

AGNP Konsensus-Leitlinien für therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie: Update 2011*

Christoph Hiemke, Mainz, Pierre Baumann, Lausanne, Niels Bergemann, Bad Arolsen, Andreas Conca, Bozen, Otto Dietmaier, Weinsberg, Karin Egberts, Würzburg, Mirijam Fric, Wasserburg/Inn, Manfred Gerlach, Würzburg, Christine Greiner, Bonn, Gerhard Gründer, Aachen, Ekkehard Haen, Regensburg, Ursula Havemann-Reinecke, Göttingen, Eveline Jaquenoud Sirot, Königfelden, Hartmut Kirchherr, Bremen, Gerd Laux, Wasserburg/Inn, Ulrich C. Lutz, Tübingen, Thomas Messer, Pfaffenhofen, Matthias J. Müller, Gießen-Marburg, Bruno Pfuhlmann, Bernhard Rambeck, Bielefeld, Peter Riederer, Würzburg, Bernd Schoppek, München-Haar, Markus J. Schwarz, München, Julia Stingl, Ulm, Manfred Uhr, München, Sven Ulrich, Berlin, Roland Waschgler, Feldkirch und Gerald Zernig, Innsbruck – TDM-Gruppe der AGNP

Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM), das heißt Dosis-Optimierung durch Quantifizierung von Medikamentenkonzentrationen in Blutserum oder -plasma, hat sich als Werkzeug für die individualisierte Psychopharmakotherapie bewährt. Fragliche Compliance, schlechte Medikamentenverträglichkeit, unzureichendes Ansprechen auf therapeutisch empfohlene Dosen oder pharmakokinetische Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind typische Problemsituationen, in denen die Messung der Medikamentenspiegel im Blut hilfreich ist. Patientengruppen, die besonders von TDM in der Psychiatrie profitieren, sind Kinder, Schwangere, ältere Patienten, Patienten mit Intelligenzminderungen, forensische Patienten, Patienten mit bekannten oder vermuteten genetisch determinierten pharmakokinetischen Anomalien oder mit pharmakokinetisch relevanten Begleiterkrankungen. Allerdings können die potenziellen Vorteile von TDM zur Optimierung der Pharmakotherapie nur dann erreicht werden, wenn das Verfahren korrekt eingesetzt wird. Zur Verbesserung der Anwendung

von TDM hat die TDM-Gruppe der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) im Jahr 2004 Leitlinien für TDM in der Psychiatrie veröffentlicht. Seitdem gibt es viele neue, für das TDM relevante Erkenntnisse, und mit neuen Psychopharmaka kamen neue Kandidaten für TDM auf den Markt. Deshalb wurden die Konsensusleitlinien aktualisiert und von ursprünglich 65 Psychopharmaka auf 128 Neuropsychopharmaka erweitert. Es wurden vier Empfehlungsgrade für den Einsatz von TDM definiert, die von „dringend empfohlen“ bis „potenziell nützlich“ reichen. Evidenzbasierte „therapeutische Referenzbereiche“ sowie „dosisabhängige Referenzbereiche“ wurden nach einer umfangreichen Literaturrecherche und einem strukturierten internen Review-Prozess erarbeitet und abgestimmt. Für das Labor wurde eine „Warnschwelle“ neu eingeführt, ein Grenzwert, ab welchem der behandelnde Arzt unverzüglich zu kontaktieren ist. Unterstützende Informationen, wie beispielsweise Substrat-, Inhibitor- und Induktor-Eigenschaften

von Medikamenten für Cytochrom-P450-Enzyme, eine Liste mit zu erwartenden Konzentrationsverhältnissen von Metabolit zu Muttersubstanz für Psychopharmaka mit messbaren Metaboliten wurden ebenso erarbeitet wie Empfehlungen für die Interpretation der Messergebnisse. Empfehlungen, wann TDM mit pharmakogenetischen Tests kombiniert werden sollte, wurden ebenfalls formuliert.

Die Anwendung der neuen TDM-Leitlinien wird bei vielen psychiatrischen Patienten dazu beitragen, deren Pharmakotherapie im klinischen Alltag zu verbessern, insbesondere bei Auftreten pharmakokinetischer Probleme. Dabei sollte immer beachtet werden, dass TDM eine interdisziplinäre Auf-

* Diese Arbeit ist eine Übersetzung von „Hiemke C, et al. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011;44:195–235“, © Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2011.

Prof. Dr. Christoph Hiemke für die TDM-Gruppe der AGNP, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsmedizin Mainz, Untere Zahlbacher Straße 8, 55128 Mainz, E-Mail: hiemke@uni-mainz.de

gabe ist, die häufig eine respektvolle Diskussion von zunächst widersprüchlich erscheinenden Daten zum Wohle des Patienten erfordert. Die Leitlinien liefern Sachinformationen für solche Diskussionen.

Schlüsselwörter: Therapeutisches Drug-Monitoring, Referenzbereich, therapeutisches Fenster, Antidepressiva, Antipsychotika, Antidementiva, Stimmungsstabilisierer, Parkinsonmittel

Psychopharmakotherapie 2012;19:x-y.

Für die Psychopharmakotherapie stehen derzeit etwa 130 Medikamente zur Verfügung [54]. Diese Medikamente sind für die Behandlung vieler psychiatrischer Erkrankungen und deren Symptome wirksam und wichtig. Trotz der medizinisch und wirtschaftlich außerordentlich großen Fortschritte sind die erzielten Therapieerfolge für viele Patienten noch immer nicht zufriedenstellend [5, 6, 396, 661]. Nachdem sich die klinische Forschung während der vergangenen fünf Jahrzehnte auf die Entwicklung neuer Medikamente konzentrierte [521, 522], ist inzwischen erkannt worden, dass eine verbesserte Anwendung der aktuell zugelassenen Medikamente für viele Patienten erhebliche Vorteile bringen kann [45]. Für psychiatrische Erkrankungen wurden in den letzten zehn Jahren evidenzbasierte Leitlinien für die optimale Behandlung veröffentlicht [23, 46, 101, 204, 205, 221, 254, 276, 284, 582, 585, 748]. Ein wertvolles Werkzeug zur Optimierung der Anwendung von Medikamenten unter Berücksichtigung der individuellen Besonderheiten eines Patienten ist das therapeutische Drug-Monitoring (TDM). Der Hauptgrund, TDM für die Steuerung der Psychopharmakotherapie einzusetzen, ist die erhebliche interindividuelle Variabilität der pharmakokinetischen Eigenschaften von Arzneistoffen. Bei gleicher Dosis kann ein mehr als 20-facher Unterschied in der Steady-State-Konzentration auftreten, da sich Patienten in ihrer

Aufnahme, Verteilung, Verstoffwechslung und Ausscheidung der Arzneistoffe unterscheiden; Ursachen sind Alter, Begleiterkrankungen, Begleitmedikation oder genetische Besonderheiten [61, 310, 311, 334, 335, 374]. Verschiedene galenische Formulierungen des gleichen Arzneistoffs können ebenfalls den Grad und die zeitlichen Muster der Absorption und damit die Arzneistoffkonzentration im Körper beeinflussen. TDM nutzt die Quantifizierung der Arzneistoffkonzentration im Blut (Plasma oder Serum), um die Dosis des einzelnen Patienten so zu titrieren, dass eine Wirkstoffkonzentration aufgebaut wird, bei der mit höchster Wahrscheinlichkeit mit gutem Ansprechen und guter Verträglichkeit bei minimalem Risiko für Toxizität gerechnet werden kann. Darüber hinaus besitzt TDM das bislang ungenutzte Potenzial, die Kosten-Effektivität der Psychopharmakotherapie zu steigern [660]. Für viele Psychopharmaka ist die Quantifizierung der Arzneistoffkonzentration im Blut für die Dosisanpassung klinische Routine geworden. Nachweise für den Nutzen einer TDM-geleiteten Dosiseinstellung existieren für trizyklische Antidepressiva, für eine Reihe von alten und neuen Antipsychotika, sowie für konventionelle stimmungsstabilisierende Arzneistoffe [51, 459, 505]. Für Lithium ist aufgrund seines engen therapeutischen Bereichs regelmäßiges TDM obligater Bestandteil der Therapie geworden.

Die Vorteile von TDM zur Optimierung der Pharmakotherapie können allerdings nur erreicht werden, wenn die Methode adäquat in die klinische Behandlung integriert ist. Der aktuelle Einsatz von TDM in der psychiatrischen Versorgung ist unbedingt verbesserungsbedürftig [134, 700, 742]. Ähnlich wie in anderen medizinischen Disziplinen zeigten systematische Studien, dass die inadäquate Anwendung von TDM weit verbreitet ist. Sinnlose TDM-Anforderungen vergeuden Labor-Ressourcen und tragen das Risiko, dass irreführende Ergebnisse die klinische Entscheidungsfindung negativ beeinflussen können [122]. Eine Studie über den klinischen Einsatz von TDM zeigte für trizyklische

Antidepressiva in einer psychiatrischen Universitätsklinik, dass zwischen 25 und 40% der Anfragen für TDM inadäquat waren, und die Interpretation der Ergebnisse führte bei etwa 20% der Patienten zu nicht angemessenen Dosisanpassungen [700, 742]. Andere typische Fehler sind fehlende Steady-State-Bedingungen und Übertragungsfehler auf dem Antragsformular [700, 743]. Neuere systematische Studien über die Anwendung von TDM bei Behandlung mit Antidepressiva oder stimmungsstabilisierenden Medikamenten ergaben detaillierte Hinweise auf Fehler beim Einsatz von TDM [420, 421].

Vor diesem Hintergrund hat die TDM-Gruppe der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) im Jahr 2004 „Best Practice“-Leitlinien für TDM in der Psychiatrie publiziert [51]. Die Leitlinien sind in vielen Laboren und Kliniken in die praktische Arbeit implementiert worden. Sie wurden mehr als 200 Mal in der Literatur zitiert und ins Deutsche [312] und Französische [50] übersetzt. Außerdem gab es spezifische Beschreibungen für TDM von Antidepressiva [52]. Die AGNP-TDM-Konsensus-Leitlinien wurden auch in internationale Leitlinien zur Behandlung von psychischen Erkrankungen integriert [582]. Seit 2004 hat das Wissen über TDM in der Psychiatrie deutlich zugenommen. Es wurden neue Psychopharmaka eingeführt, für die die Anwendung von TDM ebenfalls zu empfehlen ist. Die TDM-Gruppe der AGNP hat daher ihre Leitlinien aus dem Jahre 2004 [52] umfassend aktualisiert. Sie wurden im Oktober 2011 in englischer Sprache publiziert [Hiemke et al. *Pharmacopsychiatry* 2011;44:195–235] und sind über die Homepage der AGNP (www.agnp.de) frei zugänglich. Die vorliegende Publikation ist die deutschsprachige Version der neuen Leitlinien.

Ziele der Konsensus-Leitlinien

Das vorliegende Dokument befasst sich im ersten Teil mit theoretischen Aspekten von TDM. Der zweite Teil beschreibt Indikationen für TDM und

Mit der Bitte um Korrektur

definiert therapeutische und dosisbezogene Referenzbereiche für Neuropsychopharmaka. Der dritte Teil beschreibt die praktische Anwendung von TDM, beginnend mit der Anforderung einer Blutspiegelmessung bis hin zur klinischen Entscheidung, eine bestehende Pharmakotherapie entweder unverändert weiterzuführen oder zu ändern. Mit dem vorrangigen Ziel, die Anwendung von TDM zu verbessern, werden folgende Inhalte behandelt:

- Indikationen für TDM in der Psychiatrie
- Graduierte Empfehlungen zur Anwendung von TDM ohne spezifische Fragestellung
- Definition therapeutischer und dosisabhängiger Referenzbereiche als Orientierungsgrößen für die TDM-gestützte Psychopharmakotherapie
- Festlegung von Schwellenwerten für das Labor (laboratory alert levels), wenn Blutspiegel außergewöhnlich hoch sind und der behandelnde Arzt unverzüglich vor potenziellen Gefahren gewarnt werden muss
- Hilfen für die Interpretation der Laborbefunde
- Empfehlungen für die Kombination von TDM mit pharmakogenetischen Tests

Erstellung der Konsensus-Leitlinien

Die aktualisierten Konsensus-Leitlinien wurden von der interdisziplinären TDM-Gruppe der AGNP erarbeitet. Die Gruppe besteht aus klinisch tätigen Psychiatern, Pharmakologen, Biochemikern, Pharmazeuten und Chemikern aus akademischen und nicht akademischen Krankenhäusern und Institutionen in Deutschland, der Schweiz, Österreich und Italien. Sie sind seit vielen Jahren an der Entwicklung und Anwendung von TDM im klinischen Alltag beteiligt. Die Experten sammelten Informationen aus der Literatur und erarbeiteten die vorliegenden „Best Practice“-Leitlinien für TDM in der Psychiatrie. Da TDM für Antidepressiva, Antipsychotika und stimmungsstabilisierende Medikamente weit verbreitet ist, sind diese

drei pharmakologischen Klassen umfassend in den vorliegenden Leitlinien vertreten. Anxiolytika, Hypnotika, Antidementiva, Arzneistoffe zur Behandlung von Substanzabhängigkeiten und andere psychotrope Arzneistoffe, für die TDM ebenfalls sinnvoll und nützlich sein kann, wurden mit einbezogen. In besonderen klinischen Situationen kann bei jedem Arzneistoff die Messung des Blutspiegels hilfreich sein. Viele Patienten werden gleichzeitig gegen neurologische und psychiatrische Erkrankungen behandelt. Daher haben die aktualisierten Leitlinien auch Informationen über krampflösende Arzneistoffe und Parkinson-Mittel aufgenommen, für die TDM mehr oder weniger etabliert ist [481, 499]. Dies führte zu einer Erweiterung der Leitlinien von ursprünglich 65 Psychopharmaka im Jahr 2004 [51] auf nun 128 Neuropsychopharmaka. Die im Jahr 2004 und 2005 veröffentlichten AGNP Konsensus-Leitlinien [51, 312] sowie Leitlinien und Empfehlungen von anderen Experten für TDM in Psychiatrie und Neurologie [317, 400, 488–490, 499, 504, 505] bildeten die Grundlage für das Update. Eine umfangreiche Literaturrecherche, vor allem in MEDLINE, wurde durchgeführt, um TDM-relevante Informationen für die insgesamt 128 ausgewählten neuropsychiatrischen Arzneistoffe zu identifizieren. Die Suche konzentrierte sich auf Begriffe wie „optimal plasma concentrations“, „dose related drug plasma concentrations“, „cytochrome P450 substrate, inducer and inhibitor properties“ und „ratios of concentrations of drug metabolites to parent drugs“. Nach relevanter Literatur wurde auch von Hand in pharmakologischen und klinisch-chemischen Fachzeitschriften gesucht. Mehr als 1 000 Artikel wurden insgesamt gefunden, beurteilt und ausgewertet. Die extrahierten Daten wurden von sieben Autoren in fünf Tabellen eingetragen. Die Ergebnisse wurden an 20 Mitglieder der TDM-Gruppe gesandt, welche anhand einer Checkliste die extrahierten und analysierten Daten beurteilten. Eine Internet-basierte und Passwort-geschützte Plattform wurde eingerichtet, um den Zugang zur Litera-

tur zu ermöglichen. Die Protokolle und Kommentare der Gutachter wurden an alle Autoren dieser Leitlinien verteilt. Die Abstimmungen über die Inhalte in diesem Dokument erfolgten während zweier Konsensus-Konferenzen und per E-Mail-Kommunikation. Besonders intensiv wurden dabei Definitionen, Referenzwerte, Warnschwellen für das Labor und literaturbasierte, graduierte Empfehlungen für die Anwendung von TDM bearbeitet.

Theoretische Hintergründe

Pharmakokinetik von Psychopharmaka

Die meisten Psychopharmaka zeichnen sich in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften aus durch:

- gute Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt; der Blutspiegel erreicht nach oraler Einnahme das Maximum innerhalb von 1 bis 6 Stunden
- sehr variabler First-Pass-Metabolismus (systemische Bioverfügbarkeit von 5 bis 90%)
- schnelle Verteilung aus dem Blut in das zentrale Nervensystem mit 2- bis 40-fach höheren Konzentrationen im Gehirn als im Blut
- hohes Verteilungsvolumen im lipophilen Kompartiment (ca. 10 bis 50 l/kg)
- niedrige Talspiegel im Steady-State (ca. 0,1 bis 500 ng/ml für psychiatrische und bis zu 20 µg/ml für neurologische Arzneistoffe)
- langsame, vorwiegend hepatische Elimination aus dem Blut (Halbwertszeit 12 bis 36 Stunden)
- lineare Pharmakokinetik bei therapeutischen Dosen; eine Verdoppelung der täglichen Dosis führt zu einer Verdoppelung des Blutspiegels
- geringe renale Ausscheidung mit entsprechend geringem Einfluss einer Niereninsuffizienz auf die Blutspiegel der Muttersubstanz und ihrer aktiven Metaboliten
- Enzyme der Cytochrom-P450-Familie und UDP-Glucuronosyltransferasen sind die wesentlichen Enzyme für die Metabolisierung

Mit der Bitte um Korrektur

Es gibt jedoch zahlreiche Ausnahmen. Zum Beispiel haben Venlafaxin, Nefazodon, Trazodon, Tranylcypromin, Moclobemid, Quetiapin, Ziprasidon und Rivastigmin kurze Eliminationshalbwertszeiten von 2 bis 10 Stunden, während Aripiprazol und Fluoxetin sehr lange Eliminationshalbwertszeiten aufweisen (72 Stunden für Aripiprazol und 3 bis 15 Tage für Fluoxetin, unter Berücksichtigung seines aktiven Metaboliten Norfluoxetin). Amisulprid, Milnacipran, Memantin, Gabapentin oder Sulpirid werden nicht oder nur unwesentlich hepatisch metabolisiert und hauptsächlich unverändert renal ausgeschieden. Paroxetin weist durch die Hemmung des eigenen Metabolismus eine nichtlineare Pharmakokinetik auf, da ein Stoffwechselprodukt irreversibel an das Enzym bindet und dieses inhibiert [69].

Viele Psychopharmaka kommen als racemische Verbindungen zum Einsatz. Ihre Enantiomere unterscheiden sich allerdings deutlich in ihrer Pharmakodynamik und -kinetik [53, 605]. Bisher ist jedoch nur für Methadon, Methylphenidat und Flupentixol eine TDM-Analytik der Enantiomere etabliert [39, 189]. Die wirksamen Enantiomere von racemischem Methadon und Flupentixol sind (R)-Methadon bzw. cis-(Z)-Flupentixol. Für andere racemische Psychopharmaka, wie Citalopram, Paroxetin, Reboxetin, Venlafaxin, Paliperidon oder Amitriptylin-Metaboliten werden stereoselektive Analysen ausschließlich im Rahmen von Forschungsprojekten und anderen speziellen Anwendungen durchgeführt.

Die meisten Psychopharmaka unterliegen einem Phase-I-Metabolismus durch oxidative (z. B. Hydroxylierung, Dealkylierung, Oxidation zu N-Oxiden, S-Oxidation zu Sulfoxiden oder Sulfonen), reduktive (z. B. Carbonyl-Reduktion auf sekundäre Alkohole) oder hydrolytische Reaktionen. Phase-I-Reaktionen werden überwiegend durch Isoenzyme des Cytochrom-P450(CYP)-Systems katalysiert. Der Mensch besitzt 39 Gene, die für funktionelle CYP-Enzyme kodieren. Die für Psychopharmaka wichtigsten Isoenzyme

Tab. 1. Neuropsychopharmaka und Enzyme der Metabolisierung

Arzneistoff (aktive Metaboliten)	Enzyme, Art der Metabolisierung	Referenz
Acamprosat	Keine Metabolisierung	[578]
Agomelatin	CYP1A2 , CYP2C19	[78]
Amantadin	Keine wesentliche Metabolisierung (90% werden unverändert ausgeschieden)	[24]
Alprazolam	CYP3A4/5	[17, 496]
Amisulprid	Keine wesentliche Metabolisierung (90% werden unverändert ausgeschieden)	[566]
Amitriptylin und Amitriptylinoxid (Amitriptylin, Nortriptylin)	CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 , CYP2D6 , CYP3A4	[90, 650, 713]
Aripiprazol (Dehydroaripiprazol)	CYP2D6 , CYP3A4	[306, 701]
Asenapin	Glucuronosyltransferase und CYP1A2	[707]
Atomoxetin	CYP2D6	[446]
Benperidol	Unklar	[589]
Benserazid	Hydroxylierung (Isoenzym unbekannt), COMT	[347]
Biperiden	Hydroxylierung (Isoenzym unbekannt)	[628]
Bromocriptin	CYP3A4	[513]
Bromperidol	CYP3A4	[230, 633, 645, 736]
Brotizolam	CYP3A4	[655]
Buprenorphin (Norbuprenorphin)	CYP2C8 , CYP3A4	[79, 454]
Bupropion (Hydroxybupropion)	CYP2B6	[309]
Buspiron	CYP3A4	[416]
Cabergolin	Hydrolyse , CYP3A4	[167]
Carbidopa	Unklarer Metabolismus 1/3 wird unverändert eliminiert	[575]
Carbamazepin, CBZ (CBZ-10,11- epoxid)*	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP3A4/5	[360, 497]
Chlorpromazin	CYP1A2 , CYP2D6	[724]
Citalopram	CYP2C19 , CYP2D6, CYP3A4	[97, 227, 739]
Clomipramin (Norclomipramin)	CYP1A2, CYP2C19 , CYP2D6 , CYP3A4	[244]
Clomethiazol	CYP2A6, CYP2B6, CYP3A4	[116]
Clozapin	CYP1A2 , CYP2C19 , CYP3A4	[334, 487]
Desipramin	CYP2D6	[244]
Diazepam (Nordazepam, Oxazepam, Temazepam)	CYP2B6, CYP2C19 , CYP3A4	[228, 704]
Dihydroergocryptin	CYP3A4	[19, 162]
Diphenhydramin	CYP2D6	[13]
Disulfiram	CYP1A2, CYP2B6, CYP2E1, CYP3A4	[412]
Donepezil	CYP2D6 , CYP3A4	[681]
Dothiepin = Dosulepin	CYP2C19 , CYP2D6	[740]
Doxepin (Nordoxepin)	CYP2C9 , CYP2C19 , CYP2D6	[295, 365]
Duloxetin	CYP1A2 , CYP2D6	[405]
Entacapon	Glucuronosyltransferase	[387]
Escitalopram	CYP2C19 , CYP2D6, CYP3A4	[662, 697]
Fluoxetin (Norfluoxetin)	CYP2B6, CYP2C9 , CYP2C19 , CYP2D6	[404, 588]
Flupentixol	CYP2D6	[148,365]
Fluphenazin	CYP2D6	[746]
Fluvoxamin	CYP2D6 , CYP1A2	[354, 450]
Gabapentin	Wird unverändert renal eliminiert	[77]
Galantamin	CYP2D6, CYP3A4	[34]

Fortsetzung s. folgende Seite

Mit der Bitte um Korrektur

Fortsetzung Tab. 1.

