

# Tricyclische antidepressiva en plasmaspiegels bij depressie: een praktische leidraad

R. VIS, J.J.M. HASSINK, C.H. VINKERS

**ACHTERGROND** Het klinische effect van tricyclische antidepressiva (TCA's) kan worden gemonitord met controle van plasmaspiegels. De interpretatie van plasmaspiegelwaarden kan in de praktijk lastig zijn door een variabel afnametijdstip, het meerdere keren per dag doseren, de aanwezigheid van actieve metabolieten en het gebruik van retardpreparaten.

**DOEL** Doen van praktische aanbevelingen over de interpretatie van plasmaspiegels van TCA's in de klinische praktijk.

**METHODE** Bespreken van de literatuur.

**RESULTATEN EN CONCLUSIE** Op basis van de literatuur komen wij tot de volgende aanbevelingen:

- Alle aanbevelingen over TCA-plasmaspiegels gelden pas als er een steady-statesituatie is (in de praktijk na een week).
- Voor nortriptyline gelden de referentiewaarden bij spiegels die na 10 tot 24 h bepaald zijn. Bij driemaal daags doseren dient men de plasmaspiegel vóór de ochtenddosering te bepalen.
  - Bij nortriptyline neemt de klinische effectiviteit duidelijk af wanneer de spiegel boven 150 ng/ml ligt.
- Bij eenmaal daags doseren van amitriptyline, clomipramine of imipramine gelden de referentiewaarden als de plasmaspiegel na 10 tot 16 h is bepaald. Bij driemaal daags doseren van deze middelen gelden dezelfde referentiewaarden; men dient de spiegel dan te bepalen vóór de ochtenddosering.
- Ook voor retardpreparaten van amitriptyline of clomipramine geldt dat men de plasmaspiegels het beste na 10 tot 16 h kan bepalen.
- Als de TCA-spiegels sterk afwijken van de verwachting, dient men niet alleen therapieontrouw als oorzaak te overwegen, maar ook een mogelijke interactie met andere geneesmiddelen of een afwijkende metaboliseringscapaciteit van leverenzymen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)9, 695-705]

**TREFWOORDEN** bloedspiegel, plasmaspiegel, therapeutic drug monitoring, tricyclische antidepressiva

Tricyclische antidepressiva (TCA's) hebben een vaste plaats bij de medicamenteuze behandeling van depressieve episoden. Van alle beschikbare TCA's worden vooral amitriptyline, clomipramine, imipramine en nortriptyline nog vaak voor-

geschreven. Voor een aantal TCA's bestaat er een nauwe relatie tussen klinische effectiviteit en plasmaspiegel (Perry e.a. 1994). Zo reageerde 66% van de patiënten met een depressieve stoornis die ingesteld waren op nortriptyline wanneer de plasma-

spiegel zich binnen het vastgestelde therapeutisch venster bevond, tegenover slechts 26% wanneer de plasmaspiegel zich hier buiten bevond (Perry e.a. 1994). Daarnaast is er bij hogere plasmaspiegels een grotere kans op bijwerkingen en toxiciteit. Door een grote interindividuele variatie in metabolisme kan men geen vaste dosering TCA gebruiken. Zeker bij non-respons kan daarom dosisaanpassing op geleide van de plasmaspiegel aangewezen zijn.

### Vragen en onduidelijkheden

Als plasmaspiegels worden gebruikt bij de behandeling van depressie met TCA's, streeft men naar vaste referentiewaarden (tabel 1). In de dagelijkse praktijk signaleerden wij een aantal vragen en onduidelijkheden over deze referentiewaarden.

- Waarop zijn de referentiewaarden gebaseerd?
- Hoeveel tijd na inname van het TCA kan bloed worden afgenomen voor spiegelbepaling en hoe nauw luistert het moment van afname?
- Gelden de referentiewaarden voor zowel eenmaal als meermaal daags doseren van een TCA en gelden ze ook voor retardpreparaten?
- Hoe dient men om te gaan met sterk afwijkende plasmaconcentraties bij 'gangbare' doseringen van TCA's?

Het is voor psychiaters van belang om te weten hoe de referentiewaarden tot stand zijn

gekomen, om in de dagelijkse praktijk op juiste wijze met plasmaspiegels om te kunnen gaan. Hiertoe verzamelden wij in de literatuur de belangrijkste studies op dit gebied. In dit artikel geven wij praktische aanbevelingen hoe TCA-plasmaspiegels in de dagelijkse praktijk gebruikt en geïnterpreteerd kunnen worden.

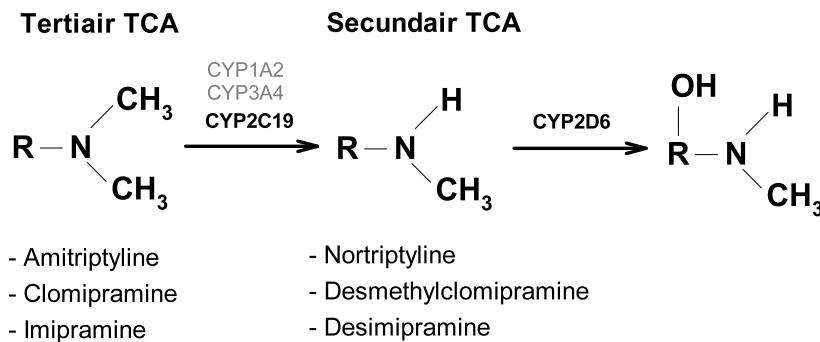
### TCA's: molecuulstructuur en metabolisme

