

Az AGNP konszenzuson alapuló
irányelvei
a terápiás gyógyszer szint
monitorozásához a pszichiátriában

A Psychiatria Hungarica 2012. évi supplementuma

A megjelenést támogatta:



A szerkesztőbizottság elnöke

Fekete Sándor

Felelős szerkesztő

Tényi Tamás

Szerkesztőbizottság Bagdy Emőke, Bitter István,
Faludi Gábor, Frecska Ede, Gerevich József,
Janka Zoltán, Kelemen Gábor, Kelemen Oguz, Kurimay Tamás,
Lehóczky Pál, Németh Attila, Ozsváth Károly, Pisztora Ferenc,
Rihmer Zoltán, Simon Lajos, Szilárd János, Szűcs Attila,
Tringer László, Túry Ferenc, Vandlík Erika, Varga Gábor, Vetró Ágnes

Szerkesztőség

Berecz Roland szerkesztő
Harmatta János szerkesztő
Herold Róbert szerkesztő
Kálmán János szerkesztő
Kastaly Ildikó olvasószerkesztő
Osváth Péter szerkesztő
Ott Péter szerkesztőségi titkár, informatikus
Vitrai József statisztikai szerkesztő
Vörös Viktor szerkesztőségi konzulens

Tanácsadó testület Bán Tamás, Bánki M. Csaba, Czobor Pál,
Füredi János, Gárdos György, Haynal András, Jádi Ferenc,
Keitner Gábor, Perényi András, Pethő Bertalan, Salvendy János,
Ungvári Gábor, Varga Ervin

A lapot alapítása óta szerkesztették:

Buda Béla (1986–1990)

Bitter István (1991–1994)

Gerevich József (1994–2002)

Degrell István (2002–2009)

Indexed by **MEDLINE, PsychINFO, Excerpta Medica**
(EMBASE) and **Mental Health Abstracts**

Printed on acid-free paper

Kiadja a Magyar Pszichiátriai Társaság. Felelős kiadó: Lehóczky Pál

Levelezési cím: Tényi Tamás, Pécsi Tudományegyetem, Pszichiátriai
és Pszichoterápiás Klinika, 7623 Pécs, Rét u. 2.

E-mail: ph@kk.pte.hu

Megjelenik kéthavonta. Előfizethető: Magyar Pszichiátriai Társaság Titkársága
1021 Bp., Húvösvölgyi út 75/A. Postacím: 1281 Bp., 27. Pf. 41. Tel.: 275-0000

A lap terjesztésével kapcsolatos problémákkal az MPT Titkársága kereshető
a fenti elérhetőségeken.

Előfizetési díj: közületeknek 12 000 Ft + ÁFA

Egyéni előfizetőknek tagdíjjal kombinált nagy kedvezmények.

Egyes szám ára: 2000 Ft, tematikus szám ára: 2500 Ft.

Fedélterv és tipográfia: magus design studio

HU ISSN 0237-7896

Nyomda: Új Berea Kft.

Felelős vezető: a Kft. ügyvezető igazgatója

Bevezető

az Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) által a pszichiátria számára kidolgozott, terápiais gyógyszer(szint) monitorozáshoz 2011-ben megjelent konszenzuson alapuló irányelvekhez

Bitter István

Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika

Az AGNP irányelvek hazai megjelenésének előzményeit és körülményeit szeretném röviden összefoglalni az érdeklődők számára.

Nem lehet feladata ennek a bevezetőnek a terápiais gyógyszer(szint) monitorozás hazai előzményeinek összefoglalása; azonban elsősorban fiatal és a témát kevésbé ismerő kollégáink, valamint a nem szakmabeliek számára néhány mondatban igyekszünk azokból legalább annyit összefoglalni, ami rávilágít arra, hogy a módszer számunkra sem új.

Az Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet (OPNI) szakmailag előkészítetlen, a betegellátást, a kutatást és az oktatást is súlyosan érintő 2007-es bezárásával több ottani laboratórium tevékenysége megszűnt vagy jelentősen átalakult. Az OPNI laboratóriumainak és kutatásainak egy részét a Semmelweis Egyetem és az Országos Idegtudományi Intézet vette át. Az átvett laborok/kutatóegységek országos jellege ezzel megszűnt és/vagy profiljuk módosult. Az OPNI *képzőközpontjának elhelyezése és pótlása nem történt meg*, szóbeli értesülésünk alapján az ott működött 3T MRI készülék tönkrement. Megszűnt a *gyógyszerek plazmaszintjének mérésére* szolgáló labor, mely több mint 30 évvel vetette vissza a szakmát ezen a területen. A laborban dolgozók közül szeretnénk kiemelni *Sztaniszláv Dániel*, *Olajosné Sarolta* és *Baraczka Krisztina* segítségét, melyet a nem OPNI-ban kezelt betegeknek nyújtottak a gyógyszerek plazmaszintjeinek mérésével. Az OPNI kutatásaiban is megjelentek a plazmaszintek, pl. *Bagdy és mtsai* (1986). A *neuropszichiátriai*

genetikai labor átkerült a Semmelweis Egyetemre, de itt nem feladata a pszichiátriai betegségek vizsgálata (pl. így a ma már rutin eljárásnak tekinthető farmakogenetikai vizsgálatok sem, melyekre a szakmai irányelvek is utalnak). A *neuropatológiai laboratóriumot* is felszámolták. A klasszikus neuropatológiai laborokon kívül hangsúlyozottan jelentek meg az utóbbi években az agybankok a korszerű addiktológiai és pszichiátriai kutatásokban. Az OPNI megszüntetett *pszichológiai laboratóriuma* évtizedek óta a klinikai pszichológia vezető műhelye volt. Az *elektrofiziológiai laboratóriumot* áthelyezték ugyan (OITI), de a pszichiátriai elektrofiziológiai kapacitás megszűnt.

Az új Országos Pszichiátriai és Addiktológiai Intézet (OPAI) tervezése kapcsán a szakmából sokan szorgalmaztuk a plazmaszintek mérését végző laboratóriumi kapacitás kialakítását, illetve „helyreállítását”. Szeretnénk azonban hangsúlyozni, hogy az ehhez szükséges technológia az országban több helyen rendelkezésre áll – vagy bővíthető vagy kialakítható –, akár az új OPAI-tól, vagy annak helyszínétől függetlenül, még ha egy hálózatban szervezettel ahhoz tartozna is. Debrecenben is évtizedek óta folytak farmakogenetikai és farmakokinetikai vizsgálatok, melybe betekintést nyújt pl. *Berecz Roland* PhD disszertációja, illetve annak tézisei is (*Berecz, 2001*). Berecz szorosan együttműködött spanyol kollégákkal. Pécsen jelentős munka folyik a metabolizáló enzimek szerepéről pl. az onkológiában. A Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikáján évtizedekig

folyt gyógyszerek plazmaszint meghatározása (elsősorban *Molnár Gyulának* és *Dajka Klárának* köszönhetően, ez a munka az egyetemi központi labor kialakításával megszűnt a Klinikán) és más munkákban is megjelent a plazmaszintek meghatározásának a jelentősége (pl. *Volavka és mtsai*, 1992).

Az Európai Pszichiátriai Társaság Pszichofarmakológiai Szekciójának elnökeként is kapcsolatba kerültem *Pierre Baumann* professzorral, aki kb. negyed évszázaddal ezelőtt hozta létre Lausanne-ban a pszichiátria igényeihez igazodó gyógyszer-plazmaszint mérő labort, mely jelentős szerepet játszott a módszer hasznosításában a mindennapi betegellátásban. Utódja, *Eap* professzor továbbfejlesztette a labort, bővítette a vizsgálható gyógyszerek listáját. *Pierre Baumann* rendszeresen tart továbbképzéseket, remek oktató, így nem volt nehéz megnyernünk arra, hogy 2011-ben e témáról előadást és workshop-ot tartson nekünk a XII. Szkizofréria Akadémián Budapesten. Több érdeklődő és lelkes fiatal is részt vett, akik ezen a területen kutattak vagy kezdtek el időközben kutatni (*Csukly Gábor* és *Filipovits Dóra* nevét emelném ki, FD tanulmányúton is járt Lausanne-ban, *Csukly Gábor* pedig az AGNP irányelvek egyik fordítója is). Amikor az AGNP terápiás gyógyszer monitorozási irányelveinek új kiadása elkészült, *Baumann* professzor – aki ismeri a hazai helyzetet – azt javasolta, hogy fordítsuk le magyarra és jelentessük meg. A fordításhoz és a *Psychiatria Hungarica*-ban való megjelentetéshez a szerzők nagyvonalúan úgy járultak hozzá, hogy

nem kellett fizetnünk érte. Nem titkolt reményünk, hogy az AGNP irányelvek magyar nyelvű megjelenése elősegítheti a módszer alkalmazásának újraélesztését és továbbfejlesztését Magyarországon.

Végül, de nem utolsósorban MTA Kémiai Kutatóközpont (mely 2012 elején beolvadt az újonnan szervezett MTA Természettudományi Kutatóközpontba) munkatársaival, elsősorban a *dr. Monostory Katalinnal* folyó kutatási együttműködésünk is lelkesítően hatott ránk. A Kémiai Kutatóközpont munkatársai olyan módszert dolgoztak ki, mely a CYP450-genotipizálás és expresszió mérésének a segítségével lehetővé teszi a máj aktuális gyógyszer metabolizáló kapacitásának a becslését (*Temesvári és mtsai*, 2012).

A betegek jelentős részének az állapotát tudnánk javítani, ha rendelkezésünkre állna legalább a gyakran alkalmazott pszichofarmakonok plazmaszintjeinek a mérési lehetősége. A gyógyszerek interakcióinak eredményeképp kialakuló túl magas vagy alacsony plazmaszinteket tudnánk detektálni.

A lassú és a gyors metabolizálók sokat nyerének, de jelentősek az együttműködés hiányából vagy részleges hiányából fakadó problémák jobb megoldási lehetőségei is, ha azt plazmaszintekkel (is) tudjuk követni. Végül, de nem utolsósorban szeretnénk hangsúlyozni, hogy a módszer „visszavezetése” a hazai pszichiátriai gyakorlatba költséghatékony, megtakarít számos felesleges gyógyszerelváltást és csökkenti a kezelések mellékhatásait.

Irodalom

1. BAGDY G, BITTER I, SZÁDÓCZKY E, PERÉNYI A, ARATÓ M:
A prolaktin válasz, a szérum dopamin- β -hidroxiláz aktivitás, a mellékhatások, az íráspróba és a gyógyszerkoncentráció alakulásának vizsgálata egyszeri dózis haloperidol után. Ideggyógyászati Szemle, 1986; 39: 288-293
2. BERE CZ, R:
A CYP2D6 enzim farakogenetikája:
Klinika jelentőség a pszichiátriai betegek antipszichotikus kezelésében. Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei (2001)
http://ganymedes.lib.unideb.hu:8080/dea/bitstream/2437/703/3/Berecz_Roland_tezis_magyar.pdf utolsó elérés: 2012. február 25.
3. TEMESVÁRI M, KÓBORI L, PAULIK J, SÁRVÁRY E, BELIC A, MONOSTORY K:
Estimation of drug-metabolizing capacity by cytochrome P450 genotyping and expression. JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS 2012
DOI:10.1124/jpet.111.189597
4. VOLAVKA J, COOPER T, CZOBOR P, BITTER I, MEISNER M és mtsai:
Haloperidol blood levels and clinical effects. Archives of General Psychiatry, 1992; 49:(5)354-361

Christoph Hiemke, Pierre Baumann, Niels Bergemann, Andreas Conca, Otto Dietmaier,
Karin Egberts, Miriam Fric, Manfred Gerlach, Christine Greiner, Gerhard Gründer,
Ekkehard Haen, Ursula Havemann-Reinecke, Eveline Jaquenoud Sirot, Hartmut Kirchherr,
Gerd Laux, Ulrich C Lutz, Thomas Messer, Matthias J Müller, Bruno Pfuhlmann,
Bernhard Rambeck, Peter Riederer, Bernd Schoppek, Julia Stingl, Manfred Uhr, Sven Ulrich,
Roland Waschgler, Gerald Zernig, Karl Broich, Jürgen Deckert, Matthias Dobmeier,
Gabriel Eckermann, Uwe Jürgens, Claudia Mehler-Wex, Michael Riedel, Markus Schwarz

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

Pharmacopsychiatry 2011; 44:195–235

© Georg Thieme Verlag 2011

Fordította:

Dr. Csukly Gábor
Dr. Sákovics Anna

Az AGNP konszenzuson alapuló irányelvei a terápiás gyógyszer szint monitorozásához a pszichiátriában

7

Christoph Hiemke^{1a}, Pierre Baumann², Niels Bergemann³, Andreas Conca⁴, Otto Dietmaier⁵, Karin Egberts⁶, Miriam Fric⁷, Manfred Gerlach⁶, Christine Greiner⁸, Gerhard Gründer⁹, Ekkehard Haen¹⁰, Ursula Havemann-Reinecke¹¹, Eveline Jaquenoud Sirot¹², Hartmut Kirchherr¹³, Gerd Laux⁷, Ulrich C Lutz¹⁴, Thomas Messer¹⁵, Matthias J Müller¹⁶, Bruno Pfuhlmann¹⁷, Bernhard Rambeck¹⁸, Peter Riederer¹⁷, Bernd Schoppek¹⁸, Julia Stingl¹⁹, Manfred Uhr²⁰, Sven Ulrich²¹, Roland Waschgler²² and Gerald Zernig²³ – The TDM group of the AGNP

Az AGNP TDM csoportjának további tagjai: Karl Broich⁸, Jürgen Deckert¹⁷, Matthias Dobmeier²⁴, Gabriel Eckermann²⁵, Uwe Jürgens¹⁸, Claudia Mehler-Wex²⁶, Michael Riedel²⁷, Markus Schwarz²⁸

¹ Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Center of Mainz, Germany

² Department of Psychiatry, University of Lausanne, Prilly-Lausanne, Switzerland

³ Psychiatric Hospital, Bad Arolsen, Germany

⁴ Psychiatric Hospital, Bolzano, Italy

⁵ Psychiatrc Hospital, Weinsberg, Germany

⁶ Department Child and Adolescent Psychiatry, University Hospital of Würzburg, Würzburg, Germany

⁷ Kliniken des Bezirks Oberbayern (kbo) Salzach-Inn-Klinikum, Wasserburg a. Inn, Germany

⁸ Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM), Bonn, Germany

⁹ Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Aachen

¹⁰ Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics, University of Regensburg Germany

¹¹ Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics, University of Göttingen, Germany

¹² Psychiatric Hospital, Königsfelden, Brugg, Aargau, Switzerland,

¹³ Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics, University of Regensburg, Germany

¹³ Medical Laboratory Bremen, Bremen, Germany

¹⁴ Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Tübingen, Germany

¹⁵ Psychiatric Hospital, Pfaffenhofen, Germany,

¹⁶ Psychiatric Hospital Marburg and Gießen, Germany,

¹⁷ Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics, University Hospital of Würzburg, Germany

¹⁸ Center of Epilepsy, Bielefeld, Germany

¹⁸ Psychiatric Hospital Haar, Germany

¹⁹ Department of Pharmacology of Natural Products and Clinical Pharmacology, University of Ulm, Germany

²⁰ Max Planck Institute of Psychiatry, Munich, Germany

²¹ Arist Pharma GmbH, Berlin, Germany

²² Psychiatric Hospital Feldkirch, Austria

²³ Experimental Psychiatry Unit, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria

²⁴ Psychiatric Practice, Cham, Germany,

²⁵ Psychiatric Hospital Kaufbeuren, Germany,

²⁶ Department Child and Adolescent Psychiatry, University of Ulm, Ulm, Germany,

²⁷ Psychiatric Hospital, Rottweil, Germany,

²⁸ Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Munich, Germany,

^a Correspondence: Christoph Hiemke, PhD, Univ.-Prof.