Arzneistoff (aktive Metaboliten)	Enzyme, Art der Metabolisierung	Referenz
Haloperidol	CYP2D6, CYP3A4	[93, 645]
Iloperidon	CYP2D6 , CYP3A4	[106]
Imipramin (Desipramin)	CYP1A2 , CYP2C19 , CYP2D6 , CYP3A4	[244, 413]
Lamotrigin	Glucuronosyltransferase, CYP2A6	[121]
Levodopa	Dopadecarboxylase , COMT, MAO	[575]
Levomepromazin	CYP1A2, CYP2D6	[36]
Levomethadon	CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 , CYP2D6	[145]
Lisurid	CYP3A4, CYP2D6	[539]
Lithium	Keine Metabolisierung, renale Ausscheidung	[256, 619]
Lorazepam	Glucuronosyltransferase	[164, 196]
Maprotilin	CYP2D6 , CYP1A2	[86]
Melatonin	CYP1A2	[296]
Memantin	Keine wesentliche Metabolisierung	[251]
Methadon	CYP2B6 , CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6	[145]
Methylphenidat	Carboxylesterase 1	[468]
Mianserin	CYP2D6 , CYP1A2, CYP3A4	[379]
Midazolam	CYP3A4	[220]
Milnacipran	Kein CYP-abhängiger Metabolismus	[495, 533]
Mirtazapin	CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6	[397, 630]
Moclobemid	CYP2C19 , CYP2D6	[255]
Modafinil	Amidhydrolyse, CYP3A4	[561]
Naltrexon	Aldoketoreduktase AKR1C4	[92]
Nortriptylin	CYP2D6	[385, 485, 687]
Olanzapin	N-Glucuronosyltransferase, Flavinmonooxygenase, CYP1A2 , CYP2D6	[107]
Opipramol	CYP2D6	Fachinformation
Paliperidon (= 9-Hydroxyrisperidon)	60 % werden unverändert eliminiert, CYP3A4	[161]
Paroxetin	CYP1A2, CYP2D6 , CYP3A4	[209, 349, 691]
Perazin	CYP1A2, CYP2C19 , CYP3A4, Flavinmonooxygenase	[629, 725]
Pergolid	CYP3A4	[731]
Perphenazin	CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 , CYP3A4	[12, 77, 168, 486]
Pregabalin	Unverändert renal eliminiert	[77]
Piribedil	Demethylierung, p-Hydroxylierung, N-Oxidation	[168]
Pimozid	CYP1A2, CYP3A4	[171]
Pramipexol	Keine Metabolisierung	[62]
Promazin	CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4	[726]
Promethazin	CYP2D6	[465]
Quetiapin	CYP3A4 , CYP2D6	[38]
Rasagilin	CYP1A2	[277]
Reboxetin	CYP3A4	[307, 716]
Risperidon, RIS (9-hydroxy-RIS)	CYP2D6 , CYP3A4	[732]
Ropinirol	CYP1A2	[357]
Rotigotin	Glucuronosyltransferase, verschiedene andere Abbauewege, Enzyme unbekannt	[115]
Selegilin	CYP2B6	[60]
Sertindol	CYP3A4 , CYP2D6	[729]
Sertralin	CYP2B6 , CYP2C19 , CYP2C9, CYP2D6	[482, 705]

Fortsetzung s. folgende Seite

sind CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4/5 (Tab. 1) [745–747]. In der Regel führen Phase-I-Reaktionen eine polare funktionelle Gruppe ein, was eine Konjugation mit stark polaren Molekülen wie Glucuronsäure oder Schwefelsäure in der Phase-II-Reaktion ermöglicht. Bei Psychopharmaka mit funktionellen Gruppen in der Ausgangsverbindung stellt die Glucuronidierung einer Hydroxyl- (z. B. Oxazepam oder Lorazepam) oder einer Aminofunktion (z. B. Olanzapin) den wesentlichen Stoffwechselweg dar. Darüber hinaus können tertiäre Aminogruppen konjugiert werden, indem quartäre Ammonium-Glucuronide gebildet werden. Phase-II-Enzyme sind im Hinblick auf ihre Substratspezifitäten schlecht charakterisiert. Es gibt in Bezug auf die Affinität für Substrate eine große Überlappung zwischen den Isoenzymen [143].

Andere enzymatische Systeme wie Aldo-Keto-Reduktasen [43], die zur Reduzierung von Ziprasidon zu seinem Dihydro-Derivat [58] oder von Naltrexon zu Naltrexol [92] führen, können ebenfalls beteiligt sein. Ein anderes Beispiel sind die Monoaminoxidasen (MAO) MAO-A und MAO-B, die Citalopram stereoselektiv zu einem inaktiven sauren Metaboliten deaminieren [562].

Medikamente werden vorwiegend in der Leber und in geringem Maße in extrahepatischen Geweben wie Darmschleimhaut oder Gehirn metabolisiert [59, 238, 444]. Inter- und intra-individuelle Unterschiede in der Plasmakonzentration von Psychopharmaka, das heißt die pharmakokinetische Variabilität, werden durch unterschiedliche Aktivitäten der metabolisierenden Enzyme verursacht. Die Enzymaktivität kann mit zunehmendem Alter absinken und durch Nieren- und Lebererkrankungen verändert sein [374]. Auch wurden geschlechtsspezifische Unterschiede für Psychopharmaka berichtet, aber die Ergebnisse sind widersprüchlich und die klinische Relevanz ist bislang unklar [7–9, 608].

Bei einer Reihe psychoaktiver Arzneistoffe tragen deren Metaboliten zur klinischen Gesamtwirkung des Medi-

Fortsetzung Tab. 1.

Arzneistoff (aktive Metaboliten)	Enzyme, Art der Metabolisierung	Referenz
Thioridazin	CYP1A2 , CYP2C19, CYP2D6 , CYP3A4	[648, 714]
Tiaprid	Keine relevante Metabolisierung	[477]
Tolcapon	Glucuronyltransferase	[387]
Trimipramin (Nortrimipramin)	CYP2C19 , CYP2D6 , CYP2C9	[187]
Tranylcypromin	Monoaminoxidase, unklar	[37]
Trazodon	CYP3A4 , CYP2D6	[268, 567]
Valproinsäure	Glucuronosyltransferase , CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, beta-Oxidation	[641]
Venlafaxin (O-desmethyl-venlafaxin)	CYP2C19, CYP2D6 , CYP3A4	[217, 434]
Zaleplon	Aldehydoxidase , CYP3A4	[554]
Ziprasidon	CYP3A4, Aldehydoxidase	[58, 519]
Zolpidem	CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4	[698]
Zopiclon	CYP2C8, CYP3A4	[57, 659]
Zotepin	CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4	[596]
Zuclopenthixol	CYP2D6	[330]

Wenn Enzyme, die fett gedruckt sind, in ihrer Aktivität durch eine Mutation (genetisch) oder durch einen Inhibitor oder Induktor (siehe Tab. 2) vermindert oder gesteigert sind, so kommt es zu einem Anstieg oder Abfall der Plasmakonzentration und daraus folgend zu einer Wirkungsverstärkung, Unverträglichkeit oder Intoxikation bzw. einer Wirkungsabschwächung.

CYP: Cytochrom P450; COMT: Catechol-O-methyltransferase; MAO: Monoaminoxidase

Erstellt durch CH, überprüft und ergänzt durch EJS

kaments bei. Aus diesem Grund muss TDM auch die Quantifizierung der aktiven Metaboliten mit einschließen – beispielsweise im Fall von Clomipramin (Norclomipramin), Doxepin (Nordoxepin), Fluoxetin (Norfluoxetin) oder Risperidon (9-Hydroxyrisperidon). Für Arzneistoffe wie Sertralin oder Clozapin ist die klinische Relevanz ihrer Metabolite (Norsertralin bzw. Norclozapin) unklar. Doch auch die Analyse pharmakologisch inaktiver Metaboliten liefert nützliche Informationen über den metabolischen Zustand des Patienten oder dessen Compliance [105, 569]. **Tabelle 2** zeigt die „normalen“ Verhältnisse der Konzentrationen von Metabolit zur jeweiligen Muttersubstanz. Die berechneten Bereiche beinhalten 68 % der unter Standard-Dosierungen zu erwartenden Verhältnisse unter Annahme einer Normalverteilung, das heißt Mittelwert minus eine Standardabweichung bis Mittelwert plus eine Standardabweichung. Ein Verhältnis über oder unter dem „normalen“ Verhältnis Metabolit zu Muttersubstanz (**Tab. 2**) kann auf eine unregelmäßige Medikamenteneinnahme [546], auf eine Stoffwechsellstörung aufgrund einer genetischen Variation [157, 159, 350, 592] oder auf

eine Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln hinweisen. Spina und Mitarbeiter haben dies für die Umwandlung von Desipramin zu 2-Hydroxydesipramin gezeigt [618]. Bei Wechselwirkungen zwischen Arzneistoffen erhöht sich das Verhältnis zwischen Metabolit und Muttersubstanz, wenn die enzymatische Metabolisierung durch Einnahme weiterer Medikamente oder pharmakokinetisch relevanter Substanzen, wie beispielsweise durch Rauchen, induziert wird. Arzneistoffe und Substanzen, welche die Stoffwechsellzyme hemmen,

führen zu einer Abnahme des Verhältnisses. In **Tabelle 3** sind Arzneistoffe angegeben, die in therapeutischen Konzentrationen Inhibitoren und Induktoren von CYP-Enzymen sind.

Pharmakogenetik von Neuropsychopharmaka

Pharmakogenetische Faktoren sind in den vergangenen Jahren als wesentlich für die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Neuropsychopharmaka erkannt worden [199, 457]. Einige CYP-Isoenzyme weisen eine hohe genetische Variabilität auf [745–747]. Wenn eine Abweichung in der Allelfrequenz in mindestens 1 % der Bevölkerung auftritt, wird dies als genetischer Polymorphismus bezeichnet. Die Anzahl der aktiven Allele in einem Gen bestimmt, wie viel Enzymprotein exprimiert wird. Langsame Metabolisierer (poor metaboliser, PM) weisen eine mangelnde funktionelle Allelexpression auf; intermediate Metabolisierer (IM) sind entweder genetisch heterozygot, also Träger eines aktiven und eines inaktiven Allels (oder eines Allels mit reduzierter Aktivität) oder zweier Allele mit reduzierter Aktivität. Extensive Metabolisierer (EM) besitzen den Wildtyp mit zwei aktiven Allelen; bei ultra-schnellen Metabolisierern (UM) findet man verstärkte enzymatische Aktivität durch Amplifikation der funktionellen Allele [66]. Die Genpolymorphismen der metabolisierenden Enzyme können kli-

Tab. 2. Normalbereiche der Verhältnisse der Blutspiegel Metabolit zu Muttersubstanz für Psychopharmaka mit messbaren Metaboliten. Angegeben sind Mittelwertsbereiche ± einfache Standardabweichung. Diese Werte sind „normalerweise“ (ohne Begleitmedikamente oder genetisch bedingte pharmakokinetische Besonderheiten) bei 68 % der Patienten zu erwarten.

Arzneistoff	Metabolit	Konzentrationen Metabolit : Muttersubstanz (MW – SD bis MW + SD)	Referenz
Amitriptylin	Nortriptylin*	0,2–1,8 (n=83)	[545]
Aripiprazol	Dehydroaripiprazol (*)	0,3–0,5 (n=283) PM von CYP2D6: 0,2 (n=8)	[306, 368, 452]
Bromperidol	Reduziertes Bromperidol	0,11–0,51 (n=31)	[609, 633]
Buprenorphin	Norbuprenorphin	0,8–2,0 (n=5)	[383]
Bupropion	Hydroxybupropion	5–47 (24 h, n=9) 6–30 (12 h, n=9)	[152, 253]
Buspiron	6-Hydroxybuspiron	25–53 (n=20)	[178]

Fortsetzung s. folgende Seite

Mit der Bitte um Korrektur

Fortsetzung Tab. 2.

Arzneistoff	Metabolit	Konzentrationen Metabolit : Muttersubstanz (MW – SD bis MW + SD)	Referenz
Carbamazepin	Carbamazepin-10,11-epoxid	0,07–0,25 (n = 14)	[338]
Citalopram	N-Desmethylcitalopram	0,31–0,60 (n = 2 330)	[549]
Clomipramin	Norclomipramin*	0,8–2,6 (n = 115)	[545]
Clozapin	Norclozapin (*)	Nichtraucher: 0,5–0,6 (n = 98) Raucher: 0,4–0,7 (n = 198)	[308, 500]
Dothiepin	Nordothiepin	0–1,4 (n = 50)	[325]
Doxepin	Nordoxepin	0,6–1,6 (n = 12) PM CYP2C19: 1,8 (n = 4) PM CYP2D6: 0,8 (n = 6)	[172, 363]
Escitalopram	N-Demethylcitalopram	0,3–1,0 (n = 243)	[548]
Fluoxetin	Norfluoxetin*	0,7–1,9 (n = 334)	[545]
Fluvoxamin	Fluvoxaminsäure	0–1,2 (n = 49)	[237]
Haloperidol	Reduziertes Haloperidol	MW 0,6	[673]
Imipramin	Desipramin	0,6–3,2 (n = 14) PM CYP2D6 4,1 (n = 2)	[95, 96, 632]
Maprotilin	N-Desmethylmaprotilin	1,1–3,7 (n = 76) PM CYP2D6 4,9	[699]
Mianserin	N-Desmethylmianserin	0,5–0,8 (n = 182)	[545]
Mirtazapin	N-Desmethylmirtazapin	0,2–1,2 (n = 100)	[591]
Moclobemid	Moclobemid-N-oxid	0,8–2,5 (n = 6)	[291]
Olanzapin	N-Demethylolanzapin	Nichtraucher: 0,1–0,3 (n = 76) Raucher: 0,2–0,4 (n = 69)	[602]
Perazin	Desmethylperazin	1,1–3,3 (n = 27)	[91]
Perphenazin	N-Dealkylperphenazin	0,6–2,8 (n = 54)	[637]
Quetiapin	Norquetiapin	0,1–3,8 (n = 25) (berechnet für 400 mg)	[723]
Reboxetin	O-Desethylreboxetin	< 0,1	[484]
Risperidon	9-Hydroxyrisperidon*	EM or IM CYP2D6: 1,5–10,0 PM CYP2D6: ≤ 1	[159, 677]
Risperidon Depot	9-Hydroxyrisperidon*	EM: 1,2–4,3	[469]
Sertindol	Dehydrosertindol	1,1–2,7 (n = 6) PM CYP2D6: 1,0	[729]
Sertralin	Norsertralin	1,7–3,4 (n = 348)	[546]
Trazodon	m-Chlorophenylpiperazin (mCPP)	0,04–0,22 (Gesamtbereich)	[328]
Trimipramin	Nortrimipramin (*)	0,26–0,56 (n = 25)	[191]
Venlafaxin	• O-Desmethylvenlafaxin* • N-Desmethylvenlafaxin	EM or IM CYP2D6: 0,3–5,2 PM CYP2D6: ≤ 0,3 UM CYP2D6: > 5,2 0,46–1,48	[592]

* Pharmakologisch aktiver Metabolit, (*) aktiver Metabolit in vitro, aber unklare Bedeutung in vivo
Wenn Standardabweichungen (SD) für die Verhältnisse (Ratios) der Konzentrationen aus der Literatur nicht verfügbar waren, sondern nur Mittelwerte (MW) und SD für die Einzelsubstanzen, wurden die Bereiche nach dem Gauss'schen Fehlerfortpflanzungsgesetz berechnet: $SD\ Ratio = \frac{[(SD\ Muttersubstanz \times MW\ Metabolit) + (SD\ Metabolit \times MW\ Muttersubstanz)]}{(MW\ Metabolit)^2}$ (■ Was bedeutet die hochgestellte 2 an dieser Stelle?)

Erstellt durch CH, überprüft durch Sonja Brünen, Christiane Knoth und Elnaz Ostad Haji.

nisch äußerst relevant sein. So können bei PM unerwartete Nebenwirkungen und Toxizität durch überhohe Blutspiegel und bei UM fehlendes Ansprechen aufgrund subtherapeutischer Blut-

spiegel auftreten. Sogenannte Prodrugs sind inaktive Vorstufen eines Arzneistoffs, die erst durch die Verstoffwechslung aktiviert werden. Beispiele sind Codein oder Clopidogrel, welche durch

CYP2D6 bzw. CYP2C19 aktiviert werden. PM-Patienten sind nicht in der Lage solche Prodrugs zu pharmakologisch aktiven Metaboliten umzubauen. Andere Enzymsysteme, wie UDP-Glucuronosyltransferasen, zeigen ebenfalls genetische Polymorphismen [155], deren klinische Relevanz in der Pharmakopsychiatrie bislang allerdings unklar ist.

Die Verfügbarkeit von Methoden zur CYP-Genotypisierung nimmt stetig zu, und es wurden bereits Leitlinien für ihren Einsatz in der klinischen Praxis veröffentlicht [675]. Die funktionelle Bedeutung vieler Genotypen ist jedoch nach wie vor unklar. Für einige Enzyme, wie CYP3A4, ist trotz großer interindividueller Variabilität des Phänotyps kein genetischer Polymorphismus zuzuordnen. Daher kann es vorteilhaft sein, Methoden zur Phänotypisierung mit Modellschubstanzen wie Coffein für CYP1A2, Omeprazol für CYP2C19, Dextromethorphan für CYP2D6 oder Midazolam für CYP3A4/5 zu verwenden [403, 643]. Eine solche Phänotypisierung analysiert die aktuelle metabolische Situation eines Patienten. Der Phänotyp kann durch Umweltfaktoren wie Rauchen oder Begleitmedikamente beeinflusst werden [201, 601, 749]. Mit der Genotypisierung wird ein „trait marker“ identifiziert, der nicht durch Umweltfaktoren beeinflusst wird. Die Genotypisierung kann mit und ohne Medikamenteneinnahme durchgeführt werden und ihr Ergebnis ist lebenslang gültig.

Neuere Untersuchungen zeigen, dass auch der Efflux-Transporter P-Glycoprotein (P-gp) in der Darmschleimhaut und Blut-Hirn-Schranke für die pharmakokinetische Variabilität von Psychopharmaka relevant ist [1]. Dieses Transportprotein, ein Mitglied der Transporter-Familie mit einer ATP-bindenden Cassette (ABC), wird vom sogenannten Multidrug-Resistenz-Gen (ABC1 oder MDR1) kodiert. Es existiert ein Genpolymorphismus, der aktuell ausschließlich durch Genotypisierung identifizierbar ist. Eine Phänotypisierung (z. B. mit Digoxin) ist in der Praxis nicht anwendbar [129, 183, 210, 389].

Tab. 3. Inhibitoren und Induktoren von Enzymen, die am Abbau von Psychopharmaka beteiligt sind

Inhibierende Arzneistoffe	Inhibierte Enzyme	Induzierende Arzneistoffe	Induzierte Enzyme
Amiodaron	CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4	Ethanol	CYP2E1
Bupropion	CYP2D6	Carbamazepin	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4
Bromocriptin	CYP3A4	Dexamethason	CYP2C9, CYP3A4
Chinidin	CYP2D6	Efavirenz	CYP2B6, CYP3A4
Cimetidin	CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4	Ginkgo biloba	CYP2E1
Ciprofloxacin	CYP1A2	Isoniazid	CYP2C19
Clarithromycin	CYP3A4	Johanniskraut	CYP2C19, CYP3A4
Clopidogrel	CYP2B6	Oxybutynin	CYP3A4
Disulfiram	CYP2E1	Phenobarbital	CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4
Duloxetine	CYP2D6	Phenytoin	CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4
Enoxacin	CYP1A2	Primidon	CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4
Erythromycin	CYP3A4	Rauch	CYP1A2
Felbammat	CYP2C19	Rifabutin	CYP3A4
Fluconazol	CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4	Rifampicin	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19
Fluoxetin und Norfluoxetin	CYP2D6, CYP2C19	Ritonavir	CYP3A4, CYP2C9, CYP3A4 (hohe Dosis)
Fluvoxamin	CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4		
Indinavir	CYP3A4		
Isoniazid	CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP3A4		
Itraconazol	CYP2B6, CYP3A4		
Ketoconazol	CYP3A4		
Levomepromazin	CYP2D6		
Melperon	CYP2D6		
Metoclopramid	CYP2D6		
Metoprolol	CYP2D6		
Miconazol	CYP2C9, CYP2C19		
Mifepriston	CYP3A4		
Moclobemid	CYP2C19, CYP2D6		
Nelfinavir	CYP3A4		
Norfloxacin	CYP1A2		
Omeprazol	CYP2C19		
Paroxetin	CYP2D6		
Perazin	CYP1A2		
Pergolid	CYP2D6		
Perphenazin	CYP2D6		
Propafenon/Propranolol	CYP1A2, CYP2D6, CYP2D6		
Ritonavir	CYP2D6, CYP3A4		
Saquinavir	CYP3A4, CYP2C9		
Troleandomycin	CYP3A4		
Valproinsäure	CYP2C9		
Verapamil	CYP3A4		
Voriconazol	CYP2C9, CYP3A4		

Bei Kombination der oben angegebenen Inhibitoren oder Induktoren kann es bei Einnahme von Psychopharmaka, die bevorzugt über das inhibierte bzw. induzierte Enzym abgebaut werden (siehe Tab. 1) zu klinisch relevanten pharmakokinetischen Arzneimittelwechselwirkungen kommen. Letzteres wurde geprüft mit den Interaktionsdatenbanken www.mediq.ch und www.psiac.de. Erstellt durch CH, geprüft durch EJS

Für den Genpolymorphismus von P-gp gibt es Hinweise, dass die klinische Relevanz ähnlich hoch sein könnte wie die von CYP-Enzymen. Für Antidepressiva, die Substrate von P-gp sind, wurde eine Abhängigkeit der Arzneimittelwirkung vom P-gp-Genotyp nachgewiesen [668]. Auch für Quetiapin gibt es Hinweise, dass sowohl der Blutspiegel von Quetiapin als auch die antipsychotische Wirksamkeit vom P-gp-Genotyp des behandelten Patienten abhängen [470]. Im Hinblick auf das Auftreten erwünschter und unerwünschter klinischer Effekte von Psychopharmaka weisen erste Berichte auf einen Einfluss des Genpolymorphismus von P-gp hin [279, 560].

