

Het nut van bepaling van bloedspiegels van antidepressiva in de klinische praktijk

door P. Moleman, J.A. Bruijn en J.H.M. Tulen

Gepubliceerd in 1996, no. 1

Samenvatting

Bij de discussie of bepaling van bloedspiegels van antidepressiva nuttig is moet onderscheid worden gemaakt tussen de vraag of er een relatie bestaat tussen bloedspiegel en therapeutisch effect en of het nuttig is hiervan gebruik te maken bij de individuele patiënt. De relatie tussen bloedspiegel en effect is volgens alle deskundigen voor een aantal antidepressiva aangetoond, namelijk voor imipramine (plus actieve metaboliet desmethylimipramine), voor desmethylimipramine (desipramine) en voor nortriptyline. Meer twijfel bestaat er ten aanzien van amitriptyline en clomipramine. Voor andere klassieke en voor moderne antidepressiva zijn geen relaties tussen bloedspiegel en effect aangetoond. Wij laten zien dat de kans op therapeutisch effect van imipramine in de klinische praktijk vergroot kan worden met behulp van bepalingen van bloedspiegels. Geconcludeerd wordt dat bij behandeling met imipramine, desmethyl imipramine of nortriptyline de dosering op basis van bepaling van bloedspiegels dient te worden ingesteld. We zijn geneigd hetzelfde voor amitriptyline en clomipramine aan te bevelen. Bij alle andere antidepressiva is het met de huidige kennis niet zinvol de dosis op basis van bloedspiegels in te stellen, en dit kan zelfs contraproductief zijn.

Inleiding

Reeds vele jaren wordt gediscussieerd over het nut van (bloed)spiegelbepalingen van psychofarmaca, waarbij men uitgesproken voorstanders en tegenstanders kan tegenkomen. Het artikel van Veeffkind e.a. (1993) en de postscripta van Pennings en Van Kempen (1993) en van Honig en Van Praag (1993) in dit tijdschrift zijn daar voorbeelden van. Een probleem bij de discussies is vaak dat de auteurs geen duidelijk verschil maken tussen de twee hoofdvragen die aan de orde zijn, namelijk of er een relatie bestaat tussen bloedspiegel en therapeutisch effect en (zo ja) of het nuttig is hiervan gebruik te maken bij de individuele patiënt. In dit artikel bespreken we onderzoek naar de relatie tussen bloedspiegel en effect van antidepressiva bij depressieve patiënten en illustreren we de consequenties voor de behandeling van de individuele patiënt aan de hand van het antidepressivum imipramine.

Onderzoek naar de relatie tussen de bloedspiegel en het therapeutisch effect van antidepressiva

Er is een behoorlijk aantal onderzoeken gedaan naar de relatie tussen bloedspiegel en effect van antidepressiva (zie Guthrie e.a. 1987, Orsulak 1987, Perry e.a. 1987, Preskorn 1988 en de APA Task Force 1985 voor overzichten). In sommige onderzoeken wordt een relatie gevonden en in andere niet. Hieruit kan men echter niet concluderen dat de resultaten tegenstrijdig zijn. Onderzoek naar de bedoelde relatie stelt hoge eisen. Aan deze eisen wordt echter niet altijd voldaan, waardoor de resultaten van een onderzoek niet goed te interpreteren zijn. De voorwaarden waaraan onderzoeken

naar de relatie tussen bloedspiegel en effect moeten voldoen, zijn (Glassman e.a. 1977; Perry e.a. 1987; Preskorn e.a. 1988):

1. Voor het onderzoek worden alleen patiënten geselecteerd die bij een optimale behandeling beter worden.

Toelichting: Bij een patiënt die nooit op bijvoorbeeld imipramine zal reageren, maakt het niet uit welke spiegel het middel heeft. Als in het onderzoek (vele) patiënten zijn opgenomen die nooit op het onderzochte middel zullen reageren, kan een eventuele relatie tussen spiegel en effect gemist worden. Juiste diagnostische inclusiecriteria zijn essentieel.

2. De onderzochte patiënten worden niet beter door andere factoren dan het onderzochte middel.

Toelichting: Als de patiënt ook zonder het onderzochte middel zou herstellen, maakt het niet uit welke spiegel het middel heeft. De kans op 'placebo-respons' en spontaan herstel dient beperkt te worden, en toepassing van andere effectieve therapieën tijdens het onderzoek is niet toegestaan.

3. Het te onderzoeken middel wordt in een vaste dosering gegeven.

Toelichting: Als de behandelaar/onderzoeker de dosis mag veranderen tijdens het onderzoek, gebeurt dat vooral omdat therapeutisch effect uitblijft (dosisverhoging) of omdat bijwerkingen optreden (dosisverlaging). Als de dosis wordt verhoogd vanwege het uitblijven van effect, heeft dit tot gevolg dat alle non-responders hoge spiegels hebben, terwijl non-respons misschien ook bij lage(re) spiegels op zou treden.

4. Uitval gedurende het onderzoek is minimaal.

Toelichting: De reden van uitval is meestal gebrek aan effect of te veel bijwerkingen. Als bijvoorbeeld veel patiënten bij wie het middel (door een te lage spiegel?) niet werkt uitvallen, is de kans klein dat een relatie tussen spiegel en effect wordt gevonden. Hetzelfde geldt, wanneer alle patiënten die bijwerkingen hadden ten gevolge van een hoge spiegel, uitvallen.

