

Kasuistik

Serumkonzentration von Medikamenten und Beurteilung der Compliance

S. Priebe, K. Weingart

Für die Bestimmung von Serumkonzentrationen von Medikamenten gibt es mehrere Indikationen; eine davon besteht darin, einen Anhalt für die Beurteilung der Compliance des Patienten zu gewinnen. Andererseits aber kann die Compliance nur durch die Heranziehung verschiedener Methoden angemessen eingeschätzt werden, zu denen dann auch die Serumspiegelbestimmung gehören kann. Es wird der Behandlungsverlauf einer endogen depressiven Patientin beschrieben, bei der ein Rezidiv bzw. ein unzureichender Therapie-Erfolg durch eine überraschenderweise mangelnde Compliance erklärt wurde.

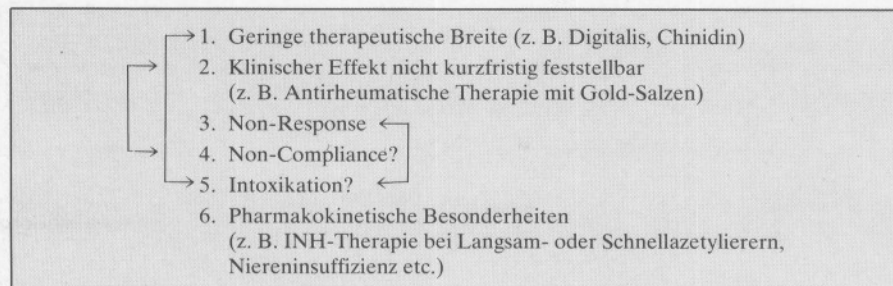
Serum Concentration of Drugs and Assessment of the Compliance: There are several indications for the assessment of serum concentrations of drugs. One is to monitor patient's compliance. Compliance can only be assessed properly by

using different methods, one of which are serum levels. The treatment course of an endogenous depressed patient is described. An insufficient therapeutic response was surprisingly due to a lack of compliance.

Serumspiegel-Bestimmungen von Medikamenten sind in verschiedenen Bereichen der Medizin zur Routine geworden. So sind in der nervenärztlichen Praxis die Bestimmungen der Serumspiegel von Antikonvulsiva und Lithium für eine Optimierung der medikamentösen Einstellung üblich. Dabei kann es für diese Bestimmungen unterschiedliche Indikationen geben. Eine Übersicht über diese Aspekte und über die möglichen Verbindungen

zwischen ihnen gibt Tabelle 1 (Müller-Oerlinghausen 1983). Es wird deutlich, daß die Überprüfung des Serumspiegels bei ausbleibender Wirksamkeit eine Indikation darstellt. Für einen Serumspiegel, der in einem solchen Fall unterhalb des sogenannten therapeutischen Bereiches liegt, kann es mehrere Erklärungen geben. So können besondere Bedingungen der Resorption, der Verstoffwechslung oder Ausscheidung zu einem sehr niedrigen Se-

Tabelle 1: Indikationen für Serumspiegel-Bestimmungen von Medikamenten



rumspiegel führen. Eine Erklärungsmöglichkeit stellt auch eine unzureichende Compliance des Patienten dar, d. h. der Patient nimmt die Medikamente gar nicht oder zumindest nicht regelmäßig ein. Schon aufgrund der alternativen Erklärungsmöglichkeiten kann ein niedriger Serumspiegel nur als Hinweis auf eine Non-Compliance dienen. Mindestens ebenso wichtig sind die systematische Selbstbeobachtung des Patienten, der eine unregelmäßige Einnahme sonst möglicherweise gar nicht angemessen wahrnimmt, die direkte Beobachtung durch Fremdpersonen und andere Methoden der mittelbaren Beobachtung, wie die Hochrechnung von Verschreibungsmengen, die Tablettenzählung oder eine verhaltensorientierte Befragung. Dennoch kann im Einzelfall die Bestimmung des Serumspiegels ein erster entscheidender Hinweis auf eine unzureichende Compliance des Patienten sein, wie der hier beschriebene Fall zeigt.