Dosis und Wirkstoffkonzentration im Blut

In aller Regel wird für die TDM-geleitete Dosis-Optimierung eine Blutspiegelmessung unter Steady-State-Bedingungen vorgenommen. Steady State ist erreicht, wenn die Arzneistoffaufnahme gleich der Arzneistoffausscheidung ist. Nach wiederholter Medikamenteneinnahme ist das Steady State nach vier Eliminationshalbwertszeiten zu 94% erreicht und zu 97% nach 5 Eliminationshalbwertszeiten. Für mehr als 90% aller Psychopharmaka ist bei regelmäßig eingenommener Erhaltungsdosis das Steady State innerhalb von einer Woche erreicht. Die Dosis, die erforderlich ist, um eine gewünschte Steady-State-Konzentration eines Arzneimittels zu erreichen, kann berechnet werden, wenn das Dosierungsintervall (τ), die Clearance (CL) und die Bioverfügbarkeit (F) für das Medikament bekannt sind. Die Berechnung basiert darauf, dass die Konzentration im Blut (c) proportional zur Erhaltungsdosis (D_e) im Steady State ist. Wenn die totale Clearance des Wirkstoffs (CL_t) bekannt ist, gilt folgende Gleichung:

$$D_e = D \times F / \tau = c \times CL_t$$

Basierend auf diesem Zusammenhang ist es auch möglich, die dosisabhängige Wirkstoffkonzentration im Blut zu berechnen, die in Blutproben von Pati-

Mit der Bitte um Korrektur

enten unter Medikation mit einer bestimmten Dosis zu erwarten ist [285]:

$$c = D_e / Cl_t$$

Für jedes Arzneimittel stehen solche Daten zur Verfügung, da sie bei der Beantragung der Zulassung vorgelegt werden müssen. Sie stammen meist aus pharmakokinetischen Studien an gesunden Probanden oder Patienten, die mit fixen Dosen behandelt wurden. Wenn die Clearance des Medikaments als arithmetischer Mittelwert ± einfache Stan-

dardabweichung ermittelt wurde, kann daraus ein dosisbezogener Referenzbereich für ein Normalkollektiv berechnet werden [285].

Definition des dosisbezogenen Referenzbereichs

Der „dosisbezogene Referenzbereich“ wird in den vorliegenden Leitlinien als Konzentrationsbereich angegeben, der für ein Arzneimittel bei einer bestimmten Dosis im Blut zu erwarten ist. In diesem „dosisbezo-

genen Referenzbereich“ sollten 68 % aller Wirkstoffkonzentrationen enthalten sein, mit denen unter Standardbedingungen im Blut eines „normalen“ Patienten zu rechnen ist. Dabei ist „normal“ durch die Population der jeweiligen klinischen Studie definiert. Das Studienkollektiv besteht üblicherweise aus 18 bis 65 Jahre alten Personen ohne relevante Komorbidität, Komedikation oder genetische Anomalien im Arzneimittel-Metabolismus.

Tab. 4. Gesamtclearance (Cl_t), Bioverfügbarkeit (F), Dosierungsintervall (τ) und Faktoren (C/D_{low} and C/D_{high}) zur Berechnung von Dosisbezogenen Plasmakonzentrationen (C/D) von Psychopharmaka

Arzneistoff	N	Cl _t - SD bis Cl _t + SD [ml/min]	F	τ [h]	C/D _{low} [ng/ml/mg]	C/D _{high} [ng/ml/mg]	Literatur
Antidepressiva							
Amitriptylin	8	198–373	0,5	24	0,93	1,75	[165]
Amitriptylinoxid	12	331–539	0,8	24	1,03	1,68	[384]
Bupropion	17	2 500–11 300	1,0	24	0,06	0,28	[665]
Citalopram	8	367–545	0,8	24	1,02	1,51	[616]
Clomipramin	9	583–933	0,5	24	0,37	0,60	[198]
Desipramin	12	1 633–2 333	0,5	24	0,15	0,21	[2]
Desvenlafaxin	7	233–396	1,0	24	1,75	2,98	[520]
Dothiepin = Dosulepin	22	674–3 960	0,3	24	0,05	0,31	[740]
Doxepin	85	769–2 644	1,0	24	0,18	0,27	[100]
Duloxetin	12	610–1 733	0,5	24	0,20	0,57	[600]
Escitalopram	24	360–960	0,8	24	0,58	1,54	[607]
Fluoxetin	n.r.	600–833	0,7	24	0,60	0,83	[18]
Fluvoxamin	6	807–1 960	1,0	24	0,35	0,86	[163]
Imipramin	n.r.	791–1 029	0,4	24	0,28	0,37	[100]
Maprotilin	6	503–1 747	0,8	24	0,32	1,10	[415]
Mianserin	n.r.	843–1 948	0,3	24	0,11	0,25	[137]
Mirtazapin	10	455–945	0,5	24	0,37	0,85	[651]
Nordoxepin	85	504–2 738	1,0	24	0,25	1,38	[445]
Nortriptylin	n.r.	300–1 117	0,5	24	0,31	1,16	[664]
Paroxetin	30	1 561–10 856	1,0	24	0,06	0,44	[213]
Reboxetin	n.r.	22–51	1,0	24	12,55	31,10	[141]
Sertralin	• 11 (m) • 11 (f)	1 313–2 213 (m) 793–2 357 (f)	1,0 1,0	24 24	0,31 0,29	0,53 0,88	[565]
Trazodon	8	73–103	1,0	24	6,72	9,47	[473]
Trimipramin	12	898–1 215	0,40	24	0,23	0,31	[165, 364]
Venlafaxin	18	747–1 540	1,0	24	0,45	0,93	[372]
O-Desmethylvenlafaxin		315–618	1,0	24	1,12	2,2	
Antipsychotika							
Amisulprid	78	520–693	0,5	24	0,50	0,67	[566]
Asenapin	n.r.	867–1 190	0,35	24	0,18	0,28	[707]
Aripiprazol	6	47–70	0,9	24	8,63	12,85	[417]
Benperidol	14	1 073–2 240	0,5	24	0,15	0,31	[589]
Bromperidol	14	3 570–7 938	1,0	24	0,09	0,19	[390]
Chlorpromazin	11	1 043–1 510	0,1	24	0,05	0,07	[738]

Fortsetzung s. folgende Seite

Fortsetzung Tab. 4.

Arzneistoff	N	Cl _t -SD bis Cl _t +SD [ml/min]	F	τ [h]	C/D _{low} [ng/ml/mg]	C/D _{high} [ng/ml/mg]	Literatur
Chlorprothixen	3	918-1 448	0,2	24	0,10	0,15	[534]
Clozapin	16	258-728	0,5	24	0,48	1,35	[128, 176, 332]
Flupentixol	3	440-490	0,6	24	0,85	0,95	[348]
Fluphenazidecanoat	12	2 380-3 940	1,0	24	0,18	0,29	[197]
Haloperidol	6	420-680	0,6	24	0,61	0,99	[123]
Haloperidoldecanoat		420-680	1,0	336 672	0,073 0,036	0,118 0,059	[123]
Melperon	6	1 484-2 898	0,6	24	0,14	0,28	[83]
Levomepromazin	8	913-4 737	0,5	24	0,07	0,38	[149]
Olanzapin	491	233-637	0,8	24	0,87	2,38	[67]
Paliperidon	n. r.	31-98	0,3	24	1,99	6,31	[161]
Perphenazin	8	1 009-2 566	0,4	24	0,11	0,28	[195]
Pimozid	7	21-553	0,5	24	0,64	16,53	[581]
Quetiapin	10	1 146-2 421	1,0	24	0,13	0,21	[7, 435]
Risperidon, oral	8	91-171	0,7	24	3,50	14,00	[159]
					aktive Fraktion	aktive Fraktion	
Risperidon Depot	n. r.	91-171	1,0	336	0,29	0,55	[606]
					aktive Fraktion	aktive Fraktion	
Sertindol	6	133-600	1,0	24	1,16	5,22	[728]
Sulpirid	6	331-499	0,25	24	0,35	0,52	[717]
Thioridazin	11	404-982	0,60	24	0,42	1,03	[117]
Zotepin	14	467-10 267	1,0	24	0,07	1,49	[642]
Ziprasidon	12	303-397	0,6	24	1,05	1,36	SPC
Zuclopenthixol	8	867-2 300	0,4	24	0,13	0,35	[337]
Antikonvulsiva, Stimmungsstabilisierer							
Carbamazepin	n. r.	58-74	1,0	24	9,40	11,93	FI
Felbammat	10	29,1-33,3	1,0	24	20,85	23,86	[556]
Lamotrigin	129	22-49	1,0	24	14,09	31,28	[118]
Levetiracetam	216	52-72	1,0	24	9,65	13,35	[535]
Lithium	n. r.	10-40	1,0	24	17,36	69,44	[706]
Oxcarbazepin	7	1 703-5 063	1,0	24	0,14	0,41	[319, 694]
Primidon	8	30-47	1,0	24	14,78	23,15	[423]
Topirammat	6	21-31	1,0	24	22,47	33,55	[179]
Valproinsäure	9	4,5-9,8	1,0	24	71,23	154,32	[682]
Anxiolytika und Hypnotika							
Alprazolam	6	34-83	0,8	24	6,73	16,53	[496, 604]
Bromazepam	10	50-91	1,0	24	7,67	13,95	[352]
Brotizolam	8	85-141	0,7	24	4,93	8,17	[341]
Buspiron	41	1 260-2 702	0,04	24	0,01	0,02	[41]
Clonazepam	9	63-90	0,8	24	6,17	8,82	[259]
Diazepam	48	10-43	0,9	24	14,53	62,50	[264]
Lorazepam	15	36-109	0,8	24	5,10	15,43	[266]
Oxazepam	• 18 (m) • 20 (w)	36-167 29-109	0,8 0,8	24 24	3,33 5,12	15,22 18,90	[260]
Triazolam	13	326-584	0,9	24	1,01	1,81	[263]
Zaleplon	10	868-1 330	0,3	24	0,16	0,25	[265]
Zolpidem	10	266-364	0,67	24	1,28	1,75	[265]
Zopiclon	10	250-883	1	24	0,79	2,78	[411]
Antidementiva							
Donepezil	14	112-217	1,0	24	3,20	6,20	[463]

Fortsetzung s. folgende Seite

Mit der Bitte um Korrektur

Fortsetzung Tab. 4.

Arzneistoff	N	Cl _t -SD bis Cl _t +SD [ml/min]	F	τ [h]	C/D _{low} [ng/ml/mg]	C/D _{high} [ng/ml/mg]	Literatur
Galantamin	8	268–400	1,0	24	1,74	2,59	[744]
Rivastigmin	20	29–64 (Pflaster)	0,5	24	5,43	11,97	[391]
Arzneimittel zur Behandlung Substanz-bezogener Abhängigkeitserkrankungen							
Acamprosat	24	1741–4221	1,0	24	0,16	0,40	[287]
Buprenorphin							Keine Daten verfügbar
Bupropion	17	2500–11300	1,0	24	0,06	0,28	[665]
Methadon	12	75–148	0,95	24	4,46	8,80	[474, 727]
Naltrexon	453	2077–2590	1,0	24	0,27	0,33	[182]
6β-Naltrexol		928–1242			0,56	0,75	
Vareniclin	1878	170–176	1,0	24	3,95	4,08	[540]

Fl: Fachinformation; n.r.: ((■ ??))

Dosis-bezogene Referenzbereiche werden erhalten durch Multiplikation von C/D_{low} mit der Dosis (unterer Wert) bzw. C/D_{high} mit der Dosis (oberer Wert). Arzneimittel der Tabelle 5 wurden in diese Tabelle nicht aufgenommen, wenn keine Clearance-Daten aus der Literatur verfügbar waren.

Erstellt durch EH und CG, überprüft und ergänzt durch CH.

In **Tabelle 4** sind Faktoren für die Berechnung der dosisbezogenen Referenzbereiche für die wichtigsten Psychopharmaka dargestellt. Die zu erwartenden dosisbezogenen Referenzbereiche werden durch Multiplikation der Faktoren „C/D_{low}“ bzw. „C/D_{high}“ mit der täglichen Dosis berechnet. Man muss sich dabei allerdings bewusst sein, dass viele Patienten im klinischen Kontext nicht alle oben genannten Bedingungen erfüllen.

Arzneistoffspiegel im Blut und im Gehirn

Die pharmakologische Aktivität eines Psychopharmakons hängt von der Verfügbarkeit im Zielorgan Gehirn ab. Allerdings ist das Gehirn vom Blut durch zwei Barrieren, die Blut-Hirn-Schranke (BHS) und die Blut-Liquor-Schranke getrennt, die vom Arzneistoff überwunden werden müssen [154]. Die meisten Psychopharmaka gelangen aufgrund ihrer hohen Fettlöslichkeit durch passive Diffusion ins Gehirn. Die BHS ist eine physikalische Barriere, die das zirkulierende Blut vom zentralen Nervensystem trennt. Sie besteht aus kapillären Endothelzellen, die miteinander durch *tight junctions* verbunden sind [154]. Sie begrenzt effizient den Austausch von gelösten Stoffen zwischen Blut und extrazellulärer Flüssigkeit im Gehirn und schützt dadurch das Gehirn vor poten-

ziell schädlichen Chemikalien. Wie bereits erwähnt, sind eine Reihe von psychoaktiven Arzneistoffen wie Risperidon, Aripiprazol oder Venlafaxin Substrate von P-gp [180, 370, 668]. Als Konsequenz variieren die Verhältnisse der Gehirn- zu Blut-Konzentrationen von Psychopharmaka, die ähnlichen physikochemischen Eigenschaften (Octanol-Wasser-Verteilung) besitzen. In Tierstudien fanden sich Verhältnisse von 0,22 für Risperidon [29] bis 34 für Fluphenazin [27]. Trotz der sehr unterschiedlichen Verhältnisse von Gehirn- zu Blutspiegel der verschiedenen Psychopharmaka haben Tierversuche gezeigt, dass Steady-State-Blutspiegel von Psychopharmaka sehr gut mit den Konzentrationen im Gehirn korrelieren. Diese Korrelationen sind besser als die zwischen Dosis und Gehirnspiegel. Dies wurde für trizyklische Antidepressiva [249], Trazodon [173] und Olanzapin [28] gezeigt. Der Blutspiegel eines Arzneistoffs kann daher als ein zuverlässiger Surrogat-Marker für Steady-State-Konzentrationen im Gehirn betrachtet werden.

Arzneistoffkonzentration im Blut und die Besetzung von Zielstrukturen im Gehirn

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ermöglicht die Analyse der Rezeptor-Besetzung des zentralen Ner-

vensystems in vivo [207, 274]. Anti-psychotika wirken vorwiegend über die Blockade von D₂-artigen Dopamin-Rezeptoren. Die Blockade der D₂-Rezeptoren durch Antipsychotika reduziert die Bindung von radioaktiven PET-Liganden [207, 272]. Mit diesem Ansatz und in Verbindung mit der Quantifizierung der Verdrängung von Dopamin-Rezeptor-Radioliganden hat sich gezeigt, dass die Blutspiegel von Psychopharmaka sehr gut mit der Rezeptor-Besetzung im Gehirn korrelieren. In Übereinstimmung mit der hohen Variabilität der Arzneistoffkonzentrationen im Blut unter gleichen Dosen wurde festgestellt, dass die Rezeptor-Besetzung besser mit Blutspiegeln als mit der Tagesdosis korreliert [313]. Eine optimale klinische Wirksamkeit wurde bei 70 bis 80 % Rezeptor-Besetzung gesehen, wobei ab einer Rezeptor-Besetzung von 80 % die Schwelle für das Auftreten von extrapyramidalen Nebenwirkungen definiert wurde [207, 480]. PET wurde auch verwendet, um in vivo die Serotonin-Transporter-Besetzung mit SSRI zu analysieren [442, 443]. Mit Hilfe eines Serotonin-Transporter-Radioliganden wurde gezeigt, dass die Blutspiegel von Citalopram, Paroxetin, Fluoxetin und Sertralin gut mit der Serotonin-Transporter-Besetzung korrelieren. Dabei zeigte sich, dass für eine optimale klinische Wirkung eine Belegung von mindestens

Mit der Bitte um Korrektur

80 % erreicht werden sollte [442, 443]. PET-Untersuchungen haben somit für zahlreiche Antipsychotika und Antidepressiva äußerst relevante Informationen für die Festlegung therapeutisch wirksamer Blutspiegel geliefert [274].

„Therapeutisches Fenster“ – therapeutischer Referenzbereich

TDM basiert auf der Annahme, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Blutspiegel und der klinischen Wirkung gibt (Besserung, unerwünschte Wirkungen). Es wird außerdem angenommen, dass es einen Plasmakonzentrationsbereich des Wirkstoffs gibt, das sogenannte „therapeutische Fenster“, der sich durch maximale Effektivität bei guter Verträglichkeit und Sicherheit auszeichnet. Studien über die Beziehungen zwischen Plasmakonzentration und klinischer Besserung haben dieses Konzept seit den Sechzigerjahren für Lithium, trizyklische Antidepressiva und klassische Antipsychotika bestätigt. Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen, haben überzeugend nachgewiesen, dass es eine signifikante Beziehung zwischen Plasmakonzentration und klinischer Wirkung für Nortriptylin, Imipramin und Desipramin gibt [51]. Für Amitriptylin hat eine Metaanalyse von 45 Studien gezeigt, dass verschiedene statistische Ansätze zu nahezu identischen Ergebnissen führen [672, 674]. Für neue Antipsychotika wie Aripiprazol [612], Olanzapin [509] oder Risperidon [737] wurde ebenfalls eine enge Beziehung zwischen Plasmakonzentration und klinischer Wirksamkeit berichtet.

Für den anschaulichen Begriff „therapeutisches Fenster“ gibt es viele Synonyme, wie beispielsweise „therapeutischer Referenzbereich“, „therapeutischer Bereich“, „optimale Plasmakonzentration“, „wirksamer Blutspiegel“, „Zielkorridor“, „Zielspiegel“ oder „orientierender therapeutischer Bereich“ [51]. Der vorliegende Konsens verwendet den Begriff „therapeutischer Referenzbereich“ in Übereinstimmung mit Leitlinien für TDM

für Antiepileptika [499]. Der „therapeutische Referenzbereich“ wurde in dieser Konsensusleitlinie für neuropsychiatrische Arzneistoffe wie folgt definiert:

Definition des therapeutischen Referenzbereichs

Die „therapeutischen Referenzbereiche“, die in dieser Leitlinie angegeben werden (**Tab. 5**), definieren Bereiche von Wirkstoffkonzentrationen im Blut mit einer unteren Grenze, unterhalb derer eine durch das Medikament induzierte therapeutische Reaktion relativ unwahrscheinlich ist und einer oberen Grenze, ab der die Verträglichkeit abnimmt oder oberhalb derer es relativ unwahrscheinlich ist, dass eine therapeutische Verbesserung erreicht werden kann.

Der therapeutische Referenzbereich ist ein orientierender, populationsbezogener Wert, der nicht unbedingt für alle Patienten gültig sein muss. Einzelne Patienten können ein optimales therapeutisches Ansprechen bei einer Wirkstoffkonzentration zeigen, die außerhalb des therapeutischen Referenzbereichs liegt. Letztlich sollte für jeden Patienten die „individuelle therapeutische Konzentration“ identifiziert werden, bei der das Ansprechen auf die Psychopharmakotherapie am besten ist.

Die von der TDM-Gruppe der AGNP empfohlenen therapeutischen Referenzbereiche sind in **Tabelle 5** angegeben. Sie wurden aus der Literatur durch die oben beschriebene strukturierte Überprüfung abgeleitet. Für nur 15 neuropsychiatrische Arzneistoffe wurden in der Literatur therapeutische Referenzbereiche aus randomisierten klinischen Studien gefunden. Für die meisten Arzneistoffe wurden die Referenzbereiche aus Studien mit therapeutisch wirksamen Dosierungen abgeleitet. Daher besteht ein Bedarf an weiteren Studien, um therapeutische Referenzbereiche für Neuropsychopharmaka zu definieren. Die in **Tabelle 5** aufgeführten Referenzbereiche beziehen sich in der Regel auf

die primäre Indikation. Einige Arzneistoffe sind jedoch für verschiedene Indikationen zugelassen. Zum Beispiel werden Antidepressiva auch für die Behandlung von Angstzuständen eingesetzt, und Antipsychotika werden zunehmend genutzt, um manische Symptome zu behandeln. Für diese Anwendungsbereiche existieren bislang so gut wie keine Informationen zu einer optimalen Plasmakonzentration. Ausnahmen sind Carbamazepin, Lamotrigin und Valproinsäure, die deshalb zweifach in **Tabelle 5** aufgeführt sind. Darüber hinaus sei erwähnt, dass therapeutische Referenzbereiche für Kinder oder Jugendliche sowie für ältere Patienten noch nicht ausreichend durch Studien belegt sind.