TCA's worden onderverdeeld in secundaire amines (nortriptyline, 'secundair TCA') en tertiaire amines (amitriptyline, clomipramine en imipramine, 'tertiaire TCA's'). Deze indeling is gebaseerd op de aanwezigheid van één (secundair amine) of twee (tertiair amine) methylgroepen ( $\text{CH}_3$ ) (figuur 1). Tertiaire TCA's worden gemetaboliseerd (gedemethyleerd, waarbij één van de methylgroepen wordt verwijderd) tot een actief secundair amine. Hierdoor hebben amitriptyline, clomipramine en imipramine een actieve metaboliet, respectievelijk nortriptyline, desmethylclomipramine en desipramine. Voor de tertiaire TCA's wordt daarom een somspiegel bepaald van het TCA én de actieve metaboliet. Nortriptyline wordt omgezet in twee metabolieten: E-10-hydroxynortriptyline en Z-10-hydroxynortriptyline. Beide zijn farmacologisch actief, maar met een discutabele bijdrage aan de klinische effectiviteit (McCue e.a. 1989; Nordin e.a. 1987). Routinematige

TABEL 1 Aanbevolen referentiewaarden van tricyclische antidepressiva		
Tricyclisch antidepressivum	Referentiewaarden in ng/ml	(Potentieel) toxische waarde in ng/ml
Amitriptyline	> 50 amitriptyline	> 400 som
	50-150 nortriptyline	
	100-300 som	
Clomipramine*	> 50 clomipramine	> 600 som
	> 100 desmethylclomipramine	
	200-400 som	
Imipramine	50-150 imipramine	> 500 som
	> 75 desipramine	
	150-300 som	
Nortriptyline	50-150	> 250 nortriptyline

\*Voor clomipramine zijn uiteenlopende referentiewaarden gepubliceerd (zie ook tabel 4).

FIGUUR 1 Schematische weergave van de moleculaire structuur van de zijketen van een TCA en de metabolieten. Omzetting van een tertiair TCA (amitriptyline, clomipramine en imipramine) naar een secundair TCA (respectievelijk nortriptyline, desmethylclomipramine en desipramine) gebeurt door demethylering. Daarna wordt door hydroxylering het secundaire TCA verder gemetaboliseerd. De CYP-leverenzymen die bij de metaboliseringsstappen betrokken zijn, staan vermeld.



bepaling van deze nortriptylinemetabolieten is niet nodig.

#### METHODE

Op welke studies zijn TCA-referentiewaarden gebaseerd?

De meeste studies zijn uitgevoerd naar amitriptyline, clomipramine, imipramine en nortriptyline. Dosulepine, doxepine en maprotiline laten wij daarom in dit artikel buiten beschouwing. Wij zochten op PubMed met de zoektermen: 'amitriptyline OR clomipramine OR imipramine OR nortriptyline AND plasma AND levels'. De resulterende 873 resultaten werden op basis van de titel en het abstract beoordeeld op relevantie (onderzoek naar

de relatie tussen plasmaspiegels en klinische effectiviteit bij depressie). Uit de referentielijsten werden aanvullende studies geselecteerd.

#### RESULTATEN

De relevante studies zijn samengevat in tabel 2-5. Deze illustreren de studieopzet (doseringsschema en afnametijdstip) en relatie tussen plasmaspiegel en klinische effectiviteit.

Gangbare referentiewaarden voor de verschillende TCA's zijn vastgesteld door de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA) (tabel 1, <http://www.2nvza.nl/layout/raadplegen.asp?display=2&atoom=6159>; zie ook Veefkind e.a. 1993). Deze referentiewaarden gelden wanneer er een stabiele (steady-state) plasmaspiegel

TABEL 2 Overzicht publicaties plasmaspiegelmetingen bij nortriptyline

Eerste auteur	N	Schema	Spiegelbepaling (uur na inname)	Relatie spiegel-effectiviteit
Asberg 1971	29	3 dd 25-75 mg	7	50-139 ng/ml effectiever dan < 50 ng/ml of > 139 ng/ml
Burrows 1974	80	3 dd, max 250 mg/dag	Onbekend	Geen significante relatie
Kragh-Sorensen 1973	30	3 dd 50 mg	Onbekend	< 175 ng/ml effectiever dan ≥ 175 ng/ml
Kragh-Sorensen 1976	24	3 dd, max 300 mg/dag	7	< 150 ng/ml effectiever dan > 180 ng/ml
Kumar 1987	11	1 dd 150 mg a.n.	12	90-140 ng/ml effectiever dan > 140 ng/ml
Montgomery 1978	18	1 dd 100 mg a.n.	12	< 200 ng/ml effectiever dan ≥ 200 ng/ml
Ziegler 1976a	18	1 dd max 150 mg a.n.	12-16	50-139 ng/ml effectiever dan 140-260 ng/ml
Ziegler 1977a	19	1 dd, max 150 mg/dag a.n.	12-16	50-139 ng/ml effectiever dan > 139 ng/ml