Department of Psychiatry and Psychotherapy

University Medical Center, Mainz

D-55101 Mainz/Germany

Phone +49-6131-177131

Fax +49-6131-176789

E-mail: hiemke@uni-mainz.de

Összefoglalás

8

A terápiás gyógyszerszint monitorozás (therapeutic drug monitoring, továbbiakban TDM), azaz az optimális gyógyszer dózis meghatározásához szükséges plazma- vagy szérumszint mérés a személyre szabott pszichiátriai farmakoterápia értékes módszere. A bizonytalan gyógyszeradherencia, az alacsony tolerabilitás, a terápiás dózis ellenére elmaradó klinikai válasz, illetve a gyógyszer-interakciók mind olyan szituációk, ahol a gyógyszer-koncentráció mérés segítségükre lehet. A TDM pszichiátriai alkalmazása a gyerekek, a terhes nők, az idősek, az alacsony intelligencia hányadosú, a forenzikus, a genetikailag meghatározott farmakokinetikai rendellenességgel vagy más, a farmakokinetikát befolyásoló társbetegséggel rendelkező betegek számára lehet a leghasznosabb. A TDM farmakoterápiát optimalizáló hatása csak akkor érvényesül, ha azt adekvátnan integráljuk a klinikai kezelésbe. Az AGNP („Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie”) 2004-ben kibocsájtott egy guideline-t a TDM megfelelő pszichiátriai használatának elősegítésére. Azóta a módszer sokat fejlődött, új meghatározható pszichofarmakológiai ágensek bevezetése történt meg, ezért a guideline-t korszerűsítették, és 128 neuropszichiátriai szerre terjesztették ki. Négy szintű ajánlási rendszer készült, mely az „erősen ajánlott”-tól a „potenciálisan hasznos”-ig terjed. Széles körű irodalmi áttekintés és (részletes elemzést és belső ellenőrzési folyamatokat is magába foglaló) strukturált összegzés után bizonyítékokon alapuló „terápiás referencia” és „dózis-függő referencia”-skálákat dolgoztak ki. Meghatározták a „laboratóriumi riasztási szintet”, azt a plazmakoncentrációt, ami felett a laboratóriumnak kötelessége azonnal értesíteni a kezelőorvost. Kiegészítő információk – mint a gyógyszerek citokróm P450 enzimre kifejtett induktor vagy inhibitoros tulajdonságai, a gyógyszer-metabolit koncentrációk normál aránya, valamint a kiértékelésre vonatkozó ajánlások – szintén megtalálhatóak a guideline-ban, amely tartalmaz arra vonatkozó ajánlásokat is, hogy mikor kell a TDM-et és a farmakogenetikai tesztek együtt

alkalmazni. A guideline alkalmazásával számos beteg esetén várható a pszichiátriai farmakoterápia kimenetelének javulása, főként a farmakokinetikailag problémás esetekben. Végezetül nem szabad elfelejteni, hogy a TDM egy több szakmát átfogó feladat, ami szükségessé teheti az ellentmondásos adatok megtárgyalását annak érdekében, hogy végül a beteg profitálhasson a közös erőfeszítésből.

Bevezetés

A pszichiátriában kb. 130, az elmúlt 60 évben felfedezett és fejlesztett gyógyszer áll rendelkezésre [54], melyek hatásosak és nélkülözhetetlenek a legtöbb pszichiátriai betegség és tünet kezelésében. A tényleges orvosi és gazdasági előnyük ellenére azonban sok beteg számára a terápiás kimenetel még mindig nem kielégítő [5, 6, 396, 661]. Az elmúlt több mint öt évtizedes gyógyszerfejlesztést követően [521, 522], egyre több bizonyítékkal rendelkezünk arra vonatkozóan, hogy a már használatban lévő gyógyszeres terápiák optimalizálása lényegesen javíthatja a terápiás hasznot [45]. Több olyan bizonyítékokon alapú guideline-t publikáltak az elmúlt évtizedben, ami a már meglévő gyógyszeres terápiák optimalizálását célozta [23, 46, 101, 204, 205, 221, 254, 276, 284, 582, 585, 748].

A terápiás gyógyszerszint monitorozás (TDM) értékes eszköz az egyéni igényekhez igazított gyógyszer dozírozáshoz. A TDM farmakoterápiás használatának alapja az, hogy a betegek farmakokinetikai tulajdonságai jelentős egyéni különbségeket mutatnak. Egyenlő dózis mellett a steady-state koncentrációk egyének közötti variációs lehetősége több mint 20-szoros lehet, ami a betegek abszorpciós, disztribúciós, metabolizációs és exkreciós tulajdonságaitól, az életkortól, az együtt adott gyógyszerektől vagy a genetikai sajátosságoktól függ [61, 310, 311, 334, 335, 374]. A gyógyszerek különböző kisserelési szintén befolyásolhatják a felszívódás mértékét és időbeli mintázatát, ezáltal a gyógyszer-koncentrációt is. A TDM alkalmazása során a plazma vagy szérumszint mérésének célja a gyógyszer-koncentrációjának meghatározását használnjuk arra, hogy az egyén-

re szabott, legnagyobb terápiás választ és tolerálhatóságot, valamint a legkisebb toxicitást jelentő dózist meghatározzuk. Emellett a módszernek megvan az a lehetséges, de széles körben kiaknázatlan előnye, hogy a pszichofarmakoterápia ár-érték arányát javíthatja [660]. Számos, pszichofarmakológiában alkalmazott vegyület esetében a gyógyszer plazma-koncentrációjának meghatározása klinikai rutinná vált. A triciklusos antidepresszánsokkal, több régi és új antipszichotikummal, és a hagyományos hangulat-stabilizátorokkal kapcsolatban számos, a TDM klinikai hasznát egyértelműen alátámasztó bizonyíték áll rendelkezésre [51, 459, 505]. A lítium esetében, a szűk terápiás tartomány miatt, a TDM az ellátás alapvető része.

Klinikai haszon csak a kezelésbe adekvátan illesztett használat esetén várható. A jelenlegi pszichiátriai TDM használat nyilvánvalóan elmarad az optimálistól [134, 700, 742], a többi szakmához hasonlóan szisztematikus vizsgálatok bizonyították, hogy széles körben jellemző a TDM nem megfelelő alkalmazása. A nem megfelelő használat a laboratórium készleteit pazarolja, valamint félrevezető eredményt adhat, és ezzel előnytelenül befolyásolhatja az orvosi döntéseket [122]. Egy, a triciklusos antidepresszáns terápiához használt TDM alkalmazást vizsgáló, pszichiátriai, egyetemi kórházban készült vizsgálat azt mutatta, hogy a TDM kérések 25–40%-a nem volt megfelelő, valamint az eredmények értelmezésekor az esetek 20%-ában született hibás terápiás döntés [700, 742]. További típusos hiba volt a steady-state állapot hiánya és a kéréslap nem megfelelő kitöltése [700, 743]. Azokból a vizsgálatokból, melyek az antidepresszáns és hangulatstabilizáló gyógyszereknél alkalmazott TDM-re fókuszálnak, további részleteket tudhatunk meg az elégtelen használatra vonatkozóan [420, 421].

Az AGNP („Arbeitsgemeinschaft für Neuropharmacologie und Pharmakopsychiatrie”) TDM-mel foglalkozó csoportja publikálta a klinikai használatra legalkalmasabb, a TDM pszichiátriai használatát segítő guideline-t 2004-ben [51], melyet széles körben, számos laboratórium és klinikus elfogadott. Független idézettségének száma több mint 160, német [312] és francia [50]

nyelvre is lefordították, valamint kiadtak egy kifejezetten depresszióra vonatkozó verziót is [52]. Emellett egy mostanában készült, mentális betegségeket összefoglaló nemzetközi guideline részeként is elfogadták [582]. 2004 óta a TDM jelentősen fejlődött. Új, TDM-re alkalmas pszichotróp szereket vezettek be. Ezért az AGNP TDM csoportja úgy döntött, hogy elkészíti a korszerűsített guideline-t.

Célkitűzések

Jelen cikk a pszichiátriai TDM elméletével és gyakorlatával foglalkozik. Az első rész a gyógyszer plazma-koncentráció monitorozás elméleti aspektusait tárgyalja. A második részben a TDM indikációi, valamint a dózis optimalizálásához szükséges plazma-koncentrációkra tett ajánlások találhatók. A harmadik részben a TDM használatának gyakorlatáról van szó, a vizsgálatkéréstől a klinikai döntésig, mely szólhat az alkalmazott terápia folytatásáról vagy módosításáról.

A TDM gyakorlatának optimalizálása céljából a következő témákkal foglalkozunk:

- TDM pszichiátriai használatának indikációi;
- magasabb szintű ajánlások a TDM használatához;
- ajánlott terápiás tartomány („terápiás ablak”) és ajánlott dózis-függő koncentráció-tartomány meghatározása, melyre a laboratóriumok hivatkozhatnak, és a klinikusok használhatják a pszichofarmakoterápiában;
- laboratóriumi riasztási szint meghatározása, hogy értesítsék a kezelőorvost, ha túl magas, potenciálisan veszélyes koncentrációkat mérnek;
- ajánlások és segítség a kiértékeléssel kapcsolatos szolgáltatásokhoz;
- ajánlások a TDM és a farmakogenetikai tesztek együttes használatához.

Előkészítés

Ezt a korszerűsített, konszenzuson alapuló guideline-t az AGNP interdiszciplináris, terápi-

ás gyógyszerezint monitorozásért felelős csoportja készítette. Ezt a csoportot olyan pszichiáterek, klinikai farmakológusok, biokémikusok, gyógyszerészek és kémikusok alkotják, akik sok éven keresztül foglalkoztak pszichotróp szerek monitorozásával a mindennapi, klinikai gyakorlatban egyetemi és nem egyetemi kórházakban, illetve intézetekben Németországban, Svájcban, Ausztriában és Olaszországban. A csoport összegezte a témával kapcsolatos irodalmat, és az így nyert információk felhasználásával kidolgozta a jelenlegi legjobb, a TDM pszichiátriai alkalmazásával foglalkozó guideline-t. Tekintettel arra, hogy az antidepresszánsokat, antipszichotikumokat és a hangulat-stabilizátorokat széles körben, napi rendszerességgel használják a klinikumban, ezekkel a gyógyszer-csoportokkal részletesen foglalkoztak. Az anxiolitikumok, az altatók, az antidemencia szerek, drogabúzusok terápiájában alkalmazott gyógyszerek és egyéb pszichotróp szerek használatakor szintén alkalmazható TDM, amire a guideline ki is tér. Bizonyos esetekben bármely gyógyszer-nél hasznos lehet a plazma-koncentráció mérés. Számos beteget egyszerre kezelnek neurológiai és pszichiátriai betegségekkel, így a guideline az antikonvulzív és antiparkinson gyógyszerekre is kitér, melyek alkalmazásakor a TDM használat többé-kevésbe szintén megalapozott [481, 499], így 2004-ben [51] az addigi 65, monitorozásra alkalmas pszichiátriai gyógyszer 128 neuropszichiátriai gyógyszerre bővítették.

A 2004-ben publikált AGNP konszenzus guideline [51], illetve a többi, elsősorban az antidepresszánsok és antipszichotikumok monitorozásával foglalkozó guideline és ajánlás [317, 400, 488–490, 504, 505] képezte a jelenlegi, korszerűsített verzió alapját. A szerzők főként a MEDLINE felhasználásával széles körű irodalmi áttekintést végeztek az említett 128 neuropszichiátriai gyógyszer használatára során alkalmazott TDM-mel kapcsolatosan. Az áttekintés során a „optimális plazma-koncentrációra”, a „dózis-függő plazma-koncentrációra”, a „citróm P450-nel kapcsolatos szubsztrát, induktor és inhibitor tulajdonságokra” és az „anyagvegyület/metabolit koncentráció hányadosára” he-

lyezték a hangsúlyt. A farmakológiai és klinikai kémiai folyóiratok TDM-mel foglalkozó írásait szintén megvizsgálták. Több mint 1000 cikket elemeztek. A referencia-tartományokkal kapcsolatos adatokat a 7 szerző (CH, EH, CG, BR, PR, HK) táblázatokba rendezte. Az irodalomkutatás és elemzés eredményeit a TDM csoport 20 másik tagjának küldték ki elbírálásra, az eredményekhez mellékeltek az adatgyűjtés és elemzés szempontjait is egy lista formájában. Egy internetes felületen keresztül elérhető, jelszóval védett platform készült a bírálók részére, hogy a releváns cikkekhez hozzáférjenek. A bírálók által készített ajánlásokat és kommentárokat a guideline minden szerzője megkapta. Arról, hogy végül mely információk kerüljenek közlésre a jelen cikkben két konszenzus konferencia, illetve e-mail kommunikáció során hozták meg a végső döntést. Konszenzus alapján határozták meg a TDM alkalmazásakor használatos referencia-tartományokat, riasztási szinteket és a magasabb szintű ajánlásokat is.

TDM pszichiátriai használatának elméleti aspektusai

A neuropszichiátriai gyógyszerek farmakokinetikája, metabolizmusa és farmakogenetikája

A pszichotróp gyógyszerek számos farmakokinetikai tulajdonsága megegyezik

- jó felszívódás a gasztrointesztinális rendszeren keresztül, a plazma-koncentráció csúcserékét 1–6 órán belül elérik;
- nagyon eltérő „first-pass” metabolizmus (a szisztémás biológiai hasznosíthatóság 5 és 90% között van);
- gyors disztribúció a plazmából a központi idegrendszerbe, ahol 2–40-szer nagyobb a koncentrációjuk, mint a vérben;
- magas látszólagos eloszlási térfogat (kb. 10–50 L/kg)
- „steady-state” állapotban alacsony völgy koncentráció (pszichoaktív gyógyszerek esetében kb. 0,1–500 ng/mL, neurológiai gyógyszerek esetében akár 20 µg/mL);

- lassú, elsősorban hepatikus elimináció (felezési idő 12–36 óra);
- lineáris farmakokinetika a terápiás dózishatárokon belül, ezért ha kétszeres emeljük a napi dózist, akkor kétszeresre emelkedik a plazma-koncentráció is;
- lassú renális kiválasztás, ezért a veseelégtelenség az anyavegyület és metabolitjainak plazma-koncentrációját alig befolyásolja;
- fő metabolikus enzimrendszerek a citokróm P450 (CYP) és az UDP-glükuronoziltranszferáz.

Számos kivétel létezik azonban. Például rövid eliminációs felezési idejű (kb. 2–10 óra) a venlafaxine, a nefazodone, a trazodone, a tranilcypromine, a moclobemide, a quetiapine, a rivastigmine és a ziprasidone, míg az aripiprazole és fluoxetine eliminációs felezési ideje hosszú (72 óra az aripiprazole esetében, és 3–15 nap a fluoxetine esetében, ha aktív metabolitját, a norfluoxetine-t is figyelembe vesszük). Az amisulpride, a milnacipran, a memantine, a gabapentin vagy a sulpiride nem, vagy alig metabolizálódik a májban, főként renálisan választódnak ki. A paroxetine farmakokinetikája nem lineáris, a saját metabolizmusát gátolja azaz, hogy metabolitja irreverzibilisen kötődik az őt létrehozó enzimhez (mechanizmus-alapú gátlás) [69].

Számos pszichotróp szer racém vegyület, melynek enantiomerjei lényegesen különböző farmakológiai, metabolikus és farmakokinetikai tulajdonságokkal rendelkeznek [53, 605]. Eddig csak a methadone, a methylphenidate és a flupentixol azok a pszichotróp racém vegyületek, melyek esetében kidolgozták az egyes enantiomerek TDM-jét [39, 189]. A racém methadone és flupentixol aktív formája az (R)-methadone, illetve a cis-(Z)-flupentixol. Kutatási céllal vagy egyéb speciális esetekben megfontolandó még bizonyos szerek sztereoselektív analízise, mint pl. a citalopram, a paroxetine, a reboxetine, a venlafaxine, a paliperidone vagy az amitriptyline metabolitjai esetében.

A pszichotróp gyógyszerek többsége az I. fázisú reakció során metabolizálódik, mely az oxidáción (pl. hidroxiláció, N-oxidokra történő oxidáció, szulfoxidokra vagy szulfonokra törté-

nő S-oxidáció), a redukción (pl. szekunder alkoholra történő karbonil redukció), a hidrolízisen, a dealkiláción, az N-oxidokra történő oxidáción, a szekunder alkoholra történő karbonil redukción vagy a szulfoxidokra, illetve szulfonokra történő S-oxidáción keresztül megy végbe. Az I. fázisú reakciók túlnyomórészt a citokróm P450 (CYP) enzimrendszeren keresztül katalizálódnak, amely több mint 200 izoenzim rendszert foglal magába. A pszichotróp gyógyszerek lebontásával kapcsolatban a legfontosabb izoenzim rendszerek a CYP1A2, a CYP2B6, a CYP2D6, a CYP2C9, a CYP2C19 és a CYP3A4/5 (1. táblázat) [745–747]. Az I. fázisú reakciók során polarizálódott molekulák már képesek a II. fázisú reakció során konjugálódni, amelyhez olyan erősen polarizált molekulákat használnak, mint a glükuronsav vagy a szulfonsav. Azon pszichotróp gyógyszerek esetén, melyek rendelkeznek funkcionális csoporttal, a hidroxil (például oxazepam vagy lorazepam) vagy N-H csoporttal (például olanzapine) történő glükuronidizáció a metabolizmus alapvető lépése lehet. Érdeemes még megjegyezni, hogy tercier aminocsoportok is konjugálódhatnak kvaterner ammónium glukoronid képződéssel. Valójában a fázis II. reakciók enzimrendszerei kevésbé jól különböznek el szubsztrát specifitása szempontjából, és sok az átfedés az izoenzimek szubsztrát affinitása között [143].