Bestimmung der unteren Grenze des therapeutischen Referenzbereichs

Die Einschätzung eines therapeutischen Referenzbereichs beruht auf der Annahme einer unteren und einer oberen Grenze der Konzentrationen im Blut, bei denen der Arzneistoff wirksam ist. Eine allgemein akzeptierte Methode zur Berechnung dieser Grenzen gibt es nicht. Wenn immer möglich, sollte die untere Grenze des therapeutischen Bereichs eines Arzneistoffs durch Studien über die Beziehung von Plasmakonzentrationen und klinischer Wirksamkeit belegt sein. Unterhalb dieser Grenze werden im Vergleich zu einer Placebo-Behandlung keine therapeutischen Effekte erwartet. Das optimale Studiendesign für die Auswertung der unteren Grenze des therapeutischen Bereichs ist eine randomisierte, prospektive Doppelblind-Studie, in der Patienten mit Dosierungen behandelt werden, die zu einem definierten Plasmakonzentrationsbereich des Arzneistoffs führen. Eine solche Studie wurde von Van der Zwaag und Mitarbeitern an mit Clozapin behandelten Patienten durchgeführt [678]. Die Patienten wurden auf drei verschiedene Blutspiegel des antipsychotischen Arzneistoffs eingestellt. Verglichen mit der Gruppe, die auf niedrige Blutspiegel eingestellt war, wurde bei Patienten mit mittleren und hohen Blutspiegeln eine deutliche Überlegenheit der Wirksam-

Tab. 5. Empfohlene Referenzbereiche, Warnschwellen für das Labor und literaturbasierte Empfehlungen zur Anwendung von TDM

Arzneistoffe und aktive Metaboliten	Therapeutischer Referenzbereich (Konsensus)	t _{1/2}	Warnschwelle für das Labor (Konsensus)	Empfehlung zur Anwendung von TDM (Konsensus)	CF [nmol/l = CF x ng/ml]	Literatur	Kommentar
Antidepressiva							
Agomelatin	7–300 ng/ml 1–2 h nach Einnahme von 50 mg	1–2 h	600 ng/ml	4	4,11	[78]	Wegen der raschen Elimination sind keine messbaren Talspiegel unter Dauereinnahme zu erwarten; Messungen, bevorzugt von C _{max} , sollten auf spezifische Fragestellungen begrenzt sein.
Amitriptylin plus Nortriptylin	80–200 ng/ml	10–28 h 30 h	300 ng/ml	1	3,41 3,61	[282, 502, 672]	
Bupropion plus Hydroxybupropion	225–1 500 ng/ml	8–26 h 17–47 h	2 000 ng/ml	3	4,17 3,91	[151, 152, 636, 529, 636]	Bupropion, und in gewissem Umfang auch sein Metabolit, sind bei Raumtemperatur instabil. Plasma oder Serum müssen gefroren aufbewahrt werden (mindestens bei –20° C)
Citalopram	50–110 ng/ml	33 h	220 ng/ml	2	3,08	[42, 73, 111, 339, 388, 442, 471, 491, 549, 598]	N-demethylierte Metaboliten scheinen nicht zur pharmakologischen Wirkung beizutragen; veränderte Elimination in PM oder schnellen Metabolisierern (CYP2C19)
Clomipramin plus Nordomipramin	230–450 ng/ml	16–60 h 36 h	450 ng/ml	1	3,18 3,32	[239]	
Desipramin	100–300 ng/ml	15–18 h	300 ng/ml	2	3,75	[502]	Veränderte Elimination in PM oder UM (CYP2D6)
Desvenlafaxin	100–400 ng/ml	11 h	800 ng/ml ((?, laut Tabelle 600 ng/ml))	2	3,80	[520]	
Dosulepin = Dothiepin	45–100 ng/ml	18–21 h	200 ng/ml	2	3,39	[102, 325, 414, 541]	
Doxepin plus Nordoxepin	50–150 ng/ml	15–20 h	300 ng/ml	2	3,58 3,77	[172, 321, 393, 445]	Veränderte Elimination in PM oder UM
Duloxetin	30–120 ng/ml	9–19 h	240 ng/ml	2	3,36	[21, 640, 703]	Keine aktiven Metaboliten, beschleunigte Elimination bei Rauchern [222]
Escitalopram	15–80 ng/ml	30 h	160 ng/ml	2	3,08	[409, 679]	N-demethylierte Metaboliten scheinen nicht zur pharmakologischen Wirkung beizutragen; veränderte Elimination in PM oder schnellen Metabolisierern (CYP2C19)
Fluoxetin plus Norfluoxetin	120–500 ng/ml	4–6 Tage 4–16 Tage	1 000 ng/ml	2	3,23 3,39	[84, 187, 410, 442, 545]	Lange Eliminationshalbwertszeit von Norfluoxetin und lang anhaltende Hemmung von CYP2D6 beachten
Fluvoxamin	60–230 ng/ml	20 h	> 500 ng/ml	2	3,14	[353, 587, 631, 634, 639]	Hemmung von CYP1A2, CYP2C19
Imipramin plus Desipramin	175–300 ng/ml	11–25 h 15–18 h	300 ng/ml	1	3,57 3,75	[72, 229, 245, 510, 538]	Hydroxylierte Metaboliten
Maprotilin	75–130 ng/ml	20–58 h	220 ng/ml	2	3,60	[231, 321, 384]	Aktiver Metabolit N-Desmethyl-maprotilin
Mianserin	15–70 ng/ml	14–33 h	140 ng/ml	3	3,78	[191, 192, 453]	
Milnacipran	50–110 ng/ml	5–8 h	220 ng/ml	2	2,24	[206, 315]	
Mirtazapin	30–80 ng/ml	20–40 h	160 ng/ml	2	3,77	[257, 367, 397, 440, 552, 591]	Der N-demethylierte Metabolit scheint nicht zur pharmakologischen Wirkung beizutragen

Fortsetzung Tab. 5.

Arzneistoffe und aktive Metaboliten	Therapeutischer Referenzbereich (Konsensus)	$t_{1/2}$	Warnschwelle für das Labor (Konsensus)	Empfehlung zur Anwendung von TDM (Konsensus)	CF [nmol/l = CF x ng/ml]	Literatur	Kommentar
Moclobemid	300–1 000 ng/ml	2–7 h	2 000 ng/ml	3	3,72	[225, 291, 327]	Die Metaboliten tragen nicht zur pharmakologischen Wirkung bei
Nortriptylin	70–170 ng/ml	30 h	300 ng/ml	1	3,80	[30, 31, 504, 506, 510]	Hydroxylierte Metaboliten
Paroxetin	30–60 ng/ml	12–44 h	120 ng/ml	3	3,04	[242, 243, 410, 443]	
Reboxetin	60–350 ng/ml	13–30 h	700 ng/ml	3	3,19	[483, 484]	Der Metabolit trägt nicht zur pharmakologischen Wirkung bei
Sertralin	10–150 ng/ml	26 h	300 ng/ml	2	3,27	[15, 49, 258, 281, 410, 443, 545, 696]	Der N-demethylierte Metabolit hat eine zweifach längere Eliminationshalbwertszeit als Sertralin und 1/20 der pharmakologischen Aktivität von Sertralin
Tranylcypromin	≤ 50 ng/ml	1–3 h	100 ng/ml	4	7,51	[103, 329]	Wegen der irreversiblen Hemmung von Monoaminoxidasen gibt es keine Korrelation zwischen Plasmakonzentrationen und pharmakologischen Effekten
Trazodon	700–1 000 ng/ml	4–11 h	1 200 ng/ml	2	2,69	[250, 262, 268, 447, 590]	
Trimipramin	150–300 ng/ml	23 h	600 ng/ml	2	3,40	[142, 187, 223, 326]	Metabolite mit ähnlicher pharmakologischer Aktivität wie Muttersubstanz
Venlafaxin plus O-desmethylenlafaxin	100–400 ng/ml	5 h 11 h	800 ng/ml	2	3,61 3,80	[85, 241, 316, 443, 545, 550, 592, 684, 696]	Für die meisten Patienten ist in vivo O-Desmethylenlafaxin das aktive Prinzip, N-demethyliertes Venlafaxin scheint nicht zur pharmakologischen Wirkung beizutragen. Bei niedrigen Konzentrationen wirkt Venlafaxin als SSRI
Antipsychotika							
Amisulprid	100–320 ng/ml	12–20 h	640 ng/ml	1	2,71	[64, 89, 441, 461, 531, 613, 690]	Keine Metabolisierung
Aripiprazol	150–500 ng/ml	60–80 h	1 000 ng/ml	2	2,23	[33, 273, 306, 368, 452, 612]	Der Metabolit Dehydroaripiprazol ist in vitro aktiv, es ist unklar, in welchem Umfang er zur klinischen Wirkung beiträgt
Asenapin	2–5 ng/ml	24 h	10 ng/ml	4	3,50	[707]	Absorption über die Mundschleimhaut
Benperidol	1–10 ng/ml	5 h	20 ng/ml	3	2,62	[472, 589]	Unter Langzeitbehandlung mit hohen Dosen werden möglicherweise höhere Spiegel toleriert wegen adaptiver Veränderungen
Bromperidol	12–15 ng/ml	20–36 h	30 ng/ml	2	4,38	[609, 656, 735]	
Chlorpromazin	30–300 ng/ml	15–30 h	800 ng/ml	2	3,14	[127, 559]	
Chlorprothixen	20–300 ng/ml	8–12 h	400 ng/ml	3	3,17	[542]	
Clozapin	350–600 ng/ml	12–16 h	1 000 ng/ml	1	3,06	[175, 507, 493, 507, 678]	Hauptmetabolit N-Desmethyldiclozapin: ungeklärte antipsychotische Aktivität
Flupentixol	0,5–5 ng/ml (cis-Isomer)	20–40 h	15 ng/ml	2	2,30	[40, 543, 564]	Messung des aktiven cis-Isomers notwendig
Fluphenazin	1–10 ng/ml	16 h	15 ng/ml	1	2,29	[564, 680]	
Fluspirilen	0,1–2,2 ng/ml	7–14 Tage	4,4 ng/ml	2	2,10	[611]	
Haloperidol	1–10 ng/ml	12–36 h	15 ng/ml	1	2,66	[74, 214, 480, 494, 508, 674, 680]	Unter Langzeitbehandlung mit hohen Dosen werden durch adaptive Rezeptorveränderungen möglicherweise höhere Spiegel toleriert

Mit der Bitte um Korrektur

Fortsetzung Tab. 5.

Arzneistoffe und aktive Metaboliten	Therapeutischer Referenzbereich (Konsensus)	t _{1/2}	Warnschwelle für das Labor (Konsensus)	Empfehlung zur Anwendung von TDM (Konsensus)	CF [nmol/l = CF x ng/ml]	Literatur	Kommentar
Iloperidon	5–10 ng/ml	18–33 h	20 ng/ml	3	2,34	[476, 576]	
Levomepromazin	30–160 ng/ml	16–78 h	320 ng/ml	3	3,04	[656]	
Melperon	30–100 ng/ml	4–6 h	200 ng/ml	3	3,80	[83, 324]	Inhibitor von CYP2D6
Olanzapin	20–80 ng/ml	30–60 h	150 ng/ml	1	3,20	[32, 56, 63, 132, 208, 240, 418, 478, 509, 602, 711]	Unter Olanzapinplasmaoat ist mit einem Postinjektionssyndrom zu rechnen wenn die Plasmakonzentrationen auf über 150 ng/ml steigen
Paliperidon	20–60 ng/ml	23 h	120 ng/ml	2	2,35	[26, 70, 131, 466]	Paliperidon = 9-Hydroxyrisperidon, aktiver Metabolit von Risperidon
Perazin	100–230 ng/ml	8–16 h	460 ng/ml	1	2,95	[91]	
Perphenazin	0,6–2,4 ng/ml	8–12 h	5 ng/ml	1	2,48	[564, 637, 680]	
Pimozid	15–20 ng/ml	23–43 h	20 ng/ml	3	2,17	[649]	
Pipamperon	100–400 ng/ml	17–22 h	500 ng/ml	3	2,66	[82, 517]	
Prothipendyl	5–10 ng/ml	2–3 h	20 ng/ml	4	3,35	[436] SPC	
Quetiapin	100–500 ng/ml	7 h	1000 ng/ml	2	2,61	[112, 212, 236, 299, 498, 603, 627, 689, 723]	Wenn die retardierte Formulierung am Vorabend eingenommen wurde und die Blutentnahme am Morgen danach erfolgt, sind die zu erwartenden Plasmakonzentrationen doppelt so hoch wie die Talspiegel vor der abendlichen Einnahme [212]
Risperidon plus 9-Hydroxyrisperidon	20–60 ng/ml	3 h 24 h	120 ng/ml	2	2,44 2,35	[150, 406, 426, 437, 469, 475, 553, 557, 617, 729, 737]	
Sertindol	50–100 ng/ml	55–90 h	200 ng/ml	2	2,27	[71, 109, 110, 653, 728, 729]	Aktiver Metabolit Dehydroserindol (Konzentration bei therapeutischen Dosen 40–60 ng/ml); konzentrations-abhängige Zunahme des QT-Intervalls durch Blockade von kardialen Kaliumkanälen
Sulpirid	200–1000 ng/ml	8–14 h	1000 ng/ml	2	2,93	[460, 656]	Keine Metaboliten, renale Elimination
Thioridazin	100–200 ng/ml	30 h	400 ng/ml	1	2,70	[190, 656]	Kontraindiziert bei PM (CYP2D6)
Ziprasidon	50–200 ng/ml	6 h	400 ng/ml	2	2,55	[126, 419, 427, 688, 695]	Das Arzneimittel sollte mit einer Mahlzeit eingenommen werden, ansonsten ist mit niedrigeren Plasmakonzentrationen zu rechnen
Zotepin	10–150 ng/ml	13–16 h	300 ng/ml	3	3,01	[376, 642]	
Zuclopentixol	4–50 ng/ml	15–25 h	100 ng/ml	3	2,49	[330, 371, 692]	
Stimmungsstabilisierer							
Carbamazepin	4–10 µg/ml	10–20 h	20 µg/ml	2	4,23	[512]	Der aktive Metabolit Carbamazepin-10,11-Epoxid trägt zur klinischen Wirkung bei
Lamotrigin	3–14 µg/ml	7–23 h	30 µg/ml	2	3,90	[455, 558]	Bisher kein definierter Bereich für den stimmungsstabilisierenden Effekt, Valproinsäure verlängert die Eliminationshalbwertszeit auf 48–70 h
Lithium	0,5–1,2 mmol/l (4–8 µg/ml)	24 h	1,2 mmol/l (8 µg/ml)	1	125,8	[593, 721]	Altersabhängige Zunahme der Eliminationshalbwertszeit

Fortsetzung Tab. 5.

Arzneistoffe und aktive Metaboliten	Therapeutischer Referenzbereich (Konsensus)	t _{1/2}	Warnschwelle für das Labor (Konsensus)	Empfehlung zur Anwendung von TDM (Konsensus)	CF [nmol/l = CF x ng/ml]	Literatur	Kommentar
Valproinsäure	50–100 µg/ml	18 h	120 µg/ml	2	6,93	[16, 216, 301, 683]	Manche Patienten benötigen 120 µg/ml in der akuten manischen Phase
Antikonvulsiva							
Carbamazepin	4–12 µg/ml	10–20 h	20 µg/ml	2	4,25	[87, 338, 499]	Der aktive Metabolit Carbamazepin-10,11-Epoxid trägt zur klinischen Wirkung bei
Clobazam plus N-Desmethyl-clobazam	30–300 ng/ml 300–3 000 ng/ml	18–42 h	500 ng/ml 5 000 ng/ml	2	3,33 3,49	[278, 499]	Der aktive N-demethylierte Metabolit trägt zur klinischen Wirkung bei.
Clonazepam	20–70 ng/ml	40 h	80 ng/ml	2	3,17	[44, 464, 499]	7-Aminometabolit mit pharmakologischer Aktivität
Ethosuximid	40–100 µg/ml	33–55 h	120 µg/ml	2	7,08	[88, 499]	
Felbamat	30–60 µg/ml	15–23 h	100 µg/ml	2	4,20	[290, 343, 499]	
Gabapentin	2–20 µg/ml	6 h	25 µg/ml	3	5,84	[75–77, 343, 398, 499]	
Lacosamid	1–10 µg/ml	13 h	20 µg/ml		2,66	[47]	
Lamotrigin	3–14 µg/ml	7–23 h	20 µg/ml	2	3,90	[88, 343, 455, 456, 499, 610]	Valproinsäure verlängert die Eliminationshalbwertszeit auf 48–70 h
Levetiracetam	10–40 µg/ml	6–8 h	100 µg/ml (Morgenspiegel)	2	3,87	[88, 343, 430, 499]	
Mesuximid plus N-Desmethyl-mesuximid	10–40 µg/ml	1–3 h 36–45 h	45 µg/ml	2	4,92 und 5,29	[88]	Der Metabolit ist in vivo das wirksame Prinzip
Oxcarbazepin plus 10-Hydroxy-carbazepin	10–35 µg/ml	5 h 10–20 h	40 µg/ml	2	3,96 und 3,73	[88, 343, 428, 499]	
Phenobarbital	10–40 µg/ml	80–120 h	50 µg/ml	1	4,31	[88, 499]	
Phenytoin	10–20 µg/ml	20–60 h	25 µg/ml	1	3,96	[88, 380, 499]	
Pregabalin	2–5 µg/ml	6 h	10 µg/ml	3	6,28	[68, 77, 88, 343, 432, 499]	
Primidon	5–10 µg/ml	14–15 h	25 µg/ml	2	4,58	[88, 499]	Für den aktiven Metaboliten Phenobarbital ist der Referenzbereich 10–40 µg/ml
Rufinamid	5–30 µg/ml	7 h	40 µg/ml	2	4,20	[511]	
Stripentol	1–10 µg/ml	4–13 h	15 µg/ml	2	4,27	[503]	
Sultiam	2–8 µg/ml	3–30 h	12 µg/ml	2	3,46	[88, 375, 429]	
Tiagabin	20–200 ng/ml	7–9 h	300 ng/ml	2	2,66	[88, 235, 343, 499]	
Topiramaten	2–8 µg/ml (Morgenspiegel)	21 h	16 µg/ml	3	2,95	[88, 226, 343, 431, 499]	
Valproinsäure	50–100 µg/ml	18 h	120 µg/ml	2	6,93	[16, 88, 216, 301, 499, 682, 683]	

Fortsetzung Tab. 5.

Arzneistoffe und aktive Metaboliten	Therapeutischer Referenzbereich (Konsensus)	t _{1/2}	Warnschwelle für das Labor (Konsensus)	Empfehlung zur Anwendung von TDM (Konsensus)	CF [nmol/l = CF x ng/ml]	Literatur	Kommentar
Vigabatrin	2–10 µg/ml	5–8 h	20 µg/ml	4	7,74	[88, 342, 398, 499, 719]	
Zonisamid	10–40 µg/ml	60 h	40 µg/ml	2	4,71	[247, 448, 449]	
Anxiolytika/Hypnotika							
Alprazolam	5–50 ng/ml	12–15 h	100 ng/ml [§]	4	3,22	[586, 686]	Bei chronischer Einnahme von Benzodiazepinen können effektive Plasmakonzentrationen deutlicher höher liegen (mögliche Toleranzentwicklung)
Bromazepam	50–200 ng/ml	15–35 h	300 ng/ml [§]	4	3,16	[218, 286, 586]	
Brotizolam	4–10 ng/ml (C _{max})	3–6 h	20 ng/ml	4	2,53	[341, 669]	
Bupiron	1–4 ng/ml	2–3 h	8 ng/ml [§]	3	2,59 2,49	[178, 580, 586]	Aktiver Metabolit 6-Hydroxybupiron
Chlordiazepoxid	400–3 000 ng/ml	5–30 h	3 500 ng/ml	4	3,48	[408, 586]	
Clonazepam	4–80 ng/ml	19–30 h	100 ng/ml	4	3,17	[181, 467, 586]	
Diazepam und Metaboliten	200–2 500 ng/ml	24–48 h	3 000 ng/ml	4	3,51	[224, 261, 264, 586]	Aktive Metaboliten sind Nordazepam, Oxazepam und Temazepam
Flunitrazepam	5–15 ng/ml	10–30 h	50 ng/ml	4	3,20	[80, 425]	
Lorazepam	10–15 ng/ml	12–16 h	30 ng/ml	4	3,20	[164, 196, 218, 267]	
Lormetazepam	2–10 ng/ml	8–14 h	100 ng/ml	4	2,98	[3, 515]	
Midazolam	6–15 ng/ml C _{max} : 60–80 ng/ml	1–3 h	1 000 ng/ml	4	3,06	[35, 261, 323]	
Nitrazepam	30–100 ng/ml	18–30 h	200 ng/ml	4	3,56	[467, 586]	
Nordazepam	20–800 ng/ml	50–90 h	1 500 ng/ml	4	3,69	[586]	
Opipramol	50–500 ng/ml	11 h	1 000 ng/ml	3	2,87	[386]	
Oxazepam	200–1 500 ng/ml	4–15 h	2 000 ng/ml	4	3,49	[586]	
Pregabalin	2–5 µg/ml	6 h	10 µg/ml	3	6,28	[76, 77]	
Temazepam	20–900 ng/ml	5–13 h	1 000 ng/ml	4	3,51	[586]	
Triazolam	2–20 ng/ml	1–5 h	40 ng/ml [§]	4	4,12	[586]	
Zolpidem	80–150 ng/ml	1–4 h	300 ng/ml	4	3,23	[586]	
Zopiclon	10–50 ng/ml	5 h	150 ng/ml	4	3,48	[586]	Instabil bei Raumtemperatur, Plasma oder Serum gefroren aufbewahren (<–20° C)
Antidementiva							
Donepezil	30–75 ng/ml	70–80 h	75 ng/ml	2	2,64	[492, 563, 652]	
Galantamin	30–60 ng/ml	8 h	90 ng/ml	3	3,48	[322, 333, 734]	
Memantin	90–150 ng/ml	60–100 h	300 ng/ml	3	5,58	[251, 378]	

Fortsetzung Tab. 5.