Es handelt sich um eine wahnhaft depressive Patientin, die zunächst mit Maprotilin (Ludiomil®) und dann mit Amitriptylin (Laroxyl®, Saronen®) behandelt wurde. Für beide Antidepressiva sind Beziehungen zwischen Plasmaspiegel und klinischer Wirkung beschrieben worden, auch wenn diese beim einzelnen Patienten außerordentlich unsicher sind (Breyer-Pfaff 1983). Für beide Pharmaka wird eine curvi-lineare Beziehung angenommen, d. h. daß sowohl zu niedrige als auch zu hohe Serumkonzentrationen einen geringeren therapeutischen Effekt bewirken. Im Falle von Amitriptylin wurde in den meisten Studien ein optimaler Plasmaspiegel für Amitriptylin und den Metaboliten Nortriptylin gemeinsam von etwa 100 bis 200 ng/ml gefunden.

Falldarstellung

Wir behandelten in unserer Klinik eine 58jährige Patientin mit psychia-

Dr. med. S. Priebe, Karin Weingart, Ärztin, Psychiatrische Klinik und Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. med. H. Helmchen) der Freien Universität, Eschenallee 3, D-1000 Berlin 19.

Die Therapie der Schlafmittelvergiftung ist entsprechend dieser Koma-Stufen-Einteilung ausgerichtet. Die wichtigsten Therapiemerkmale sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Während bei Koma-Stufe I und II eine Überwachung in Bauchlage ausreichend ist, bedarf die Koma-Stufe III zur Verhinderung einer Aspiration vor der Magenspülung oft einer Intubation, bei Koma-Stufe IV ist eine Beatmung und Volumengabe, gelegentlich auch die Gabe von adrenergen Substanzen angezeigt. Ein zentralvenöser Zugang sollte ab dieser Koma-Tiefe immer gelegt werden, um bei etwaig auftretenden Zwischenfällen die notwendige Medikation rasch zentral verabreichen zu können.

Die Stufe V erfordert zusätzlich zur Beatmung und zu der Gabe von Volumen die Applikation von adrenergen Substanzen, die unter Umständen in hoher Dosierung bis zur Stabilisierung des Kreislaufs gegeben werden müssen. Bei Patienten mit der Koma-Stufe V muß noch vor dem Transport mit der Beatmung nach Intubation begonnen werden und eine Infusion mit kreislaufstabilisierenden Mitteln angelegt werden. Neben dieser Elementarhilfe zielen die Maßnahmen auf eine Entfernung des Giftes aus dem primären Gift-

weg durch eine ausgiebige Magenspülung mit einem Magenschlauch, der 18 mm Durchmesser haben soll, ab. Die Magenspülung ist immer durchzuführen, unabhängig von dem Zeitintervall zwischen der Giftaufnahme und der Klinikaufnahme, da alle Hypnotika zu einer Transportverzögerung im Magen-Darm-Trakt führen. Nach der Magenspülung bis zum klaren Rückfluß muß Kohle (50 Compretten Carbo medicinalis) und Glaubersalz (3 Eßlöffel Natriumsulfat) in etwas Wasser gelöst instilliert werden. Bei intubierten Patienten ab Koma-Stufe III sollte die Gabe von Kohle und Glaubersalz 4stündlich über eine Magensonde weitergeführt werden.

Nur bei Barbituratvergiftungen der Koma-Stufe III ist noch eine alkalische forcierte Diurese indiziert. Methaqualon und Barbituratvergiftungen der Koma-Stufe IV und V sollten einer Hämo-perfusion zugeführt werden.

Beim Nachweis einer Aspiration muß sofort mit einer antibiotischen Therapie begonnen werden, die nach bakteriologischer Austestung dann optimiert werden kann.

Bei Patienten, die eine Koma-Stufe V durchlaufen haben, ist eine PEEP-Beatmung von Beginn an indiziert. Diese sollte dann über meh-

rere Tage fortgesetzt werden, wobei es notwendig sein kann, den Patienten nach Aufklaren zur Beatmung erneut zu sedieren. Diese Maßnahme dient der Prophylaxe bzw. der Therapie der Schocklunge (ARDS). Erst wenn sich röntgenologisch keine Zeichen eines interstitiellen Ödems einstellen oder sich dieselben wieder zurückgebildet haben, darf die maschinelle PEEP-Beatmung beendet werden.