TABEL 3 Overzicht publicaties plasmaspiegelbepalingen bij amitriptyline				
Eerste auteur	N	Schema	Spiegelbepaling (h na inname)	Relatie spiegel-effectiviteit
Amin 1978	10	1 dd 200 mg a.n.	Minimaal 8	Geen significante relatie
Braithwaite 1972	15	3 dd 50 mg	19	Som ami+nor > 120 ng/ml effectiever dan < 120 ng/ml
Breyer-Pfaff 1981	46	3 dd, 150-225 mg/dag	16	Soma ami+nor 125-230 ng/ml effectiever dan < 125 of > 230 ng/ml
Breyer-Pfaff 1989	29	3 dd 50 mg	15	Som ami+nor 125-210 ng/ml effectiever dan < 125 of > 210 ng/ml
Burch 1988	68	2 dd tot som ami+nor 80-200 ng/ml	12	Som ami+nor 25-50 ng/ml minder effectief dan som 70-140 of 175-350 ng/ml Som ami+nor 70-140 en 175-350 ng/ml even effectief
Coppen 1978	54	1 dd 150 mg	12-13 uur	Geen significante relatie
Kupfer 1977	16	4 dd 50 mg	10	Lineaire relatie tussen effectiviteit en nor/ami/som spiegels Som ami+nor > 200 ng/ml effectiever dan < 200 ng/ml
Montgomery 1979	74	1 dd 150 mg a.n.	12	Som ami+nor 80-200 ng/ml effectiever dan som < 80 ng/ml of som > 200 ng/ml
Montgomery 1980	18	1 dd 150 mg a.n.	13	Som ami+nor 80-200 ng/ml effectiever dan > 200 ng/ml
Moyes 1980	26	1 dd 150 mg p.o. a.n. (vertraagdeafgifte-preparaat)	13 of 20	Maximale effectiviteit in de ranges: amitriptyline 50-100 ng/ml; nortriptyline 25-75 ng/ml en de som 75-150 ng/ml
Robinson 1979	49	3 dd 50 mg	Variabel	Geen significante relatie
Ziegler 1976b	23	1 dd max 150 mg a.n.	12-16	Som ami+nor > 95 ng/ml effectiever dan ≤ 95 ng/ml Som ami+nor 160-240 ng/ml effectiever dan < 160 ng/ml
Ziegler 1977a	22	Max 1 dd 150 mg a.n.	12-16	Som ami+nor 95-200 ng/ml effectiever dan som < 95 ng/ml

TABEL 4 Overzicht publicaties plasmaspiegelbepalingen bij clomipramine				
Eerste auteur	N	Schema	Spiegelbepaling (h na inname)	Relatie spiegel-effectiviteit
Della Corte 1979	50	3 dd 50 mg	2 (na ochtendgift)	desclomi 240-700 ng/ml effectiever dan < 240 ng/ml of > 700 ng/ml
Faravelli 1984	62	1 dd gem. 125 mg a.n.	24	Som clomi+desclomi > 160 ng/ml effectiever dan som ≤ 160 ng/ml
Moyes 1980	22	1 dd 150 mg a.n.	13 of 20	Geen significante relatie
Vandel 1982	31	1 dd of 3 dd, max 225 mg/dag	15	Gemiddelde som clomi+desclomi respons 218+/- 169 ng/ml versus non-respons 367 +/- 202 ng/ml

TABEL 5 Overzicht publicaties plasmaspiegelbepalingen bij imipramine				
Eerste auteur	N	Schema	Spiegelbepaling (h na inname)	Relatie spiegel-effectiviteit
Glassman 1977	60	3 dd, max 100-300 mg/dag	10-11	Som imi+desi > 225 ng/ml effectiever dan som 150-225 ng/ml Som imi+desi 150-225 ng/ml effectiever dan < 150 ng/ml
Gram 1976	52	3 dd 50-75 mg	15	Imi ≥ 45 ng/ml en desi > 75 ng/ml effectiever dan imi < 45 ng/ml en/of desi < 75 ng/ml
Montgomery 1983	13	3 dd 50 mg	11	150-225 ng/ml effectiever dan < 150 ng/ml/ml; geen significante relatie
Reisby 1977	66	3 dd 75 mg	15	Imi ≥ 45 ng/ml en desi > 75 ng/ml effectiever dan imi < 45 ng/ml en/of desi < 75 ng/ml Som imi+desi > 240 ng/ml effectiever dan < 240 ng/ml
Simpson 1982	27	2 dd 100 mg	12	Som imi+desi > 240 ng/ml effectiever dan som < 240 ng/ml

is bereikt, in het algemeen na 3-5 keer de eliminatiehalfwaardetijd van een geneesmiddel. De gemiddelde halfwaardetijd van een TCA (inclusief actieve metabooliet) is ongeveer 36 h (NVZA, <http://www.nvza.nl/layout/raadplegen.asp?display=2&atoom=6159>), zodat in de praktijk na een week de spiegel kan worden bepaald. Deze periode geldt niet alleen bij het starten met een TCA, maar ook bij elke dosisverandering.

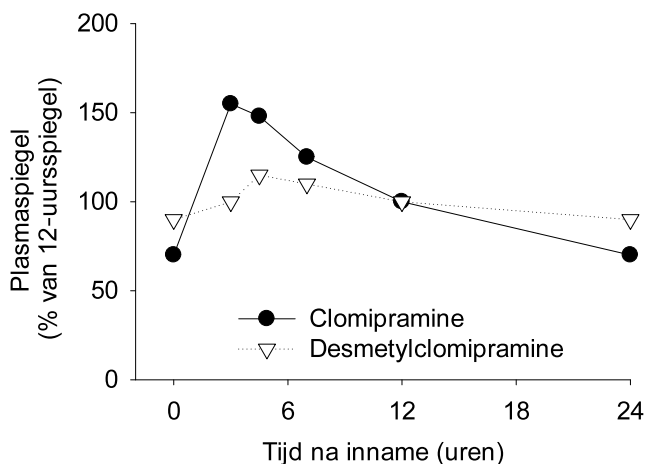
In de praktijk streeft men naar een zo laag mogelijke effectieve plasmaspiegel (in ieder geval onder potentieel toxische waarden) waarbij de bijwerkingen acceptabel zijn. Voor nortriptyline is een bovengrens in de plasmaspiegel overtuigend vastgesteld: vanaf ongeveer 150 ng/ml neemt de klinische effectiviteit af (Asberg e.a. 1971; Kragh-Sorensen e.a. 1976; Ziegler e.a. 1976a). Bij amitriptyline, dat nortriptyline als actieve metabooliet heeft, moet men hier ook op letten. Voor clomipramine en imipramine geldt in het algemeen dat hogere spiegels in principe leiden tot een hogere klinische effectiviteit (zie tabel 4). Uit tabel 4 blijkt verder dat er voor clomipramine zeer uiteenlopende referentiewaarden zijn gepubliceerd, zodat voor dit TCA de referentiewaarden in tabel 1 slechts indicatief zijn.