Arzneistoffe und aktive Metaboliten	Therapeutischer Referenzbereich (Konsensus)	$t_{1/2}$	Warnschwelle für das Labor (Konsensus)	Empfehlung zur Anwendung von TDM (Konsensus)	CF [nmol/l = CF x ng/ml]	Literatur	Kommentar
Rivastigmin	<ul style="list-style-type: none"> Oral 8–20 ng/ml (1–2 h nach Einnahme) Pflaster 5–13 ng/ml (1 h vor dem Aufbringen eines neuen Pflasters) 	1–2 h	((Unklar?)) ((40 ng/ml laut Tabelle))	3	4,00	[597] [147, 391]	
Arzneimittel zur Behandlung Substanz-bezogener Störungen							
Acamprosat	250–700 ng/ml	13 h	1 000 ng/ml	3	8,68	[287, 288, 424]	
Buprenorphin	0,7–1,6 ng/ml C_{max} : < 9 ng/ml nach 24 mg	2–5 h	10 ng/ml (C_{max})	2	2,38	[120, 130, 383]	
Bupropion plus Hydroxybupropion	550–1 500 ng/ml	20 h 20 h	2 000 ng/ml	2	4,17 3,91	[345]	Bupropion ist instabil, Plasma oder Serum nach der Blutentnahme eingefroren aufzubewahren (–20° C)
Clomethiazol	100–5 000 ng/ml	2–5 h	300 ng/ml [§]	4	6,19	[672]	Patienten mit Alkoholabhängigkeit tolerieren deutlich höhere Plasmaspiegel als gesunde Kontrollpersonen
Disulfiram	50–400 ng/ml	7 h	500 ng/ml	3	3,37	[203, 344, 586]	Disulfiram (DSF) ist eine Vorstufe, der aktive Metabolit Diethylthiomethylcarbamat (DDTC-Me) wurde für die TDM-geleitete Dosisfindung von Disulfiram vorgeschlagen [344]. Unter 300 mg DSF wurden Steady-State-Konzentrationen (MW ± SD) von 170 ± 10 ng/ml für DSF und 290 ± 20 ng/ml für DDTC-Me gefunden.
Levomethadon	250–400 ng/ml	14–55 h	400 ng/ml 100 ng/ml [§]	2	3,23	[146]	§ In Patienten ohne Opiat-Abhängigkeit sind effektive oder toxische Plasmakonzentrationen deutlich niedriger. Bei chronischem Gebrauch können im Einzelfall „toxische“ Plasmakonzentrationen notwendig sein, um das Auftreten von Entzugssymptomen zu verhindern.
Methadon	400–600 ng/ml	24–48 h	600 ng/ml 300 ng/ml [§]	2	3,23	[146, 188, 595]	
Naltrexon plus 6β-Naltrexol	25–100 ng/ml	4 h 13 h	200 ng/ml	2	3,06 3,04	[99, 211, 252, 424]	
Vareniclin	4–5 ng/ml	24 h	10 ng/ml	3	4,73	[202, 532]	Metabolit Naltrexol wirksam
Antiparkinson-Medikamente							
Amantadin	0,3–0,6 µg/ml	10–14 h	1,2 µg/ml	3	5,98	[320]	
Biperiden	C_{max} : 1–6,5 ng/ml 0,5–2 h nach 4 mg	18–24 h	13 ng/ml	3	3,21	[270]	
Bornaprin	C_{max} : 0,7–7,2 ng/ml 1–2 h nach 4 mg	30 h	14 ng/ml	3	3,04	[433]	
Bromocriptin	Niedrigdosis (2,5 mg): 0,1–0,3 ng/ml max. Dosis (25 mg): 1,0–4,0 ng/ml	38 h	8 ng/ml	3	1,53	[168]	

Mit der Bitte um Korrektur

Fortsetzung Tab. 5.

Arzneistoffe und aktive Metaboliten	Therapeutischer Referenzbereich (Konsensus)	t _{1/2}	Warnschwelle für das Labor (Konsensus)	Empfehlung zur Anwendung von TDM (Konsensus)	CF [nmol/l = CF x ng/ml]	Literatur	Kommentar
Cabergolin	C _{max} : 58–144 pg/ml, 0,5–4 h nach Einnahme seit mindestens 4 Wochen	63–68 h	390 pg/ml	3	2,21	[168]	Instabil bei Raumtemperatur. Plasma oder Serum gefroren aufbewahren (<–20° C)
Carbidopa	C _{max} : 20–200 ng/ml 2 h nach Einnahme	2 h	400 ng/ml	3	4,42	[574]	Instabil bei Raumtemperatur. Plasma oder Serum gefroren aufbewahren (<–20° C)
Levodopa	C _{max} : 0,9–2,0 µg/ml 0,6–0,9 h nach 250 mg kombiniert mit 25 mg Carbidopa	1–3 h	5 µg/ml	3	5,07	[4, 135, 479, 574]	Instabil bei Raumtemperatur. Plasma oder Serum gefroren aufbewahren (<–20° C)
• O-Methyl-Dopa (aktiver Metabolit)	0,7–10,9 µg/ml						Eliminationshalbwertszeit und Plasmakonzentrationen steigen unter Komedikation mit Carbidopa oder Benserazid
Entacapon	C _{max} : 0,4–1,0 µg/ml	0,5 h	2 µg/ml	3	3,28	[304, 570]	Instabil bei Raumtemperatur. Plasma oder Serum gefroren aufbewahren (<–20° C)
Pramipexol	0,39–7,17 ng/ml	8–12 h	15 ng/ml	3	4,73	[730]	
Ropinirrol	0,4–6,0 ng/ml	3–10 h	12 ng/ml	3	3,84	[657]	
Tiaprid	C _{max} : 1–2 µg/ml	3–4 h	4 µg/ml	3	3,05	[108]	
Tolcapon	C _{max} : 3–6 µg/ml	2 h	12 µg/ml	3	3,66	[177, 346]	
Andere							
Atomoxetin	200–1 000 ng/ml 60–90 min nach Einnahme von 1,2 mg/kg/d	4 h	2 000 ng/ml	3	3,91	[233, 302, 446, 583]	Referenzbereich gilt für C _{max} , welches bei Remittern gemessen wurde. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 21 h in PM (CYP2D6)
Dexmethylphenidat	13–23 ng/ml 4 h nach 20 mg	2	44	2	4,29	[663]	5,2–5,5 ng/ml sind mit 50 % Dopamintransporterblockade assoziiert [614]
Methylphenidat	13–22 ng/ml d-Methyl-phenidat 2 h nach 20 mg „immediate release“ oder 6–8 h nach 40 mg „extended release“	2 h	44 ng/ml	2	4,29	[331, 422, 614]	Instabil bei Raumtemperatur. Plasma oder Serum gefroren aufbewahren (<–20° C). Der Referenzbereich bezieht sich auf C _{max} .
Modafinil	1 000–1 700 ng/ml nach 200 mg/d	10–12 h	3 400 ng/ml	3	4,21	[733]	

Die Plasmakonzentrationen sind in Masseneinheiten angegeben. Diese können in molare Einheiten umgerechnet werden durch Multiplikation mit dem Umrechnungsfaktor (conversion factor, CF) nmol/l = ng/ml x CF & Der aktive Metabolit trägt zu erwünschten und unerwünschten Wirkungen bei. Die angegebenen Referenzbereiche und die Achtsamkeitsschwellen für das Labor beziehen sich nur auf die Muttersubstanz.

Für Bupropion, Carbamazepin, Lamotrigin und Valproinsäure sind zwei Referenzbereiche angegeben entsprechend den zwei unterschiedlichen Indikationen.

SPC: Summary of product characteristics (Fachinformation)

Erstellt durch CH, PB, SU, BR und HK, überprüft durch AC, OD, KE, MF, MG, CG, GG, EH, UH-R, CH, EJS, HK, GL, UL, TM, BP, BS, MU, SU, GZ

keit von Clozapin festgestellt. Ähnliche Untersuchungen wurden mit Imipramin und Mirtazapin durchgeführt [98]. Solche Studien sind jedoch eine beträchtliche logistische Herausforderung. Wesentlich einfacher durchzuführen sind Studien mit fester Dosis. Sie werden daher für die Bestimmung der unteren Grenze des therapeutischen Referenzbereichs bevorzugt eingesetzt [672, 674]. Für die Abschätzung der Schwellenwerte der therapeutischen Referenzbereiche hat sich die „Receiver Operating Characteristics“ (ROC)-Analyse als hilfreich erwiesen [289]. Ein ROC-Plot ermöglicht die Identifizierung eines Cut-off-Werts, der Responder von Nonrespondern unterscheidet und dabei die Sensitivität und Spezifität des Parameters „Arzneistoffblutspiegels“ schätzt. Die Nützlichkeit der ROC-Analyse wurde für eine Reihe antipsychotischer und antidepressiver Arzneistoffe nachgewiesen [461, 505, 510, 703].

Bestimmung der oberen Grenze des therapeutischen Referenzbereichs

In der ersten Studie über TDM in der Psychiatrie wurde für Nortriptylin eine U-förmige Beziehung zwischen Plasmakonzentration und klinischer Wirkung berichtet [31]. Dem Fehlen einer Wirkung bei hohen Konzentrationen wurde der Wirkungsmechanismus des trizyklischen Antidepressivums auf monoaminerge Neurone zugeschrieben. Gemäß aktuellem Wissen scheint es jedoch wahrscheinlicher, dass die reduzierte Besserung bei hohen Konzentrationen auf der erhöhten Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen beruht. Die Obergrenze des therapeutischen Bereichs ist daher auch in dieser Leitlinie durch das Auftreten von Nebenwirkungen definiert. Für die meisten Nebenwirkungen (Typ-A-Nebenwirkungen) wird angenommen, dass sie eine Funktion der Dosis und der Wirkstoffkonzentration im Körper sind [335]. Diese Annahme ist für motorische Nebenwirkungen der Neuroleptika [536] und für unerwünschte Arzneimittelwirkungen der trizyklischen Antidepressiva [153, 282] bestätigt worden. Für Paroxetin wurde eine positive

Korrelation zwischen Wirkstoffkonzentration im Blut und dem Auftreten von Symptomen eines Serotonin-Syndroms gefunden [303]. Wenn solche Daten verfügbar sind, ist es möglich, eine ROC-Analyse für die Berechnung der Obergrenze des therapeutischen Bereichs durchzuführen [461]. Für viele der in **Tabelle 5** aufgelisteten Psychopharmaka fehlen jedoch verwertbare Daten über den Zusammenhang zwischen Plasmakonzentration und der Häufigkeit von Nebenwirkungen. Fallberichte über Probleme bezüglich Verträglichkeit oder über Vergiftungen können oft nicht verwendet werden, da Messungen der Wirkstoffkonzentration im Blut fehlen. Sporadische Berichte über Todesfälle und Vergiftungen sind von begrenztem Wert. Die meisten Konzentrationen im Blut, von denen berichtet wird, dass sie letal waren, liegen weit über den Arzneistoffkonzentrationen, die mit einer maximalen therapeutischen Wirkung verbunden sind [544, 622]. Post-mortem-Umverteilung von Arzneistoffen aus dem bzw. in das Blut kann außerdem zu dramatischen Veränderungen der Plasmakonzentrationen führen [382, 518], wobei die Richtung der Veränderung nicht allgemein vorhersagbar ist [359]. Die Abschätzung eines oberen Schwellenwerts, oberhalb dessen die Verträglichkeit abnimmt oder das Risiko einer Vergiftung erhöht ist, ist daher schwieriger als die Einschätzung der unteren Schwelle, vor allem für Arzneistoffe mit einem breiten therapeutischen Index wie SSRIs.

Einführung einer Warnschwelle für das Labor

Wie oben erläutert, sind für die meisten Psychopharmaka die Plasmakonzentrationen mit einem erhöhten Risiko für Toxizität sehr viel höher als die in **Tabelle 5** dargestellten oberen Grenzwerte des therapeutischen Referenzbereichs. Für die vorliegenden Leitlinien haben wir daher Plasmakonzentrationen definiert, oberhalb derer es unwahrscheinlich ist, dass die therapeutische Wirkung gesteigert werden kann, und darüber hinaus eine „Warnschwelle für das Labor“ neu eingeführt (**Tab. 5**).

Definition von Warnschwellen für das Labor

Die in dieser Leitlinie aufgeführten „**Warnschwellen für das Labor**“ (**Tab. 5**) entsprechen Arzneistoffkonzentrationen oberhalb des empfohlenen Referenzbereichs, ab denen das Labor den behandelnden Arzt unverzüglich zu verständigen hat.

Die Warnschwellen beruhen idealerweise auf Berichten über Intoleranz oder Vergiftungen, bei denen Wirkstoffkonzentrationen im Blut gemessen worden waren. Ohne Datenbasis wurde eine Plasmakonzentration festgelegt, die 2-fach höher als die obere Grenze des therapeutischen Referenzbereichs liegt.

Die Meldung des Labors sollte zu einer Dosisreduktion führen, wenn der Patient Anzeichen von Intoleranz oder Toxizität zeigt. Wenn die hohe Wirkstoffkonzentration durch den Patienten toleriert wird und gleichzeitig bei Dosisreduktion die Gefahr der Symptomverschlechterung besteht, sollte die Dosis unverändert bleiben. Die klinische Entscheidung, insbesondere wenn die Dosis nicht geändert wird, muss in der Krankenakte dokumentiert werden.

Von populationsbezogenen zu individuellen Referenzwerten

Alle in **Tabelle 5** aufgeführten therapeutischen Referenzbereiche sind populationsbezogen ermittelt. Sie sind eine erste Orientierung und nicht zwangsläufig für jeden Patienten passend. Einzelne Patienten können optimal auf eine Wirkstoffkonzentration ansprechen, die außerhalb des therapeutischen Referenzbereichs liegt. Man sollte daher versuchen, für den Patienten eine optimale „individuelle therapeutische Konzentration“ zu finden [61, 523]. Für Lithium hat sich gezeigt, dass der empfohlene Plasmakonzentrationsbereich davon abhängt, ob sich der Patient in einer akuten manischen Episode oder in der Erhaltungsphase befindet [593]. Gaertner und Kollegen ermittelten in einer Studie zur Rückfallprävention für jeden einzelnen Patienten in der Phase der

Mit der Bitte um Korrektur

Erhaltungstherapie die optimale Plasmakonzentration von Clozapin für eine stabile Remission [232].

Graduierte Empfehlungen für die Messung der Blutspiegel von Neuropsychopharmaka

Der Nutzen von TDM hängt von der klinischen Situation und dem jeweiligen Medikament ab. Bei Verdacht auf Non-Compliance oder Intoxikation ist die Messung von Blutspiegeln generell für jedes Medikament und jeden Patienten sinnvoll. Es ist jedoch immer noch umstritten, ob TDM in der klinischen Routine eingesetzt werden sollte. Basierend auf empirischen Daten wurden in den Leitlinien von 2004 fünf Empfehlungsgrade zum Einsatz von TDM für 65 Psychopharmaka definiert. Diese Definitionen wurden überarbeitet und auf vier Empfehlungsgrade reduziert, die nunmehr von „dringend empfohlen“ bis „potenziell nützlich“ wie folgt definiert sind (siehe **Kasten**).

Nach der Literatur-basierten Analyse wurde TDM für 15 der 128 untersuchten Neuropsychopharmaka als „dringend empfohlen“ eingestuft und für 52 als „empfohlen“. Für 44 Neuropsychopharmaka wurde TDM als „nützlich“ und für 19 als „potenziell nützlich“ (**Tab. 5**) eingestuft.

TDM wird nach **Tabelle 5** für die meisten trizyklischen Antidepressiva „dringend empfohlen“. Denn es reduziert das Risiko von Vergiftungen [103, 459, 510, 718]. Für viele trizyklische Antidepressiva konnte ein Zusammenhang zwischen Plasmakonzentration und klinischer Wirksamkeit gezeigt werden. Für SSRI ist TDM in der klinischen Praxis von geringer klinischer Bedeutung [6, 537, 644], da die Toxizität dieser Antidepressiva gering ist [166, 314, 646, 715]. Daten aus Schweden zeigen allerdings, dass TDM von SSRI bei älteren Patienten zu einer kostengünstigeren Behandlung führt, indem man mit TDM die minimale effektive Dosis ermittelt [410]. Für Citalopram ergab eine aktuelle Beobachtungsstudie, dass niedrige Plasmakonzentrationen, die eine Woche nach Behandlungsbeginn

Graduierte Empfehlungen zur Anwendung von TDM ohne spezifische Fragestellung

1 = TDM dringend empfohlen

Evidenz: Die berichteten therapeutischen Referenzbereiche sind durch Studien validiert. Kontrollierte klinische Studien haben positive Effekte von TDM nachgewiesen. Es gibt Berichte über Unverträglichkeit oder Vergiftungen bei hohen Plasmakonzentrationen.

Empfehlung: TDM ist für die Dosisfindung und für spezielle Indikationen dringend empfohlen. Für eine Behandlung mit Lithium ist TDM obligat.

Klinische Konsequenzen: Bei therapeutischen Plasmakonzentrationen besteht die höchste Wahrscheinlichkeit des Ansprechens bzw. einer Remission; bei „subtherapeutischen“ Plasmakonzentrationen ist in der Akutbehandlung die Ansprechrate mit Placebo vergleichbar, unter chronischer Behandlung besteht ein erhöhtes Risiko für einen Rückfall. Bei „supratherapeutischen“ Plasmakonzentrationen besteht ein erhöhtes Risiko für eine Unverträglichkeit oder Vergiftung.

2 = TDM empfohlen

Evidenz: Die berichteten therapeutischen Referenzbereiche wurden aus Untersuchungen gewonnen, bei denen Plasmakonzentrationen unter therapeutisch wirksamen Dosierungen mit den klinischen Wirkungen korreliert wurden. Es gibt Berichte über verminderte Verträglichkeit oder Vergiftungen bei „supratherapeutischen“ Plasmakonzentrationen.

Empfehlung: TDM ist für die Dosisfindung und für spezielle Indikationen oder Problemlösungen empfohlen.

Klinische Konsequenzen: TDM erhöht die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens bei Therapieversagern. Bei „subtherapeutischen“ Plasmakonzentrationen besteht ein erhöhtes Risiko für schlechtes Ansprechen; bei „supratherapeutischen“ Plasmakonzentrationen besteht ein erhöhtes Risiko für Unverträglichkeit oder Vergiftung.

3 = TDM nützlich

Evidenz: Die berichteten therapeutischen Referenzbereiche wurden aus Plasmakonzentrationen errechnet, die unter wirksamer Dosierung in pharmakokinetischen Studien gefunden wurden. Untersuchungen über Plasmakonzentrationen und davon abhängige pharmakodynamische Wirkungen fehlen bisher, oder sie beruhen auf retrospektiven Analysen von TDM-Daten, einzelnen Fallberichten oder klinischer Erfahrung.

Empfehlung: TDM ist nützlich für spezielle Indikationen oder bei spezifischen Problemen.

Klinische Konsequenzen: Durch TDM kann man einschätzen, ob Plasmakonzentrationen für eine bestimmte Dosis plausibel sind oder ob bei Nonrespondern, die zu niedrige Plasmakonzentrationen aufweisen, durch Dosissteigerung eine klinische Besserung erwartet werden kann.

4 = TDM potenziell nützlich

Evidenz: Plasmakonzentrationen korrelieren aufgrund besonderer pharmakologischer Eigenschaften des Arzneimittels nicht mit klinischen Effekten; beispielsweise bei irreversibler Blockade eines Enzyms, oder die Dosierung kann leicht anhand klinischer Symptome eingestellt werden, wie zum Beispiel Schlafinduktion durch Hypnotika.

Empfehlung: TDM wird nicht für die Dosisfindung empfohlen, kann aber für spezielle Indikationen oder besondere Probleme potenziell nützlich sein.

Klinische Konsequenzen: TDM sollte auf spezifische Fragestellungen beschränkt werden.

gemessen worden waren, prädiktiv für Patienten, die Citalopram-Plasmakonzentrationen über 50 ng/ml aufwiesen, späteres Therapieversagen waren [491].

Mit der Bitte um Korrektur

zeigten signifikant besseres Ansprechen auf der Hamilton-Rating-Skala für Depression. Einen Nachweis für eine statistisch signifikante Beziehung zwischen Wirkstoffkonzentration und Therapieeffekt gibt es bisher weder für die tetracyklischen Antidepressiva Maprotilin, Mianserin und Mirtazapin noch für Trazodon und Reboxetin und die MAO-Hemmer Moclobemid und Tranylcypromin.

Für die *typischen Antipsychotika* Haloperidol, Perphenazin und Fluphenazin und für die *atypischen Antipsychotika* Amisulprid, Clozapin, Olanzapin und Risperidon wird TDM dringend empfohlen (Tab. 5). Eine Überdosierung kann zu extrapyramidalen Nebenwirkungen führen. Die Vermeidung einer Überdosierung von typischen Antipsychotika durch TDM wird daher eher als Verbesserung der Lebensqualität und weniger als eine Steigerung der Arzneimittelsicherheit angesehen [136]. Für Clozapin steigt mit den Blutspiegeln das Risiko für Krampfanfälle [507]. TDM von Antipsychotika ist auch nützlich, wenn das Medikament von der oralen zur Depot-Form, oder umgekehrt umgestellt wird.

Für die *stimmungsstabilisierenden und/oder antimaniischen Medikamente* Lithium, Valproinsäure und Carbamazepin sind die therapeutischen Referenzbereiche und toxische Konzentrationen gut validiert. Deshalb wird TDM für diese Arzneistoffe dringend empfohlen (Tab. 5). Für Lithium gilt TDM als Standard guter klinischer Praxis [170, 185, 280, 593, 706, 721]. Bei langfristiger Nutzung werden Plasmakonzentrationen von 0,5 bis 0,8 mmol/l empfohlen. Für eine akute Behandlung mit Lithium kann es gerechtfertigt sein, die Konzentration auf bis zu 1,2 mmol/l zu erhöhen.

Arzneimittel mit *antidemontiven* Eigenschaften sind Donepezil, Rivastigmin, Galantamin und Memantin. TDM wird nur selten bei der medikamentösen Behandlung von Demenzen eingesetzt, obwohl es Hinweise für einen Nutzen gibt. Für Donepezil wurde gezeigt, dass bei Plasmakonzentrationen über 50 ng/ml der therapeutische Effekt deutlich bes-

ser ist, als bei niedrigeren Wirkstoffkonzentrationen [563].

Die meisten *Anxiolytika und Hypnotika* gehören zur Klasse der Benzodiazepine. Anxiolytische und hypnotische Effekte treten rasch ein. Die Behandlung kann daher durch den unmittelbaren klinischen Eindruck gesteuert werden. Bei Ausbleiben einer therapeutischen Wirkung unter üblicher Dosierung kann TDM jedoch klären, ob dies durch pharmakokinetische Besonderheiten oder durch Toleranzausbildung aufgrund von Medikamentenmissbrauch bedingt ist. Bei der Behandlung von Panikattacken kann TDM von Alprazolam nützlich sein [722].

Zur Behandlung der Opiat-Abhängigkeit werden die *Opiatagonisten* Methadon, R-Methadon (Levomethadon), Buprenorphin, 1- α -Acetylmethadol (LAAM) und Slow-Release-Formulierungen von Morphin verwendet. TDM ist für Patienten unter Behandlung mit Methadon oder R-Methadon indiziert. Die Nützlichkeit von TDM für die Überwachung der Behandlung mit den „Anti-Craving“-Medikamenten Acamprosat und Naltrexon, die zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit eingesetzt werden, wurde vor kurzem untersucht [99]. TDM wurde empfohlen, um die moderate Wirksamkeit dieser Arzneistoffe zu steigern.