További enzimrendszerek is részt vehetnek a pszichotróp gyógyszerek metabolizmusában, mint a keto-aldehid oxidáz, ami a ziprasidone és dihidro-származéka [58], illetve a naltrexone naltrexol [92] átalakítást végzi, vagy a MAO-A és MAO-B, ami a citalopram sztereoselektív deaminációjában vesz részt, és amely folyamat során egy inaktív, savas kémhatású metabolit keletkezik [562].

A gyógyszerek metabolizmusma többnyire a májban történik, azonban kismértékben extrahepatikus szövetekben, mint az intesztinális mukózában vagy az agyban is zajlik [59, 238, 444]. A pszichotróp gyógyszerek plazma-koncentrációiban látott egyedi különbségek (pl. farmakokinetikai variabilitás) a metabolizáló enzimek eltérő aktivitásából fakadnak. Az enzimaktivitás a korral csökkenhet [374] és a re-

Supplementum

1. táblázat

Pszichofarmakonok és a metabolizációjukban részt vevő enzimek

Gyógyszer (aktív metabolit)	Enzim*	Referencia
Acamprosate	Nem metabolizálódik	[578]
Agomelatine	CYP1A2 , CYP2C19	[78]
Amantadine	Alig metabolizálódik (90%-a kiválasztódik a vesén keresztül)	[24]
Alprazolam	CYP3A4/5	[17, 496]
Amisulpride	Alig metabolizálódik (több mint 90%-a kiválasztódik a vesén keresztül)	[566]
Amitriptyline and amitriptyline oxide (amitriptyline, nortriptyline)	CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 , CYP2D6 , CYP3A4	[90, 650, 713]
Aripiprazole (dehydroaripiprazole)	CYP2D6 , CYP3A4 ,	[306, 701]
Asenapine	Glükoronil-transzferáz és CYP1A2	[707]
Atomoxetine	CYP2D6	[446]
Benperidol	Nem tisztázott	[589]
Benserazide	Hidroxiláció , COMT	[347]
Biperiden	Hidroxiláció	[628]
Bromocriptine	CYP3A4	[513]
Bromperidol	CYP3A4	[230, 633, 645]
Brotizolam	CYP3A4	[655]
Buprenorphine (Norbuprenorphine)	CYP2C8, CYP3A4	[79, 454]
Bupropion (Hydroxybupropion)	CYP2B6	[309]
Buspirone	CYP3A4	[416]
Cabergoline	Hidrolízis , CYP3A4	[167]
Carbidopa	Ismeretlen úton metabolizálódik 1/3-a nem metabolizálódik	[575]
Carbamazepine, CBZ (CBZ-10,11-epoxide)*	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP3A4/5	[360, 497]
Chlorpromazine	CYP1A2 , CYP2D6	[725]
Citalopram	CYP2C19 , CYP2D6, CYP3A4	[227, 739]
Clomipramine (Norclomipramine)	CYP1A2, CYP2C19 , CYP2D6 , CYP3A4	[244]
Clomethiazol	CYP2A6, CYP2B6, CYP3A4	[116]
Clozapine	CYP1A2 , CYP2C19 , CYP3A4	[334, 487]
Desipramine	CYP2D6	[244]
Diazepam (nordazepam, oxazepam, temazepam)	CYP2B6, CYP2C19 , CYP3A4	[228, 704]
Dihydroergocryptine	CYP3A4	[19, 162]
Diphenhydramine	CYP2D6	[13]
Disulfiram	CYP1A2, CYP2B6, CYP2E1, CYP3A4	[412]
Donepezil	CYP2D6 , CYP3A4	[681]
Dothiepin = Dosulepin	CYP2C19 , CYP2D6	[740]
Doxepin(nordoxepin)	CYP2C9 , CYP2C19 , CYP2D6	[295, 365]
Duloxetine	CYP1A2 , CYP2D6	[405]
Entacapone	Glükoronil-transzferáz	[387]
Escitalopram	CYP2C19 , CYP2D6, CYP3A4	[662, 697]
Fluoxetine (norfluoxetine)	CYP2B6, CYP2C9 , CYP2C19 , CYP2D6	[404, 588]
Flupenthixol	CYP2D6	[148, 365]
Fluphenazine	CYP2D6	[746]
Fluvoxamine	CYP2D6 , CYP1A2	[354, 450]
Galantamine	CYP2D6, CYP3A4	[34]
Gabapentin	Nem metabolizálódik, renális exkréció	[77]
Haloperidol	CYP2D6, CYP3A4	[93, 645]

Iloperidone	CYP2D6 , CYP3A4	[106]
Imipramine (desipramine)	CYP1A2 , CYP2C19 , CYP2D6 , CYP3A4	[244, 413]
Lamotrigine	Glükoronil-transzferáz, CYP2A6	[121]
Levodopa	Dopa-dekarboxiláz , COMT, MAO	[575]
Levomepromazine	CYP1A2, CYP2D6	[36]
Levomethadon	CYPC19, CYP2B6, CYP3A4 , CYP2D6	[145]
Lisuride	CYP3A4, CYP2D6	[539]
Lithium	Jelentéktelen (nem metabolizálódik, renális exkréció)	[256, 619]
Lorazepam	Glükoronil-transzferáz	[164, 196]
Maprotiline	CYP2D6 , CYP1A2	[86]
Melatonin	CYP1A2	[296]
Memantine	Alig metabolizálódik	[251]
Methadone	CYP2B6 , CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6	[145]
Methylphenidate	Karboxil-észteráz 1	[468]
Mianserine	CYP2D6 , CYP1A2, CYP3A4	[379]
Midazolam	CYP3A4	[220]
Milnacipran	Nincs CYP-hez kapcsolt metabolizmus	[495, 533]
Mirtazapine	CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6	[397, 630]
Moclobemide	CYP2C19 , CYP2D6	[255]
Modafinil	Amid-hidrolízis, CYP3A4	[561]
Naltrexone	Aldo-keto reduktáz AKR1C4	[92]
Nortriptyline	CYP2D6	[385, 485, 687]
Olanzapine	N-Glükoronil-transzferáz, Flavin-monooxygenáz, CYP1A2 , CYP2D6	[107]
Opipramol	Nem tisztázott	
Paliperidone (= 9-Hydroxy-risperidone)	60% metabolizáció nélkül ürül, különböző metabolizációs utak	[161]
Paroxetine	CYP1A2, CYP2D6 , CYP3A4	[209, 349; 691]
Perazine	CYP1A2, CYP2C19 , CYP3A4, Flavin-monooxygenáz	[629,725]
Pergolide	CYP3A4	[731]
Perphenazine	CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 , CYP3A4	[12, 77, 168, 486]
Pregabalin	Nem metabolizálódik, renális exkréció	[77]
Piripetil	demetiláció, p-hidroxiláció és N-oxidáció	[168]
Pimozide	CYP1A2, CYP3A4	[171]
Pramipexole	Nem metabolizálódik	[62]
Promazine	CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4	[726]
Promethazine	CYP2D6	[465]
Quetiapine	CYP3A4	[38]
Rasagiline	CYP1A2	[277]
Reboxetine	CYP3A4	[307, 716]
Risperidone, RIS(9-hydroxy-RIS)	CYP2D6 , CYP3A4	[732]
Ropinirole	CYP1A2	[357]
Rotigotine	Glükoronil-transzferáz, számos egyéb ismeretlen úton	[115]
Selegiline	CYP2B6	[60]
Sertindole	CYP3A4 , CYP2D6	[729]
Sertraline	CYP2B6 , CYP2C19 , CYP2C9, CYP2D6	[482, 705]
Thioridazine	CYP1A2 , CYP2C19, CYP2D6 , CYP3A4	[648, 714]
Tiapride	Többnyire nem metabolizálódik	[477]
Tolcapone	Glükoronil-transzferáz	[387]
Trimipramine (nortrimipramine)	CYP2C19 , CYP2D6 , CYP2C9	[187]
Tranylcypromine	Monoamin-oxidáz, nem tisztázott	[37]

Trazodone	CYP3A4 , CYP2D6	[268, 567]
Valproic acid	Glükoronil-transzferáz , CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, béta-oxidáció	[641]
Venlafaxine(O-desmethyl-venlafaxine)	CYP2C19, CYP2D6 , CYP3A4	[217, 434]
Zaleplone	Aldehyd-oxidáz , CYP3A4	[554]
Ziprasidone	CYP3A4, Aldehyd-oxidáz	[58, 519]
Zolpidem	CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4	[698]
Zopiclone	CYP2C8, CYP3A4	[57, 659]
Zotepine	CYP1A2 , CYP2D6, CYP3A4	[596]
Zuclopenthixol	CYP2D6	[330]

A kiemelt enzimek gátlásával a plazma-koncentráció szignifikánsan nő, indukciójával a koncentráció csökken (2. táblázat)
Készítette: CH, ellenőrizte és kiegészítette: EJS

14

nális és hepatikus betegségek is befolyásolhatják működésüket. A pszichotróp gyógyszerek metabolizmusában nemek közötti különbséget is leírtak, azonban az eredmények ellentmondóak és a klinikai relevanciájuk nem bizonyított [7–9, 608].

Számos pszichoaktív gyógyszer (pl. a clomipramine [norclomipramine], a doxepin [nordoxepin], a fluoxetine [norfluoxetine] vagy a risperidone [9-hydroxyrisperidone]) esetében a metabolitok aktívan részt vesznek a klinikai hatás egészének kialakításában, ezért TDM során az aktív metabolitok mérése is elengedhetetlen. Egyes gyógyszerek, mint a sertraline vagy a clozapine esetében azonban a metabolitok (norsertaline és norclozapine) klinikai fontossága jelenleg is vita tárgyát képezi. Mindemellett a farmakológiai aktív metabolitok vizsgálata hasznos információkat adhat a páciens metabolikus státuszáról, illetve a compliance-ról [105, 569]. A 2. táblázat a gyógyszerek és metabolitjaik normál plazma-koncentráció arányát mutatja. Standard dózírálás mellett a

várható gyógyszer/metabolit arányértékek 68%-a a számolt határértékek közé esik, azaz az átlagtól ± 1 szóráson belüli intervallumra normális eloszlást feltételezve. A normál tartományon (2. táblázat) kívül eső értékek esetében felmerül a compliance hiány [546], a genetikai eltérésekből fakadó metabolikus rendellenesség [157, 159, 350, 592] vagy a gyógyszer-interakciók lehetősége. Ezt mutatták be *Spina és mtsai* [618] a 2-hydroxydesipramine desipramine átalakuláson keresztül. Tekintettel a gyógyszer-interakciókra az arányérték növekszik, ha az egyidejűleg alkalmazott pszichotróp vagy nem pszichotróp gyógyszer vagy farmakokinetikai szempontból releváns tevékenység, mint pl. a dohányzás a gyógyszer enzimátikus átalakítását serkenti (3. táblázat). Az arányérték csökkenhet a metabolikus enzimeket gátló egyidejű gyógyszerhasználat vagy ételfogyasztás miatt. A 3. táblázat a CYP enzimrendszert gátló és aktiváló, így klinikailag releváns farmakokinetikai interakciókat létrehozó gyógyszereket összegzi.

2. táblázat

A pszichofarmakonok anyavegyület/metabolit koncentráció arányértékei. A leírt intervallumok a „normál” körülmények között vizsgált betegek, illetve egészséges egyének 68%-át foglalják magukba (átlag+/-szórás).

Gyógyszer	Metabolit	Metabolit/anyavegyület koncentráció arány (Átlag-szórás – Átlag+szórás)	Referencia
Amitriptyline	Nortriptyline*	0,2–1,8 (n=83)	[545]
Aripiprazole	Dehydroaripirazole(*)	0,3–0,5 CYP2D6 lassan metabolizálók: 0,2	[306, 368, 452]
Bromperidol	Redukált bromperidol	0,11–0,51 (n=31)	[609, 633]
Buprenorphine	Norbuprenorphine	0,8–2,0 (n=5)	[383]

Bupropion	Hydroxybupropion	5–47 (24 h, n=9) 6–30 (12 h, n=9)	[152, 253]
Buspirone	6-Hydroxybuspirone	25–53 (n=20)	[178]
Carbamazepine	Carbamazepine-10,11-epoxide	0,07–0,25 (n=14)	[338]
Citalopram	N-Desmethylcitalopram	0,31–0,60 (n=2330)	[549]
Clomipramine	Norclomipramine*	0,8–2,6 (n=115)	[545]
Clozapine	Norclozapine	nem dohányzók (n=98) 0,5–0,6 dohányzók (n=198) 0,4–0,7	[308, 500]
Dothiepin	Nordothiepin	0–1,4 (n=50)	[325]
Doxepin	Nordoxepin	0,6–1,6 (n=12) CYP2C19 lassan metabolizálók: 1,8 (n=4) CYP2D6 lassan metabolizálók: 0,8 (n=6)	[172, 363]
Escitalopram	N-Demethylescitalopram	0,3–1,0 (n=243)	[548]
Fluoxetine	Norfluoxetine*	0,7–1,9 (n=334)	[545]
Fluvoxamine	Fluvoxamino acid	0–1,2 (n= 49)	[237]
Haloperidol	Redukált haloperidol	Átlag 0,6	[673]
Imipramine	Desipramine	0,6–3,2 (n=14) CYP2D6 lassan metabolizálók: 4,1 (n=2)	[95, 96, 632]
Maprotiline	Desmethylmaprotiline	1,1–3,7 (n=76) CYP2D6 lassan metabolizálók: 4,9	[699]
Mianserin	N-Desmethylmianserin	0,5–0,8 (n=182)	[545]
Mirtazapine	N-Desmethylmirtazapine	0,2–1,2 (n=100)	[591]
Moclobemide	Moclobemide N-oxide	0,8–2,5 (n= 6)	[291]
Olanzapine	N-Demethylolanzapine	Nem dohányzók: 0,1–0,3 (n=76) Dohányzók: 0,2–0,4 (n=69)	[602]
Perazine	Desmethylperazine	1,1–3,3 (n= 27)	[91]
Perphenazine	N-Dealkylperphenazine	0,6–2,8 (n = 54)	[637]
Quetiapine	Norquetiapine	0,1–3,8 (n=25) (400 mg-ra számolva)	[723]
Reboxetine	O-Desethylreboxetine	<0,1	[484]
Risperidone	9-Hydroxyrisperidone*	CYP2D6 közepesen vagy gyorsan metabolizálók: 1,5–10,0 CYP2D6 lassan metabolizálók: ≤ 1	[159, 677]
Risperidone depot	9-Hydroxyrisperidone*	gyorsan metabolizálók: 1,2–4,3	[469]
Sertindole	Dehydrosertindole	1,1–2,7 (n=6) CYP2D6 lassan metabolizálók: 1,0	[729]
Sertraline	Norsertraline	1,7–3,4 (n=348)	[546]
Trazodone	m-Chlorophenyl-piperazine (mCPP)	0,04–0,22 (teljes tartomány)	[328]
Trimipramine	Nortrimipramine*	0–12,0 (n=17)	[142]
Venlafaxine	O-Desmethyl-venlafaxine* N-Desmethylvenlafaxine	CYP2D6 közepesen vagy gyorsan metabolizálók: 0,3–5,2 CYP2D6 lassan metabolizálók: ≤ 0,3 CYP2D6 ultragyorsan metabolizálók: > 5,2 0,46–1,48	[592]

* farmakológiailag aktív metabolit, (*) in vitro körülmények között aktív metabolit, de in vivo körülmények között tisztázatlan. Abban az esetben, ha az aránytartományokhoz a szórás értékeket (arány szórása) nem publikálták, a Gauss-féle hibaterjedési törvény alapján végezték a számításokat:

Arány szórása = [(gyógyszer szórás x metabolit átlag) + (metabolit szórás x gyógyszer átlag)] / (metabolit átlag)²

készítette: CH, ellenőrizte: Sonja Brünen, Christiane Knoth és Elnaz Ostad Haji

Supplementum

3. táblázat

Gyógyszerek metabolizmusában részt vevő enzimek induktori és inhibitorai

16

Inhibitor gyógyszer	Enzim	Induktor gyógyszer	Enzim
Amiodarone	CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4	Carbamazepine	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9,
Bupropion	CYP2D6	Dexamethason	CYP3A4
Bromocriptine	CYP3A4	Efavirenz	CYP2C9, CYP3A4
Chinidine	CYP2D6	Ethanol	CYP2B6, CYP3A4
Cimetidin	CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4	Ginkgo biloba	CYP2E1
Ciprofloxacin	CYP1A2	Isoniazide	CYP2C19
Clarithromycin	CYP3A4	St. John's wort	CYP2E1
Clopidogrel	CYP2B6	Oxybutynin	CYP2C19, CYP3A4
Disulfiram	CYP2E1	Phenobarbital	CYP3A4
Duloxetine	CYP2D6	Phenytoin	CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4
Enoxacin	CYP1A2	Primidon	CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19,
Erythromycin	CYP3A4	Smoke	CYP3A4
Esomeprazole	CYP2C19	Rifabutin	CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4
Felbamate	CYP2C19	Rifampicin	CYP1A2
Fluconazole	CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4	Ritonavir	CYP3A4
Fluoxetine and norfluoxetine	CYP2D6, CYP2C19		CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9,
Fluvoxamine	CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4		CYP2C19
Indinavir	CYP3A4		CYP3A4, CYP2C9, CYP3A4
Isoniazid	CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP3A4		(magas dózis)
Itraconazol	CYP2B6, CYP3A4		
Ketoconazol	CYP3A4		
Levomepromazine	CYP2D6		
Melperone	CYP2D6		
Metoclopramide	CYP2D6		
Metoprolol	CYP2D6		
Miconazol	CYP2C9, CYP2C19		
Mifepriston	CYP3A4		
Moclobemide	CYP2C19, CYP2D6		
Nelfinavir	CYP3A4		
Norfloxacin	CYP1A2		
Omeprazole	CYP2C19		
Paroxetine	CYP2D6		
Perazine	CYP1A2		
Pergolide	CYP2D6		
Perphenazin	CYP2D6		
Propafenon	CYP1A2, CYP2D6		
Propranolol	CYP2D6		
Ritonavir	CYP2D6, CYP3A4		
Saquinavir	CYP3A4, CYP2C9		
Troleandomycin	CYP3A4		
Valproate	CYP2C9		
Verapamil	CYP3A4		
Voriconazol	CYP2C9, CYP3A4		

A pszichoaktív gyógyszerek és a felsorolt induktor vagy inhibitor gyógyszerek kombinációi klinikailag releváns gyógyszer-interakciókhoz vezethetnek (www.mediq.ch vagy www.psiac.de).