In de meerderheid van de studies waarin eenmaal daags werd gedoseerd, werd het monster tussen de 12 en 16 h na laatste inname afgenomen (tabel 2-5). Dit komt ongeveer overeen met de aanbeveling van de NVZA om de TCA-spiegel 10-14 h na laatste inname (ideaal 12 h) te bepalen. De aanbeveling in de NHG-standaard Depressie dat '[TCA-]plasmaspiegels bepaald [dienen] te worden vlak voor een volgende inname' verdient daarom nuancering.

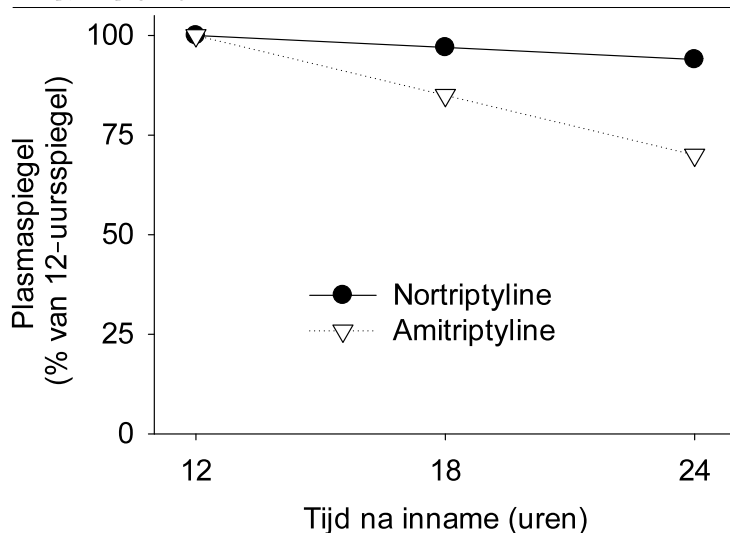
#### Plasmawaarde bij afname meer dan 16 h na inname bij eenmaal daags doseren

In de praktijk wordt bloed soms later afgenomen dan na 12 tot 16 h. De daling van de TCA-(som)spiegel op een later tijdstip wordt bepaald door de eliminatiehalfwaardetijd van het TCA en de actieve metabooliet. Voor nortriptyline, desmethylclomipramine en desipramine (de secundaire TCA's) geldt dat er nauwelijks fluctuatie bestaat tussen de 12- en de 24-uursspiegel. Ziegler e.a. (1977b) vonden geen verschil in gemiddelde plasmaspiegel na 11 tot 20 h na inname van nortriptyline. Dit betekent voor de praktijk dat bij nortriptyline de 24-uursspiegel weinig afwijkt van de 12-uursspiegel; daarom is de 24-uursspiegel

FIGUUR 2 Schematische weergave van het verloop van de plasmaspiegel van clomipramine en de actieve metabooliet desmethylclomipramine in een steady-statesituatie bij eenmaal daags doseren (gebaseerd op Burch e.a. (1982)). Hieruit blijkt de grote invloed van het tijdstip van afname op de plasmaspiegel. Als de spiegel korter dan na 10 h of later dan na 16 h wordt afgenomen, is er een significante overschatting respectievelijk onderschatting van de plasmaspiegel t.o.v. de referentiewaarden. Dit geldt vooral voor clomipramine en in mindere mate voor de actieve metabooliet desmethylclomipramine.



FIGUUR 3 Schematische weergave van het verloop van de plasmaspiegel van amitriptyline en de actieve metaboliet nortriptyline in een steady-statesituatie bij eenmaal daags doseren (gebaseerd op De Maio e.a. 1980). Deze figuur laat een significante daling van de amitriptylinespiegel zien, terwijl de nortriptylinespiegel vrijwel constant is.



behoorlijk betrouwbaar, met de gebruikelijke referentiewaarden.

Bij amitriptyline, clomipramine en imipramine (de tertiaire TCA's) kan de 24-uursspiegel een stuk lager (tot 30%) uitvallen dan de 12-16-uursspiegel. Burch e.a. (1982) lieten zien dat de clomipraminespiegel 12 en 24 h na inname respectievelijk 14 en 33% lager was dan de gemiddelde spiegel (figuur 2). Voor desmethylclomipramine bedroeg dit verschil slechts 0% na 12 h en 7% na 24 h. In een studie van De Maio e.a. (1980) daalde de amitriptylinespiegel tussen 13 en 20 h na inname met 30%, terwijl de nortriptylinespiegel stabiel bleef (zie figuur 3). Dit bevestigt dat er nauwelijks verschil is tussen de 12- en de 24-uursspiegel van een secundair TCA.

Uit het voorgaande blijkt dat als de TCA-(som)spiegel later dan na 16 h bepaald wordt, de referentiewaarden in tabel 1 voor amitriptyline, clomipramine en imipramine niet zonder meer bruikbaar zijn. Wij adviseren daarom om voor deze TCA's een maximale termijn van ongeveer 16 h aan te houden. Voor nortriptyline geldt dit niet en gelden de referentiewaarden in tabel 1 in principe tot 24 h na inname.