Für *Antikonvulsiva* ist TDM gut etabliert, vor allem für alte Wirkstoffe, die toxischer sind als die neuen [499].

Für *Parkinson-Medikamente* ist TDM bisher nicht etabliert. Die Datenlage für Dopaminagonisten ist zu schwach, um für die Festlegung auf Referenzbereiche eingesetzt werden zu können. Bezüglich Levodopa ist eine Korrelation zwischen Plasmakonzentration und kurzfristiger klinischer Reaktion beschrieben [479]. Die neurologischen Arzneistoffe wurden in diese Leitlinie eingeschlossen (Tab. 1 und 5), da psychiatrische Patienten gegebenenfalls Parkinson-Medikamente erhalten können, um unerwünschte motorische Wirkungen der Psychopharmaka zu reduzieren. Für die meisten dieser Arzneistoffe sind C_{max} -Werte angegeben.

Indikationen für die Messung der Plasmakonzentrationen von Psychopharmaka

Tabelle 6 ist eine Liste von Indikationen für TDM in der Psychiatrie. Welche Indikation zutreffend ist, muss im Einzelfall individuell geprüft und bewertet werden. Ähnlich wie bei allen diagnostischen Tests sollte TDM nur angefordert werden, wenn das Ergebnis eine Antwort auf eine klar definierte Fragestellung liefern kann.

Tab. 6. Typische Indikationen zur Anforderung einer Blutspiegelmessung in der Psychiatrie

Dosisfindung nach Eindosierung oder Dosisänderung
Obligatorisches TDM aus Gründen der Arzneimittelsicherheit (z. B. Lithium)
Verdacht auf unzuverlässige Einnahme der Medikamente, unzureichende Adhärenz
Kein/ungenügendes Therapieansprechen bei empfohlener Dosis
Unerwünschte Arzneimittelwirkung bei empfohlener Dosis
Kombination von Medikamenten mit Wechselwirkungspotenzial
TDM in Pharmakovigilanzprogrammen
Rückfallprävention unter Erhaltungstherapie
Rezidiv unter Erhaltungstherapie bei empfohlener Dosis
Genetische Besonderheit im Arzneimittelmetabolismus (Defektmutante, Genmultiplikation)
Schwangere oder stillende Patientin
Patient im Kindes- oder Jugendalter (bis 18 Jahre)
Alterspatient (> 65 Jahre)
Patient mit verminderter Intelligenz
Patient mit pharmakokinetisch relevanter Komorbidität (z. B. Leberfunktionsstörung oder Niereninsuffizienz)
Forensischer Patient
Arzneimittelumstellung auf Generikum

Mit der Bitte um Korrektur

Für Arzneimittel mit gut definierten therapeutischen Referenzbereichen und mit einem engen therapeutischen Index sollten die Plasmakonzentrationen auch ohne spezifische Fragestellung für die Dosisfindung nach Eindosierung oder Dosisänderung gemessen werden. Für Lithium und 14 Antidepressiva, Antipsychotika und Antikonvulsiva sind positive Effekte von TDM nachgewiesen worden (**Tab. 5**). Für Lithium ist TDM aus Gründen der Sicherheit zwingend geboten.

Bei *Verdacht auf Non-Compliance* oder bei mangelhafter klinischer Besserung unter der empfohlenen Dosierung ist TDM ein wertvolles Hilfsmittel für die Behandlung mit allen in dieser Leitlinie aufgeführten Arzneistoffen. Compliance ist ein Problem während der Dauermedikation [10, 55, 401]. Bei Patienten mit Schizophrenie [55, 351] und bei Patienten mit unipolaren oder bipolaren Störungen reicht die Häufigkeit von Non-Compliance von 10 bis 69% [401, 439]. Um die Compliance zu überprüfen werden verschiedene mehr oder weniger unsichere Methoden wie Tabletten-Zählen, Hinweise in den täglichen Kadex-Aufzeichnungen, direktes Befragen des Patienten oder das klinische Urteil des behandelnden Arztes verwendet [11, 355, 685, 708]. Studien haben gezeigt, dass Ärzte die Compliance ihrer Patienten nicht verlässlich vorhersagen können [104, 579]. TDM ist eine große Hilfe, da es sich um eine objektive Methode handelt, die dem behandelnden Arzt anzeigt, ob der Arzneistoff in einer Konzentration vorliegt, die wahrscheinlich für die zu erwartende Besserung der Symptome ausreicht. Abweichungen vom erwarteten dosisbezogenen Referenzbereich (**Tab. 4**) geben Hinweise, ob der Patient seine Medikamente genommen hat, wobei die gleichzeitige Bestimmung der Metaboliten zusätzlich klären kann, ob das Medikament auch kontinuierlich genommen wurde. Zur Interpretation müssen jedoch mögliche Wechselwirkungen mit Begleitmedikamenten, die zu pharmakokinetischen Interaktionen führen können, berücksichtigt werden (**Tab. 3**). Reis und Mitarbeiter [546] analysierten durch wie-

derholte Messung der Blutspiegel die Compliance von Patienten, die mit Sertralin behandelt wurden. Aus der Variation des Verhältnisses der Konzentrationen von Norsertralin zu Sertralin konnte auf versteckte und partielle Non-Adhärenz geschlossen werden. Um diese Vorgehensweise praktisch nutzen zu können, wurden die vorliegenden Leitlinien mit Daten über zu erwartende Konzentrationsverhältnisse Metabolit zu Muttersubstanz für 32 Psychopharmaka aus Daten der Literatur berechnet (**Tab. 2**). Darüber können Hinweise erhalten werden, ob eine gemessene niedrige Plasmakonzentration durch reduzierte Bioverfügbarkeit, beschleunigten Abbau oder mangelnde Compliance bedingt ist. Für weitergehende Analysen ist zu empfehlen, mehrere Blutproben pro Tag abzunehmen. Die gemessenen Plasmakonzentrationen können dann mit errechneten Plasmakonzentrationen verglichen werden, die anhand bekannter pharmakokinetischer Daten zu erwarten sind [4, 78, 340, 626, 654]. Dann kann man relativ sicher erschließen, ob reduzierte Bioverfügbarkeit, beschleunigter Abbau oder mangelnde Compliance ursächlich für die ungewöhnlich niedrigen Plasmaspiegel waren.

Wenn eine *klinische Verbesserung* unter empfohlenen Dosen nicht ausreichend ist und das Medikament gut vertragen wird, kann TDM klären, ob das Medikament zu niedrig dosiert ist und ob es sinnvoll ist, die Dosis zu erhöhen.

Wenn unter zugelassenen Dosen *unerwünschte Arzneimittelwirkungen* auftreten, kann die Messung der Plasmakonzentration klären, ob die Nebenwirkungen durch zu hohe Wirkstoffkonzentrationen verursacht wurden. Dies ist dann besonders relevant, wenn eine klinische Besserung erzielt wurde. So lässt es sich prüfen, ob die Dosis ohne Wirkverlust verringert werden kann. Dies ist wahrscheinlich, wenn die Plasmakonzentrationen im oberen therapeutischen Referenzbereich (**Tab. 5**) oder darüber liegen.

Bei der *Kombination mit Arzneistoffen*, die Inhibitoren oder Induktoren Arzneimittel metabolisierender Enzyme sind (**Tab. 3**), werden pharmakokinetische

Wechselwirkungen auftreten, wenn die Komedikation ein Substrat des gehemmten oder induzierten Enzyms ist (**Tab. 1**). Bei Kombinationen mit einem Induktor oder Inhibitor (**Tab. 3**) sollte die Anpassung der Dosis mit Hilfe von TDM gesteuert werden, um den Verlust der Wirksamkeit, eine schlechte Verträglichkeit oder eine Intoxikation durch Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln zu vermeiden [215, 244, 594]. In Bezug auf Lebensgewohnheiten ist Rauchen von hoher klinischer Relevanz für Arzneimittel, die Substrate von CYP1A2 sind (**Tab. 1**). Dieses Isoenzym wird dosisabhängig durch Bestandteile von Zigarettenrauch (polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, nicht Nicotin) induziert. Seine Aktivität steigt bei 1 bis 5, 6 bis 10 bzw. > 10 Zigaretten pro Tag um das 1,2-, 1,5-, bzw. 1,7-fache [201]. Auf der anderen Seite nimmt die CYP1A2-Aktivität bis zum vierten Tag nach abrupter Beendigung starken Rauchens deutlich ab [200]. Die Effekte des Rauchens bzw. Rauchstopps sollten daher berücksichtigt werden, wenn Patienten unter Therapie mit einem CYP1A2-Substrat (**Tab. 1**) wie Clozapin [81, 676], Duloxetin [222] oder Olanzapin [749] behandelt werden. Es sollte auch erwähnt werden, dass viele pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen entweder zufällig durch die Messung der Blutspiegel oder durch eine retrospektive Analyse von TDM-Datenbanken gefunden werden [112, 537].

In *Pharmakovigilanz-Programmen* wird die Sicherheit der Medikamenteneinnahme unter Alltagsbedingungen untersucht [271, 285]. Im Falle beobachteter Nebenwirkungen ist die Messung der Plasmakonzentration höchst hilfreich, um die Ursachen für eine unerwünschte Arzneimittelwirkung zu klären [335]. *Rückfallprävention* ist ein wesentliches Ziel der Erhaltungstherapie. Regelmäßiges TDM ist eine relativ kostengünstige Methode, um Rückfälle, die zur Hospitalisierung führen können, zu verhindern [377]. Bei schizophrenen Patienten hat sich gezeigt, dass Schwankungen der Clozapin-Blutspiegel prädiktiv für Rückfälle [232, 670]

Mit der Bitte um Korrektur

bzw. Hospitalisierungen [627] sind. Die regelmäßige Überprüfung der Arzneistoffspiegel sorgt erfahrungsgemäß für eine zuverlässigere Einnahme der Medikation und senkt damit das Risiko eines Rückfalls durch Absetzen der Medikamente. Ein Tag im Krankenhaus ist etwa 4- bis 16-mal teurer als eine Blutspiegelmessung eines Arzneistoffs im Labor.

Empfehlung

Obwohl die klinische Evidenz begrenzt ist, empfehlen wir aus eigener Erfahrung eine regelmäßige Messung der Blutspiegel unter Erhaltungstherapie, mindestens alle 3 bis 6 Monate, um Rückfälle und Hospitalisierungen zu verhindern. Die Häufigkeit von Blutspiegeluntersuchungen sollte erhöht werden, wenn der Patient bekanntermaßen zu Non-Compliance neigt. Ebenso sollte TDM bei pharmakokinetisch relevanten Änderungen der Komedikation oder des Rauchverhaltens eingesetzt werden.

Bei Patienten mit *genetischen Besonderheiten* von Enzymen des Arzneimittelabbaus, müssen die Dosierungen angepasst werden. Kirchheiner und Mitarbeiter [362, 365] berechneten aufgrund pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Erkenntnisse notwendige Dosisanpassungen für PM oder UM von CYP2D6. Doch auch im Fall eines bestätigten abnormen CYP-Genotyps wird TDM empfohlen, da die Genotypisierung nur grob vorhersagen kann, in welchem Umfang sich Blutspiegel beim individuellen Patienten ändern [496, 497, 625].

Für *spezielle Patientengruppen*, wie Schwangere oder stillende Mütter, Kinder oder Jugendliche [373, 194], Menschen mit geistigen Behinderungen oder ältere Patienten, insbesondere Patienten über 75 Jahren [374], wird TDM unbedingt zur Risikominimierung empfohlen.

Bei jeder Psychopharmakotherapie von *schwangeren oder stillenden Frauen* sollte sichergestellt werden, dass die Plasmakonzentration des Arzneistoffs im therapeutischen Referenzbereich

ist, um das Risiko eines Rückfalls seitens der Mutter und seitens des Fötus bzw. Kindes die Arzneistoffexposition [169, 174] zu minimieren. Die renale Clearance und die Aktivität der Isoenzyme CYP3A4, CYP2D6 und CYP2C9, sowie von Uridin-5'-diphosphat-Glucuronosyltransferase sind während der Schwangerschaft erhöht, während die Aktivitäten von CYP1A2 und CYP2C19 verringert sind [21]. TDM sollte bei Schwangeren und/oder Müttern mindestens einmal pro Trimester und innerhalb von 24 Stunden nach der Geburt durchgeführt werden [65].

Viele Psychopharmaka sind für den Einsatz bei *Kindern und Jugendlichen* nicht zugelassen [248]. Während der Entwicklung ändern sich Pharmakokinetik und Pharmakodynamik [194, 438, 514, 516]. Bei Jugendlichen, die unter psychotischen Störungen leiden, ist komorbider Arzneimittelmissbrauch sehr verbreitet, und die Zuverlässigkeit der Einnahme von Antipsychotika ist in der Regel marginal [318]. Daher ist TDM bei diesen Patienten dringend empfohlen. Zur Verbesserung der Datenlage über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Psychopharmaka unter Alltagsbedingungen wurde ein TDM-Netzwerk für Patienten der Kinder- und Jugendpsychiatrie eingerichtet (siehe <http://www.tdm-kjp.de/eng/contact.html>).

Bei *älteren Patienten*, die häufig überempfindlich auf Arzneistoffe reagieren, ist TDM sinnvoll, um zu klären, ob pharmakokinetische oder -dynamische Ursachen vorliegen, wenn unerwünschte Wirkungen auftreten [666]. Altern ist mit stetig zunehmenden Beeinträchtigungen der funktionalen Reserven verschiedener Organe verbunden [407], insbesondere die Niere ist betroffen. Auch die Körperzusammensetzung verändert sich signifikant [361, 374]. Die hepatische Clearance kann bis zu 30% reduziert sein. Dabei sind eher Phase-I-Reaktionen als Phase-II-Reaktionen beeinträchtigt. Auf der anderen Seite gibt es keine generellen altersabhängigen Veränderungen in der CYP-Isoenzym-Aktivität [374]. Altersbedingte Veränderungen in physiologischen und pharmakokinetischen Funktionen sowie die

häufige Komorbidität und Polypharmazie erschweren die Pharmakotherapie bei älteren Patienten [125]. Daher steigt mit zunehmendem Alter vor allem die Variabilität der Pharmakokinetik und -dynamik. Das Ansprechen auf Psychopharmaka ist bei Alterspatienten erfahrungsgemäß schwächer als bei jungen Patienten. TDM sollte daher für diese Patienten eingesetzt werden, insbesondere um die Sicherheit und Verträglichkeit zu verbessern.

Bei *Personen mit geistiger Behinderung* werden bevorzugt Antipsychotika der neuen Generation verwendet. Kürzlich veröffentlichte Leitlinien empfehlen TDM für diese Patienten zumindest dann, wenn sie Risperidon oder Olanzapin erhalten [158]. Aus ethischen und rechtlichen Gründen sind die Patienten mit geistiger Behinderung aus klinischen Studien ausgeschlossen. Auf der anderen Seite müssen viele dieser Patienten Medikamente einnehmen. Bei diesen Personen kann es schwierig sein, zwischen krankheits- und medikamentenbedingten Gründen einer Symptomverschlechterung zu unterscheiden. Zur Abklärung wird TDM empfohlen [158]. In der *forensischen Psychiatrie*, in der vor allem Antipsychotika zum Einsatz kommen, ist das primäre Behandlungsziel die Unterdrückung von gefährlichem Verhalten [458, 462]. Um konsequent das Risiko für Gewalt und Aggression zu reduzieren, ist die Einnahme der verordneten Medikation von wesentlicher Bedeutung [658]. Daher wird TDM für diese Patientengruppe unbedingt empfohlen. Es ist jedoch nicht nachgewiesen, ob Plasmakonzentrationen, die bei Patienten der Allgemeinpsychiatrie wirksam sind, auch bei forensisch-psychiatrischen Patienten wirksam sind. Castberg und Spigset [113] analysierten Daten einer forensischen Hochsicherheits-Einheit und stellten fest, dass bei forensischen Patienten höhere Dosen als bei einer Kontrollgruppe verabreicht wurden. Die dosisabhängigen Plasmakonzentrationen von Olanzapin waren in der Gruppe der forensischen Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedriger, die von Quetiapin aber höher.

Mit der Bitte um Korrektur

Hinweise auf ein auftretendes Problem nach dem Wechsel von einem Originalpräparat auf ein Generikum (und umgekehrt) sind derzeit noch Gegenstand der Forschung und Daten hierzu sind bislang rar [124, 139].

Eine weitere mögliche Indikation für TDM, welche nicht in **Tabelle 6** aufgeführt ist, ergibt sich aus der zunehmenden Verfügbarkeit von gefälschten Arzneimitteln über das Internet [599]. Die WHO hat im Jahr 2006 ein Programm gestartet, um diesen illegalen Handel zu bekämpfen. Es liegen keine Daten über den illegalen Markt für Psychopharmaka vor, aber Patienten können zusätzliche Medikamente (meist zur Selbstmedikation) aus dieser Quelle beziehen. Die Hersteller gefälschter Medikamente halten sich oft nicht an die Vorschriften zu Reinheit und Stabilität und erhöhen somit das Risiko für Wechselwirkungen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen.

Praktische Hinweise für TDM in der Psychiatrie

Voraussetzung für einen effektiven TDM-Service ist die Verfügbarkeit von geeigneten analytischen Methoden. Die Ergebnisse sollten dem behandelnden Arzt innert 48 Stunden vorliegen. Zur Ergebnismitteilung gehört auch eine Befundkommentierung durch einen Experten, der über pharmakokinetisches und pharmakotherapeutisches Wissen verfügt [184]. Wie in **Abbildung 1** dargestellt, beginnt TDM mit der Anforderung einer Blutspiegelmessung durch den Arzt und endet mit der Entscheidung des Arztes, wie die Psychopharmakotherapie des einzelnen Patienten durch den behandelnden Arzt angepasst werden soll.

Anforderung einer Blutspiegelmessung

Wie bereits erwähnt, sollte eine Blutspiegelmessung nur angefordert werden, wenn es klare Hinweise gibt, dass das Ergebnis eine Antwort auf eine spezielle Frage geben kann. Wer sich über die Fragestellung nicht im Klaren ist,

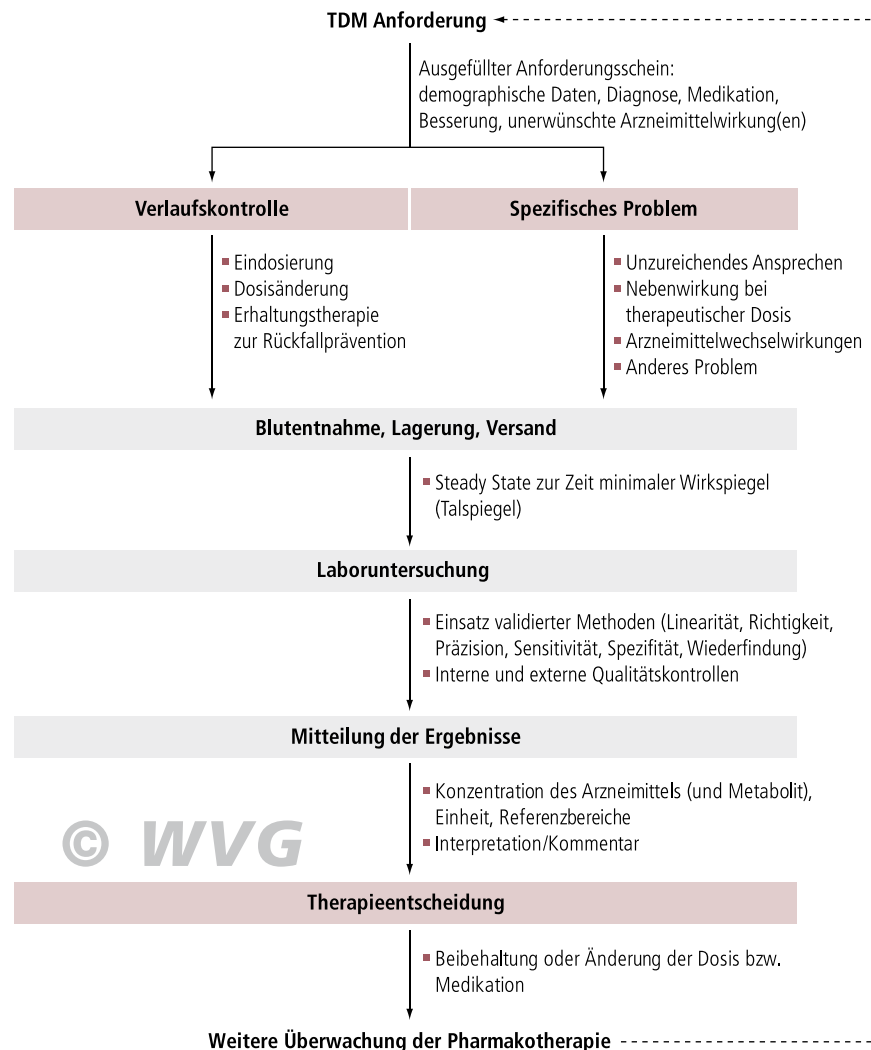


Abb. 1. Schematische Darstellung der Vorgehensweise bei Anwendung von TDM für die Psychopharmakotherapie. TDM ohne spezifische Fragestellung (Verlaufskontrolle) wird in erster Linie bei Arzneistoffen mit engem therapeutischem Index und gut definiertem therapeutischem Referenzbereich angewendet. TDM ist im Einzelfall für jeden Arzneistoffsinnvoll, wenn es um spezielle Probleme geht, wie fehlendes Ansprechen oder Auftreten von Nebenwirkungen unter empfohlener Dosierung.

wird von dem Ergebnis wenig Hilfe erwarten können. Typische Indikationen sind in **Tabelle 6** aufgelistet. Zur Problemlösung reicht eine einzelne Messung oft nicht aus. Zum Beispiel kann eine Reihe von Messungen in angemessenen Zeitabständen erforderlich sein, um zu klären, ob ein niedriger Blutspiegel entweder durch schlechte Compliance, reduzierte Bioverfügbarkeit oder ungewöhnlich rasche Verstoffwechslung verursacht wird.

