of the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine: nonlinearity and relation to sparteine oxidation polymorphism. Clin. Pharmacol. Ther.51 (1992) 288-295</p>
<p>123.Sindrup, S.H., Brosen, K., Gram, L.F., Hallas, J., Skelbo, E., Allen, A., Allen, G.D., Cooper, S.M., Mellows, G., Tasker, T.C.G., Zussman, B.D. The relationship between paroxetine and sparteine oxidation polymorphism. Clin. Pharmacol. Ther. 51 (1992) 278-287</p>
<p>124.Skjelbo, E., Brosen, K. Inhibitors of imipramine metabolism by human liver microsomes. Br. J. Clin. Pharmacol. 34 (1992) 256-261</p>
<p>125.Snyder, S.H., Yamamura, H.I. Antidepressants and the muscarinic acetylcholine receptor. Arch. Gen. Psychiatry 34 (1977) 236-239</p>
<p>126.Spina, E., Campo, G.M., Avenoso, A., Caputi, A.P. Interaction between fluvoxamine and imipramine/desipramine in four patients. Ther. Drug Monit. 14 (1992) 194-196</p>
<p>127.Spina, E., Pollicino, A.M., Avenoso, A., Campo, G.M., Perucca, E., Caputi, A.P. Effect of fluvoxamine on the pharmacokinetics of imipramine and desipramine in healthy subjects. Ther. Drug Monit. 15 (1993) 243-246</p>
<p>128.Sproule, B.A., Naranjo, C.A., Brenner, K.E. Hassan, P.C. Selective serotonin reuptake inhibitors and CNS drug interactions. Clin. Pharmacokinet. 33 (1997) 454-471</p>
<p>129.Sternbach, H. The serotonin syndrome. Am. J. Psychiatry 148 (1991) 705-713</p>
<p>130.Suckow, R.F., Roose, S.P., Cooper, T.B. Effect of fluoxetine on plasma desipramine and 2-hydroxydesipramine. Biol. Psychiatry 31 (1992) 200-204</p>
<p>131.Szabadi, E., Gaszner, P., Bradshaw, C.M. The peripheral anticholinergic activity of tricyclic antidepressants: comparison of amitriptyline and desipramine in human volunteers. Br. J. Psychiatry 137 (1980) 433-439</p>
<p>132.Tasker, T.C.G., Kaye, C.M., Zussman, B.D., Link, C.G.G. Paroxetine plasma levels: lack of correlation with efficacy or adverse events.</p>

<p>133. Taylor, D. Selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in combination. <i>Br. J. Psychiatry</i> 167 (1995) 575-580</p>
<p>134. Thomas, D.R., Nelson, D.R., Johnson, A.M. Biological effects of the antidepressant paroxetine. A specific 5-hydroxytryptamine uptake inhibitor. <i>Psychopharmacology</i> 93 (1987) 193-200</p>
<p>135. Tulloch, I.F., Johnson, A.M., The pharmacological profile of paroxetine a new selective serotonin reuptake inhibitor. <i>J. Clin. Psychiatry</i> 53 (1992) 7-12</p>
<p>136. van Praag, H.M., Kahn, R., Asnis, G.M., Lemus, C.Z., Brown, S.L. Therapeutic indications for serotonin-potentiating compounds: a hypothesis. <i>Biol. Psychiatry</i> 22 (1987) 205-212</p>
<p>137. Vandael, S., Bertschy, G., Baumann, P., Bouquet, S., Bonin, B., Francois, T., Sechter, D., Bizouard, P. Fluvoxamine and fluoxetine: interaction studies with amitriptyline clomipramine and neuroleptics in phenotyped patients. <i>Pharmacol. Res.</i> 31 (1995) 347-353</p>
<p>138. Vandael, S., Bertschy, G., Bonin, B., Nezelof, S., Francois, T.H., Vandael, B., Sechter, D., Bizouard, P. Tricyclic antidepressant plasma levels after fluoxetine addition. <i>Neuropsychobiology</i> 25 (1992) 202-207</p>
<p>139. Vaughan, D.A. Interaction of fluoxetine with tricyclic antidepressants. <i>Am. J. Psychiatry</i> 145 (1988) 1478</p>
<p>140. Veith, R.C., Friedel, R.O., Bloom, V., Bielski, R. Electrocardiogram changes and plasma desipramine levels during treatment of depression. <i>Clin. Pharmacol. Ther.</i> 27 (1980) 796-802</p>
<p>141. von Ammon Cavanaugh, S. Drug-drug interactions of fluoxetine with tricyclics. <i>Psychosomatics</i> 31 (1990) 273-276</p>
<p>142. Ware, M.R. Tricyclic antidepressant overdose: pharmacology and treatment. <i>South Med. J.</i> 80 (1987) 1410-1415</p>
<p>143. Weilburg, J.B., Rosenbaum, J.F., Biederman, J., Sachs, G.S., Pollack, M.H., Kelly, K. Fluoxetine added to non-MAOI antidepressants converts nonresponders to responders: a preliminary report. <i>J. Clin. Psychiatry</i> 50 (1989) 447-449</p>
<p>144. Weilburg, J.B., Rosenbaum, J.F., Meltzer-Brody, S., Shushtari, J. Tricyclic augmentation of fluoxetine. <i>Ann. Clin. Psychiatry</i> 3 (1991) 209-13</p>
<p>145. Westermeyer, J. Fluoxetine-induced tricyclic toxicity: extent and duration. <i>J. Clin. Pharmacology</i> 31 (1991) 388-392</p>
<p>146. Wilens, T.E., Biederman, J., Baldessarini, R.J., McDermott, S.P., Poupold, P.R., Flood, J.G. Fluoxetine inhibits desipramine metabolism. <i>Arch. Gen. Psychiatry</i> 49 (1992) 752</p>
<p>147. Wong, S.H.Y. Measurement of antidepressants by liquid chromatography: a review of current methodology.</p>

148. Young, R.C., Alexopoulos, G.S., Shamoian, C.A., Dhar, A.K., Kutt, H.
Heart failure associated with high plasma 10-hydroxynortriptyline levels.
Am. J. Psychiatry 141 (1984) 432-433

Dankvermerk

Besonders bedanken möchte ich mich bei Frau Dr. R. Zimmer, unter deren Leitung ich als Doktorand diese Studie durchführen konnte. Sie war mir bei der Themenstellung und der Verfassung der Dissertation stets behilflich.

Für die ausgezeichnete Betreuung bin ich Herrn Dr. S. Leucht zu großem Dank verpflichtet. Ohne Ihn wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Zum Schluss ein herzliches Dankeschön an meine Eltern, die mich immer unterstützt und mir dies alles ermöglicht haben.