5. De behandelduur is lang genoeg om effect te kunnen meten (minstens vier weken).

6. Het aantal patiënten is groot genoeg (minstens 60).

7. De meetinstrumenten voor het meten van spiegels en effect zijn gevoelig genoeg en valide.

Een voorbeeld van onderzoek dat aan de meeste voorwaarden voldoet, is van Glassman e.a. (1977) met imipramine. Zij selecteerden patiënten met een primaire depressie die zo ernstig was dat klinische behandeling geïndiceerd was. Depressies van reactieve of 'karakterologische' aard werden uitgesloten. De patiënten werden vervolgens een week lang zonder medicatie geobserveerd. Alleen als drie betrokken psychiaters het over de bovenstaande criteria eens waren, werd de patiënt in het onderzoek opgenomen: alle moeite werd gedaan om die patiënten te selecteren die op imipramine zouden reageren. Vervolgens werd een week met placebo behandeld om placebo-responders en spontaan herstel zo goed mogelijk uit te sluiten. Na deze selectie bleven 60 patiënten over die vier weken met een vaste dosering van 3,5 mg/kg imipramine HCL behandeld werden.

Er zijn meer onderzoeken die aan de meeste voorwaarden voldoen. Deze worden uitgebreid besproken door onder anderen Perry e.a. (1987), Guthrie e.a. (1987) en Perry e.a. (1994). Op basis van dat onderzoek is van een aantal middelen de relatie tussen bloedspiegel en effect aangetoond, namelijk van imipramine (plus actieve metaboliet desmethylimipramine), van desmethylimipramine (desipramine) en van nortriptyline. Meer twijfel bestaat er ten aanzien van amitriptyline en

clomipramine: sommigen achten een relatie aangetoond, anderen niet. Van andere klassieke en van de moderne antidepressiva is geen relatie tussen bloedspiegel en effect aangetoond, doordat deze helemaal niet onderzocht is of doordat het betreffende onderzoek niet voldoet aan de voorwaarden om een relatie aan te tonen (Guthrie e.a. 1987; Moleman 1992; Orsulak 1989; Perry e.a. 1987; Task Force 1985; Veefkind e.a. 1993).

Eigenschappen van geneesmiddelen die bloedspiegelbepalingen zinvol maken

Het feit dat een relatie tussen bloedspiegel en effect bestaat, is op zichzelf nog geen reden om deze in de praktijk te gebruiken. Door klinisch farmacologen is in algemene termen geformuleerd in welke gevallen het bepalen van de bloedspiegel zinvol kan zijn voor het instellen van de juiste dosis, namelijk als een geneesmiddel een van de volgende eigenschappen heeft (Janicak e.a. 1993):

- Het directe werkingsmechanisme is niet bekend of niet te meten.

Toelichting: Bij antistollingsmiddelen bijvoorbeeld kan de stolling direct gemeten worden en op basis daarvan kan de dosis worden aangepast. Voor antidepressiva geldt zoiets niet. Een alternatief is bijwerkingen als indicatie voor een te hoge dosering gebruiken. Bij atropine wordt bijvoorbeeld een erg droge mond als indicatie voor dosisverlaging gebruikt. Dat kan omdat de droge mond veroorzaakt wordt door hetzelfde mechanisme als het therapeutisch effect: blokkade van muscarine receptoren. Bij imipramine en andere antidepressiva kunnen een droge mond of andere bijwerkingen niet als indicatie voor een te hoge dosering worden gebruikt, omdat het antidepressief effect en de bijwerkingen niet door hetzelfde werkingsmechanisme tot stand komen. Zowel droge mond als bijvoorbeeld orthostase kan bij imipramine ontstaan bij niet therapeutisch werkzame spiegels (Moleman 1992). Een bevredigende verhouding gewenste/ongewenste werkingen (Honig en Van Praag 1993) kan op deze manier niet bereikt worden, want dat zou tot het geven van ineffectieve doseringen leiden.

- Er bestaat een grote spreiding tussen individuen in metabolisme en uitscheiding, en daardoor in bloedspiegels bij dezelfde doseringen.

Toelichting: De spreiding in metabolisme en spiegels van imipramine tussen individuen bedraagt meer dan een factor 30-40 (Dawling 1982; Preskorn e.a. 1988; Jerling e.a. 1993). De uitersten die wij gemeten hebben, zijn een spiegel van 32 g/l imipramine plus desipramine bij een dosis van 100 mg per dag bij één patiënt en een spiegel van 473 g/l imipramine plus desipramine bij een dosis van 50 mg per dag bij een andere patiënt. Dat is een verschil van een factor 30 in spiegel per dosiseenheid.

- De therapeutische index is klein, dat wil zeggen: de toxische dosis of spiegel ligt niet veel hoger dan de therapeutische dosis of spiegel.

Toelichting: Volgens Preskorn e.a. (1988) treden bijvoorbeeld symptomen van een psychose en delier op bij meer dan 40% van de patiënten met spiegels boven de 300 g/l imipramine plus desipramine, en niet of nauwelijks onder die spiegel. De therapeutische index voor imipramine is inderdaad klein.

- De werking treedt niet onmiddellijk, maar pas na enige tijd in.

- Toxische effecten zijn niet gemakkelijk vroegtijdig te onderkennen. Het bovenstaande maakt duidelijk dat antidepressiva bij uitstek in aanmerking komen voor het bepalen van bloedspiegels, omdat ze niet één, maar alle bovenstaande eigenschappen hebben.