Plasmaspiegel binnen 12 h na inname bij eenmaal daags doseren

Bij het bepalen van een spiegel eerder dan 12 h na de laatste inname kan een TCA zich nog in de absorptie- en/of distributiefase bevinden. Als hier geen rekening mee wordt gehouden, kan dit leiden tot een onterechte dosisverlaging omdat de plasmaspiegel overschat wordt.

Bij tertiaire TCA's is er een groter verschil tussen de piekspiegel en 12-uursspiegel dan bij nortriptyline (De Maio e.a. 1980; Ziegler e.a. 1977b). Burch e.a. (1982) vonden dat de clomipraminespiegel na 4 h 64% hoger, na 8 uur 11% hoger en na 12 h 14% lager was ten opzichte van de gemiddelde spiegel (zie figuur 2). Hieruit blijkt dat er voor tertiaire TCA's een groot verschil bestaat tussen de referentiewaarden en plasmaspiegels bij afname na 4 tot 8 h. Een interval dat veel korter is dan 12 h leidt dus tot onbetrouwbare interpretatie van de plasmaspiegels.

Omdat de absorptie- en/of distributiefase van een tertiair TCA na ongeveer 8-12 h voorbij is (Burch & Hullin 1981; Burch e.a. 1982), adviseren wij minimaal 10 h tussen laatste inname en bloedafname aan te houden. In dat geval kunnen de

referentiewaarden uit tabel 1 aangehouden worden. Voor nortriptyline lijkt dit minder kritisch, maar gezien de beperkte literatuur adviseren wij ook voor eenmaal daags doseren van nortriptyline een interval van minimaal 10 h aan te houden.

*Plasmaspiegels bij meerdere keren per dag doseren* De gemiddelde plasmaspiegels die ontstaan bij een- of driemaal daags doseren zijn vergelijkbaar bij een gelijke dagdosis (De Maio e.a. 1980; Ziegler e.a. 1977b). Dit ondersteunt de klinische observatie dat alle doseerfrequenties vergelijkbaar effectief zijn. Omdat het driemaal daags doseren de therapietrouw negatief beïnvloedt, is er eigenlijk geen reden om een TCA op die manier te doseren, tenzij de wens bestaat piekspiegels te vermijden.

In de meeste studies naar TCA-plasmaspiegels bij meerdere keren per dag doseren onderzocht men een driemaal daags doseringsschema (tabel 2-5). Voor nortriptyline zijn de referentiewaarden bij driemaal daags doseren niet verschillend van die bij eenmaal daags doseren. Het afname-tijdstip is bij driemaal daags doseren van nortriptyline – vergelijkbaar met eenmaal daags doseren – niet van groot belang. Een praktisch advies met het oog op de distributiefase is een interval van 7 h aan te houden, dit betekent bloedafname vóór de ochtendgift.

Voor meerdere keren doseren van amitriptyline en imipramine zijn de afname-tijdstippen (10-16 h) en de referentiewaarden vergelijkbaar.

Bij driemaal daags doseren kan een afname later dan 10-16 h niet vóórkomen omdat dit het maximale interval tussen de avond- en ochtendgift is. Een korter afname-interval is wel mogelijk, bijvoorbeeld een bloedafname tussen de ochtenden middaggift in. Een dergelijke afname is niet goed onderzocht en de interpretatie van een dergelijke spiegel is daarom niet goed mogelijk. Bij driemaal daags doseren van een tertiair TCA ontstaan relatief grote verschillen in plasmaspiegel over de dag.

Bij driemaal daags doseren van amitriptyline (op tijdstippen 7-12-19 uur) is er een spreiding van

ongeveer 20% tussen de spiegel om 8 uur (35 ng/ml) en de spiegel om 12 en 15 uur (44 ng/ml) (De Maio e.a. 1980). Fluctuaties tot 40% van het gemiddelde werden waargenomen voor imipramine (tijdstip van inname 8-13-17 uur): 25-50 ng/ml vóór de ochtendgift, 50-90 ng/ml 4 h na de ochtendgift tot 55-120 ng/ml 3 h na de 17-uurgift (Gram e.a. 1977).

In de praktijk kan men een plasmaspiegel bij driemaal daags doseren van een tertiair TCA daarom het beste vóór de ochtendgift bepalen. Daarbij geldt een minimaal tijdsinterval van 10 h (net als bij eenmaal daags doseren). Afname op een ander tijdstip (bijvoorbeeld vóór de middag- of avondgift) kan tot fors hogere spiegels leiden en wordt afgeraden.

*Plasmaspiegels bij TCA-retardpreparaten* Voor amitriptyline en clomipramine zijn retardtabletten beschikbaar die eenmaal daags gedoseerd worden. Hiermee wordt een relatief hoge piekspiegel voorkomen. Herrera e.a. (2000) lieten zien dat er bij een steady-statesituatie van eenmaal daags clomipramine retard, slechts een minimaal verschil (< 7%) bestaat tussen de minimale en maximale somspiegel. Voor amitriptyline retard geldt dit niet. Liisberg e.a. (1978) lieten zien dat de 24-uursspiegel van amitriptyline 50% lager uitvalt dan de 12-uursspiegel, terwijl de nortriptylinespiegel vrijwel constant bleef (< 10% verschil). In de praktijk adviseren wij veiligheidshalve daarom voor alle retardpreparaten de plasmaspiegel ook na 10-16 h te bepalen.