Durch die Verbesserung der intensivmedizinischen Maßnahmen und durch die Entwicklung von weniger toxischen Schlafmitteln konnte die Letalität der Schlafmittelvergiftungen in den letzten Jahren wesentlich gesenkt werden. Sie liegt nur noch bei 0,5 bis 1%. In aller Regel können die Benzodiazepinvergiftungen durch eine unterstützende Therapie, die auf eine Vermeidung einer Aspiration abzielt und für die Erhaltung der vitalen Funktionen sorgt, problemlos behandelt werden, aber auch die schweren Barbituratvergiftungen haben durch die Entwicklung der Hämo-perfusion ihren Schrecken verloren.

Dokumentation: C14 - D6 Vergiftungen - Schlafmittel

Literatur beim Verfasser.

deutlich, daß die Überleitung des Serumspiegels bei multiplen Dosisierungen eine Indikation darstellt für einen Serumspiegel, der in einem solchen Fall unterhalb des sogenannten therapeutischen Bereiches liegt, kann es mehrere Indikationen geben, so können besondere Bedingungen der Resorption, der Verstoffwechslung oder Ausscheidung zu einem sehr niedrigen Se-

Tabelle 2: Indikationen für Serumspiegel-Bestimmungen von Medikamenten

Indikation	Indikation
1. Überwachung der Dosisierung	2. Überwachung der Dosisierung
3. Überwachung der Dosisierung	4. Überwachung der Dosisierung
5. Überwachung der Dosisierung	6. Überwachung der Dosisierung
7. Überwachung der Dosisierung	8. Überwachung der Dosisierung
9. Überwachung der Dosisierung	10. Überwachung der Dosisierung
11. Überwachung der Dosisierung	12. Überwachung der Dosisierung
13. Überwachung der Dosisierung	14. Überwachung der Dosisierung
15. Überwachung der Dosisierung	16. Überwachung der Dosisierung
17. Überwachung der Dosisierung	18. Überwachung der Dosisierung
19. Überwachung der Dosisierung	20. Überwachung der Dosisierung
21. Überwachung der Dosisierung	22. Überwachung der Dosisierung
23. Überwachung der Dosisierung	24. Überwachung der Dosisierung
25. Überwachung der Dosisierung	26. Überwachung der Dosisierung
27. Überwachung der Dosisierung	28. Überwachung der Dosisierung
29. Überwachung der Dosisierung	30. Überwachung der Dosisierung
31. Überwachung der Dosisierung	32. Überwachung der Dosisierung
33. Überwachung der Dosisierung	34. Überwachung der Dosisierung
35. Überwachung der Dosisierung	36. Überwachung der Dosisierung
37. Überwachung der Dosisierung	38. Überwachung der Dosisierung
39. Überwachung der Dosisierung	40. Überwachung der Dosisierung
41. Überwachung der Dosisierung	42. Überwachung der Dosisierung
43. Überwachung der Dosisierung	44. Überwachung der Dosisierung
45. Überwachung der Dosisierung	46. Überwachung der Dosisierung
47. Überwachung der Dosisierung	48. Überwachung der Dosisierung
49. Überwachung der Dosisierung	50. Überwachung der Dosisierung
51. Überwachung der Dosisierung	52. Überwachung der Dosisierung
53. Überwachung der Dosisierung	54. Überwachung der Dosisierung
55. Überwachung der Dosisierung	56. Überwachung der Dosisierung
57. Überwachung der Dosisierung	58. Überwachung der Dosisierung
59. Überwachung der Dosisierung	60. Überwachung der Dosisierung
61. Überwachung der Dosisierung	62. Überwachung der Dosisierung
63. Überwachung der Dosisierung	64. Überwachung der Dosisierung
65. Überwachung der Dosisierung	66. Überwachung der Dosisierung
67. Überwachung der Dosisierung	68. Überwachung der Dosisierung
69. Überwachung der Dosisierung	70. Überwachung der Dosisierung
71. Überwachung der Dosisierung	72. Überwachung der Dosisierung
73. Überwachung der Dosisierung	74. Überwachung der Dosisierung
75. Überwachung der Dosisierung	76. Überwachung der Dosisierung
77. Überwachung der Dosisierung	78. Überwachung der Dosisierung
79. Überwachung der Dosisierung	80. Überwachung der Dosisierung
81. Überwachung der Dosisierung	82. Überwachung der Dosisierung
83. Überwachung der Dosisierung	84. Überwachung der Dosisierung
85. Überwachung der Dosisierung	86. Überwachung der Dosisierung
87. Überwachung der Dosisierung	88. Überwachung der Dosisierung
89. Überwachung der Dosisierung	90. Überwachung der Dosisierung
91. Überwachung der Dosisierung	92. Überwachung der Dosisierung
93. Überwachung der Dosisierung	94. Überwachung der Dosisierung
95. Überwachung der Dosisierung	96. Überwachung der Dosisierung
97. Überwachung der Dosisierung	98. Überwachung der Dosisierung
99. Überwachung der Dosisierung	100. Überwachung der Dosisierung