Relatie tussen bloedspiegels en therapeutisch effect van imipramine

Door de meeste auteurs wordt bij imipramine als ondergrens voor een therapeutische spiegel 200 g/l (imipramine plus desipramine) aangegeven; alleen Orsulak (1989) geeft 150-250 g/l aan. Guthrie e.a. (1987), Glassman e.a. (1977) en Perry e.a. (1987) geven geen bovengrens aan, Moleman (1992) en Veefkind e.a. (1993) geven 300 g/l als bovengrens aan. Het verschil ligt in het feit dat de eerste auteurs alleen rekening houden met het therapeutisch effect en de laatste twee ook met bijwerkingen en toxische effecten. Boven de 300 g/l neemt de kans op therapeutisch effect nauwelijks of niet meer toe, terwijl het risico voor bijwerkingen sterk toeneemt. Het aangeven van grenzen suggereert altijd een soort omslagpunt: onder die grens heeft de patiënt geen kans op effect en erboven wel. De relatie tussen bloedspiegels en effect is voor imipramine echter het beste als volgt te omschrijven. Onder de 100 g/l is de kans op effect nihil. Amsterdam e.a. (1980) en Glassman e.a. (1977) geven aan dat 150 g/l de minimumspiegel is voor respons. Tussen de 100 à 150 en 200 à 250 g/l neemt de kans op effect snel toe. Boven de 250 à 300 g/l neemt die kans nog slechts langzaam of niet meer toe, terwijl de kans op toxische effecten zoals onrust e.d. dan snel toeneemt (Preskorn e.a. 1988). In een recente meta-analyse op basis van 'receiver operating characteristics'-curven (ROC-curven) concluderen Perry e.a. (1994) overigens dat het therapeutisch venster van imipramine 175-350 g/l is, met een curvilineair verband, en een kans op therapeutisch effect van 67% binnen en 39% buiten dit venster.

Generaliseerbaarheid van de relatie tussen bloedspiegel en therapeutisch effect

De relatie tussen bloedspiegel en effect bij toedienen van imipramine is aangetoond bij depressieve patiënten. Zij geldt niet voor patiënten die bijvoorbeeld voor een paniekstoornis met imipramine worden behandeld. De betrokken onderzoeken betroffen geselecteerde depressieve patiënten, wat nodig was in verband met de voorwaarden waaraan het onderzoek moest voldoen. De vraag is of het gevonden verband geldt voor alle depressieve patiënten. Argumenten hiertegen zijn onder andere dat heel wat patiënten met lage spiegels of doses - bijvoorbeeld 25 of 50 mg imipramine per dag - opknappen, dat er heel wat patiënten zijn die bij spiegels tussen de 200 en 300 g/l niet opknappen, en dat er patiënten zijn die opknappen bij spiegels boven de 500 g/l (Garvey e.a. 1991). Het gaat dan om individuele patiënten, en daarbij spelen de volgende overwegingen een rol:

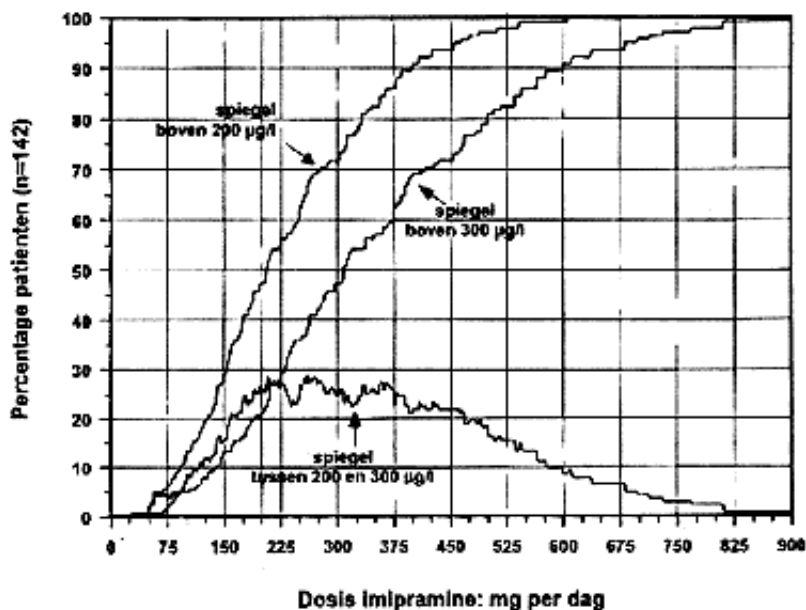
a. Wanneer de betreffende patiënt niet gevoelig is voor imipramine, herstelt hij ook niet als de bloedspiegels tussen de 200 en 300 g/l liggen. De oorzaak van deze 'ongevoeligheid' kan bijvoorbeeld een foute diagnose zijn. Maar ook als buiten kijf staat dat het om een patiënt gaat bij wie effect van een middel als imipramine te verwachten is, dan zou het nog verbazingwekkend zijn als 100% van die patiënten op imipramine reageert. Ons is geen medische behandeling bekend die bij 100% van de patiënten voor wie die behandeling geïndiceerd is, werkt. De waarde van de bloedspiegelbepaling is in dit geval juist dat sneller op een andere behandeling kan worden overgegaan, omdat er geen onzekerheid bestaat of de juiste dosis imipramine is gegeven.