Készítette: CH, ellenőrizte: EJS

Farmakogenetikai aspektusok

Egyre inkább felismerjük a farmakogenetikai faktorok klinikai jelentőségét a pszichotróp gyógyszerek farmakodinamikájában és farmakokinetikájában [199, 457]. A gyógyszer metabolizáló enzimek, különösen a CYP izoenzimek nagy genetikai változékonyságot mutatnak [745–747]. Ha bármely mutáns allél populációban észlelt aránya 1%-nál nagyobb, akkor genetikai polimorfizmusról beszélünk. A génállományban lévő aktív allélek száma határozza meg az enzim expresszió mennyiségét (fenotípus). Lassan metabolizáló egyének esetében hiányoznak a működő allélok, a közepesen metabolizáló egyének vagy genetikailag heterogének, aktív és inaktív (vagy csökkent aktivitású) allélt is hordoznak, vagy két csökkent aktivitású alléllal rendelkeznek. Az extenzív metabolizálók azok a személyek, akik két aktív alléllal rendelkeznek, míg az ultragyors metabolizálók azok, akikben megsokszorozódott a funkcionálisan aktív allélok száma [66]. A gyógyszert metabolizáló enzimek genetikai polimorfizmusa klinikailag fontos lehet, tekintettel arra, hogy emelkedett plazma-koncentráció hatására a lassan metabolizálók körében nem várt mellékhatások és toxicitás, az ultragyorsan metabolizálók esetében pedig szubterápiás plazma-koncentráció mellett hatástalanság alakulhat ki. Az úgynevezett előgyógyszerek csak a metabolizmusuk során aktiválódnak, például a codeinből a CYP2D6 enzimen keresztül lesz morphine, a clopridogel pedig a CYP2C19 enzimen keresztül akitválódik.

A lassan metabolizáló betegek képtelenek lesznek farmakológiailag aktív metabolitot képezni. A genetikai polimorfizmus egyéb enzimszisztemek – mint az UDP-glükoronil-transferáz – esetében is előfordul, azonban klinikai relevanciájuk a pszichiátriai farmakológiában nem bizonyított.

A CYP genotipizálási eljárások egyre inkább elérhetőek, klinikai használatukat segítő guideline-t is publikáltak már [675]. Számos genotípus funkcionális jelentősége azonban még tisztázatlan. Néhány enzim esetében a genetikai polimorfizmus annak ellenére sem bizonyított,

hogy nagy egyéni aktivitásbeli különbségekkel rendelkeznek, ezért előnyös lehet a fenotipizálás használata próba-gyógyszerekkel, például CYP1A2 esetében koffeinnel, CYP2C19 esetében omeprazole-lal, CYP2D6 esetében extromethorphan-nal vagy CYP3A4/5 esetében midazolammal [403, 643]. A beteg metabolizmusának felmérésére jelenleg a fenotipizálás a legjobb módszer, különös tekintettel arra, hogy így a metabolizmus változása is követhető, azonban eredményeit a környezeti faktorok, mint a dohányzás vagy az együtt alkalmazott gyógyszerek befolyásolhatják [201, 601, 749]. A genotipizálás fő előnye, hogy eredménye „trait marker”, nem befolyásolják a környezeti faktorok, minden helyzetben kivitelezhető, és egész életen át használható eredményt ad.

A legújabb kutatások szerint az intesztinális mukózában és a vér-agy gáton gyógyszereket „kipumpáló” transzporternek, a P-glikoproteinnek (P-gp) szintén fontos szerepe lehet a pszichotróp gyógyszerek farmakokinetikai különbözőségében [1]. Ez a fehérje az ABC-transzporterek (ATP-binding cassette transformer) családjába tartozik és a multidrug rezisztencia gén (*MDR1*; *ABCB1*) által kódolt. Genetikai polimorfizmusa ismert, de ez ideig inkább a genotipizálása terjedt el szélesebb körben, mint a fenotipizálása (pl.: digoxinnal) [129, 183, 210, 389]. Ugyanakkor hasonló klinikai relevanciával rendelkezhet, mint a gyógyszereket metabolizáló enzimek. Azoknál az antidepresszánsoknál, melyek a P-gp szubsztrátjai, genotípus-függő gyógyszerhatást találtak [668]. Szkizofrén betegeknél a quetiapine plazma-koncentrációja és klinikai hatásossága is függ a P-gp genotípusától [470]. A pszichoaktív gyógyszerek kívánt vagy éppen nem kívánt klinikai hatásával kapcsolatban több első közlemény felveti a P-gp genetikai polimorfizmusának hatását [279, 560]. Mindazonáltal további vizsgálatok szükségesek annak a megítélésére, hogy a gyógyszer transzporterek genetikai polimorfizmusai milyen klinikai jelentőséggel bírnak.

Dózis- és gyógyszer-koncentráció

Legtöbb esetben, amikor dózis-optimalizáláshoz TDM-et használnak, a gyógyszert többször ismételt dózisokban adják, hogy az adott terápiás tartományban lévő steady-state koncentrációt elérjék. Steady-state állapot akkor alakul ki, ha a gyógyszerbevitel megegyezik az eliminációval, körülbelül az eliminációs felezési idő négyszeresének eltelte után. A pszichoaktív gyógyszerek több mint 90%-ánál egyhetes használat után alakul ki a steady-state állapot. A steady-state plazma-koncentráció eléréséhez szükséges egyénre szabott dózis kiszámolható, ha ismert az adagolási intervallum (τ), a clearance (Cl) és a gyógyszer biológiai hasznosíthatósága (F). A dózis (D_e) (steady-state állapotban változatlan dózis/nap) egyenesen arányos a plazma-koncentrációval (c) és a gyógyszer clearance-vel (Cl_t):

$$D_e = D_x F / \tau = c \times Cl_t$$

Mindezek alapján kiszámolható az adott dózis mellett várható plazma-koncentráció [285]:

$$c = D_e / Cl_t$$

Pszichoaktív gyógyszereknél ezek az adatok elérhetők azokból a vizsgálatokból, ahol a gyógyszer-koncentrációt állandó dózissal kezelt betegeknél vagy egészséges önkénteseknél mérték. Ha a clearance átlaga és szórása is meg van adva, akkor kiszámolható a dóziszfüggő referencia-tartomány is [285].

Definíció

A „**dózis-függő referencia-tartomány**” alatt azt a koncentráció-tartomány értjük, ami a korábbi, a mostanival megegyező dózist alkalmazó, plazma-koncentrációt vizsgáló farmakokinetikai vizsgálatok alapján várható. A szabványos körülmények mellett, „normális” betegeknél vizsgált koncentráció értékek 68%-a (átlag \pm szórás) esik ezen tartományba, ahol „normális” alatt az adott vizsgálatban részt vevő populációt értjük, ami általában 18–64 év közötti egyéneket jelent, akiknek nincs egyéb jelentős betegsége, nem szednek más gyógyszert és nincs gyógyszer-metabolizmust befolyásoló genetikai rendellenességük.

4. táblázat

Pszichotróp gyógyszerek dózis-függő plazma-koncentrációjának (C/D) kiszámításához szükséges tényezők: teljes clearance (Cl_t), a gyógyszer biológiai hasznosíthatósága (F), adagolási intervallum (τ) és az egyűthetők ($C/D_{\text{alsó}}$ és $C/D_{\text{felső}}$)

Gyógyszer	n	Cl_t -SD – Cl_t +SD [ml/perc]	F	τ [h]	$C/D_{\text{alsó}}$ ng/ml/mg	$C/D_{\text{felső}}$ ng/ml/mg	Referencia
Antidepresszánsok							
Amitriptyline	8	198–373	0,5	24	1,03	1,68	[165]
Amitriptyline oxide	12	331–539	0,8	24	0,93	1,75	[384]
Bupropion	17	2500–11300	1,0	24	0,06	0,28	[665]
Citalopram	8	367–545	0,8	24	1,02	1,51	[616]
Clomipramine	9	583–933	0,5	24	0,37	0,60	[198]
Desipramine	12	1633–2333	0,5	24	0,15	0,21	[2]
Desvenlafaxine	7	233–396	1,0	24	1,75	2,98	[520]
Dothiepin = Dosulepin	22	674–960	0,3	24	0,05	0,31	[740]
Doxepin	85	769–2644	1,0	24	0,18	0,27	[100]
Duloxetine	12	610–1733	0,5	24	0,20	0,57	[600]
Escitalopram	24	360–960	0,8	24	0,58	1,54	[607]
Fluoxetine	n.k.	600–833	0,7	24	0,60	0,83	[18]
Fluvoxamine	6	807–1960	1,0	24	0,35	0,86	[163]
Imipramine	n.k.	791–1029	0,4	24	0,28	0,37	[100]
Maprotiline	6	503–1747	0,8	24	0,32	1,10	[415]
Mianserin	n.k.	843–1948	0,3	24	0,11	0,25	[137]
Mirtazapine	10	455–945	0,5	24	0,37	0,85	[651]
Nordoxepin	85	504–2738	1,0	24	0,25	1,38	[445]

Nortriptyline	n.k.	300–1117	0,5	24	0,31	1,16	[664]
Paroxetine	30	1561–10856	1,0	24	0,06	0,44	[213]
Reboxetine	n.k.	22–51	1,0	24	12,55	3110	[141]
Sertraline	11 (f)	1313–2213 (f)	1,0	24	0,31	0,53	[565]
	11 (n)	793–2357 (n)	1,0	24	0,29	0,88	
Trazodone	8	73–103	1,0	24	6,72	9,47	[473]
Trimipramine	12	898–1215	0,40	24	0,23	0,31	[165, 364]
Venlafaxine	18	747–1540	1,0	24	0,45	0,93	[372]
O-Desmethylvenlafaxine		315–618	1,0	24	1,12	2,2	

Antipszichotikumok

Amisulpride	78	520–693	0,5	24	0,50	0,67	[566]
Asenapine	n.k.	867	0,35	24	0,28		[707]
Aripiprazole	6	47–70	0,9	24	8,63	12,85	[417]
Benperidol	14	1073–2240	0,5	24	0,15	0,31	[589]
Bromperidol	14	3570–7938	1,0	24	0,09	0,19	[390]
Chlorpromazine	11	1043–1510	0,1	24	0,05	0,07	[738]
Chlorprothixene	3	918–1448	0,2	24	0,10	0,15	[534]
Clozapine	16	258–728	0,5	24	0,40	0,80	[128, 176, 332]
Flupentixol	3	440–490	0,6	24	0,78	0,87	[348]
Fluphenazine decanoate	12	2380–3940	1,0	24	0,18	0,29	[197]
Haloperidol	6	420–680	0,6	24	0,61	0,99	[123]
Haloperidol decanoate		420–680	1,0	336 672	0,073 0,036	0,118 0,059	[123]
Melperone	6	1484–2898	0,6	24	0,14	0,28	[83]
Levomepromazine	8	913–4737	0,5	24	0,07	0,38	[149]
Olanzapine	491	233–637	0,8	24	0,87	2,38	[67]
Paliperidone	n.k.	31–98	0,3	24	1,99	6,31	[161]
Perphenazine	8	1009–2566	0,4	24	0,11	0,28	[195]
Pimozide	7	21–553	0,5	24	0,64	16,53	[581]
Quetiapine	10	1146–2421	1,0	24	0,13	0,21	[7, 435]
Risperidone, orális	8	91–171	0,7	24	3,50	14,00	[159]
Risperidone, depot	n.k.	91–171	1,0	336	Hatóanyag 0,29	Hatóanyag 0,55	[606]
Sertindole	6	133–600	1,0	24	1,16	5,22	[728]
Supiride	6	331–499	0,25	24	0,35	0,52	[717]
Thiordazine	11	404–982	0,60	24	0,42	1,03	[117]
Zotepine	14	467–10267	1,0	24	0,07	1,49	[642]
Ziprasidone	12	303–397	0,6	24	1,05	1,36	SPC
Zuclopenthixol	8	867–2300	0,4	24	0,13	0,35	[337]

Antikonvulzív gyógyszerek és hangulatstabilizátorok

Carbamazepine	n.k.	58–74	1,0	24	9,40	11,93	SPC
Felbamate	10	29,1–33,3	1,0	24	20,85	23,86	[556]
Lamotrigine	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.k.	10–40	1,0	24	17,36	69,44	[706]
Oxcarbazepine	7	1703–5063	1,0	24	0,14	0,41	[319, 694]
Primidone	8	30–47	1,0	24	14,78	23,15	[423]
Topiramate	6	21–31	1,0	24	22,47	33,55	[179]
Valproic acid	9	4,5–9,8	1,0	24	71,23	154,32	[682]

Anxiolitikumok és altatók

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]
Buspirone	41	1260–2702	0,04	24	0,01	0,2	[41]
Clonazepam	9	63–90	0,8	24	5,43	7,69	[259]
Diazepam	48	10–43	0,9	24	13,01	52,91	[264]
Lorazepam	15	36–109	0,8	24	5,98	17,93	[266]
Oxazepam	18 (f) 20 (n)	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	868–1330	0,3	24	0,16	0,25	[265]
Zolpidem	10	266–364	0,67	24	1,02	2,14	[265]
Zopiclone	10	250–883	1	24	0,79	2,78	[411]

Antidementia gyógyszerek

Donepezil	14	112–217	1,0	24	3,20	6,20	[463]
Galantamine	8	268–400	1,0	24	1,74	2,59	[744]
Rivastigmine	20	29–64 (tapasz)	0,5	24	0,18	0,74	[391]

Drog-abúzusok terápiajában alkalmazott gyógyszerek

Acamprosate	24	1741–4221	1,0	24	0,16	0,40	[287]
Buprenorphin							Nincs elérhető adat
Bupropion	17	2500–11300	1,0	24	0,06	0,28	[665]
Methadone	12	75–148	0,95	24	4,46	8,80	[474, 727]
Naltrexone	453	2077–2590	1,0	24	0,27	0,33	[182]
6β-naltrexol		928–1242			0,56	0,75	
Varenicline	1878	170–176	1,0	24	3,95	4,08	[540]

SPC: Alkalmazási előírat (Summary of product characteristics)

A dózis-függő referencia-tartomány a $C/D_{\text{alsó}}$, valamint a $C/D_{\text{felső}}$ és a napi dózis szorzásával kiszámolható. A táblázat nem tartalmazza azokat – az 5. táblázatban felsorolt – gyógyszereket, melyek clearance adatai nem voltak elérhetőek az irodalomban.

Készítette: EH és CG, ellenőrizte és kiegészítette: CH

A 4. táblázat a leglényegesebb pszichotróp gyógyszerek dózis-függő referencia-tartományának kiszámolásához szükséges tényezőket sorolja fel. A dózis-függő referencia-tartomány a $C/D_{\text{alsó}}$ valamint a $C/D_{\text{felső}}$ és a napi dózis szorzásával számolható ki. Nem hagyható figyelmen kívül azonban az a tény, hogy számos beteg esetében a fent említett feltételek nem teljesülnek.