*Onverwacht lage of hoge spiegels: geneesmiddeleninteracties en genotypering* Soms worden afwijkende plasmaspiegels bij gangbare doseringen gevonden. Bij lage spiegels is therapiecontrouw de meest voorkomende oorzaak. Daarnaast kan het bloedmonster op het verkeerde tijdstip zijn afgenomen. Is daar geen sprake van, dan moet als oorzaak voor afwijkende spiegels altijd gedacht worden aan: ten eerste geneesmiddeleninteracties of ten tweede een afwijkend metabolisme van TCA's. Daarbij is het van belang dat het metabolisme van alle TCA's in meer of mindere mate

afhankelijk is van de cytochroom-P<sub>450</sub>(CYP)-leverenzymen CYP<sub>2C19</sub> en/of CYP<sub>2D6</sub>. CYP<sub>2C19</sub> is in meer of mindere mate betrokken bij de omzetting van een tertiair TCA in een secundair TCA, terwijl CYP<sub>2D6</sub> de secundaire TCA's verder metaboliseert om uitscheiding via de urine mogelijk te maken (zie figuur 1).

Van de CYP<sub>2C19</sub>- en CYP<sub>2D6</sub>-genen zijn polymorfismen bekend die tot grote verschillen in metaboliseringscapaciteit leiden (Bertilsson 2007). Zo hadden trage metaboliseerders van CYP<sub>2D6</sub> een twee keer zo lange halfwaardetijd van nortriptyline ten opzichte van personen met een normale enzymcapaciteit: 52 (SD: 8) h versus 29 (SD: 6) h (Yue e.a. 1998). De *area under the curve* (AUC), een maat voor de totale blootstelling aan een geneesmiddel, was twee keer zo hoog bij de trage metaboliseerders. Dit betekent in het algemeen ook dat er hogere plasmaspiegels ontstaan bij eenzelfde dosering bij trage metaboliseerders, terwijl het ook langer duurt voordat er een stabiele plasmaspiegel is bereikt.

Een afwijkende metaboliseringscapaciteit van CYP<sub>2C19</sub> en CYP<sub>2D6</sub> (gebaseerd op polymorfismen in de coderende genen) komt dermate frequent voor in verschillende etnische populaties dat dit relevant is voor de klinische praktijk (tabel 6) (KNMP/WINap. Farmacogenetica, CYP<sub>2C19</sub> en CYP<sub>2D6</sub>, via [www.kennisbank.knmp.nl](http://www.kennisbank.knmp.nl)). Zo heeft 5-10% van de blanke populatie een vertraagd CYP<sub>2D6</sub>-metabolisme met een verhoogd risico op hoge plasmaspiegels bij gebruik van een standaarddosering nortriptyline. Het kan dan ook zinvol zijn om het CYP<sub>2C19</sub>- en/of het CYP<sub>2D6</sub>-polymorfisme te bepalen (genotypering). Deze leverenzymen spelen in het metabolisme van alle (tertiaire) TCA's een belangrijke rol. Bij een afwijkende metaboliseringscapaciteit zal bij een switch naar

een ander TCA vanwege afwijkende spiegels, hetzelfde probleem ontstaan omdat TCA's meestal door dezelfde CYP-enzymen afgebroken worden. Recent publiceerden Swen e.a. (2011) een goed overzicht van de beschikbare literatuur met praktische adviezen over startdoseringen van onder meer TCA's.

Behalve door CYP<sub>2D6</sub>- en/of CYP<sub>2C19</sub>-polymorfismen kan de plasmaspiegel veranderen door invloed van andere geneesmiddelen op de activiteit van hetzelfde metaboliseringssysteem. Dit betreft primair middelen die remming of inductie van CYP<sub>2D6</sub> en/of CYP<sub>2C19</sub> geven. Enkele bekende CYP<sub>2D6</sub>-remmers zijn bupropion, fluoxetine, paroxetine en venlafaxine. Dit kan relevant zijn bij het switchen van één van de genoemde middelen naar een TCA.

## CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN

Op basis van de beschreven overwegingen komen wij tot de volgende aanbevelingen:

- Alle aanbevelingen over TCA-plasmaspiegels gelden pas als er een steady-statesituatie is, na 3 tot 5 keer de halfwaardetijd van een TCA. Handteer hiervoor in de praktijk een periode van een week.
- Voor nortriptyline geldt dat de referentiewaarden in tabel 1 aangehouden kunnen worden bij spiegels die na 10 tot 24 h afgenomen zijn. Houd bij driemaal daags doseren een tijdsperiode van minimaal 7 h na de avondgift aan. Dit komt in de praktijk neer op bepalen van de plasmaspiegel vóór de ochtenddosering.
- Bij nortriptyline neemt de klinische effectiviteit duidelijk af wanneer de spiegel boven 150 ng/ml ligt. Let hier ook op bij amitriptyline, dat nortriptyline als actieve metaboliet heeft.

TABEL 6 Etnische variatie in prevalentie van fenotypes (gebaseerd op de KNMP/WINap Kennisbank)

	SM	EM+GM	UM	SM	GM	EM	UM
Blank	1-6	87-96	3-7	5-10	10-40	70-80	5-10
Aziatisch	12-23	75-90	0-0,2	1-2	-	-	-
Afrikaans	1-8	89-96	3	0-20	-	-	-

SM: slechte metaboliseerder, GM: gemiddelde metaboliseerder, EM: extensieve metaboliseerder (normale enzymactiviteit), UM: ultrasnelle metaboliseerder.



- Bij eenmaal daags doseren van amitriptyline, clomipramine of imipramine gelden de referentiewaarden in tabel 1 als de plasmaspiegel na 10 tot 16 h is bepaald.
- Houd bij driemaal daags doseren van amitriptyline, clomipramine of imipramine dezelfde referentiewaarden aan als bij eenmaal daags doseren en bepaal de spiegel eveneens na 10-16 h. Dit komt in de praktijk neer op bepalen van de plasmaspiegel vóór de ochtenddosering.
- Ook voor retardpreparaten van amitriptyline of clomipramine geldt dat men de plasmaspiegels het beste na 10 tot 16 h kan bepalen.
- Als de TCA-spiegels sterk afwijken van de verwachting, overweeg dan niet alleen therapiecontrouw als oorzaak, maar ook een mogelijke interactie met andere geneesmiddelen of een afwijkende metaboliseringscapaciteit van leverenzymen.