b. Als een patiënt herstelt op een dosis van bijvoorbeeld 25 mg imipramine per dag, kan dat komen doordat deze patiënt een spiegel tussen de 200 en 300 g/l heeft. Die kans is echter gering. Een andere verklaring kan zijn dat spontaan herstel optrad of dat andere behandelingen intussen hielpen. 'Placebo-respons' is bij depressieve patiënten meestal 10-50%. De waarde van bloedspiegelbepalingen bij patiënten die herstellen op spiegels onder bijvoorbeeld de 100 g/l imipramine plus desipramine, is dat eerder overwogen kan worden imipramine te staken, omdat het waarschijnlijk om 'placebo'-respons gaat. De relatie tussen bloedspiegel en effect is volgens ons generaliseerbaar naar alle depressieve patiënten. Dat betekent dat wanneer een depressieve patiënt een bloedspiegel binnen het therapeutisch bereik heeft, de kans op herstel groter is dan met een bloedspiegel buiten dat bereik. Wanneer een patiënt met een bloedspiegel binnen het therapeutisch bereik niet herstelt, zegt dat niet iets over de relatie tussen bloedspiegel en therapeutisch effect, maar wel iets over de patiënt (bijvoorbeeld over de diagnose). Het kan ook betekenen dat de betreffende patiënt pech heeft, omdat niet *elke* patiënt met een spiegel binnen het therapeutisch bereik herstelt.

Instellen van de dosis imipramine zonder bloedspiegelbepaling

Bij het voorschrijven van imipramine of soortgelijke middelen zonder bloedspiegelbepaling is de volgende strategie vaak uitgangspunt. Er wordt begonnen met een lage of matige dosis, bijvoorbeeld 75 mg per dag. Als geen ernstige bijwerkingen optreden, wordt na enkele dagen de dosis verhoogd, bijvoorbeeld tot 150 mg per dag. Vervolgens wordt het effect één tot enkele weken afgewacht. Natuurlijk wordt aan de hand van klachten en bijwerkingen de dosis of comedicaatie aangepast. Men kan zich afvragen of op deze manier niet net zo goed een effectieve dosis wordt bereikt.

Op de afdeling psychiatrie van het AZR 'Dijkzigt' zijn de bloedspiegels van 142 opeenvolgende patiënten die met imipramine werden behandeld, gemeten, met de bedoeling de dosis aan te passen tot een spiegel tussen de 200 en 300 $\mu\text{g/l}$ imipramine plus desipramine werd bereikt. Bij elke patiënt werd standaard eens per week een bepaling gedaan, wat neerkwam op gemiddeld vijf tot zes bepalingen per patiënt bij gemiddeld twee verschillende doseringen. De resultaten kunnen gebruikt worden om te schatten welke spiegels bij verschillende doseringen ontstaan. Daartoe werd per patiënt de gemiddelde spiegel per mg imipramine berekend (ratio concentration/daily dose; C/D; Jerling e.a. 1993). Vervolgens kan berekend worden welke spiegel bij andere doseringen bij die patiënt zou zijn ontstaan. Deze berekeningen zijn alleen correct als aan een aantal voorwaarden is voldaan, zoals therapietrouw en een lineaire relatie tussen dosis en spiegel (Moleman e.a., ongepubliceerd). De resultaten zijn in figuur 1 weergegeven.



Figuur 1: Relatie tussen bloedspiegel van imipramine plus desipramine en dosis imipramine bij 142 patiënten. Voor elke patiënt is de bloedspiegel per mg imipramine per dag berekend (ratio concentration/daily dose; C/D). Vervolgens is in de figuur uitgezet welk percentage patiënten bij een bepaalde dosis een spiegel boven de 200 $\mu\text{g/l}$, boven de 300 $\mu\text{g/l}$ of tussen de 200 en 300 $\mu\text{g/l}$ zou bereiken. Men kan nu aflezen welk percentage patiënten bij een bepaalde dosis onder, in of boven het nagestreefde bloedspiegelbereik terechtkomt. Voorbeeld: bij een dosis van 200 mg per dag zou ongeveer 45% van de patiënten een spiegel van meer dan 200 $\mu\text{g/l}$ hebben, ongeveer 20% zou een spiegel van boven de 300 $\mu\text{g/l}$ hebben en ongeveer 25% (45%-20%) zou dus een spiegel tussen de 200 en 300 $\mu\text{g/l}$ hebben.

In figuur 1 is het percentage patiënten weergegeven dat bij een bepaalde dosis een spiegel boven de 200 g/l, boven de 300 g/l of een spiegel tussen de 200 en 300 g/l bereikt. Uit de figuur valt af te lezen dat er geen standaarddosering te vinden is waarbij meer dan 30% van de patiënten een spiegel tussen de 200 en 300 g/l heeft. Preskorn e.a. (1988) hebben in de normale klinische praktijk getoetst hoe effectief spiegelcontrole is. Zij geven aan dat zonder controle van de bloedspiegel in de eerste drie weken van behandeling 40-50% van hun depressieve patiënten verbeterde, terwijl dat percentage 70-75% was mét spiegelcontrole.