Gyógyszer-koncentráció a vérben és az agyban

A pszichotróp gyógyszerek farmakológiai aktivitása attól függ, mennyire hozzáférhetőek a célszervben, az agyban. A központi idegrend-

szert két gát választja el a vértől, a vér-agy gát és a vér-cerebrospinális folyadék gát [154], melyeken a gyógyszereknek át kell jutnia. A legtöbb pszichoaktív gyógyszer magas zsírolékonyságának köszönhetően passzív diffúzió révén halad át ezeken a gátakon, és jut be a központi idegrendszerbe. A vér-agy gát egy fizikai „barrier”, ami elválasztja a vért a központi idegrendszertől. Maga a vér-agy gát a kapillárisok körüli tight junction-nel összekapcsolt endotheliális sejtekből tevődik össze [154]. Az oldott anyagok transzportját korlátozza a vér és a központi idegrendszer extracelluláris tere között, így funkcióját tekintve védi az idegrendszert a potenciálisan káros anyagoktól. Ahogy azt fentebb említettük, számos pszichoaktív gyógyszer,

mint a risperidone, az aripiprazole vagy a venlafaxine, szubsztrátja a P-glikoproteinnek [180, 370, 668], ennek következtében a hasonló fiziológiai tulajdonságokkal rendelkező pszichotróp gyógyszerek vérben és agyban mérhető koncentrációjának aránya is jelentősen eltérhet. Állatkísérletes vizsgálatokban ez az arány 0,22 (risperidone esetében [29]) és 34 (fluphenazine esetében [27]) között mozgott. A különböző pszichotróp gyógyszerek esetében mért, jelentősen eltérő vér/agy koncentráció arány ellenére, állatkísérletes vizsgálatok azt mutatták, hogy a steady-state plazma- és a központi idegrendszeri koncentráció jól korrelál egymással, jobban, mint az alkalmazott dózisok. Ezt igazolták a triciklikus antidepresszánsok [249], a trazodone [173] és az olanzapine [28] esetében is. A gyógyszer plazma-koncentrációt ezért a központi idegrendszeri koncentráció helyetti markerként tekinthetjük.

Gyógyszer plazma-koncentráció és „target”-ek telítettsége az agyban

Pozitron emissziós tomográfia (PET) segítségével in vivo mérhető a receptorok telítettsége a központi idegrendszerben [207, 274]. Az antipszichotikumok terápiás hatásuk lényeges részét a dopamin D2 receptorok gátlásán keresztül fejtik ki. Az antipszichotikumok által előidézett D2 receptor blokádnak miatti kevesebb radioaktív PET ligand tud bekötődni [207, 272]. Ezen elv alapján, a leszorított radioaktív dopamin receptor ligandok mérésével sikerült kimutatni, hogy az antipszichotikumok plazma-koncentrációja jól korrelál a receptor telítettséggel. Egybehangzóan azzal a ténnyel, hogy azonos dózis mellett jelentősen eltérő plazma-koncentrációkat mérhetünk, kimutatták, hogy a plazma-koncentráció jobban korrelál a receptor telítettséggel, mint a napi dózissal [313]. A terápiás válasz 70–80%-os receptor telítettség mellett volt optimális. Az extrapiramidális mellékhatások megjelenését pedig a 80%-os receptor telítettséghez köthették [207, 480]. PET vizsgálatok segítségével mutatták ki az SSRI-k in vivo szerotonin transzporter telítettségét is [442, 443]. A szerotonin

transzporter radioaktív ligandját használva, kimutatták, hogy a citalopram, a paroxetine, a fluoxetine és a sertraline plazma-koncentrációja jól korrelál a transzporter telítettséggel. Az optimális klinikai eredményhez legalább 80%-os telítettség volt szükséges [442, 443]. PET vizsgálatok segítségével tehát lényeges információhoz jutottunk számos pszichotróp gyógyszer plazma-koncentrációjának meghatározásával kapcsolatban, mely információkat *Gründer és mtsai* tekintenek át részletesen [274].

„Terápiás ablak” – terápiás referencia-tartomány

A TDM azon a feltételezésen alapul, hogy a plazma-koncentráció és a klinikai hatás között kapcsolat van (terápiás javulás, mellékhatás, nem kívánatos esemény). Feltételezhető továbbá, hogy van egy olyan plazma-koncentráció tartomány, ahol a hatásosság és a biztonságosság is maximális, ezt hívjuk „terápiás ablak”-nak. A hatvanas évek óta készült vizsgálatok a lítium, az antidepresszánsok és a típusos antipszichotikumok esetében alátámasztották, hogy a plazma-koncentráció és a klinikai javulás között van összefüggés. Megfelelően kivitelezett vizsgálatok alapján készült szisztematikus összefoglalók és metaanalízisek meggyőző bizonyítékokat szolgáltatottak arra, hogy a nortriptyline, az imipramine és a desipramine (melyek használatakor nagy a valószínűsége a terápiás válasznak) esetében lényeges kapcsolat van a klinikai kimenetel és a plazma-koncentráció között [51]. Az amitriptyline-t, mint prototípus szert tanulmányozó 45 vizsgálatból készült metaanalízisben azt is kimutatták, hogy különböző statisztikai megközelítések alkalmazásával is hasonlóak az eredmények [672, 674]. Újabb antipszichotikumok – mint az aripiprazole [612], az olanzapine [509] vagy a risperidone [737] – esetében is közöltek összefüggéseket plazma-koncentráció és klinikai hatásosság között.

A „terápiás ablak”-nak – amely kifejezést az első konszenzus során használtak [51] – számos szinonimája létezik, mint „terápiás referencia-tartomány”, „terápiás tartomány”, „optimális

plazma-koncentráció”, „effektív plazma-koncentráció”, „cél tartomány”, „célkoncentráció” vagy „irányadó terápiás tartomány”. A jelen konszenzus guideline-ban ezzel ellentétben a „terápiás referencia-tartomány” kifejezést használjuk, összhangban az antiepileptikumok használatához írt TDM guideline-nal [499]. A „terápiás referencia-tartomány”-t ebben a neuropszichiátriai gyógyszerekhez írt guideline-ban a következőképpen definiálták:

Definíció

A „**terápiás referencia-tartomány**” (5. táblázat) az a gyógyszer-koncentráció tartomány, amelynek **alsó határa** alatt a terápiás válasz kialakulása valószínűtlen és **felső határa** felett a tolerálhatóság csökken vagy a további terápiás javulás kevésbé valószínű.

A „terápiás referencia-tartomány” egy irányadó, populációtól függő tartomány, ami nem feltétlenül alkalmazható minden egyes beteg esetében. Az egyes betegeknek előfordulhat, hogy a terápiás referencia-tartománytól eltérő koncentrációk mellett mutatnak optimális terápiás választ. A pszichofarmakoterápia akkor alkalmazható megfelelően, ha megállapítjuk a beteg „személyre szabott terápiás koncentráció”-ját.

Az AGNP TDM csoportja által ajánlott terápiás referencia-tartományokat az 5. táblázat tartalmazza. A tartományok irodalmi adatokon alapulnak („evidence based”), és a fent leírt strukturált összefoglaló folyamat során határoztuk meg őket. Csak 15 neuropszichiátriai gyógyszer esetén találtunk terápiás referencia-tartományt leíró randomizált klinikai vizsgálatot. A legtöbb gyógyszer esetében a referencia-tartományokat olyan vizsgálatok alapján kaptuk meg, melyek az effektív terápiás dózist vizsgálták, ezért további vizsgálatokra van szükség a terápiás referencia-tartományok meghatározásához.

Az 5. táblázatban felsorolt referencia-tartományok általában véve az elsődleges indikációban történő használatra vonatkoznak. Például az antidepresszánsokat használják a szorongás kezelésében is, az antipszichotikumokat pedig egyre gyakrabban a mánia kezelésében. Ezek-

ben az esetekben csekély információ áll a rendelkezésünkre az optimális plazma-koncentrációról. Kivételt képez a carbamazepine, a lamotrigine és a valproát, melyek ezért kétszer szerepelnek az 5. táblázatban. Továbbá meg kell említenünk, hogy jelenleg is számos olyan vizsgálat zajlik, ami a gyermek, serdülő és idős betegek terápiás referencia-tartományainak meghatározását célozza.

A terápiás referencia-tartomány alsó határértékének meghatározása

A terápiás referencia-tartomány (TRT) meghatározásához ismerni kell a plazma-koncentráció alsó és felső határát. Ezen határok kiszámolásához általánosan elfogadott módszer nem létezik. Amikor csak lehetséges, a plazma-koncentráció és a klinikai hatásosság kapcsolatát tanulmányozó vizsgálatok alapján kell megadni a terápiás tartomány alsó határát. Ezen alsó határ alatt a terápiás hatás nem tér el szignifikánsan a placebótól. A megfelelő vizsgálat típusa a terápiás tartomány alsó határának meghatározására a prospektív, dupla-vak vizsgálat, melynek során a betegeket az adott plazma-koncentráció eléréséhez szükséges dózissal kezelik. *Van der Zwaag és mtsai* clozapine-nal készítették egy ilyen vizsgálatot [678]. A három vizsgált betegcsoport három különböző plazma-koncentrációra lett beállítva. Szignifikánsan jobb volt az eredmény a közepes és magas clozapine plazma-koncentrációval kezelt betegek körében az alacsony koncentrációra beállított csoporthoz képest. Hasonló vizsgálat készült a vérszintek összehasonlítására imipramine és mirtazapine esetén is [98]. Az ilyen vizsgálatok lefolytatása azonban jelentős kihívást jelent logisztikai szempontból, ezért a fix dózist használó vizsgálatokat jobban preferálják a terápiás tartomány alsó határának meghatározásához [672, 674].

A terápiás referencia-tartomány határértékének meghatározásához hasznosnak bizonyult az úgynevezett ROC (Receiver Operating Characteristic) analízis [289]. A ROC görbe segítségével meghatározható az a határérték, ami elválasztja

5. táblázat

Ajánlott referencia-tartományok, laboratóriumi riasztási és ajánlási szintek TDM-re

Gyógyszerek és aktív metabolitok	Terápiás referencia-tartomány/ajánlott gyógyszer-koncentráció	T1/2	Laboratóriumi riasztási szint	Ajánlási szint TDM-re (konszenzus alapján)	CF (nmol/l=CF x ng/mL)	Referencia	Megjegyzés
Antidepresszánsok							
Agomelatine	7–300 ng/mL 50 mg dózis után 1–2 órával	1–2 óra	600 ng/mL	4	4,11	[78]	A gyors eliminációnak köszönhetően a gyógyszer vagy koncentrációja krónikus kezelés alatt nem mérhető. Maximális koncentráció meghatározása csak speciális indikációval.
Amitriptyline + nortriptyline	80–200 ng/mL	10–28 óra 30 óra	300 ng/mL	1	3,41 3,61	[282, 502, 672]	
Bupropion + Hydroxibupropion	225–1500 ng/mL	8–26 óra 17–47	2000 ng/mL	3	4,17 3,91	[151, 152, 636]	Bupropion (és kevésbé ugyan), de a metabolitja sem stabil, a levett plazmát vagy szérumot fagyaszta kell tárolni (-20 °C)
Citalopram	50–110 ng/mL	33 óra	220 ng/mL	2	3,08	[42, 73, 111, 339, 388, 442, 471, 491, 549, 598]	N-demetilált metabolitok nem járulnak hozzá a farmakológiai hatáshoz
Clomipramine + norclomipramine	230–450 ng/mL	16–60 óra 36 óra	450 ng/mL	1	3,18 3,32	[239]	
Desipramine	100–300 ng/mL	15–18 óra	300 ng/mL	2	3,75	[502]	CYP2D6 lassan metabolizálók esetén elhúzódo elimináció
Desvenlafaxine	100–400 ng/mL	11 óra	800 ng/mL	2	3,80	[520]	
Dosulepin = Dothiepin	45–100 ng/mL	18–21 óra	200 ng/mL	2	3,39	[102, 325, 414, 541]	
Doxepin + nordoxepin	50–150 ng/mL	15–20 óra	300 ng/mL	2	3,58 3,77	[172, 321, 393, 445]	
Duloxetine	30–120 ng/mL	9–19 óra	240 ng/mL	2	3,36	[21, 640, 703]	Nincs aktív metabolit
Escitalopram	15–80 ng/mL	30 óra	160 ng/mL	2	3,08	[409, 679]	Az N-demetilált metabolitok nem járulnak hozzá a farmakológiai hatáshoz. A referencia-tartomány alsó szintje a PET vizsgálat alapján (80%-os 5HTT lekötés) [409], a felső szintje a SPC alapján lett meghatározva

Fluoxetine + norfluoxetine	120–500 ng/mL	4–6 nap 4–16 nap	1000 ng/mL	2	3,23 3,39	[84, 187, 410, 442, 545]	Norfluoxetine hosszú eliminációs felezési idővel rendelkezik (átlagosan 14 nap) és hosszú hatású CYP2D6 inhibitor
Fluoxamine	60–230 ng/mL	20 óra	> 500 ng/mL	2	3,14	[353, 587, 631, 634, 639]	CYP1A2, CYP2C19 inhibíció
Imipramine + desipramine	175–300 ng/mL	11–25 óra 15–18 óra	300 ng/mL	1	3,57 3,75	[72, 229, 245, 510, 538]	Hidroxiált metabolitok
Maprotiline	75–130 ng/mL	20–58 óra	220 ng/mL	2	3,60	[231, 321, 384]	Az N-desmethyl-maprotiline aktív metabolitja
Mianserine	15–70 ng/mL	14–33 óra	140 ng/mL	3	3,78	[191, 192, 453]	
Milnacipran	50–110 ng/mL	5–8 óra	220 ng/mL	2	2,24	[206, 315]	
Mirtazapine	30–80 ng/mL	20–40 óra	160 ng/mL	2	3,77	[257, 367, 397, 440, 552, 591]	Az N-demetilált metabolitok nem járulnak hozzá a farmakológiai hatáshoz
Moclobemide	300–1000 ng/mL	2–7 óra	2000	3	3,72	[225, 291, 327]	Farmakológiailag inaktív metabolitok
Nortriptyline	70–170 ng/mL	30 óra	300 ng/mL	1	3,80	[30, 31, 504, 506, 510]	Hidroxiált metabolitok
Paroxetine	30–120 ng/mL	12–44 óra	240 ng/mL	3	3,04	[242, 243, 410, 443]	
Reboxetine	60–350 ng/mL	13–30 óra	700 ng/mL	3	3,19	[483, 484]	
Setraline	10–150 ng/mL	26 óra	300 ng/mL	2	3,27	[15, 49, 258, 281, 410, 443, 545, 696]	Az N-demetilált metabolitoknak kétszer hosszabb eliminációs felezési idejük van, mint a setraline-nak, de aktivitásuk csak 1/20-a annak
Tranylcypromin	≤ 50 ng/mL	1–3 óra	100 ng/mL	4	7,51	[103, 329]	A monoamino-oxidáz irreverzibilis gátlása miatt a plazma-koncentráció nem korrelál a gyógyszerhatással
Trazodone	700–1000 ng/mL	4–11 óra	1200 ng/mL	2	2,69	[250, 262, 268, 447, 590]	
Trimipramine	150–300 ng/mL	23 óra	600 ng/mL	2	3,40	[142, 187, 223, 326]	Az N-desmethyltrimipramine aktív metabolit
Venlafaxine + O-desmethyl-venlafaxine	100–400 ng/mL	5 óra 11 óra	800 ng/mL	2	3,61 3,80	[85, 241, 316, 443, 545, 592, 684, 696]	A legtöbb beteg esetében in vivo főként az O-desmethylvenlafaxine aktív, az N-demetilált venlafaxine nem járul hozzá a farmakológiai hatáshoz. Alacsony koncentrációknál főként SSRI-ként viselkedik
Antipszichotikumok							
Amisulpride	100–320 ng/mL	12–20 óra	640 ng/mL	1	2,71	[64, 89, 441, 461, 531, 613, 690]	Nincs metabolit