Eine TDM-Anforderung erfordert ein ausgefülltes Antragsformular (**Abb. 2**). Dies ist bedeutsam für eine effektive Laboranalyse und eine angemessene Interpretation der Ergebnisse [501, 635]. Das Formular sollte den Patienten per

Namen oder Code identifizieren, sowie demographische Daten, Diagnose, Medikation, Grund für die Anforderung, den Wirkstoffnamen und möglichst auch den Handelsnamen des Medikaments sowie Dosis, Galenik, Zeit der letzten Änderung der Dosis und Zeitpunkt der Blutentnahme enthalten. Ein kurzer Kommentar zur klinischen Situation ist notwendig, wenn mit dem Befund Empfehlungen gegeben werden sollen. Wir empfehlen die Verwendung von validierten Ratingskalen zur objektiven Symptomerfassung, wie beispielsweise die Clinical-Global-Impression-(CGI)-Skala [283], um die Schwere der Erkrankung und die therapeutische Verbesserung zu quantifizieren. Um auch

Mit der Bitte um Korrektur

LABOR Anschrift Telefon Fax			EINSENDER Anschrift Telefon Fax	
Patient	Name oder Code	<input type="checkbox"/> Stationär <input type="checkbox"/> Ambulant	Datum und Uhrzeit der Blutabnahme	
Geburtsdatum	Geschlecht	Diagnose/Symptom(e)		
<input type="checkbox"/> HIV-Patient	Körpergewicht (kg)	Raucher <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Moderat (< 10 Zig./Tag) <input type="checkbox"/> Stark (≥ 10 Zig./Tag)	Besonderer Genotyp (z.B. CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19):	
Anforderungsgrund (mehrere Angaben möglich)				
<input type="checkbox"/> Überprüfung der Adhärenz <input type="checkbox"/> Unzureichendes Ansprechen <input type="checkbox"/> Arzneimittelwechselwirkung <input type="checkbox"/> Anderer Grund (bitte angeben)				
<input type="checkbox"/> Dosisanpassung <input type="checkbox"/> Nebenwirkung (siehe unten) <input type="checkbox"/> Verlaufskontrolle unter Erhaltungstherapie				
Schweregrad (CGI-S)	Besserung (CGI-I)	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UKU)		
Wie krank ist der Patient jetzt?	Zustandsänderung verglichen mit dem Behandlungsbeginn	<input type="checkbox"/> Keine (0) <input type="checkbox"/> Leicht (1) <input type="checkbox"/> Moderat (2) <input type="checkbox"/> Schwer (3)		
<input type="checkbox"/> Nicht krank (1) <input type="checkbox"/> Grenzfall (2) <input type="checkbox"/> Leicht krank (3) <input type="checkbox"/> Mäßig krank (4) <input type="checkbox"/> Deutlich krank (5) <input type="checkbox"/> Schwer krank (6) <input type="checkbox"/> Extrem schwer krank (7)	<input type="checkbox"/> Sehr viel besser (1) <input type="checkbox"/> Viel besser (2) <input type="checkbox"/> Wenig besser (3) <input type="checkbox"/> Unverändert (4) <input type="checkbox"/> Etwas schlechter (5) <input type="checkbox"/> Viel schlechter (6) <input type="checkbox"/> Sehr viel schlechter (7)	<input type="checkbox"/> Konzentrationsstörungen <input type="checkbox"/> Erhöhte Schlafzeit <input type="checkbox"/> Nachlassendes Gedächtnis <input type="checkbox"/> Anspannung/innere Unruhe <input type="checkbox"/> Konfusion <input type="checkbox"/> Verringerte Schlafzeit <input type="checkbox"/> Emotionale Indifferenz <input type="checkbox"/> Tremor <input type="checkbox"/> Hypokinesie/Akinesie <input type="checkbox"/> Akkommodationsstörung <input type="checkbox"/> Vermehrter Speichelfluss <input type="checkbox"/> Mundtrockenheit <input type="checkbox"/> Übelkeit/Erbrechen <input type="checkbox"/> Diarrhö <input type="checkbox"/> Miktionsstörung <input type="checkbox"/> Polyurie/Polydipsie <input type="checkbox"/> Verstopfung <input type="checkbox"/> Herzklopfen/Tachykardie <input type="checkbox"/> Erhöhte Schweißneigung <input type="checkbox"/> Orthostat. Schwindel <input type="checkbox"/> Gewichtsabnahme <input type="checkbox"/> Sexuelle Dysfunktion <input type="checkbox"/> Gewichtszunahme <input type="checkbox"/> Schläfrigkeit/Sedierung <input type="checkbox"/> Andere (bitte angeben)		
Kausaler Zusammenhang: <input type="checkbox"/> Unwahrscheinlich <input type="checkbox"/> Möglich <input type="checkbox"/> Wahrscheinlich				
Zu best. Arzneimittel	Formulierung	Tagesdosis	Behandlungsbeginn	Letzte Einnahme
Begleitmedikamente (inklusive Selbstmedikation)				
TDM Anforderung: Blutentnahme unter Steady State, bevorzugt am Morgen vor der ersten Dosis. Anforderungsschein mit 2 ml Serum oder Plasma einsenden.			Datum des Probeneingangs: _____	
			Unterschrift: _____	

Abb. 2. Formular zur Anforderung einer Blutspiegelmessung

die Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen zu bewerten, ist die Verwendung der UKU-Skala sinnvoll [402]. Die Erfahrung zeigt allerdings, dass es viele behandelnde Ärzte ablehnen oder für überflüssig halten, detaillierte Informationen zu dokumentieren. Die Angaben auf dem Anforderungsschein sind daher oft unvollständig. Alternativ kann interessierten Ärzten eine telefonische Beratung angeboten werden. Wie oben ausgeführt, ist es absolut notwendig, das Anforderungsformular ausreichend und vollständig auszufüllen, wenn vom Labor eine Interpretation der Ergebnisse erwartet wird. Dabei hat die Anforderung per EDV Vorteile. Es ist preiswert und übermittelt die für die Interpretation relevanten Informationen auf komfortable Weise. Die com-

puterisierte Anforderung ist jedoch noch nicht weit verbreitet. Aber effektive Programme sind entwickelt und werden bald zur Verfügung stehen (z. B. www.konbest.de).

Blutentnahme

Üblicherweise werden für TDM die Arzneistoffkonzentrationen in Plasma- oder Serum-Proben gemessen. Die Analyse von Vollblut, die lange Zeit für Immunsuppressiva mittels Immunoassays verwendet wurde [693], kommt für TDM in der Psychiatrie nicht in Frage. Es gibt keinen Konsens, ob Plasma oder Serum bevorzugt werden sollte. Die wenigen verfügbaren Vergleichsuntersuchungen sprechen dafür, dass aus Serum oder Plasma gewonnene Werte gleichgesetzt

werden können [308]. Die meisten Psychopharmaka werden intensiv an Blutzellen und Blutproteine gebunden. Für Imipramin wurde gezeigt, dass der Arzneistoff rasch und fast vollständig während einer einzigen Passage durch das Gehirn aus dem Blut ins Hirngewebe extrahiert wird [555]. Die Extraktion wird dabei nicht durch die Anwesenheit von Albumin, Lipoproteine oder Erythrozyten beeinflusst. Dazu passend fand man für Nortriptylin keine signifikante Beziehung zwischen freier Wirkstofffraktion und klinischem Ansprechen [506]. Einen Zusammenhang zwischen klinischem Ansprechen und Blutspiegel ist bisher nur für die Gesamtfraction der Arzneistoffe gezeigt (gebunden plus frei). Daher beziehen sich die in diesen Leitlinien angege-

Mit der Bitte um Korrektur

benen Konzentrationen neuropsychiatrischer Arzneistoffe in Übereinstimmung mit der Literatur jeweils auf die Gesamtfraction. Die Analyse von Urin, Liquor, Tränen, Haare oder Muttermilch sind bislang für TDM von Psychopharmaka nicht etabliert. Es gibt bis jetzt keine validen Daten zu therapeutischen Konzentrationen. Die Speichelgewinnung ist eine nicht-invasive Methode [20, 25, 356], was insbesondere bei Kindern vorteilhaft ist. Allerdings entspricht die Wirkstoffkonzentration im Speichel dem nicht Protein gebundenen Anteil des Arzneistoffs im Blut. Da für die meisten Psychopharmaka der freie Anteil nur 10% oder weniger der Gesamtkonzentration ausmacht, kann es auch Nachweisprobleme geben, wenn Speichel statt Plasma oder Serum verwendet wird. In jedem Fall müssen weitere Daten über die Verwendung von Speichel erarbeitet werden.

Bis auf wenige Ausnahmen werden für TDM Talspiegelmessungen unter Steady-State-Bedingungen durchgeführt. Blut sollte daher nach frühestens vier Eliminations-Halbwertszeiten nach Beginn bzw. Änderung einer Dosierung und während der terminalen Beta-Eliminations-Phase abgenommen werden. Für die meisten Psychopharmaka variieren die Halbwertszeiten zwischen 12 und 36 Stunden (**Tab. 5**). Ausnahmen sind Quetiapin, Trazodon oder Venlafaxin, deren Halbwertszeiten nur etwa 6 Stunden betragen, sowie Fluoxetin und Aripiprazol, die lange Halbwertszeiten haben (**Tab. 5**). In der klinischen Praxis ist der günstigste Zeitpunkt der Blutentnahme für die meisten Psychopharmaka eine Woche nach Erreichen einer stabilen täglichen Dosierung und unmittelbar vor Einnahme der morgendlichen Dosis. Letztere erfolgt in der Regel im Abstand von 12 bis 16 Stunden nach abendlicher Einnahme oder von 24 Stunden, wenn das Medikament einmal täglich eingenommen wird. Wenn aus logistischen Gründen die Blutentnahme nur am späten Vormittag erfolgen kann, sollte der Patient die morgendliche Medikamenteneinnahme vor der Blutentnahme ausfallen lassen bzw. verschieben. Bei ambulanten Patienten

ist es für die Interpretation wichtig, den genauen Zeitpunkt der letzten Dosis anzugeben. Talspiegel können dann durch eine pharmakokinetische Modellrechnung berechnet werden.

Bei Patienten mit einem antipsychotischen Depotpräparat sollte das Blut unmittelbar vor der nächsten Injektion abgenommen werden. Formulierungen von Antipsychotika wie Haloperidol-decanoat oder Risperidon in Mikrosphären sind durch eine langsame Wirkstofffreisetzung nach intramuskulärer Verabreichung charakterisiert. Maximale Plasmakonzentrationen von Depot-Antipsychotika der ersten Generation werden 1 bis 14 Tage nach der Injektion erreicht, und die scheinbare Halbwertszeit liegt bei 2 bis 3 Wochen [647]. Ähnliche Eigenschaften weist das neu eingeführte Paliperidon-Palmitat auf [131]. Für die Freisetzung von Risperidon aus Mikrosphären beträgt die mittlere Zeit bis zur maximalen Konzentration 4 Wochen bei einer Plasmahalbwertszeit von 4 bis 6 Tagen [647]. Für andere Arzneistoffe in retardierten Formulierungen wie Paliperidon [70] oder Quetiapin [212] muss die Zeit der Einnahme der Medikamente für die korrekte Interpretation beachtet werden (siehe **Tab. 5**). Bei diesen Formulierungen ist der Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration verzögert, aber die Eliminationshalbwertszeit bleibt im Wesentlichen unverändert. Das lang wirkende Olanzapin-pamoat ist eine neue Depotform, bei der das Salz den Wirkstoff langsam aus dem Muskelgewebe ins Blut freisetzt [399]. Allerdings löst sich der Wirkstoff schnell, wenn das Depot mit Blut in Kontakt kommt. Dann kommt es zu hohen Plasmakonzentrationen und konzentrationsabhängig zu starker Sedierung bis hin zum Delir, dem sogenannten Post-Injektions-Syndrom [399, 647]. Angesichts dieses speziellen Problems kann es sinnvoll sein, die Plasmakonzentration von Olanzapin kurz, das heißt etwa zwei Stunden nach der Injektion zu messen, um zu prüfen, ob die Blutspiegel rasch ansteigen. Dieser Ansatz erfordert allerdings eine Quantifizierung und Meldung des

Olanzapin-Spiegels innerhalb von etwa zwei Stunden.

TDM kann jederzeit nach Medikamenten-Einnahme durchgeführt werden, wenn unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten. In diesem Falle ist es nicht nötig, Talspiegel zu messen, aber das Dosierungsschema sollte für die Interpretation des Befundes mitgeteilt werden.

Lagerung und Versand

Wenn die Blutproben aufbewahrt oder eingefroren versandt werden sollen, ist es erforderlich, das Serum bzw. Plasma vor dem Einfrieren herzustellen, da es wegen der Hämolyse nicht möglich ist, Serum oder Plasma aus gefrorenem Blut zu gewinnen. Bis auf wenige Ausnahmen können Serum- bzw. Plasmaproben im Dunkeln (bei 4° C) für mindestens 24 Stunden ohne Substanzverlust gelagert werden.

Die meisten Proben können in nicht eingefrorenem Zustand versandt werden [305]. Ausnahmen sind Licht- und/oder Sauerstoff-empfindliche Substanzen. Dies betrifft Bupropion und Methylphenidat. Die Proben müssen sofort nach der Blutentnahme abzentrifugiert oder extrahiert und stabilisiert werden (siehe **Tab. 5**). Proben für Olanzapinbestimmungen müssen tiefgefroren (-20° C) gelagert werden, wenn sie nicht innerhalb von 72 Stunden analysiert werden [305]. Das Labor sollte auf seiner Website und auf dem Anforderungsschein angeben, wie Proben zu sammeln (Blutvolumen, Kennzeichnung der Proben), zu lagern und zu versenden sind.

Laboruntersuchung

Voraussetzung für die erfolgreiche Durchführung von TDM sind selektive und empfindliche Methoden für die quantitative Bestimmung der Arzneistoffe und ihrer Metaboliten (Analyte). Die Methoden müssen validiert sein, das heißt, es muss nachgewiesen werden, dass die verwendete Methode für den vorgesehenen Verwendungszweck zuverlässige und reproduzierbare Er-

Mit der Bitte um Korrektur

gebnisse erzielt [114, 219]. Als Leistungsmerkmale der Methode sind Angaben zu (1) Genauigkeit, (2) Präzision, (3) Selektivität, (4) Empfindlichkeit, (5) Reproduzierbarkeit und (6) Stabilität erforderlich.

Zum TDM von Psychopharmaka werden üblicherweise chromatographische Techniken wie Gaschromatographie (GC) und Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) in Kombination mit geeigneten Nachweisverfahren bevorzugt [186]. Sie sind ausreichend präzise, genau und robust und für die Analyse der meisten Psychopharmaka geeignet. Nachteilig sind die notwendige Probenvorbereitung vor der chromatographischen Trennung und ein begrenzter Probendurchsatz. Der Durchsatz kann durch automatisierte Probenvorbereitung vor der GC oder HPLC erhöht werden. Einige Labors haben HPLC mit Säulenschaltung eingeführt, was die direkte Injektion von Plasma oder Serum in das HPLC-System erlaubt. Solche Verfahren sind für eine Reihe von Antidepressiva [269, 292–294, 297, 298, 702, 710] und Antipsychotika [368, 369, 571, 572, 711] verfügbar. Eine chromatographische Hochdurchsatz-Methode ist Flüssigkeits-Chromatographie (LC) mit Massenspektrometrie (MS). Mit LC gekoppelt mit einem Tandem-MS (LC-MS/MS) kann praktisch jedes Psychopharmakon einschließlich seiner Metaboliten gemessen werden [577]. Die MS-Methoden sind sehr empfindlich und selektiv und können nach kurzer Probenvorbereitung eingesetzt werden. In einem Lauf können zahlreiche Substanzen identifiziert und quantifiziert werden. Ein hervorragendes Beispiel ist die LC-MS/MS-Methode von Kirchherr und Kühn-Felten [366]. Diese Methode wurde für über 50 psychoaktive Arzneistoffe validiert. Nachteilig für LC-MS/MS-Verfahren sind die hohen Kosten. Darüber hinaus kann die Quantifizierung aufgrund von Ionen-Suppression problematisch sein; hinzu kommt, dass als interne Standards vorzugsweise deuterierte Analoga verwendet werden sollten, die jedoch nur eingeschränkt verfügbar und teuer sind [584].

Bei Verdacht auf Vergiftungen sollte eine Methode mit Analysezeit von 1 bis 2 Stunden verfügbar sein [215]. Dafür eignen sich am besten automatisierte Methoden.

Das Labor sollte nicht nur die Muttersubstanz, sondern auch aktive Metaboliten analysieren, beispielsweise bei Bupropion Hydroxybupropion, bei Clomipramin Norclomipramin, bei Fluoxetin Norfluoxetin, bei Naltrexon Naltrexol, bei Risperidon 9-Hydroxyrisperidon oder bei Venlafaxin O-Desmethylvenlafaxin (**Tab. 5**). Auch die Bestimmung pharmakologisch nicht aktiver Metaboliten (z. B. Norclozapin, Norsertralin, Normirtazapin, Norcitalopram) ist sinnvoll. Damit kann die Compliance des Patienten beurteilt werden [546] oder es werden Hinweise auf eine individuell auffällige Verstoffwechslung oder auf Wechselwirkungen zwischen Arzneistoffen geliefert (**Tab. 2**). Die „normalen“ Verhältnisse der Konzentrationen von Metabolit zu Muttersubstanz, die theoretisch bei 68% der Patienten zu erwarten sind, sind in **Tabelle 3** aufgeführt. Wenn das Verhältnis außerhalb des „normalen“ Bereichs liegt, sollte dies als Hinweis auf eine mögliche Arzneimittelinteraktion, eine genetisch bedingt veränderte Stoffwechsellage, eine krankheitsbedingt veränderte Leber- oder Nierenfunktion, Non-Compliance oder eine Medikamenteneinnahme kurz vor der Blutentnahme (kein Talspiegel) gewertet werden.

Die Bestimmung der Enantiomere von chiralen Verbindungen erfordert entweder eine stereoselektive Derivatisierung der Arzneistoffe vor ihrer Quantifizierung, oder die Trennung mittels chiraler Chromatographie über spezielle GC- oder HPLC-Säulen. LC-MS ist meist die bevorzugte Methode. Wenn beispielsweise der Nachweis der Enantiomere von Methadon mit Fluoreszenz- oder Ultraviolettspektroskopie geführt wird, kann das Ergebnis durch den Beigebrauch von Drogen gestört werden. Diese Probleme können durch die Verwendung eines Massendetektors umgangen werden, vorzugsweise eines Tandem-Massenspektrometers.

Innerhalb des therapeutischen Referenzbereichs sollten die Variationskoeffizienten der Präzision nicht mehr als 15% betragen, und auch die Richtigkeit sollte nicht mehr als 15% vom Nominalwert abweichen [114, 219].

Um Qualität und Zuverlässigkeit der TDM-Methoden sicherzustellen, sind interne und externe Qualitätskontrollen obligat. Die Proben müssen geeignete interne Standards enthalten und jede Probenserie muss interne Kontrollproben beinhalten. Wenn Standards nicht kommerziell erhältlich sind, sollten sie nicht von den Personen eingewogen und hergestellt werden, die auch für die Durchführung der Tests zuständig sind. Die Weitergabe der TDM-Ergebnisse setzt voraus, dass die Ergebnisse der Qualitätskontrollen innerhalb des erwarteten Bereichs liegen. Wenn Qualitätskontrollen außerhalb des erwarteten Bereichs liegen, muss der Grund für den Ausreißer geklärt und dokumentiert werden.

Das Labor hat sich an einem externen Ringversuch zu beteiligen, obwohl dies nicht in allen Ländern gesetzlich vorgeschrieben ist. Cardiff Bioanalytical Services Ltd. startete 1972 das erste Ringversuchsprogramm für neuropsychiatrische Arzneistoffe [720] und hat 450 Teilnehmer aus 36 Ländern versorgt (www.heathcontrol.com). Im Jahre 2012 wurde der Service von LGC Standards GmbH, Wesel (www.lgcstandards.com) übernommen. Instand e. V. (www.instanddev.de/ringversuche/) ist ein deutscher Anbieter von Ringversuchen, der auf Initiative der TDM-Gruppe der AGNP das Qualitätskontrollprogramm für Psychopharmaka erweiterte. Darüber hinaus werden Ringversuche und externe Referenzmaterialien auch von der Deutschen Gesellschaft für Toxikologie und forensische Chemie angeboten (<http://www.pts-gtfch.de/>).

Mitteilung der Ergebnisse

Die Konzentrationen der Arzneistoffe sowie ihrer Metaboliten sollten zusammen mit dem jeweiligen Referenzbereich in Massen- oder Mol-Einheiten berichtet werden (**Tab. 5**). Wir empfehlen,

Mit der Bitte um Korrektur

Masse-Einheiten zu verwenden, um die gemessene Konzentration auf die ebenfalls in Masse-Einheiten angegebene Dosierung beziehen zu können. Die Laboratorien unterscheiden sich in der Darstellung ihrer Ergebnisse zum Teil erheblich. Daher sollte der behandelnde Arzt genau auf die in der Ergebnismitteilung angegebenen Einheiten achten (ng/ml, µg/l, µmol/l oder nmol/l). Dies gilt insbesondere, wenn Befunde aus verschiedenen Laboratorien verglichen oder wenn in der Literatur publizierte Daten herangezogen werden. Um molare Einheiten in Masse-Einheiten umzuwandeln und umgekehrt, sind in **Tabelle 5** die Umrechnungsfaktoren angegeben.

Wenn Arzneistoffkonzentrationen unterhalb der Bestimmungsgrenze (BG) gemessen werden, sollte die BG angegeben werden; sie ist durch die niedrigste Konzentration der Standardkurve charakterisiert, die mit mindestens 20% Präzision gemessen werden kann.

Die Ergebnisse sollten für die Entscheidungsfindung innerhalb eines klinisch bedeutsamen Zeitfensters mitgeteilt werden; 24 Stunden sind wünschenswert, eine Bearbeitungszeit von 48 Stunden ist in den meisten Fällen ausreichend. Bei Verdacht auf Vergiftungen muss das Ergebnis allerdings im Einzelfall innerhalb weniger Stunden mitgeteilt werden können [215]. Wenn Arzneistoffkonzentrationen oberhalb der „Warnschwelle des Labors“ gemessen wurden, ist es wichtig, den behandelnden Arzt unmittelbar telefonisch zu informieren, um dem Risiko, dass eine toxische Reaktion oder Unverträglichkeit auftritt, rasch gegenzusteuern. Die Warnschwellen wurden in den vorliegenden Konsens-Leitlinien erstmalig definiert (**Tab. 5**).