Feldarbeit
Wir behandeln in unserer Klinik eine 35-jährige Patientin mit psychischer Erkrankung.
Dr. med. J. Fink, Köln-Wagner, Köln
Psychiatrische Klinik und Poliklinik (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie) der Universität Köln, D-5000 Köln 19.

trisch unauffälliger Familien-Anamnese, ohne wesentliche Erkrankungen in der Vorgeschichte und insbesondere ohne Anhalt für frühere depressive Phasen. Sie hatte das Abitur absolviert und übte bis zu ihrer Erkrankung eine Bürotätigkeit in verantwortlicher Position aus. Die Patientin berichtete, sie sei stets eine sehr korrekte, teilweise auch pedantische Persönlichkeit gewesen, die immer hart und viel gearbeitet habe. Für Hobbys oder andere Interessen habe sie nie Zeit gehabt. Ihre Ehe sei äußerst harmonisch, weitere Kontakte habe sie nie gesucht.

Bei der Patientin entwickelte sich 6 Monate vor der stationären Aufnahme ein langsam progredientes depressives Syndrom, weswegen eine ambulante nervenärztliche Behandlung mit 50 mg Amitriptylin und 240 mg Dibenzepin über 4 Wochen eingeleitet wurde, die jedoch ohne Erfolg blieb. Bei der stationären Aufnahme gestaltete sich die Kontaktaufnahme schwierig, da sich die Patientin sehr verschlossen, ängstlich und wortkarg verhielt. Bei einer ausgeprägt deprimiert-verzweifelten Stimmungslage äußerte sie Hoffnungslosigkeit und Insuffizienz-erleben. Es wurden eine Antriebsminderung und inhaltliche Denkstörungen im Sinne eines hypochondrischen, eines Schuld- und vor allem eines Verarmungswahnes deutlich. So klagte die Patientin darüber, seit Wochen bereits nicht mehr abgeführt zu haben, und äußerte die Überzeugung, daß der finanzielle Ruin unausweichlich unmittelbar bevorstehe. Der internistische und neurologische Status waren unauffällig. Es wurde die Diagnose einer wahnhaften endogenen Depression gestellt.

Nach einem Schlafentzug, auf den die Patientin gut ansprach, wurde eine Infusionsbehandlung mit Maprotilin begonnen mit 75 mg/Tag und dann 100 mg/Tag. Um gleichzeitig eine neuroleptische Beeinflussung der wahnhaften Symptomatik zu versuchen, wurden zudem 3 x 40 mg Floropipamid (Dipiperon®) gegeben. Die Veränderungen der Medikation, die jeweiligen Serumspiegel

Tabelle 2: Medikation, Antidepressiva-Spiegel und klinische Befunde im Verlauf der stationären Behandlung