De in het Farmacotherapeutisch Kompas (1995) aanbevolen dosering van imipramine voor depressies bij gehospitaliseerde patiënten bedraagt 200 mg per dag, in ernstige gevallen tot 300 mg per dag. Op de afdeling psychiatrie in het AZR 'Dijkzigt' had meer dan 50% van de patiënten niet voldoende aan 200 mg per dag, en ruim 25% zou niet voldoende hebben aan 300 mg per dag. Bovendien zou bij 200 mg per dag ruim 25% en bij 300 mg per dag bijna 50% een spiegel boven de 300 g/l bereiken. Bij oudere patiënten wordt vaak voorzichtiger gedoseerd, omdat zij een trager metabolisme kunnen hebben en omdat bijwerkingen gevaarlijker kunnen zijn. Het Farmacotherapeutisch Kompas beveelt daarom voor bejaarden 30-50 mg per dag aan. Van de 142 patiënten in 'Dijkzigt' waren er 34 boven de 60 jaar. Twee van hen hadden met 50 mg per dag ten minste een spiegel van 200 g/l bereikt, de overige tweëndertig hadden daar niet genoeg aan gehad. Overigens had één van de twee patiënten bij 50 mg per dag een spiegel van 363 g/l imipramine plus desipramine gehad. De oudste patiënt (84 jaar) had ten minste 175 mg per dag nodig, de één na oudste (79 jaar) ten minste 200 mg imipramine per dag. De in het Farmacotherapeutisch Kompas aanbevolen doseringen zijn voor meer dan 50% van de volwassenen en voor bijna alle oudere opgenomen depressieve patiënten in het AZR 'Dijkzigt' niet optimaal.

Praktische illustratie: drie casus

Zes patiënten uit de beschreven 142 werden geselecteerd op basis van ongewone verhouding tussen dosis en spiegel, of op basis van het feit dat het lang duurde voordat de dosering werd gegeven waarbij de spiegel tussen de 200 en 300 g/l lag. Vervolgens werden het beloop van de depressie, bijwerkingen en de redenen voor dosisaanpassingen in de status van de patiënt teruggezocht. Drie van deze zes gevallen worden hieronder ter illustratie beschreven.

Casus 1

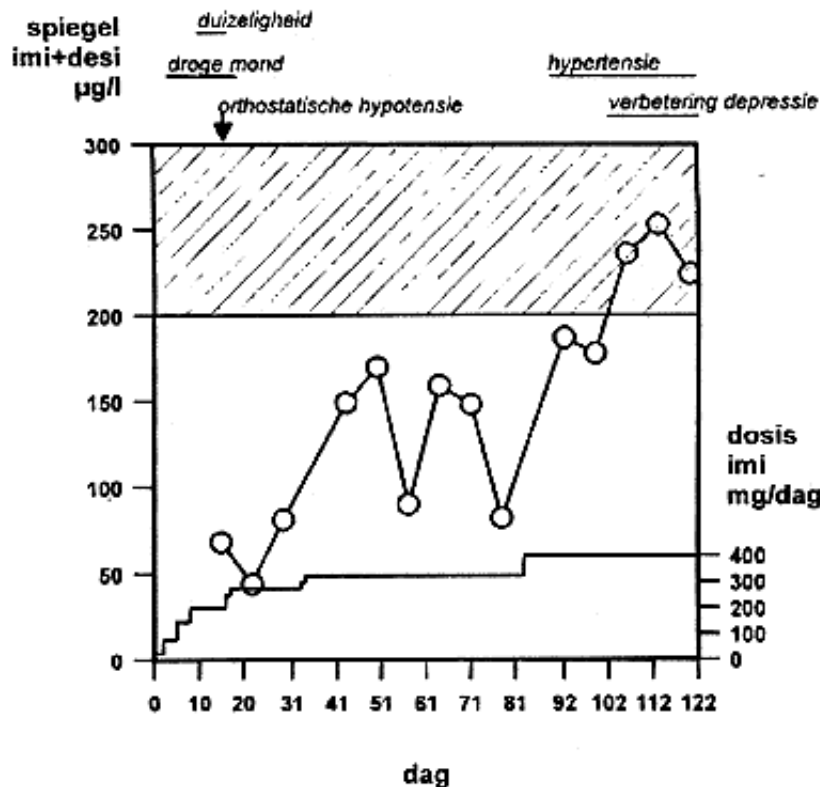
Een vrouw van 36 jaar werd opgenomen na een suïcidale geste bij een vitale depressie (postpartum).

Na vier dagen insluipen van imipramine tot 150 mg per dag werd de dosis verder op geleide van de spiegel ingesteld. Figuur 2 geeft een overzicht van de doseringen en spiegels en een schematisch overzicht over het verloop van de behandeling.

Het volgende valt op:

- Ondanks spiegelcontrole duurde het bijna drie maanden voor de spiegel boven de 200 g/l kwam. De behandelend arts verhoogde namelijk na wekelijkse spiegelmeting de medicatie steeds met slechts 25-50 mg, terwijl reeds na de eerste spiegelbevindingen uit te rekenen was geweest dat de patiënte ten minste 400 mg dd nodig had. Men had sneller naar deze dosering kunnen opklimmen. Bij circa 80% van de patiënten is de spiegel evenredig met de dosis en kan men dus bijvoorbeeld de dosis verdubbelen als de spiegel tweemaal zo hoog moet worden. Voorzichtiger moet men zijn bij patiënten met een lage spiegel (bijvoorbeeld 40 g/l bij 75 mg/ dag), omdat daarbij de spiegel meer dan evenredig met de dosis kan toenemen.