Interpretation der Ergebnisse

Wir empfehlen, jedes Messergebnis zu kommentieren. Um den klinischen Nutzen von TDM auszuschöpfen, ist eine Interpretation durch einen Experten ebenso wichtig wie die angemessene Umsetzung der Informationen in der Klinik. Die dem Ergebnisbericht beige-

fügten Kommentare und Empfehlungen müssen auf der besten verfügbaren Evidenz beruhen. Um Dosis Korrekturen zu berechnen oder Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu analysieren, ist Expertenwissen notwendig. Für den Kliniker ist es daher vorteilhaft, ein Labor zu wählen, das über die entsprechende Expertise verfügt. Es kann auch ein klinischer Pharmakologe oder ein dafür ausgebildeter Spezialist der Klinik die Aufgabe der Befundinterpretation übernehmen. Der Zugriff auf fachliche Beratung ist auch oft erforderlich, wenn aufgrund des TDM-Ergebnisses eine Genotypisierung empfohlen wird [335].

Diagnose und vor allem die Dosis sind wichtig für die Interpretation. Nur so ist es möglich zu prüfen, ob ein Ergebnis plausibel ist oder nicht. Darüber hinaus muss darauf geachtet werden, ob die Blutprobe Leitlinien-konform gesammelt wurde. Dies ist vor allem bei ambulanten Patienten bedeutsam. Wenn das Medikament wenige Stunden vor der Blutentnahme eingenommen wurde, kann die Wirkstoffkonzentration um ein Mehrfaches höher sein als der Talspiegel.

Im Zuge der Interpretation der Ergebnisse sollte nicht geprüft werden, ob die Plasmakonzentration des Arzneistoffs innerhalb oder außerhalb des „therapeutischen Referenzbereichs“ (**Tab. 5**) liegt. Es muss auch beachtet werden, ob der Blutspiegel bezogen auf die Dosis plausibel ist (**Tab. 4**). Die Plasmakonzentration kann außerhalb des therapeutischen Referenzbereichs liegen, weil eine zu niedrige oder zu hohe Dosis eingenommen wurde [285]. Ebenso sollte auch berücksichtigt werden, ob die tägliche Medikamentendosis als Einzel- oder als Mehrfach-Dosis gegeben wurde. Darüber hinaus ist darauf zu achten, wie gut der „therapeutische Referenzbereich“ evaluiert ist (**Tab. 5**). Für eine umfassende Interpretation ist es notwendig, die am Metabolismus beteiligten Enzyme sowie Substrat-, Inhibitor- und Induktor-Eigenschaften aller Medikamente des Patienten zu kennen. In den vorliegenden aktualisierten Leitlinien werden dazu unterstützende In-

formationen in den **Tabellen 1** und **3** gegeben.

Immer wenn eine Wirkstoffkonzentration außerhalb der Referenzbereiche gemessen wird, sollte eine Überprüfung stattfinden. Seitens des Patienten ist auf pharmakokinetisch wichtige Genpolymorphismen, veränderte Funktionen der Ausscheidungsorgane Leber und Niere, alters- und/oder krankheitsbedingte Veränderungen, die Compliance (insbesondere bei ambulanten Patienten) zu achten. Aber auch mögliche Störungen der Analytik durch andere Medikamente, die der Patient möglicherweise eingenommen hat, ohne dass sie auf dem Anforderungsschein erwähnt wurden, sind zu bedenken.

Plasmakonzentrationen müssen im Kontext mit der klinischen Situation interpretiert werden. Am häufigsten sind Dosierungsempfehlungen. Informationen, die für den Arzt hilfreich sein können, sind Hinweise auf mögliche genetische Varianten oder pharmakokinetische Interaktionen bei Polypharmazie. Bei Patienten, die einer besonderen Gruppe angehören, beispielsweise Alterspatienten oder Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz, sollten Hinweise auf pharmakokinetische Besonderheiten gegeben werden. Für die Behandlung von Schmerzen können beispielsweise relativ niedrige Blutspiegel trizyklischer Antidepressiva ausreichend sein. Die Spiegel sollten innerhalb des „dosisabhängigen Referenzbereichs“ (**Tab. 4**) liegen, können aber außerhalb des „therapeutischen Referenzbereichs“ der **Tabelle 5** sein, die für die Indikation Depression erstellt wurde.

Ein Labor kann empfehlen, dass eine weitere Probe abgenommen werden sollte, wenn bei ungewöhnlich niedrigen oder hohen Blutspiegeln eine wiederholte Messung klären kann, ob der Patient das Medikament unregelmäßig einnimmt oder ob eine abnorme Stoffwechselung vorliegt.

Da die Interpretation eines TDM-Ergebnisses aus komplexen quantitativen Beziehungen erfolgt, ist eine solide Ausbildung in klinischer Psychopharmakologie und Pharmakokinetik für die qualifizierte Befundkommentierung

Mit der Bitte um Korrektur

unerlässlich. Regelmäßige Fallkonferenzen mit gemeinsamer Interpretation realer Fälle sind für die Weiterbildung hilfreich. Es wird auch empfohlen, dass angehende Psychiater die Interpretation der Ergebnisse unter Anleitung eines Experten erlernen.

Therapieentscheidung

Der behandelnde Arzt entscheidet, ob eine bestehende Behandlungsstrategie geändert werden soll oder nicht. Der kommentierte Laborbefund ist eine Hilfe für die Doseinstellung eines individuellen Patienten. Die Kommentare des Labors erfolgen nach der Datenlage, die dem Labor zugänglich ist [310]. Das Labor hat allerdings begrenzte bis keine Kenntnis über die klinische Situation. Auf der anderen Seite haben die meisten behandelnden Ärzte begrenzte pharmakokinetische Kenntnisse. Deshalb ist optimales TDM eine interdisziplinäre Aufgabe, die eine enge Kommunikation zwischen Labor und Klinik erfordert.

Wenn die Plasmakonzentration des Arzneistoffs im therapeutischen Referenzbereich liegt, sollte die Dosis oder Medikation nur dann geändert werden, wenn klinische Gründe vorliegen, zum Beispiel eine unerwünschte Arzneimittelwirkung oder fehlendes Ansprechen. Wenn das Labor eine Änderung der Dosis oder Medikation empfiehlt und der Arzt dem nicht folgt, dann muss dies in der Krankenakte dokumentiert werden, damit die Entscheidung beurteilt werden kann, falls der Patient zu Schaden kommt. Für die gutachterliche Bewertung von Psychopharmakaspiegeln im gerichtsabhängigen Schadensfall wurden von der TDM-Gruppe der AGNP Empfehlungen veröffentlicht [741].

Bei Patienten mit ungewöhnlich rascher Elimination kann es sinnvoll sein, eine höhere als die maximal zugelassene Dosis zu verschreiben, da solche Patienten auch bei maximal zugelassener Dosis eine Wirkstoffkonzentration unter dem Referenzbereich haben können. Allerdings sollte die Medikation geändert werden, wenn der Patient für ei-

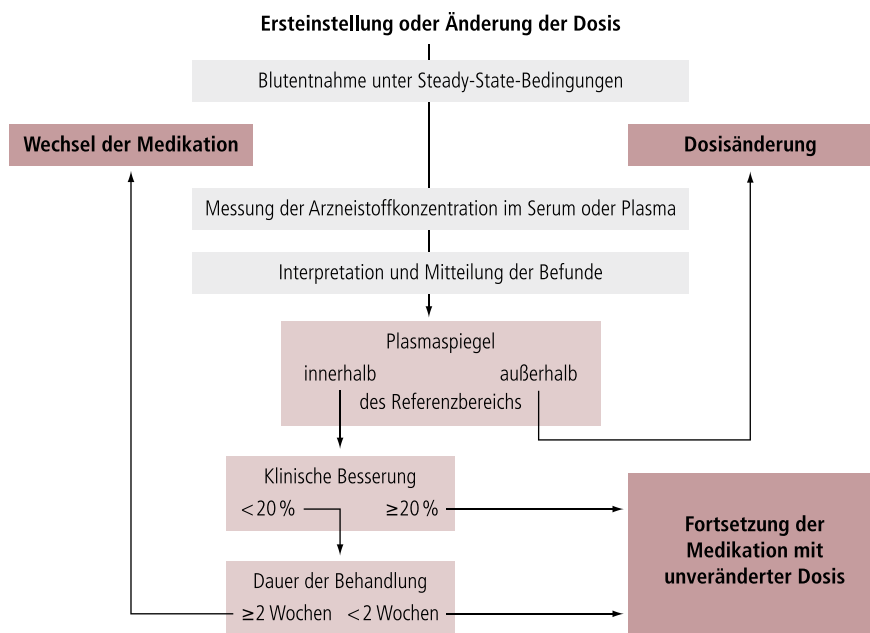


Abb. 3. TDM-geleitete Doseinstellung von Antidepressiva oder Antipsychotika [nach 311]

Für die klinische Entscheidungsfindung sind im Wesentlichen klinische Besserung, Dauer der Behandlung und Steady-State-Konzentration des Wirkstoffs zu beachten. Steady State wird nach vier Halbwertszeiten des Arzneistoffs bzw. des aktiven Metaboliten erreicht (siehe Tab. 5).

ne ausreichend lange Behandlungszeit, das heißt für mindestens zwei Wochen, ausreichend hohe Wirkstoffkonzentrationen aufgebaut hat und sich die Symptomatik darunter nicht um mindestens 20% verbesserte.

Wenn unter der empfohlenen Dosierung unerwünschte Arzneimittelwirkungen mit einer klinischen Verbesserung assoziiert sind, kann die Messung der Blutspiegel klären, ob die unerwünschten Wirkungen mit hohen Wirkstoffspiegeln im Blut verbunden sind. Wenn Letzteres zutrifft, ist es sinnvoll, die Dosis zu reduzieren. Und es muss nicht befürchtet werden, dass die klinische Wirksamkeit verloren geht.

Für die Behandlung mit Antidepressiva oder Antipsychotika ist umfassend belegt, dass eine ausbleibende klinische Verbesserung innerhalb von zwei Behandlungswochen einen hohen Vorhersagewert für das spätere Ansprechen und die Remission hat [119, 138, 392, 620, 621, 638]. Besonders das Ausbleiben einer frühen Besserung scheint ein zuverlässiger Prädiktor für späteres Therapieversagen zu sein [358]. Für die Dosisfindung von Antidepressiva und Antipsychotika empfehlen wir daher

zusätzlich zur Messung der Konzentrationen des Arzneistoffs die Messung der klinischen Symptome zu Beginn der Behandlung und am Ende der zweiten Behandlungswoche [138].

Abbildung 3 fasst die oben genannten Empfehlungen in einem Flussdiagramm zusammen.

Wenn weitere Blutspiegelmessungen empfohlen werden, etwa nach Änderung der Dosis oder nach Verschreibung einer Komedikation, die bekanntermaßen zu einer pharmakokinetischen Interaktion führt, sollte abgewartet werden, bis wieder Steady-State-Bedingungen erreicht sind. Dafür ist die terminale Halbwertszeit des Arzneistoffs zu beachten (Tab. 5).

Pharmakogenetische Tests als Ergänzung zum TDM

Konzentrationen außerhalb des Referenzbereichs können auf einen Genpolymorphismus hinweisen, durch den die Metabolisierung verlangsamt oder beschleunigt ist. Wenn ein solcher Verdacht besteht, sollte das Labor darauf hinweisen, dass ein pharmakogenetischer Test durchgeführt werden sollte

Mit der Bitte um Korrektur

[14, 144, 158, 193, 335, 362, 365, 377, 623, 675]. Eine Genotypisierung ist nicht in jedem TDM-Labor verfügbar. Wir empfehlen, ein spezialisiertes Labor zu beauftragen, welches die genetischen Befunde auch interpretieren kann. Situationen und Fälle, in denen pharmakogenetische Tests sinnvoll mit TDM kombiniert werden können, sind von Jaquenoud Sirot und Mitarbeitern beschrieben [335]. Einige der wichtigsten Indikationen für die Kombination der Genotypisierung mit TDM sind folgende:

- Der Patient wird mit einem Arzneistoff behandelt, von dem eine große interindividuelle Variabilität des Stoffwechsels bekannt ist.
- Der Arzneistoff hat eine enge therapeutische Breite. Im Fall eines genetisch beeinträchtigten Stoffwechsels kann das Risiko einer Intoxikation aufgrund einer verlangsamten Verstoffwechslung des Arzneistoff oder das Risiko von Therapieversagen aufgrund eines beschleunigten Stoffwechsels bestehen.
- Der Patient hat eine abnorme Plasmakonzentration des Wirkstoffs oder seiner Metabolite, für die genetische Faktoren verantwortlich sein können.
- Der Patient leidet an einer chronischen Krankheit, die eine lebenslange Behandlung erfordert.

Bei einem Patienten, der als PM- oder UM-Genotyp identifiziert wurde, sollte nicht, wie von einigen Autoren vorgeschlagen, automatisch das Medikament gewechselt werden, da die Dosis oftmals durch TDM angepasst werden kann.

Schlussfolgerungen und Perspektiven

TDM ist, wenn es adäquat eingesetzt wird, ein wertvolles Instrument für die Optimierung der Pharmakotherapie. In den vergangenen Jahrzehnten gab es umfassende Erkenntnisfortschritte bezüglich Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Psychopharmaka im menschlichen Körper. Die vorliegenden aktualisierten AGNP-Leitlinien beschreiben auf der Basis des aktuellen

Wissens die beste Praxis von TDM in der Psychiatrie, um TDM als wirksames Instrument für die Therapieoptimierung einzusetzen.

Obwohl umfangreiche Daten aus Blutspiegeluntersuchungen von Psychopharmaka vorliegen und obwohl unser Wissen über quantitative Beziehungen zwischen Arzneistoffspiegeln im Blut und Ansprechen auf die Therapie gewachsen ist, gibt es weiteren Forschungsbedarf. Für viele Psychopharmaka fehlen kontrollierte und randomisierte Studien zu Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen. Sie sind notwendig, um die Qualität der Daten über therapeutische Referenzbereiche zu verbessern. Wir empfehlen die Durchführung von Blutspiegeluntersuchungen während klinischer Studien der Phase III und IV. Viele Produktinformationen müssen mit TDM-Daten ergänzt werden, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit der verfügbaren Psychopharmaka TDM-geleitet zu verbessern. Analysen der deutschen [671] und französischen [568] Produktinformationen (SPC) ergaben für Psychopharmaka, dass TDM-relevante Informationen häufig fehlen, obwohl klinisch-wissenschaftliche Evidenz vorliegt. Unbedingter Forschungsbedarf besteht für die Darstellung der Kosten-Effektivität von TDM. Voraussetzung ist bei Studien dazu, dass TDM korrekt eingesetzt wird. Polypharmazie ist in der Psychiatrie sehr verbreitet. Die Untersuchung der Wirksamkeit von Arzneistoff-Kombinationen ist bislang ein zu wenig beachtetes Feld von TDM bzw. der klinischen Pharmakologie.

Die Anwendung der neuen TDM-Leitlinien wird bei vielen psychiatrischen Patienten dazu beitragen, die Pharmakotherapie im klinischen Alltag zu verbessern, insbesondere bei Auftreten pharmakokinetischer Probleme. Dabei sollte immer beachtet werden, dass TDM eine interdisziplinäre Aufgabe ist, die häufig eine respektvolle Diskussion von zunächst widersprüchlich erscheinenden Daten zum Wohle des Patienten erfordert. Die Leitlinien liefern Sachinformationen für solche Diskussionen.

AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011

Therapeutic drug monitoring (TDM), i.e., the quantification of serum or plasma concentrations of medications for dose optimization, has proven a valuable tool for the patient-matched psychopharmacotherapy. Uncertain drug adherence, suboptimal tolerability, non-response at therapeutic doses, or pharmacokinetic drug-drug interactions are typical situations when measurement of medication concentrations is helpful. Patient populations that may predominantly benefit from TDM in psychiatry are children, pregnant women, elderly patients, individuals with intelligence disabilities, forensic patients, patients with genetically determined pharmacokinetic abnormalities or individuals with pharmacokinetically relevant comorbidities. However, the potential benefits of TDM for optimization of pharmacotherapy can only be obtained if the method is adequately integrated into the clinical treatment process. To promote an appropriate use of TDM, the TDM expert group of the Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) issued guidelines for TDM in psychiatry in 2004. Since then, knowledge has advanced significantly, and new psychopharmacologic agents have been introduced that are also candidates for TDM. Therefore, the TDM consensus guidelines were updated and extended from 65 psychiatric to 128 neuropsychiatric drugs. Four levels of recommendation for using TDM were defined ranging from "strongly recommended" to "potentially useful". Evidence-based "therapeutic reference ranges" and "dose related reference ranges" were elaborated after an extensive literature search and a structured internal review process. A "laboratory alert level" was newly introduced, i.e., a plasma level at or above which the laboratory should immediately inform the treating physician. Supportive information such as cytochrome P450 substrate- and inhibitor properties of medications, normal ranges of ratios of concentrations of drug metabolite to parent drug and recommendations for the interpretative services are given. Recommendations when to combine TDM with pharmacogenetic tests are also provided. Following the guidelines will help to improve the outcomes of psychopharmacotherapy of many patients especially in case of pharmacokinetic problems. Thereby, one should never forget that TDM is an interdisciplinary task that sometimes requires the respectful discussion of apparently discrepant data so that, ultimately, the patient can profit from such a joint effort. ((Key words: bitte noch ergänzen!))

Interessenkonflikte

Christoph Hiemke hat ohne persönliche Honorierung Vorträge auf Veranstaltungen gehalten, die von den Firmen AstraZeneca, Bristol-Meyers Squibb, Pfizer, Lilly oder Servier unterstützt wurden, und die Firma Servier beraten. Er ist Geschäftsführer der psiac GmbH, die ein Internet-basiertes Programm für Arzneimittelwechselwirkungen entwickelt hat und über den Springer-Verlag vertrieben wird.

Pierre Baumann wird als Sprecher und Berater von fast allen pharmazeutischen Firmen unter-

Mit der Bitte um Korrektur

stützt, die Psychopharmaka in der Schweiz zugelassen haben.

Andreas Conca ist Berater der Firmen Lilly, BMS und Pfizer. Er hat Vortragshonorare von den Firmen Lilly, BMS, AstraZeneca, Lundbeck, Italfarma und Janssen erhalten.

Otto Dietmaier hat Vortrags- oder Beraterhonorare von den Firmen Bristol-Myers Squibb, Janssen, Eli Lilly und Lundbeck erhalten.

Ursula Havemann-Reinecke wurde durch die Firmen AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Essex, Janssen Cilag, Lundbeck, Pfizer, Schering-Plough und Wyeth unterstützt.

Ekkehard Haen wurde als Berater und für Vorträge durch die Firmen Janssen-Cilag, Lilly, Pfizer, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Otsuka, Bayer Vital, Servier und Südmedica GmbH unterstützt.

Karin Egberts wurde für Vorträge und Kongressreisen von den Firmen Wyeth und Medice unterstützt. Sie hat sich an klinischen Studien der Firmen AstraZeneca, Janssen-Cilag, Lilly und Shire beteiligt.

Gerhard Gründer wurde durch die Firmen AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Johnson & Johnson und Otsuka für seine Beratertätigkeit unterstützt. Er hat Vortragshonorare von den Firmen AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen Cilag, Otsuka, Pfizer, Servier und Wyeth erhalten. Seine Forschung wurde durch die Firmen Alkermes, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly und Johnson & Johnson unterstützt. Er ist Mitgründer der Pharma-Image Molecular Imaging Technologies GmbH.

Eveline Jaquenoud Sirot ist Geschäftsführerin von mediQ, die ein Internet-basiertes Programm für Arzneimittelwechselwirkungen in der Psychiatrie entwickelt und vertreibt.

Gerd Laux wurde durch die Firmen AstraZeneca, Bayer, Eli Lilly, Lundbeck, Merz, Pfizer, Servier und Wyeth unterstützt.

Bruno Pfuhlmann wurde für Vorträge oder Beratungstätigkeiten von den Firmen AstraZeneca, Janssen und Pfizer honoriert.

Manfred Gerlach wurde für Vorträge, Beratertätigkeit und Forschungsprojekte von den Firmen Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Desitin Arzneimittel GmbH, Janssen Cilag GmbH, Lundbeck GmbH und Merz Pharmaceuticals GmbH honoriert.

Thomas Messer wurde für Tätigkeiten als Vortragender und Berater und für Forschungsprojekte durch die Firmen Eli Lilly, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Servier, Pfizer, Lundbeck und Bayer Vital HealthCare (**■stattdessen: Bayer Vital GmbH/Bayer HealthCare Deutschland**) unterstützt.

Matthias J. Müller wurde durch die Firmen Janssen, Servier, Pfizer und AstraZeneca für Vortrags- und Beratertätigkeiten unterstützt.

Sven Ulrich ist Angestellter der Firma Aristo Pharma GmbH, Berlin, Germany.

Gerald Zernig wurde für Vortrags- und Beratertätigkeiten und für Forschungsaktivitäten durch die Firmen AlcaSynn, AstraZeneca, Bio-Rad, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Lundbeck, Mundipharma, Novartis, Pfizer und Wyeth unterstützt.

Niels Bergemann, Mirjam Fric, Christine Greiner, Hartmut Kirchherr, Ulrich C. Lutz, Bernhard Rambeck, Bernd Schoppek, Julia C Stingl, Manfred Uhr, Roland Waschler und alle oben genannten Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte zu dieser Publikation bestehen.

Danksagung

Die Autoren danken Sonja Brünen, Elnaz Ostad Haji, Christiane Knoth und Viktoria Stieffenhofer für die Hilfe bei der aufwendigen Erstellung der Tabelle 2. Sie bedanken sich bei Ralf Köber für die Mitwirkung bei der Evaluierung der therapeutischen und dosisbezogenen Referenzbereiche von Antidementiva. Ein besonderer Dank gilt Michaela Jahnke, Christiane Kobelt und Nina Wenzel für die außerordentliche Hilfe bei der Erstellung der 749 Referenzen umfassenden Literaturliste für diese Arbeit. Danke auch an Gudrun Hefner für die sorgfältige Durchsicht der Übersetzung.

Literatur

Das Literaturverzeichnis finden Sie in der englischen Fassung (frei verfügbar unter www.agnp.de/AGNP-homepage-Arbeitsgruppen/tdm-consensus-2011.pdf) und auf der PPT-Website (www.ppt-online.de) unter Archiv Literatur