## LITERATUUR

- Amin MM, Cooper R, Khalid R, Lehmann HE. A comparison of desipramine and amitriptyline plasma levels and therapeutic response. *Psychopharmacol Bull* 1978; 12: 45-6.
- Asberg M, Cronholm B, Sjoqvist F, Tuck D. Relationship between plasma level and therapeutic effect of nortriptyline. *BMJ* 1971; 3: 331-4.
- Bertilsson L. Metabolism of antidepressant and neuroleptic drugs by cytochrome P450s: clinical and interethnic aspects. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82: 606-9.
- Braithwaite RA, Goulding R. Plasma concentration of amitriptyline and clinical response. *Lancet* 1972; 1297-9.
- Breyer-Pfaff U, Gaertner HJ, Giedke H. Plasma levels, psychophysiological variables, and clinical response to amitriptyline. *Psychiatry Res* 1982; 6: 223-34.
- Breyer-Pfaff U, Giedke H, Gaertner HJ, Nill K. Validation of a therapeutic plasma level range in amitriptyline treatment of depression. *J Clin Psychopharmacol* 1989; 9: 116-21.
- Burch JE, Hullin RP. Amitriptyline pharmacokinetics – a crossover study with single doses of amitriptyline and nortriptyline. *Psychopharmacology* 1981; 74: 35-42.
- Burch JE, Shaw DM, Michalakeas A, Karajgi B, Roberts SG, Raddats MA. Time course of plasma drug levels during once-daily oral administration of clomipramine. *Psychopharmacology* 1982; 77: 344-7.
- Burch JE, Ahmed O, Hullin RP, Mindham RHS. Antidepressive effect of amitriptyline treatment with plasma drug levels controlled within three different ranges. *Psychopharmacology* 1988; 94: 197-205.
- Burrows G, Scoggins BA, Turecek LR, Davies B. Plasma nortriptyline and clinical response. *Clin Pharmacol Ther* 1974; 16: 639-44.
- Coppen A, Ghose K, Montgomery S, Rama Rao VA, Bailey J, Christiansen J, e.a. Amitriptyline plasma-concentration and clinical effect. *Lancet* 1978; 63-6.
- Della Corte L, Broadhurst AD, Sgaragli GP, Fillippini S, Heeley AF, James HD, e.a. Clinical response and tricyclic plasma levels during treatment with clomipramine. *Br J Psychiatry* 1979; 134: 390-400.
- De Maio D, Drago F, Nielsen P, Ascalone V, Cisternino M. Plasma concentrations of amitriptyline during single nightly and thrice daily administration. *Arzneimittel-Forschung* 1980; 30: 335-7.
- Faravelli C, Ballerini A, Ambonetti A, Broadhurst AD, Das M. Plasma levels and clinical response during treatment with clomipramine. *J Affect Disord* 1984; 6: 95-107.
- Glassman AH, Perel JM, Shostak M, Kantor SJ, Fleiss JL. Clinical implications of imipramine plasma levels for depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 1977; 34: 197-204.
- Gram LF, Reisby N, Ibsen I, Nagy A, Dencker SJ, Bech P. Plasma levels and antidepressive effect of imipramine. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 19: 318-24.
- Gram LF, Sondergaard IB, Christiansen J, Petersen GO, Bech P, Reisby N, e.a. Steady-state kinetics of imipramine in patients. *Psychopharmacology* 1977; 54: 255-61.
- Herrera D, Mayet L, Galindo MC, Jung H. Pharmacokinetics of a sustained-release dosage form of clomipramine. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 1488-93.
- Kragh-Sorensen P, Asberg M, Eggert-Hansen C. Plasma-nortriptyline levels in endogenous depression. *Lancet* 1973; 113-5.
- Kragh-Sorensen P, Eggert-Hansen C, Baastrop PC, Hvidberg EG. Self-inhibiting action of nortriptylin's antidepressive effect at high plasma levels. *Psychopharmacologia* 1976; 45: 305-12.
- Kupfer DJ, Hanin I, Spiker DG, Grau T, Coble P. Amitriptyline plasma levels and clinical response in primary depression. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 22: 904-11.
- Liisberg P, Mose H, Amdisen A, Jorgensen A, Hopfner Petersen HE. A clinical trial comparing sustained release amitriptyline