- Vanaf het moment dat de spiegel boven de 200 g/l kwam, was verbetering te zien.
- Duizeligheid, droge mond en orthostase traden al bij spiegels onder de 100 g/l op en werden niet meer waargenomen bij hogere spiegels. Hierop was de dosering niet goed in te stellen geweest.
- Hypertensie trad op bij spiegels boven de 200 g/l.
- Bij een constante dosering van 325 mg per dag werden flinke schommelingen in de spiegel waargenomen.



Figuur 2: Bloedspiegel van imipramine plus desipramine en klinische observaties in de tijd bij casus 1. Zie de tekst voor toelichting.

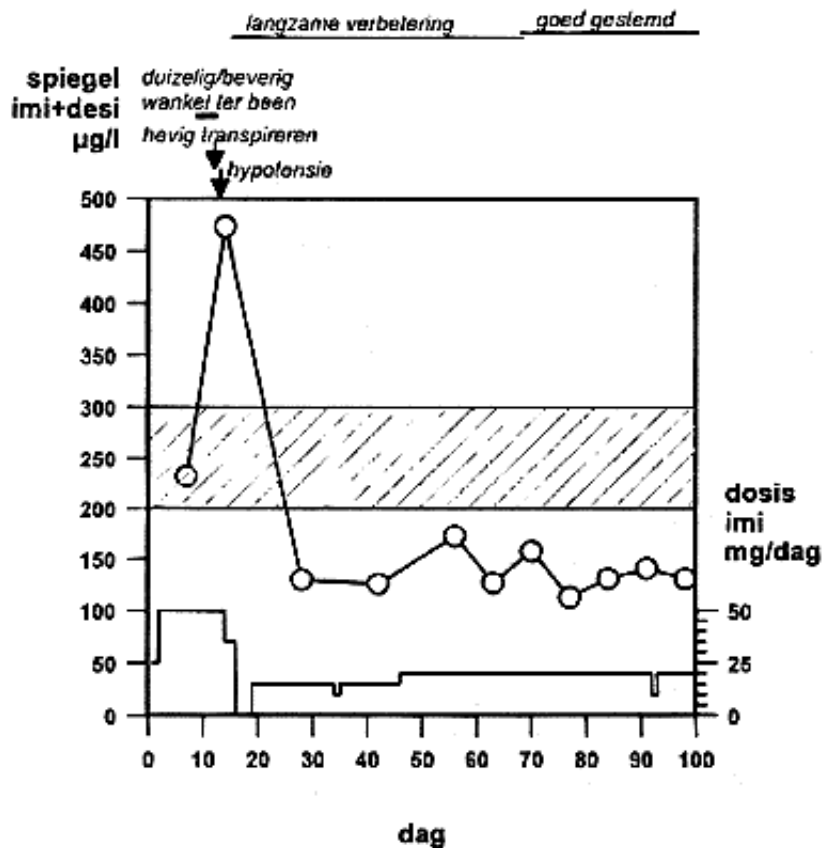
Casus 2

Een vrouw van 68 jaar werd opgenomen na een tentamen suicidi in verband met een gevitalseerde reactieve depressie.

Na één dag 25 mg werd vervolgens met 50 mg per dag behandeld. De patiënte werd vanaf de negende dag van behandeling duizelig, wankel ter been, transpireerde hevig en had op de elfde dag ernstige hypotensie. Op de elfde dag werd bloed geprikt voor een serumbepaling van imipramine en desipramine, en tegelijkertijd werd de dosis verlaagd. Na een korte onderbreking werd de dosis op basis van de spiegel ingesteld op 15 en later op 20 mg imipramine per dag.

Het volgende valt op:

- Op het moment van ernstige bijwerkingen was de spiegel 473 g/l imipramine plus desipramine bij een dosering van 50 mg dd.
- Bij doseringen van 15 en 20 mg per dag schommelde de spiegel rond de 150 g/l.
- De patiënte herstelde langzaam in de loop van twee maanden, waarna zij goed gestemd was.



Figuur 3: Bloedspiegel van imipramine plus desipramine en klinische observaties in de tijd van casus 2. Zie de tekst voor toelichting.

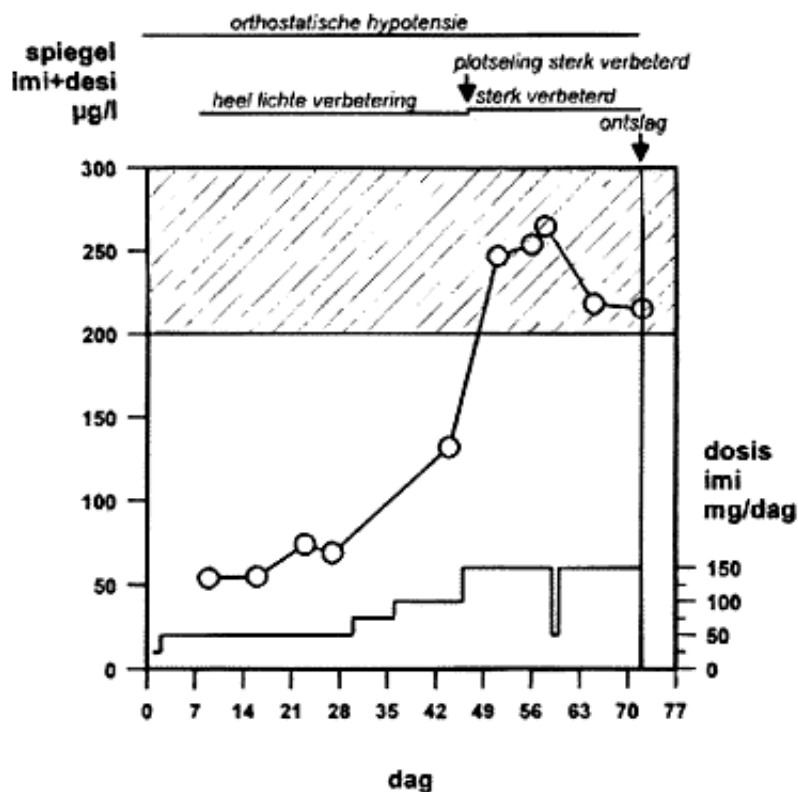
Casus 3

Een vrouw van 43 jaar werd opgenomen in verband met suïcidale gedachten bij een recidief van een vitale depressie.