Aripiprazole	150–500 ng/mL	60–80 óra	1000 ng/mL	2	2,23	[33, 273, 306, 368, 452, 612]	A dehydroaripiprazole in vitro aktív, de még tisztázatlan, hogy melyik mennyire járul hozzá a klinikai hatás kialakulásához
Asenapine	2–5 ng/mL	24 óra	10 ng/mL	4	3,50	[707]	
Benperidol	1–10 ng/mL	5 óra	20 ng/mL	3	2,62	[472, 589]	Az adaptációs változásoknak köszönhetően hosszú távú, magas dózisú terápiák során kialakuló magasabb koncentrációk is jól tolerálhatóak
Bromperidol	12–15 ng/mL	20–36 óra	30 ng/mL	2	4,38	[609, 656, 735]	
Chlorpromazine	30–300 ng/mL	15–30 óra	800 ng/mL	2	3,14	[127, 559]	
Chlorprothixene	20–300 ng/mL	8–12 óra	400 ng/mL	3	3,17	[542]	
Clozapine	350–600 ng/mL	12–16 óra	1000 ng/mL	1	3,06	[175, 507, 493, 507, 678]	N-desmethylclozapine a fő metabolit, antipszichotikus aktivitása ismeretlen
Flupenthixol	1–10 ng/mL	20–40 óra	15 ng/mL	2	2,30	[40, 543, 564]	
Fluphenazine	1–10 ng/mL	16 óra	15 ng/mL	1	2,29	[564, 680]	
Fluspirilen	0,1–2,2 ng/mL	7–14 nap	4,4 ng/mL	2	2,10	[611]	
Haloperidol	1–10 ng/mL	12–36 óra	15 ng/mL	1	2,66	[74, 214, 480, 494, 508, 674, 680]	Az adaptációs változásoknak köszönhetően hosszú távú, magas dózisú terápia során a magasabb dózisok jól tolerálhatóak
Iloperidone	5–10 ng/ml	18–33 óra	20 ng/ml	3	2,34	[476, 576]	
Levomepromazine	30–160 ng/mL	16–78 óra	320 ng/mL	3	3,04	[656]	
Melperone	30–100 ng/mL	4–6 óra	200 ng/mL	3	3,80	[83, 324]	CYP2D6 inhibitor
Olanzapine	20–80 ng/mL	30–60 óra	150 ng/mL	1	3,20	[32, 56, 63, 208, 240, 418, 478, 509, 602, 711]	Olanzapine pamoate kezelésénél, ha a gyógyszer-koncentráció meghaladta a 150 ng/mL koncentrációt, akkor poszt injekciós szindróma volt megfigyelhető
Paliperidone	20–60 ng/mL	23 óra	120 ng/mL	2	2,35	[26, 70, 131, 466]	Paliperidone = 9-hydroxyrisperidone, a risperidone aktív metabolitja
Perazine	100–230 ng/mL	8–16 óra	460 ng/mL	1	2,95	[91]	
Perphenazine	0,6–2,4 ng/mL	8–12 óra	5 ng/mL	1	2,48	[564, 637, 680]	
Pimozide	15–20 ng/mL	23–43 óra	20 ng/mL	3	2,17	[649]	
Pipamperone	100–400 ng/mL	17–22 óra	500 ng/mL	3	2,66	[82, 517]	
Prothipendyl	5–10 ng/mL	2–3 óra	20 ng/mL	4	3,35	[436]SPC	

Quetiapine	100–500 ng/mL	7 óra	1000 ng/mL	2	2,61	[112, 212, 236, 299, 498, 603, 627, 689, 723]	A várt plazma-koncentráció kétszer magasabb volt, mint a völgy koncentráció, ha a beteg este vette be a quetiapine hosszú hatású (XR) formáját és a vérmintát reggel vették le
Risperidone + 9-hydroxy-risperidone	20–60 ng/mL	3 óra 24 óra	120 ng/mL	2	2,44 2,35	[150, 406, 426, 437, 469, 475, 553, 557, 617, 729, 737]	
Sertindole	50–100 ng/mL	55–90 óra	200 ng/mL	2	2,27	[71, 109, 110, 653, 728, 729]	Dehydroserindole (terápiás dózis mellett a koncentráció 40–60 ng/mL) az aktív metabolit, kálium csatorna gátlás miatt koncentráció függő QT intervallum megnyúlás
Sulpiride	200–1000 ng/mL	8–14 óra	1000 ng/mL	2	2,93	[460, 656]	Nincs metabolit, renális elimináció
Thioridazine	100–200 ng/mL	30 óra	400 ng/mL	1	2,70	[190, 656]	CYP2D6 lassan metabolizálók esetében kontraindikált
Ziprasidone	50–200 ng/mL	6 óra	400 ng/mL	2	2,55	[126, 419, 427, 688, 695]	Étkezés közben kell bevenni, ellenkező esetben az abszorpció csökken és a plazma-koncentráció a várt alatt lesz
Zotepine	10–150 ng/mL	13–16 óra	300 ng/mL	3	3,01	[376, 642]	
Zuclopentixol	4–50 ng/mL	15–25 óra	100 ng/mL	3	2,49	[330, 371, 692]	
Hangulatstabilizátorok							
Carbamazepine (aktív metabolit a carbamazepine-10,11-epoxide)	4–10 µg/mL	10–20 óra	20 µg/mL	2	4,23	[512]	Az aktív 10,11-epoxide metabolit felelős a klinikai hatásért
Lamotrigine	3–14 µg/mL	7–23 óra	30 µg/mL	2	3,90	[455, 558]	A hangulatstabilizáló hatáshoz egyelőre nincs külön referenciatartomány, a valproate 48–70 órára növeli az eliminációs felezési idejét
Lithium	0,5–1,2 mmol/l (4–8 µg/mL)	24 óra	1,2 mmol/l (8 µg/mL)	1	125,8	[593, 721]	Életkorral nő az eliminációs felezési idő
Valproate	50–100 µg/mL	18 óra	120 µg/mL	2	6,93	[16, 216, 301, 683]	Egyedi esetekben az akut mániá kezelésében a 120 µg/mL-es koncentráció is tolerálható lehet
Antikonvulzív szerek							
Carbamazepine	4–12 µg/mL	10–20 óra	20 µg/mL	2	4,25	[87, 338, 499]	Az aktív 10,11-epoxide metabolit felelős a klinikai hatásért

Clobazam és N-Desmethyl-clobazam	30–300 ng/m L300–3000 ng/mL	18–42 óra	500 ng/mL *5000 ng/mL	2	3,33 3,49	[278, 499]	Az aktív N-demetilált metabolit felelős a klinikai hatásért
Clonazepam	20–70 ng/mL	40 óra	80 ng/mL	2	3,17	[44, 464, 499]	A 7-amino metabolit rendelkezik némi aktivitással
Ethosuximide	40–100 µg/mL	33–55 óra	120 µg/mL	2	7,08	[88, 499]	
Feibamate	30–60 µg/mL	15–23 óra	100 µg/mL	2	4,20	[290, 343, 499]	
Gabapentin	2–20 µg/mL	6 óra	25 µg/mL	3	5,84	[75–77, 343, 398, 499]	
Lacosamide	1–10 µg/mL	13 óra	20 µg/mL		2,66	[47]	
Lamotrigine	3–14 µg/mL	7–23 óra	20 µg/mL	2	3,90	[88, 343, 455, 456, 499, 610]	Valproate 48–70 órára növeli az eliminációs felezési idejét
Levetiracetam	10–40 µg/mL	6–8 óra	100 µg/mL (reggeli szint)	2	3,87	[88, 343, 430, 499]	
Methsuximide + N-Desmethyl-mesuximide	10–40 µg/mL	1–3 óra 36–45 óra	45 µg/mL	2	4,92 és 5,29	[88]	In vivo a metabolit aktív
Oxcarbazepine + 10-Hydroxy-carbazepine	10–35 µg/mL	5 óra 10–20 óra	40 µg/mL	2	3,96 és 3,73	[88, 343, 428, 499]	
Phenobarbital	10–40 µg/mL	80–120 óra	50 µg/mL	1	4,31	[88, 499]	
Phenytoin	10–20 µg/mL	20–60 óra	25 µg/mL	1	3,96	[88, 380, 499]	
Pregabalin	2–5 µg/mL	6 óra	10 µg/mL	3	6,28	[68, 77, 88, 343, 432, 499]	
Primidone (aktív metabolit a Phenobarbital)	5–10 µg/mL	14–15 óra	25 µg/mL	2	4,58	[88, 499]	Az adatok csak a primidone-ra vonatkoznak, a phenobarbital – mint aktív metabolit – esetében az ajánlott plazma- koncentráció 10–40 µg/mL
Rufinamid	5–30 µg/mL	7 óra	40 µg/mL	2	4,20	[511]	
Stiripentol	1–10 µg/mL	4–13 óra	15 µg/mL	2	4,27	[503]	
Sulthiame	2–8 µg/mL	3–30 óra	12 µg/mL	2	3,46	[88, 375, 429]	
Tiagabine	20–200 ng/mL	7–9 óra	300 ng/mL	2	2,66	[88, 235, 343, 499]	
Topiramate	2–8 µg/mL (reggeli szint)	21 óra	16 µg/mL	3	2,95	[88, 226, 343, 431, 499]	
Valproic acid	50–100 µg/mL	18 óra	120 µg/mL	2	6,93	[16, 88, 216, 301, 499, 682, 683]	

Vigabatrin	2–10 µg/mL	5–8 óra	20 µg/mL	4	7,74	[88, 342, 398, 499, 719]
Zonisamide	10–40 µg/mL	60 óra	40 µg/mL	2	4,71	[247, 448, 449]
Axiolitikumok és altatók						
Alprazolam	5–50 ng/mL	12–15 óra	100 ng/mL [§]	4	3,22	[586, 686]
Bromazepam	50–200 ng/mL	15–35 óra	300 ng/mL [§]	4	3,16	[218, 286, 586]
Brotizolam	4–10 ng/mL (Cmax)	3–6 óra	20 ng/mL	4	2,53	[341, 669]
Buspirone (aktív metabolit a 6-Hydroxy-buspirone)	1–4 ng/mL	2–3 óra	8 ng/mL ^{&}	3	2,59 2,49	[178, 580, 586]
Chlordiazepoxide	400–3000 ng/mL	5–30 óra	3500 ng/mL	4	3,48	[408, 586]
Clonazepam	4–80 ng/mL	19–30 óra	100 ng/mL	4	3,17	[181, 467, 586]
Diazepam és metabolitok	200–2500 ng/mL	24–48 óra	3000 ng/mL	4	3,51	[224, 261, 264, 586]
Flunitrazepam	5–15 ng/mL	10–30 óra	50 ng/mL	4	3,20	[80, 425]
Lorazepam	10–15 ng/mL	12–16 óra	30 ng/mL	4	3,20	[164, 196, 218, 267]
Lormetazepam	2–10 ng/mL	8–14 óra	100 ng/mL	4	2,98	[3, 515]
Midazolam	6–15 ng/mL	1–3 óra	1000 ng/mL	4	3,06	[35, 261, 323]
	Cmax: 60–80 ng/mL					
Nitrazepam	30–100 ng/mL	18–30 óra	200 ng/mL	4	3,56	[467, 586]
Nordazepam	20–800 ng/mL	50–90 óra	1500 ng/mL	4	3,69	[586]
Opipramol	50–500 ng/mL	11 óra	1000 ng/mL	3	2,87	[386]
Oxazepam	200–1500 ng/mL	4–15 óra	2000 ng/mL	4	3,49	[586]
Pregabalin	2–5 µg/mL	6 óra	10 µg/mL	3	6,28	[76, 77]
Temazepam	20–900 ng/mL	5–13 óra	1000 ng/mL	4	3,51	[586]
Triazolam	2–20 ng/mL	1–5 óra	40 ng/mL [§]	4	4,12	[586]
Zolpidem	80–150 ng/mL	1–4 óra	300 ng/mL	4	3,23	[586]
Zopiclone	10–50 ng/mL	5 óra	150 ng/mL	4	3,48	[586]
Antidémencia gyógyszerek						
Donepezil	30–75 ng/mL	70–80 óra	75 ng/mL	2	2,64	[492, 563, 652]
Galantamine	30–60 ng/mL	8 óra	90 ng/mL	3	3,48	[322, 333, 734]
Memantine	90–150 ng/mL	60–100 óra	300 ng/mL	3	5,58	[251, 378]

Szobahőmérsékleten instabil

Rivastigmine	orális 8–20 ng/mL (bevétele után 1–2 órával) tapasz 5–13 ng/mL (új tapasz felhelyezés után 1 órával)	1–2 óra	nincs elérhető adat	3	4,00	[597]	[147, 391]
Drog-abúzusok terápiajában alkalmazott gyógyszerek							
Acamprosate	250–700 ng/mL	13 óra	1000 ng/mL	3	8,68	[287, 288 424]	
Buprenorphine	0,7–1,6 ng/mL Cmax: < 9 ng/mL 24 mg után	2–5 óra	10 ng/mL (Cmax)	2	2,38	[120, 130, 383]	
Bupropion + Hydroxybupropion	550–1500 ng/mL	20 óra 20 óra	2000 ng/mL	2	4,17 3,91	[345]	A bupropion instabil, vérétele után a plazmát vagy szérumot fagyaszta kell tárolni (-20 °C) Egy klinikai vizsgálat adatai alapján 300 mg mellett volt a legjobb a klinikai hatás, amely mellett az itt is ajánlott plazma-koncentrációt mérték
Clomethiazol	100–5000 ng/mL	2–5 óra	300 ng/mL [§]	4	6,19	[672]	Alkoholfüggő betegek jóval magasabb plazma-koncentrációt tolerálhatnak, mint az egészséges egyének
Disulfiram	50–400 ng/mL	7 óra	500 ng/mL	3	3,37	[203, 344, 586]	A disulfiram (DSF) egy előgyógyszer, aktív metabolitját, a diethylthiomethyl-carbamate-t (DDTC-Me) javasolták a disulfiram dózis titrálásához, mint lehetséges marker (Johansson, 1992). Egy farmakokinetikai vizsgálatban 300 mg DSF dózis mellett a DSF steady-koncentrációja (átlag±SD) 170±10 ng/mL volt, ami a DDTC-Me 290±20 ng/mL-os koncentrációjával járt együtt
Levomethadone	250–400 ng/mL	14–55 óra	400 ng/mL 100 ng/mL [§]	2	3,23	[146]	§ Opiátot nem használók esetében
Methadone	400–600 ng/mL	24–48 óra	600 ng/m L300 ng/mL [§]	2	3,23	[146, 188, 595]	az effektív vagy a toxikus plazma-koncentráció lényegesen alacsonyabb, mint opiáthasználók esetén. Előfordulhat, hogy krónikus használók csak „toxikus” koncentrációk mellett kerülhetik el a megvonási tüneteket

Naltrexone + 6β-naltrexol	25–100 ng/mL	4 óra 13 óra	200 ng/mL	2	3,06 3,04	[99, 211, 252, 424]
Varenicline	4–5 ng/mL	24 óra	10 ng/mL	3	4,73	[202, 532]
Antiparkinson gyógyszerek						
Amantadine	0,3–0,6 µg/mL	10–14 óra	1,2 µg/mL	3	5,98	[320]
Biperiden	1–6,5 ng/mL a Cmax 0,5–2 órával 4 mg-os dózis után	18–24 óra	13 ng/mL	3	3,21	[270]
Bornaprine	max. 0,7–7,2 ng/mL 4 mg-os dózist követően 1–2 órával	30 óra	14 ng/mL	3	3,04	[433]
Bromocriptine	Alacsony dózis (2,5 mg): 0,1–0,3 ng/mL max. dózis (25 mg): max. 1,0–4,0 ng/mL	38 óra	8 ng/mL	3	1,53	[168]
Cabergoline	58–144 pg/mL Cmax, 4 heti gyógyszer használat esetén 0,5–4 órával a bevételt követően	63–68 óra	390 pg/mL	3	2,21	[168]
Carbidopa	20–200 ng/mL 2 óra után	2 óra	400 ng/mL	3	4,42	[574]
Levodopa	Cmax. 0,9–2,0 µg/mL 250 mg dózist követően 0,6–0,9 órával (25 mg carbidopa-val együtt alkalmazva)	1–3 óra	5 µg/mL	3	5,07	[4, 135, 479, 574]
O-Methyl-Dopa (aktív metabolit)	0,7–10,9 µg/mL					Szobahőmérsékleten instabil, a plazmát vagy a szérumot fagyaszta kell tárolni (<-20 °C) Carbidopa-val vagy benserazide-dal való együttes alkalmazás esetén az eliminációs felezési idő és a plazma-koncentráció is nő
Entacapone	Cmax. 0,4–1,0 µg/mL	0,5 óra	2 µg/mL	3	3,28	[304, 570]
Pramipexole	0,3 7, 17 ng/mL	8–12 óra	15 ng/mL	3	4,73	[730]

Ropinirole	04–6,0 ng/mL	3–10 óra	12 ng/mL	3	3,84	[657]
Tiapride	Cmax. 1–2 µg/mL	3–4 óra	4 µg/mL	3	3,05	[108]
Tolcapone	Cmax. 3–6 µg/mL	2 óra	12 µg/mL	3	3,66	[177, 346]
Egyéb gyógyszerek						
Atomoxetine	200–1000 ng/mL 1,2 mg/kg/nap bevétele után 60–90 perccel	4 óra	2000 ng/mL	3	3,91	[233, 302, 446, 583]
Dex-methylphenidate	13–23 ng/mL 20 mg után 4 órával	2	44	2	4,29	[663]
Methylphenidate	13–22 ng/mL d-methyl-phenidate 20 mg azonnali hatású forma bevétele után 2 órával vagy 40 mg hosszú hatású készítmény bevételeét követően 6–8 órával	2 óra	44 ng/mL	2	4,29	[331, 422, 614]
Modafinil	1000–1700 ng/mL 200 mg/nap után	10–12 óra	3400 ng/mL	3	4,21	[733]

A tömegségben megadott plazma-koncentrációk átválthatók moláris egységre a konvertáló tényezővel (conversion factor [CF]) törtéző szorzással. nmol/l = ng/mL x CF
& Az aktív metabolit kivánt és nem kivánt hatást is előidézhethet. Az ajánlott referencia-tartományok és laboratóriumi riasztási szintek csak az anyavegyületekre vonatkoznak. Bupropion, car-

bamazepine, lamotrigine és valproát esetében az ajánlott referencia-tartományok kétszer szerepelnek tekintettel a két különböző indikációra.