Behandlungstag	Medikation	Antidepressivaspiegel	Verlauf
1	Beginn einer Infusionsbehandlung mit Maprotilin, zunächst 75 mg, dann 100 mg/Tag; gleichzeitig 120 mg Floropipamid/Tag		Ausgeprägter depressiver Wahn, deprimiert-verzweifelte Stimmung, starke Antriebsminderung
18		137 ng/ml Maprotilin	Aufhellung der Grundstimmung, Zunahme des Antriebs
21	Umsetzung auf orale Med. mit Maprotilin 175 mg/Tag		
42		212,5 ng/ml Maprotilin	Anhaltende Besserungstendenz, allmähliche teilweise Distanzierung von Wahninhalten
66		72,5 ng/ml Maprotilin	Erneut ängstlich-gespannte Stimmung, Wahnsymptomatik wieder deutlicher
73	Dosiserhöhung auf 200 mg Maprotilin/Tag		
85		52,5 ng/ml Maprotilin	Keine Veränderung
92	Umsetzung auf orale Med. mit 150 mg Amitriptylin/Tag		
100		Amitriptylin und Nortriptylin nicht nachweisbar	Weiterhin unverändert
109	Änderung der Applikation und dir. Kontrollen der Einnahme		
119		71,5 ng/ml Amitriptylin 198 ng/ml Nortriptylin	Gelöste Stimmung, zunehmende Distanzierung von Wahninhalten
126		52 ng/ml Amitriptylin 120 ng/ml Nortriptylin	Vermehrte eigene Kontaktaufnahme und Aktivität
134		37 ng/ml Amitriptylin 82,5 ng/ml Nortriptylin	Geringgradige Verschlechterung, stärkerer Rückzug

der Antidepressiva und die wesentlichen Merkmale des Verlaufs sind in Tabelle 2 kurz dargestellt. Unter der Infusionsbehandlung kam es zu einer deutlichen Aufhellung der Grundstimmung und einer Zunahme des zielgerichteten Antriebs. Ein Serum-

spiegel betrug zu diesem Zeitpunkt 137,5 ng/ml. Am 21. Tag wurde die Behandlung auf orale Medikation mit 175 mg Maprotilin umgestellt, worunter die allmähliche Besserungstendenz auch mit einer zunehmenden Distanzierung von den

Wahnhalten anhielt, ohne daß es zu einer Vollremission gekommen wäre. Ein Serumspiegel in dieser Zeit betrug 212,5 ng/ml Maprotilin. Im weiteren Verlauf der Behandlung trat eine zunächst nicht erklärliche Verschlechterung ein. Die Patientin wirkte wieder ängstlich-gespannt und verzweifelt. Die wahnhaften Ideen, insbesondere der Verarmungswahn, bestimmten wieder verstärkt das Denken der Patientin. Ein daraufhin veranlaßter Serumspiegel betrug 72,5 ng/ml Maprotilin. Auf entsprechende Fragen hin beteuerte die Patientin entrüstet und bestimmt, daß es doch selbstverständlich sei, daß sie ihre Medikamente regelmäßig einnehme. Unter der Vorstellung einer jetzt möglicherweise aufgrund welcher Faktoren auch immer gestörten Resorption wurde die orale Dosis von Maprotilin auf 200 mg erhöht, ohne daß es zu einer Veränderung des klinischen Bildes gekommen wäre. Der Serumspiegel am 85. Tag der Behandlung betrug 52,5 ng/ml Maprotilin. Ohne daß eine hinreichende Erklärung für diese niedrige Serumkonzentration gefunden worden war, wurde danach die antidepressive Medikation auf 150 mg Amitriptylin umgesetzt in der Hoffnung, mit diesem Medikament konstantere Serumspiegel und einen zuverlässigeren therapeutischen Effekt erzielen zu können.

Auch dies blieb jedoch zunächst ohne jeden Effekt, die wahnhafte depressive Symptomatik der Patientin blieb unbeeinflusst. Bei der Bestimmung der Serumkonzentrationen nach 8 Tagen waren Amitriptylin und Nortriptylin gar nicht nachweisbar. Die Patientin behauptete weiterhin, sie habe die Medikamente ohne Ausnahme regelmäßig genommen. Allerdings wurden vom Pflegepersonal einige der Tabletten, die die Patientin normalerweise im Dienstzimmer und in Gegenwart von Pflegekräften in den Mund nahm, auf der Toilette gefunden. Auch der Ehemann berichtete, daß er die für die Zeit eines Belastungsurlaubs vorgesehenen Medikamente noch danach in der Handtasche gesehen habe. Zu beidem erklärte die Patientin,