- (Saroten Retard) and conventional amitriptyline tablets (Saroten) in endogenously depressed patients with simultaneous determination of serum levels of amitriptyline and nortriptyline. *Acta Psychiatr Scand* 1978; 57: 426-35.
- McCue RE, Georgotas A, Suckow RF, Cooper TB. 10-Hydroxynortriptyline and treatment effects in elderly depressed patients. *J Neuropsychiatry* 1989; 1: 176-80.
- Montgomery S, Braithwaite R, Dawling S, McAuley. High plasma nortriptyline levels in the treatment of depression. I. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 23: 309-14.
- Montgomery SA, McAuley R, Rani SJ, Montgomery DB, Braithwaite R, Dawling S. Amitriptyline plasma concentration and clinical response. *BMJ* 1979; 230-1.
- Montgomery SA, McAuley R, Montgomery DB, Dawling S, Braithwaite RA. Pharmacokinetics and efficacy of maprotiline and amitriptyline in endogenous depression: a double-blind controlled trial. *Clin Ther* 1980; 3: 292-310.
- Montgomery SA, Roy D, Wynne-Willson S, Robinson C, Montgomery DB. Plasma levels and clinical response with imipramine in a study comparing efficacy with mianserin and nomifensine. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 15 (Suppl 2): 205S-11S.
- Moyes ICA, Ray RL, Moyes RB. Plasma levels and clinical improvement – a comparative study of clomipramine and amitriptyline in depression. *Postgrad Med J* 1980; 56 (Suppl 1): 127-9.
- Nederlands Huisartsen Genootschap. Standaard Depressie (M44). Utrecht: NHG; 2012. <http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k—richtlijnen/k—nhgstandaarden.htm>
- Nordin C, Bertilsson L, Siwers B. Clinical and biochemical effects during treatment of depression with nortriptyline: the role of 10-hydroxynortriptyline. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42: 10-9.
- Perry PJ, Zeilmann C, Arndt S. Tricyclic antidepressant concentrations in plasma: an estimate of their sensitivity and specificity as a predictor of response. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 230-40.
- Reisby N, Gram LF, Bech P, Nagy A, Petersen GO, Ortmann J, e.a. Imipramine: clinical effects and pharmacokinetic variability. *Psychopharmacology* 1977; 54: 263-72.
- Robinson DS, Cooper TB, Ravaris CL, Ives JO, Nies A, Bartlett D, Lamborn KR. Plasma tricyclic drug levels in amitriptyline-treated depressed patients. *Psychopharmacology* 1979; 63: 223-31.
- Simpson GM, White KL, Boyd JL, Cooper TB, Halaris A, Wilson IC. Relationship between plasma antidepressant levels and clinical outcome for inpatients receiving imipramine. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 358-60.
- Swen Nijenhuis M, de Boer A, Grandia L, Maitland-van der Zee AH, Mulder H, e.a. Pharmacogenetics: from bench to byte – an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 662-73.
- Vandel B, Vandel S, Jounet JM, Allers G, Volmat R. Relationship between the plasma concentration of clomipramine and desmethylclomipramine in depressive patients and the clinical response. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 22: 15-20.
- Veefkind AH, Commenée JCL van, Broekema WJ. Serumspiegels van psychofarmaca – spiegelbeeld, wat vertel je me nou? *Tijdschr Psychiatr* 1993; 35: 242-53.
- Yue QY, Zhong ZH, Tybring G. Pharmacokinetics of nortriptyline and its 10-hydroxy metabolite in Chinese subjects of different CYP2D6 genotypes. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 384-90.
- Ziegler VE, Clayton PJ, Taylor JR, Co BT, Biggs JT. Nortriptyline plasma levels and therapeutic response. *Clin Pharmacol Ther* 1976a; 20: 458-63.
- Ziegler VE, Co BT, Taylor JR, Clayton PJ, Biggs JT. Amitriptyline plasma levels and therapeutic response. *Clin Pharmacol Ther* 1976b; 19: 795-801.
- Ziegler VE, Clayton PJ, Biggs JT. A comparison study of amitriptyline and nortriptyline with plasma levels. *Arch Gen Psychiatry* 1977a; 34: 607-12.
- Ziegler VE, Knesevich JW, Wylie LT, Biggs JT. Sampling time, dosage schedule, and nortriptyline plasma levels. *Arch Gen Psychiatry* 1977b; 34: 613-5.

## AUTEURS

ROELAND VIS was ten tijde van het schrijven van dit artikel in opleiding tot ziekenhuisapotheker; thans: ziekenhuisapotheker, afd. Klinische Farmacie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein.

JEROEN HASSINK, ziekenhuisapotheker, Ziekenhuisapothek, Erasmus MC, Rotterdam.

CHRISTIAAN VINKERS, arts in opleiding tot psychiater, afd. Psychiatrie, Rudolf Magnus Instituut voor Neurowetenschappen, Universitair Medisch Centrum Utrecht, tevens: Divisie Farmacologie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS), Universiteit Utrecht.

Correspondentieadres: R. Vis, afd. Klinische Farmacie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein.

E-mail: r.vis@antoniuziekenhuis.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 13-5-2013.

## SUMMARY

Tricyclic antidepressant plasma levels in depression: a practical guide – R. Vis, J.J.M. Hassink, C.H. Vinkers –

**BACKGROUND** Plasma levels can be used to monitor the clinical efficacy of tricyclic antidepressants (TCAs). In practice, the interpretation of plasma levels can be problematical, for several reasons: varying time-intervals between ingestion and blood sampling, the number of times per day a particular antidepressant is administered, the presence of active metabolites and the use of slow-release substances.

**AIM** To present realistic recommendations regarding the interpretation of plasma levels of TCAs in clinical practice.

**METHOD** We studied the relevant literature.

**CONCLUSION** On the basis of the literature we make the following recommendations:

- All the recommendations regarding TCA plasma levels are valid only if there is a steady-state situation (in practice, after a week).
- In the case of nortriptyline the reference values are those of plasma levels determined after 10 to 24 hours. If this drug is administered three times a day, the plasma level should be determined before the morning dose. The clinical efficacy of this drug deteriorates markedly when the plasma level is above 150 ng/ml.
- In the case of amitriptyline, clomipramine or imipramine administered once a day, the reference values are those when the plasma level is measured after 10 to 16 hours. The same reference values hold when these drugs are administered three times a day, but then the plasma level should be determined before the morning dose.
- In the case of the slow-release substances amitriptyline or clomipramine plasma levels can also best be measured after 10 to 16 hours.
- If the TCA levels deviate markedly from the expected levels, one should consider the following as possible causes: non-compliance with the prescribed therapy, possible interaction with other medication or aberrant metabolising capacity of liver enzymes.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)9, 695-705]

**KEY WORDS** reference values, tricyclic antidepressants (TCAs), therapeutic drug monitoring (TDM)