Készítettek: CH, PB, SU, BR és HK, ellenőrizték: AC, OD, KE, MF, MG, CG, GG, EH, UH-R, CH, EJS, HK, GL, UL, TM, BPBS, MU, SU, GZ

a reszpondereket és non-reszpondereket, valamint megbecsülhető a „gyógyszer plazma-koncentráció” – mint paraméter – érzékenysége és specificitása. A ROC analízis használhatóságát számos antipszichotikum és antidepresszáns esetében demonstrálták [461, 505, 510, 703].

A terápiás referencia-tartomány felső határértékének meghatározása

Az első pszichiátriai TDM-et tanulmányozó vizsgálatban [31] U-alakú összefüggést írtak le a nortriptyline plazma-koncentrációja és klinikai hatása között. A magas koncentrációk mellett látott hatástalanságot a triciklikus antidepresszánsok monoaminerg neuronokra kifejtett hatásának tulajdonították. Jelenlegi tudásunk alapján ezért a jelenségért sokkal inkább a magas koncentrációk mellett jelentkező mellékhatások miatt elmaradó javulás tehető felelőssé. A terápiás tartomány felső határértékét ezért a mellékhatások megjelenésével határozzák meg, ahogy mi is tesszük ebben a guideline-ba. A legtöbb (A típusú) mellékhatás esetében feltételezhető, hogy a dózis és gyógyszer-koncentráció függvényeként jelenik meg [335]. Ezt a feltételezést bizonyítják az antipszichotikumoknál tapasztalt motoros mellékhatások, illetve a triciklikus antidepresszánsoknál [536] leírt nem kívánt hatások [153, 282]. Paroxetine esetében pozitív korrelációt mutattak ki a gyógyszer plazma-koncentrációja és a szerotonin szindróma tünetei között [303]. Abban az esetben, amikor hasonló adatok rendelkezésre állnak, a felső határérték meghatározása lehetséges ROC analízis használatával [461]. Számos, az 5. táblázatban felsorolt pszichotróp gyógyszer esetében azonban nem található a plazma-koncentrációról és a mellékhatások incidenciájáról validált adat. A tolerabilitási problémákról vagy az intoxikációról szóló esettanulmányok gyakran nem tartalmazzak a gyógyszer-koncentrációra vonatkozó mérési eredményeket. A fatális kimenetelű eseteket és intoxikációt feldolgozó ritka tanulmányok korlátozott értékűek. A legtöbb halált okozó plazma-koncentráció lényegesen magasabb volt, mint ami a maximális te-

rápiás hatás eléréséhez szükséges [544, 622]. A gyógyszerek post mortem vérből vagy vérbe történő redisztribúciója drámai vérszint változásokhoz vezethet [382, 518], és a változás iránya nem mutat semmilyen szabályosságot [359]. A felső küszöb szint (amely felett a tolerálhatóság csökken vagy az intoxikáció valószínűsége nő) meghatározása ezért nehezebb, mint az alsó küszöb szint meghatározása, főként igaz ez a nagy terápiás indexszel rendelkező (mint az SSRI-ok) gyógyszerekre.

A laboratóriumi riasztási szint meghatározása és definíciója

A fenti magyarázat szerint az 5. táblázatban szereplő pszichotróp gyógyszerek esetében a toxicitási kockázattal járó plazma-koncentráció szint lényegesen magasabb, mint a terápiás referencia-tartomány felső határértéke. Ezért a jelen guideline-ban meghatároztuk azt a felső plazma-koncentráció szintet, amely felett a terápiás hatás fokozódása nem valószínű, és megadtunk egy „laboratóriumi riasztási szint”-et, melyet a következőképpen definiáltunk:

Definíció

A jelen guideline-ban szereplő **„laboratóriumi riasztási szint”** (5. táblázat), azt az ajánlott referencia-tartománynál magasabb gyógyszer-koncentrációt jelöli, amit a laboratóriumnak azonnal jeleznie kell a kezelőorvos felé.

A riasztási szintek intoleranciára, illetve intoxikációra vonatkozó tanulmányokon és plazma-koncentráció méréseken alapulnak. A legtöbb esetben azonban a terápiás referencia-tartomány felső határértékének kétszeresében megállapított érték önkényes.

Abban az esetben, ha a beteg az intolerancia vagy az intoxikáció jeleit mutatja, a laboratóriumi riasztást dóziscsökkentésnek kell követnie. Ha a magas gyógyszer-koncentrációt a beteg jól tolerálja és a dóziscsökkentés a tünetek kiújulását okozhatja, változatlan dózissal kell folytatni a kezelést. A klinikai döntést, főként változatlan kezelés estén dokumentálni kell.

A populáció alapú referencia-értékektől a személyre szabott értékekig

Az 5. táblázatban felsorolt terápiás referencia-tartományok irányadó, populáció alapú tartományok. A populációs adatokból származó tartományok egyszerű statisztikai értékek, melyek nem szükségszerűen alkalmazhatók minden betegre. Lehetnek olyanok, akik a terápiás referencia-tartománytól eltérő koncentráció mellett mutatnak optimális terápiás választ. A pszichofarmakoterápia során a kezelés megfelelő irányításához szükséges lehet a beteg „személyre szabott terápiás tartomány”-ának meghatározása [61, 523]. Lítium esetében kimutatták, hogy az ajánlott plazma-koncentráció tartomány függ attól, hogy a beteg akut mániás epizódban van, vagy csak fenntartó kezelésre szorul [593]. Gaertner és mtsai [232] egy relapszus-prevenációs vizsgálatban személyre szabottan meghatározták a fenntartó kezelésen lévő betegek stabil remissziójához szükséges optimális clozapine plazma-koncentrációt.

Ajánlások pszichoaktív gyógyszerek plazma-koncentrációjának méréséhez

A TDM hasznossága változó a különböző klinikai szituációkban, illetve a különböző gyógyszerek esetén. Ha gyanú van az adherencia hiányára, illetve intoxikáció esetében, a plazma-koncentráció mérés általánosan elfogadott eszköz minden gyógyszer, illetve minden betegcsoport esetében. Ennek ellenére a TDM rutinszerű klinikai használata még mindig vita tárgyát képezi. A 2004-es guideline-ban 65 pszichotróp gyógyszer monitorozásához készült empirikus bizonyítékok alapján megfogalmazott öt szintű ajánlási rendszer. Ezt a rendszert újra áttekintettük és négy szintű ajánlási rendszerre változtattuk, ahol a szintek az „erősen ajánlott”-tól a „potenciálisan hasznos”-ig terjednek a következőképpen:

Definíciók

1. szint: Erősen ajánlott

Bizonyíték: A közölt gyógyszer-koncentrációk kimutatott és kiértékelt terápiás referencia-tartományok.

Kontrollált klinikai vizsgálatok során kimutatták a TDM előnyeit, közlések csökkent tolerabilitásra és intoxikációra vonatkozóan.

Ajánlás: TDM **erősen ajánlott** a dózis titráláshoz és speciális indikációkban. Lítium esetében a TDM a kezelés alapvető része.

Klinikai konzekvencia: Terápiás plazma-koncentráció mellett legvalószínűbb a klinikai válasz vagy a remisszió; „szubterápiás” plazma-koncentráció mellett: akut kezelés esetén a placebohoz hasonló klinikai válasz, krónikus kezelés esetén a relapszus kockázata; „szupraterápiás” plazma-koncentráció mellett: intolerancia vagy intoxikáció kockázat.

2. szint: Ajánlott

Bizonyíték: A közölt gyógyszer-koncentrációk meghatározása a terápiásan effektív dózisok melletti plazma-koncentrációk alapján történt és összefüggnek a klinikai hatással; közlések a „szupraterápiás” plazma-koncentráció mellett leírt csökkent tolerabilitásra és intoxikációra vonatkozóan.

Ajánlás: TDM **ajánlott** a dózis titráláshoz, illetve speciális indikációkban vagy problémás esetek megoldásához.

Klinikai konzekvencia: TDM növeli klinikai válaszának valószínűségét a non-repszpoderek között. „Szubterápiás” plazma-koncentráció: gyenge terápiás válasz kockázata; „Szupraterápiás” plazma-koncentráció mellett: intolerancia vagy intoxikáció kockázat.

3. szint: Hasznos

Bizonyíték: A leírt gyógyszer-koncentrációkat farmakokinetikai vizsgálatokban meghatározott effektív dózisok melletti plazma-koncentrációk alapján számolták. A farmakodinamiai hatásokkal összefüggő plazma-koncentrációk még nem érhetők el, vagy a TDM adatok retrospektív analízisén, esettanulmányokon, illetve nem rendszerezett klinikai tapasztalatokon alapulnak.

Ajánlás: A TDM speciális indikációkban vagy problémás esetek megoldásához hasznos.

Klinikai konzekvencia: TDM használható annak ellenőrzésére, hogy a plazma-koncentráció megfelel-e az adott dózishoz képest elvárt szintnek, illetve abban az esetben, ha non-reszponderek esetén túl alacsony koncentráció mérhető, a dózis emelésétől várható javulás.

4. szint: Potenciálisan hasznos

Bizonyíték: Plazma-koncentráció nem korrelál a klinikai hatással a gyógyszer egyedi farmakokinetikája miatt, pl. az enzim irreverzibilis gátlása vagy a klinika tünetek alapján a dozírozás eleve egyszerűen megoldható, pl. altatók alváásra kifejtett hatása.

Ajánlás: TDM nem ajánlott dózis titráláshoz, de **potenciálisan hasznos** lehet speciális indikációkban vagy problémás esetekben.

Klinikai konzekvencia: TDM a speciális indikációkra korlátozódik.

Az irodalmi adatokon alapuló értékelések alapján a 128 vizsgált pszichofarmakológiai szer közül a TDM 15 esetben az „erősen ajánlott”, 52 esetben az „ajánlott”, 44 esetben a „hasznos” és 19 esetben a „potenciálisan hasznos” kategóriába esik (5. táblázat).

TDM erősen ajánlott a legtöbb triciklikus **antidepresszáns** esetében. Csökkenti az intoxikáció kockázatát [103, 459, 510, 718], valamint sok triciklikus antidepresszánsnál mutattak ki összefüggést a plazma-koncentráció és a klinikai hatás között. SSRI-k használatakor a TDM klinikailag kevésbé fontos [6, 537, 644]. Az ilyen típusú antidepresszánsok toxicitása alacsony a többi – SSRI megjelenése előtti – antidepresszánséhoz képest [166, 314, 646, 715]. Svéd vizsgálatok eredményei rámutattak, hogy idős betegek SSRI terápiája esetén a TDM költség-hatékony, mivel segítségével megállapítható a legkisebb effektív dózis [410]. Egy közelmúltban készült citalopram-ot vizsgáló megfigyeléses vizsgálat szerint a kezelés hetedik napján mért plazma-koncentráció prediktív értékű a későbbi non-reszponderek tekintetében [491].

Azon betegek, akiknél a citalopram plazma-koncentrációja 50 ng/mL alatt van, statisztikailag szignifikánsan kisebb javulást értek el Hamilton depresszió tünetskálán. A tetraciklikus antidepresszáns maprotiline, a mianserin és a mirtazapine, valamint a trazodone és a reboxetine, a monoamine oxidáz inhibitor moclobemide és a tranilcypromine esetében nincs bizonyíték statisztikailag szignifikáns kapcsolatra a gyógyszer-koncentráció és a terápiás válasz között.

TDM erősen ajánlott a **típusos antipszichotikumok** használatakor, mint a haloperidol, a perphenazine és a fluphenazine, valamint az olyan **atípusos antipszichotikumok** használatakor, mint amisulpride, clozapine, olanzapine, és risperidone (5. táblázat). A túldozírozás extrapiramidális mellékhatásokhoz vezethet. Clozapine esetében szoros összefüggés van a plazma szint és az epilepsziás rohamok incidenciája között. A legtöbb beteg esetében az, hogy a TDM segítségével megelőzzük a túldozírozást, nem is gyógyszer biztonságosságot, hanem életminőséget érintő kérdés [136]. Az antipszichotikumok vérszintjének monitorozása szintén hasznos lehet, ha orális készítményről depot-ra váltunk, vagy fordítva.

A **hangulatstabilizátoroknál** és/vagy **anti-mániás gyógyszereknél**, mint lítium, valproát és carbamazepine a terápiás referencia-tartomány és a toxikus szint jól meghatározott, ezért a TDM használat erősen ajánlott (5. táblázat). Lítium esetében a TDM használat az alapvető terápiás protokoll része [170, 185, 280, 593, 706, 721]. Hosszú távú használatakor a plazma-koncentráció 0,5–0,8 mmol/L között tartása ajánlott, akut terápiában 1,2 mmol/L-ig emelhető.

A **demencia kezelésében** a következő szerek bizonyultak hatékonyak: donepezil, rivastigmine, galantamine és a memantine. A TDM-et ritkán használják demencia kezelése során, annak ellenére, hogy hasznossága bizonyított. Donepezil esetében a javulás szignifikánsan nagyobb volt 50 ng/mL-es plazma-koncentráció felett, mint alatta [563].

A legtöbb **anxiolitikum és altató** a benzodiazepinek csoportjába tartozik. Anxiolitikus és altató hatásuk gyors, ezért a kezelés könnyebben irányítható az azonnali klinikai tünetek alapján,

mint TDM-mel. Ha azonban a szokványos dózis ellenére nincs klinikai hatás, a TDM hasznos lehet annak felderítésében, hogy a hatástalanság oka gyógyszer-abúzus miatti tolerancia, vagy valamilyen farmakokinetikai rendellenesség. Az alprazolam alkalmazása esetén a TDM hasznos lehet a pánikrohamok kezelésében [722].

Az **opiát agonista** methadone-t, az R-methadone-t (levomethadone), a buprenorphine-t, az l- α -acetylmethadol-t (LAAM) és a morphine lassan felszívódó formáit az opioid addikció kezeléséhez használják. A TDM indikált a methadone vagy az R-methadone alkalmazásakor. A TDM hasznosságát a sóvárgást csökkentő terápiákban – mint az acamprosate vagy a naltrexone az alkohollal összefüggő kórképek kezelésében – már összegezték a közelmúltban [99]. Használata ajánlott ezen gyógyszerek mérsékelt hatásosságának növeléséhez.

Az **antikongulzív gyógyszereknél** a TDM használat jól megalapozott, főként a régi gyógyszerek esetében, melyek toxikusabbak, mint az újak [499].

Az **antiparkinson gyógyszerek** esetében a TDM használat megalapozatlan. A dopamin agonisták esetén a referencia-tartományra vonatkozó adatok elégtelenek. L-dopa esetében hiányos összefüggést írtak le a plazma-koncent-

ráció és a rövid távú klinikai válasz között [479]. Mindezek ellenére figyelembe vettük ezen neurológiai gyógyszerek farmakológiai tulajdonságait (1. és 5. táblázat), mivel pszichiátriai betegek részesülhetnek antiparkinson terápiában, mely befolyásolhatja a pszichotróp gyógyszerelést. A legtöbb ilyen gyógyszer esetén megadtuk a C_{max} értékeket.

A pszichoaktív gyógyszerek plazma-koncentráció mérésének indikációi

A 6. táblázat a pszichiátriai TDM indikációit mutatja. Az indikációk érvényességét minden esetben egyénre szabottan ellenőrizni kell. Más diagnosztikai tesztekhez hasonlóan TDM-et is csak abban az esetben szabad kérni, ha bizonyíték van arra, hogy az eredmény hozzásegít valamilyen jól definiált kérdés megválaszolásához.