Na één dag behandeling met 25 mg werd de patiënte gedurende ongeveer een maand met 50 mg imipramine per dag behandeld. Ondanks spiegels tussen de 50 en 75 g/l werd de dosis niet verhoogd in verband met storende orthostatische hypotensie. Tussen één en anderhalve maand na het begin van de behandeling werd de dosis stapsgewijs naar 150 mg per dag verhoogd. Deze dosering werd vier weken gehandhaafd.

Het volgende valt op:

- Orthostase trad op bij spiegels van 50 tot 75 g/l.
- Bij spiegels boven de 200 g/l bleef de orthostase, maar ze werd niet erger. De behandelaars hadden veel sneller de dosering kunnen verhogen naar aanleiding van spiegelbepalingen. Er bestaat immers geen relatie tussen orthostase en therapeutische bloedspiegel.
- In het begin van de behandeling, bij spiegels van 50 tot 75 g/l, was een lichte verbetering te zien.
- Kort na verhoging van de dosis en het bereiken van spiegels boven de 200 g/l verbeterde patiënte plotseling sterk. Binnen vier weken daarna kan ze ontslagen worden.



Figuur 4: Bloedspiegel van imipramine plus desipramine en klinische observaties in de tijd van casus 3. Zie de tekst voor toelichting.

De volgende conclusies kunnen uit deze casus getrokken worden:

- Anticholinerge bijwerkingen als droge mond en sympatholytische bijwerkingen als orthostase kunnen bij lage en bij hoge spiegels optreden. Ze geven geen indicatie of een therapeutische dosis is bereikt.
- De doseringen waarop de patiënten opknapten, verschillen sterk.
- In alle drie casus had een spiegel van 200 tot 300 g/l sneller bereikt kunnen worden door op basis van de eerste steady state-bepalingen de benodigde dosering uit te rekenen.

Onjuist gebruik van bloedspiegelbepalingen

Bij de bovenstaande bespreking is imipramine als voorbeeld gebruikt. Voor desipramine, nortriptyline, amitriptyline en clomipramine gelden dezelfde overwegingen als voor behandeling met imipramine. Van andere middelen worden echter ook spiegels of richtgebieden gegeven (Orsulak 1989; Veefkind e.a. 1993; Farmacotherapeutisch Kompas 1995). Gebruik hiervan om de behandeling te optimaliseren kan echter contraproductief zijn. Indien namelijk de relatie tussen spiegel en effect niet behoorlijk is onderzocht, kan bepaling van de bloedspiegel leiden tot schijnzekerheid. Een voorbeeld hiervan is maprotiline. Daarvan worden in het Farmacotherapeutisch Kompas spiegels van 75-250 g/l vermeld. Veefkind e.a. (1993) geven een spiegel van 150-300 g/l aan, met de toevoeging 'enigszins gedocumenteerd'. Bij spiegels van 75-150 g/l blijkt maprotiline bij poliklinische patiënten zeer matig effectief (Hoencamp e.a. 1994) en bij opgenomen patiënten veel minder effectief dan imipramine (Bouvy e.a., in voorbereiding). Omdat de gebruikte bloedspiegel van maprotiline niet goed is onderzocht, is de vraag of maprotiline minder effectief is dan imipramine, of dat het onder de 150 g/l veel minder effectief is dan boven die spiegel. Instellen op een spiegel tussen de 75 en 150 g/l kan dan betekenen dat alle patiënten een te lage spiegel hebben en dus minder kans op herstel.

Het bovenstaande houdt ook in dat gebruik van imipramine, desipramine, nortriptyline en eventueel amitriptyline of clomipramine de voorkeur verdient, omdat hiervan therapeutische spiegels bekend zijn.

Conclusies

Onze conclusie is dat bij behandeling met imipramine de dosis bij iedere depressieve patiënt op basis van de bloedspiegel dient te worden ingesteld, omdat dit de kans op herstel vergroot. De bewezen relatie tussen bloedspiegel en effect is daarbij het uitgangspunt. Twijfel of de te behandelen depressieve patiënt dan wel zal reageren, hoort te leiden tot heroverweging van de beslissing met imipramine te behandelen, maar niet tot het achterwege laten van de bloedspiegelbepaling. Het feit dat bepalingen van bloedspiegels noodzakelijk zijn neemt niet weg dat ze slechts een hulpmiddel zijn om de kans op effect te vergroten bij de individuele patiënt. De klinische evaluatie en niet de bloedspiegel laat zien of de behandeling bij dat individu geslaagd is. Ook bij behandeling van depressieve patiënten met desmethylimipramine of nortriptyline dient volgens ons de dosering op basis van bepaling van bloedspiegels te geschieden. We zijn geneigd hetzelfde voor amitriptyline en clomipramine aan te bevelen. Bij alle andere antidepressiva is het met de huidige kennis niet zinvol de dosis op basis van bloedspiegels in te stellen. Dit kan zelfs contraproductief zijn.