dies könne gar nicht stimmen, es müsse sich somit um Verwechslungen oder Täuschungen handeln, sie sehe den Sinn dieser medikamentösen Behandlung ein und könne deshalb unsere Fragen gar nicht verstehen. Die sehr gespannt-zurückhaltende, stark negativistische und Kontakte als auch Aktivitäten abwehrende Patientin ließ dann während einer Gruppentherapie erkennen, daß sie befürchte, die Medikamente könnten die Darmtätigkeit behindern. Eine sachgerechte Erörterung dieser Problematik war mit der Patientin nicht möglich. Es wurde ein Zusammenhang mit ihrer wahnhaften Überzeugung deutlich, an einer Verstopfung zu leiden, die eine möglicherweise schwere und tödliche Erkrankung des Darmes hervorrufen könne, obwohl sie objektiv hinreichend abführte. Daraufhin wurde eine Änderung der Applikation beschlossen, indem alle Medikamente in flüssiger bzw. pulverisierter Form dargereicht und die Einnahme, d. h. das Herunterschlucken, direkt kontrolliert wurden. Am nunmehr 119. und 126. Tag der Behandlung lagen die Serumkonzentrationen im vermuteten therapeutischen Bereich. Es kam in dieser Zeit zu einer eindeutigen Besserung der Grundstimmung, die Patientin wirkte gelöster, lebhafter und aktiver, von den Wahnhalten etwas, aber nicht vollständig distanziert. Sie nahm vermehrt Kontakt zu Mitpatienten auf und beteiligte sich erstmals ohne Aufforderung an den Stationsaktivitäten. Als es unmittelbar nach einem Belastungsurlaub erneut zu einer geringgradigen Verschlechterung des Zustandes der Patientin kam, die sich wieder stärker zurückzog und gespannt wirkte, erbrachte die Bestimmung des Serumspiegels einen Abfall auf 119,5 ng/ml von Amitriptylin und Nortriptylin, der wiederum durch eine nicht regelmäßige Einnahme bei Fortfall der unmittelbaren Kontrolle während des Belastungsurlaubs erklärt werden konnte.

Diskussion

Bei der Patientin ist der niedrige Serumspiegel im Zusammenhang

mit der klinischen Verschlechterung der zunächst einzige Hinweis auf die mangelnde Compliance der Patientin gewesen, die daraufhin durch weitere gezielte Nachforschungen bestätigt werden konnte. Die unzureichende Compliance ist durch die Erkrankung selbst bedingt, nämlich durch die hypochondrisch wahnhafte Überzeugung, daß die Medikamente eine zu weiteren Erkrankungen führende Verstopfung begünstigten. Solange es nicht zu einer vollständigen Remission dieser depressiv-wahnhaften Symptomatik kommt, bleibt die Compliance dieser Patientin ein Problem. Ungewöhnlich ist weiterhin, daß die Patientin die getroffenen Maßnahmen, wie Umsetzung der Medikation oder Einnahme unter Kontrolle, akzeptierte, ohne daß eine adäquate Auseinandersetzung über ihr Verhalten möglich gewesen wäre. Die mit Hilfe der Serumkonzentrationen und der Beobachtung von Fremdpersonen objektivierten unzureichende Compliance der Patientin kann hier nicht unmittelbar und ursächlich etwa durch eine angemessene Aufklärung, sondern zunächst nur durch direktive Maßnahmen, wie die unmittelbare Kontrolle der Einnahme, kompensiert werden, um einen letztendlichen Therapieerfolg zu gewährleisten. Zusammenfassend zeigt der Fall, daß die Beobachtung des Behandlungsverlaufs eine schlußfolgernde Methode zur Bestimmung der Compliance sein kann. Kommt es im Verlauf nicht zu einem hinreichenden Ansprechen oder zu einem Rezidiv, so ist auch an das Problem der Compliance zu denken. Vor therapeutischen Konsequenzen sollte eine Überprüfung dieser Annahme versucht werden, zu der auch Serumspiegel-Bestimmungen dienen können.

Dokumentation: F1, N4 - D6 Arzt-Patienten-Verhältnis - Antidepressiva

Literatur

1. Breyer-Pfaff, U., Müller-Oerlinghausen, B.: In: Huber, G. (Hrsg): Das ärztliche Gespräch (36). Neuere Ansätze in der Therapie endogener Psychosen. Symposium der Troponwerke am 11. Dez. 1981 in Köln.
2. Müller-Oerlinghausen, B.: In 1.