Wij danken mevrouw I. Verschoor voor secretariële ondersteuning.

Literatuur

Amsterdam, J., D. Brunswick en J. Mendels (1980), The clinical application of tricyclic antidepressant pharmacokinetics and plasma levels. *American Journal of Psychiatry*

, 137, 653-662.

Bouvy P.F., P. Moleman, W.A. Nolen e.a., in voorbereiding.

Dawling, S. (1982), Monitoring of tricyclic antidepressant therapy. *Clinical Biochemistry*, 15, 56-61.

Farmacotherapeutisch Kompas (1995). Ziekenfondsraad, Amstelveen, p. 59.

Garvey, M., R.J. DuRubeis, S.D. Hollon e.a. (1991), Response of depression to very high plasma levels of imipramine plus desipramine. *Biological Psychiatry*, 30, 57- 62.

Glassman, A.H., J.M. Perel, M. Shostak e.a. (1977), Clinical implications of imipramine plasma levels for depressive illness. *Archives of General Psychiatry*, 34, 197- 204.

Guthrie, S., E.A. Lane en M. Linnoila (1987), Monitoring of plasma drug concentrations in clinical psychopharmacology. In: H.Y. Meltzer (red.), *Psychopharmacology: The third generation of progress*. Raven Press, N.Y., p. 1323-1338.

Hoencamp, E., P.M.J. Haffmans, W.A. Dijken e.a. (1994), Brofaromine versus lithium addition to maprotiline. A double-blind study in maprotiline refractory depressed outpatients. *Journal of Affective Disorders*, 30, 219-227.

Honig, A., en H.M. van Praag (1993), Serumspiegels van antidepressiva, een schijnzekerheid. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 35, 428-430.

Janicak, P.G., J.M. Davis, S.H. Preskorn e.a. (1993), *Principles and Practice of Psychopharmacotherapy*. Williams and Wilkins, Baltimore, p. 73-75.

Jerling, M., L. Bertilsson, en F. Sjöqvist (1993), The use of therapeutic drug monitoring data to document kinetic drug interactions: an example with amitriptyline and nortriptyline. *Therapeutic Drug Monitoring*, 16, 1-12.

Moleman, P. (1992), *Praktische psychofarmacologie*. Bohn Stafleu Van Loghum, p. 70- 91.

Orsulak, P.J. (1989), Therapeutic monitoring of antidepressant drugs: guidelines updated. *Therapeutic Drug Monitoring*, 11, 497-507.

Pennings, E.J.M., en G.M.J. van Kempen (1993), Bloedspiegels van psychofarmaca. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 35, 562-565.

Perry, P.J., B.M. Pfohl en S.G. Holstad (1987), The relationship between antidepressant response and tricyclic antidepressant plasma concentrations; a retrospective analysis of the literature using logistic regression analysis. *Clinical Pharmacokinetics*, 13, 381-392.

Perry, P.J., C. Zeilmann en S. Arndt (1994), Tricyclic antidepressant concentrations in plasma: an estimate of their sensitivity and specificity as a predictor of response. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 14, 230-240.

Preskorn, S.H., R.C. Dorey en G.S. Jerkovich (1988), Therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants. *Clinical Chemistry*, 34, 822-828.

Task Force on the use of laboratory tests in psychiatry (1985), Tricyclic antidepressants-blood-level measurements and clinical outcome: an APA task force report. *American Journal of Psychiatry*, 142, 155-162.

Veefkind, A.H., J.C.L. van Commenée en W.J. Broekema (1993), Serumspiegels van psychofarmaca; spiegelbeeld wat vertel je me nou? *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 35, 243-252.

Summary: Usefulness of bloodlevel assays of antidepressants in clinical practice

The discussion whether assay of bloodlevels of antidepressants is useful should be divided into the question whether a relationship between bloodlevel and therapeutic effect exists and whether this relationship can be used for the treatment of the individual patient. According to all experts a relationship between bloodlevel and therapeutic effect has been shown to exist for imipramine (plus its active metabolite desipramine), for desmethylimipramine (desipramine) and for nortriptyline. Concerning amitriptyline and clomipramine the evidence is more equivocal. For other classical and for the modern antidepressants no relation between bloodlevel and therapeutic effect has been established. It is shown that the probability of a therapeutic effect with imipramine can be increased when bloodlevel assays are used in clinical practice. It is concluded that the dose with treatment with imipramine, desipramine or nortriptyline should be based on bloodlevels. We are inclined to advise similarly for amitriptyline and clomipramine. With all other antidepressants dosing based on bloodlevels does not appear advisable and it can actually be counterproductive.

P. Moleman, farmacoloog, directeur van Moleman Research B.V., consultants on human psychopharmacology. J.A. Bruijn, psychiater, en mevrouw J.H.M. Tulen, psychofysiologe, verbonden aan de afdeling Psychiatrie van het AZR 'Dijkzigt' en Erasmus Universiteit Rotterdam. Correspondentieadres: Dr. P. Moleman, Moleman Research B.V., Burg. v.d. Boschstraat 11, 3958 CA Amerongen.

Het artikel werd voor publikatie geaccepteerd op 6-6-1995.