Azon gyógyszerek alkalmazásakor, melyek jól meghatározott terápiás referencia-tartományral vagy szűk terápiás indexszel rendelkeznek, a kezelés kezdeti szakaszában vagy dóziszváltás után is van értelme a plazma-koncentráció mérésnek. Ezen szerek alkalmazásakor még problémamentes esetekben is bizonyított a

6. táblázat

A pszichiátriában alkalmazott plazma-koncentráció mérés tipikus indikációi

- Dózis optimalizálása gyógyszerbeállítás vagy dóziszváltás esetén
- Azon gyógyszerek esetén, ahol a biztonságosság miatt a TDM kötelező (pl. lítium)
- Teljes vagy részleges adherencia hiány (non-compliance) gyanúja
- Az ajánlott dózis mellett elégtelen klinikai válasz
- Az ajánlott dózis mellett van klinikai javulás, de mellékhatások is megjelennek
- Kombinált terápia ismert interakciós potenciállal rendelkező gyógyszerrel vagy gyógyszer-interakció gyanúja
- Farmakovigilanciái programok
- Relapszus-prevenció fenntartó terápiával
- Adekvát dózis mellett visszaesés
- Gyógyszer metabolizmust érintő genetikai sajátosság (genetikai rendellenesség, gén multiplikáció)
- A páciens terhes vagy szoptat
- Gyerekek vagy adoleszcensek
- Idős beteg (> 65 év)
- Csökkent intellektusú beteg
- Farmakokinetikai szempontból releváns betegség (máj- vagy veseelégtelenség, kardiovaszkuláris betegség)
- Igazságügyi pszichiátria esetek
- Eredeti készítményről generikumra történő váltás (és fordítva) után jelentkező probléma

TDM előnyös hatása. Ebbe a kategóriába tartozik a lítium, a triciklikus antidepresszánsok, számos antipszichotikum és az antikonvulzív szerek (5. táblázat). Lítium esetében a TDM használat „safety” okokból kötelező.

Ha felmerül az **adherencia hiánya**, vagy az ajánlott dózis ellenére sincs klinikai javulás, a TDM minden, jelen guideline-ban szereplő gyógyszer alkalmazásakor elfogadott eszköz. Az adherencia hiánya gyakori probléma hosszú távú kezelés esetén [10, 55, 401]. Szkizofrén [55, 351] és unipoláris vagy bipoláris betegeknél az adherencia hiánya az esetek 10–60%-ában fordul elő [401, 439]. Adherenciát mérő módszerek a pirula számolás, az eset-napló felvétele, a betegek ez irányú kikérdezése vagy a szakképesítéssel rendelkező kezelőorvos adherenciával kapcsolatos megítélése [11, 355, 685, 708]. Vizsgálatok kimutatták hogy a kezelőorvos nem tudja megbízhatóan megítélni az adherenciát [104, 579]. A TDM nagy előnye, hogy objektív módszer és általa eldönthető, hogy a várt klinikai válasz eléréséhez potenciálisan elégséges koncentrációban van-e jelen a gyógyszer a páciens szervezetében. A dóziszfüggő referencia-tartománytól (4. táblázat) való eltérés felveti a hiányos gyógyszeresedés lehetőségét. A gyógyszer metabolitjainak mérése egy másik lehetséges módszer annak eldöntésére, hogy a gyógyszert a javaslat alapján, folyamatosan szedte-e a beteg. Az eredmények értelmezésekor azonban figyelembe kell venni a lehetséges gyógyszer-interakciókat, ha enzim induktor vagy inhibitor gyógyszert is kap a beteg (3. táblázat). *Reis és mtsai* [546] sertraline-t szedő betegek compliance-t vizsgálták az anyavegyület és metabolitjainak ismételt szérumszint mérésével alapján. Az eltérő nersertraline/sertraline koncentráció hányadosokból jól lehetett következtetni a rejtett vagy részleges adherencia hiányra. Hogy implementáljuk ezt a megközelítést, a guideline-t kiegészítettük 32 pszichoaktív gyógyszer anyavegyület/metabolit koncentráció hányadosával (2. táblázat). Napi többszöri mintavétellel, valamint a mért és várt idő-függő plazma-koncentrációk kiszámításával eldönthető, hogy az alacsony plazma-koncentráció hátterében csökkent biológiai hasznosíthatóság,

megnövekedett lebomlás vagy az adherencia hiánya áll. Ezáltal a várt idő-függő plazma-koncentráció modellezéséhez a gyógyszer alapvető farmakokinetikáját is figyelembe vesszük [4, 78, 340, 626, 654].

Ha az ajánlott dózis ellenére elégtelen a **klinikai javulás** és a beteg jól tolerálja a gyógyszert, a TDM segítségével megállapítható, hogy a gyógyszer-koncentráció valóban alacsony-e és hogy van-e értelme emelni a dózist.

Ha az ajánlott dózis alkalmazásakor a klinikai javulás mellett **mellékhatások** jelentkeznek, a plazma-koncentráció mérés segítségével megítélhető, hogy a mellékhatások a nagyon magas plazma-koncentráció miatt jelentkeztek-e és csökkenteni kell-e a dózist.

A metabolizáló enzimekre induktor vagy inhibitor hatással lévő **gyógyszerek** (1. táblázat) együttes alkalmazásakor farmakokinetikai gyógyszer-interakciók jelentkezhetnek, ha az alkalmazott egyéb gyógyszerek valamelyike szubsztrátja az enzimnek (3. táblázat). Olyan gyógyszerek alkalmazása esetén, melyek serkentő vagy gátló hatással vannak a metabolizáló enzimekre, a dózis beállítást TDM-mel kell segíteni, hogy a gyógyszer-gyógyszer interakciók miatti hatásvesztést vagy intoxikációt elkerüljük [215, 244, 594]. A környezeti faktorok közül a dohányzásnak van nagy klinikai jelentősége a CYP1A2 enzim által metabolizált gyógyszerek használatakor (1. táblázat). A füst bizonyos komponensei (policiklikus aromás szénhidrogének, a nikotin nem) dózis-függően növeli az izoenzim aktivitását, ami 1,2-, 1,5-, 1,7-szeresére nő 1–5, 6–10, illetve több mint 10 szál cigaretta elszívása esetén [201]. Ugyanakkor az erős dohányzás elhagyását követő negyedik napon a CYP1A2 enzim aktivitása azonnal csökken [200]. A dohányzás hatását tehát figyelembe kell venni CYP1A2 szubsztrát gyógyszerek (1. táblázat), mint clozapine [81, 676], duloxetine [222] vagy olanzapine [749] alkalmazásakor. Meg kell még említeni, hogy TDM használatakor véletlenül, vagy a TDM-mel kapcsolatos adatbázisok retrospektív elemzése során számos farmakokinetikai alapú gyógyszer-gyógyszer interakcióra derült fény [112, 537].

A **farmakovigilanciái programokban** a

gyógyszer biztonságosságát természetes körülmények között vizsgálják [271, 285]. Mellékhatások jelentkezésekor a plazma-koncentráció mérés nyújtja a legnagyobb segítséget [335].

A fenntartó kezelés egyik fő célja a **relapszus-prevenció**. Mivel a relapszusok hospitalizációhoz vezetnek, a TDM segítségével történő relapszusráta csökkentés költséghatékonyság szempontjából is kiváló [377]. Szkizofrén betegeknél kimutatták, hogy a fluktuáló clozapine plazma-koncentráció alapján a relapszusok [232, 670] és a rehospitalizációk [627] jól megjósolhatóak. Ezekben az esetekben az adherencia javításán keresztül a TDM csökkentheti a relapszus kockázatát. Egy napi kórházi kezelés 4–10-szer drágább, mint egy gyógyszer-koncentráció mérés.

Ajánlás

Annak ellenére, hogy kevés bizonyíték áll rendelkezésre, fenntartó terápia esetén legalább 3–6 havonta javasoljuk a plazma-koncentráció monitorozását, hogy megelőzhető legyen a relapszus és a rehospitalizáció. Ha ismeretes az adherencia hiánya, vagy az egyidejűleg alkalmazott egyéb gyógyszer, esetleg dohányzás miatt változhat a gyógyszer farmakokinetikája, a TDM gyakrabban is alkalmazható.

Ha a páciens a gyógyszereket metabolizáló enzimek tekintetében **eltérő genetikai tulajdonságokkal** rendelkezik, a gyógyszerdózist adaptálni kell a megváltozott körülményekhez. *Kirchheiner és mtsai* [362, 365] farmakokinetikai és farmakodinámiai tulajdonságok alapján kiszámolták a CYP2D6 vonatkozásában lassan és ultra-gyorsan metabolizálók esetében szükséges dózisoskat. Meghatározott CYP genotípus eltérés esetén is ajánlott azonban a TDM, mert genotipizálással csak nagyjából lehet megbecsülni az egyéni plazma-koncentráció változás mértéket [496, 497, 625].

A TDM erősen ajánlott speciális betegcsoportok, mint terhesek, szoptató nők, gyermekek, adoleszcensek [373, 194,] csökkent intellektusú vagy idős, főként 75 év feletti [374] betegek esetén.

Terhes és szoptató nők pszichofarmakoterápiája során törekedni kell arra, hogy a plazma-koncentráció a terápiás referencia-tartományon belül legyen, hogy megakadályozzuk a relapszust és ugyanakkor minimális gyógyszer expozíciónak tegyük ki az embriót vagy a csecsemőt [169, 174]. Terhesség alatt megnő a vese clearance és a 3A4, 2D6 és 2C9 CYP izoenzimek, valamint az 5'-difosztát glükuroniltranszferáz aktivitása, míg a CYP1A2 és 2C19 aktivitása csökken [21]. Trimeszterenként egyszer, illetve szülés után 24 órán belül meg kell határozni a plazma-koncentrációt [65].

Sok pszichoaktív gyógyszer alkalmazása nem elfogadott **gyermek és aoleszcens betegek** kezelésében [248]. Az egyedfejlődés során farmakokinetikai és farmakodinámiai tulajdonságaink változnak [194, 438, 514, 516]. Pszichotikus kórképekben szenvedő adoleszcensek körében nagyon gyakori a drogfogyasztás és a compliance is rossz [318]. Ezért a TDM alkalmazása ajánlott. Annak érdekében, hogy minél több adatot tudjunk gyűjteni a gyermekek és adoleszcensek esetében alkalmazott pszichoaktív szerek hatásosságáról és tolerabilitásáról a mindennapi ellátásban, egy TDM hálózat felállítására került sor [<http://www.tdm-kjp.de/eng/contact.html>].

Idős betegek gyakran nagyon érzékenyek a gyógyszerekre, mellékhatások megjelenésekor a TDM segítséget nyújthat a farmakokinetikai és farmakodinámiai faktorok elkülönítésében [666]. Az öregedés a szervek progresszív funkcionális károsodásával jár [407], főként a vese exkréciós képessége és a szervezetet alkotó összetevők aránya változik meg [361, 374]. A hepatikus clearance 30%-kal csökkenhet. A I. fázisú reakciók inkább károsodnak, mint a II. fázisú reakciók. Ugyanakkor nincs életkor-függő változás a CYP izoenzimek aktivitásában [374]. Az idős betegek farmakoterápiáját az életkor-függő fiziológiás és farmakokinetikai változások, a komorbid állapotok és a megnövekedett gyógyszerhasználat nehezíti [125], így a TDM a terápia biztonságosságának és tolerabilitásának fokozása céljából javasolt.

Csökkent intellektusú betegek is gyakran kezelnek atípusos antipszichotikumokkal. Egy

közelmúltban publikált giudeline értelmében ezen betegeknel, főként risperidone és olanzapine terápia esetén javasolt a TDM [158]. Etikai és jogi okok miatt a csökkent intellektusú betegek nem vesznek részt a klinikai vizsgálatokban, mindemellett azonban számos betegnek van szüksége antipszichotikus terápiára. Nehéz eldönteni, hogy a súlyosbodó tünetek hátterében inkább az alapbetegség vagy farmakológiai okok állnak. Habár a TDM előnyös hatása itt még kevésbé bizonyított, ezen betegek kezelése esetén is ajánlott [158].

Az **igazságügyi pszichiátriában** a farmakoterápia elsődleges célja a veszélyes viselkedés visszaszorítása, általában antipszichotikum alkalmazás révén [458, 462]. Az erőszak és agresszió kockázatának tartós csökkentéséhez a jó adherencia alapvető fontosságú [658], ezért a TDM használata ajánlott. Ez idáig nem tisztázott, hogy az effektív plazma-koncentráció megegyezik-e az igazságügyi és az általános pszichiátriai betegek körében. *Castberg és Spigset* [113] egy szigorúan ellenőrzött igazságügyi egység adatait elemezték, és azt találták, hogy magasabb dózisokat alkalmaztak az igazságügyi betegek esetében, mint a kontrollcsoportban. Az igazságügyi pszichiátriai betegek között az olanzapine dózis-függő plazma-koncentrációja szignifikánsan alacsonyabb, míg a quetiapine-é magasabb volt, mint a kontrollcsoportban.

„Eredeti készítményről generikumra történő váltás után jelentkező probléma” (és fordítva) mint indikáció még kevésbé tanulmányozott és az adatok is hiányosak [124, 139].

A 6. táblázatban fel nem sorolt indikáció még: az interneten keresztül egyre jobban hozzáférhető hamis gyógyszerek megjelenése

[599]. A WHO 2006-ban ezen illegális iparág ellen fellépő programot kezdeményezett. Nincsenek publikált adatok a pszichotróp gyógyszerek ilyen formájú piacáról, de a betegek részesülhetnek ilyen forrásból beszerzett egyéb terápiában is. A hamis gyógyszerek tisztasága és standard dózisa nem feltétlenül egyeznek a legális gyógyszerekével, így fokozott interakciós kockázatot jelentenek.

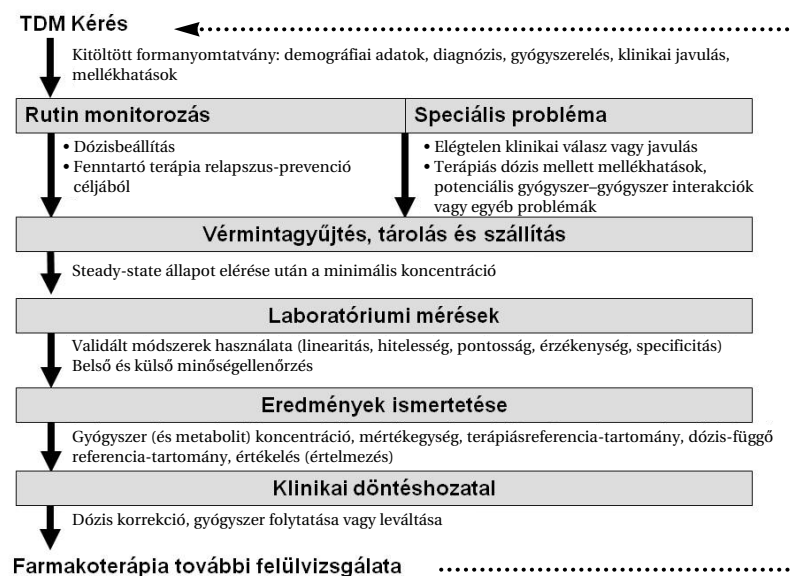
TDM pszichiátriai használatának gyakorlati megközelítése

Az effektív TDM-hez elengedhetetlen a megfelelő analitikai módszer, mely elfogadható időn (kb. 48 óra) belül eredményt ad, továbbá a farmakokinetikában és terápiában jártas szakember elérhetősége [184]. Az 1. ábrán látható, hogy a TDM eljárás a vizsgálatkérréssel kezdődik és a szakember által javasolt terápiás döntéssel végződik.

1. ábra

A pszichofarmakoterápiában használt TDM eljárás szisztematikus áttekintése

TDM előtt: TDM indikációi? – Laboratórium elérhetősége és farmakológiai javaslat?



TDM rutinszerűen elsősorban a szűk terápiás indexszel, illetve a jól meghatározott terápiás referencia-tartománnyal rendelkező gyógyszerek esetében használandó. Ugyanakkor a TDM hasznos lehet bármely pszichotróp gyógyszer esetén, ahol valamilyen speciális terápiás probléma, mint pl. „terápiás hatástalanság” vagy ajánlott dózis mellett kialakuló mellékhatás jelentkezik.

A plazma-koncentráció vizsgálatának kérése

Ahogy azt fentebb említettük, TDM-t akkor lehet kérni, ha bizonyított, hogy eredménye alapján választ kaphatunk valamilyen jól definiált klinikai kérdésre. Ha nincs egyértelmű kérdésselvetés, akkor a válasz sem lesz különösebben értékes. A 6. táblázatban felsoroltuk az általános indikációkat. Egyszeri mérés gyakran elégtelen a probléma megoldásához. Például több, meghatározott időközönként elvégzett mérésekre lehet szükség annak a megállapítására, hogy az alacsony plazma-koncentrációt a hiányos compliance, a csökkent biológiai felhasználhatóság vagy az abnormálisan gyors elimináció okozza-e.

Az effektív gyógyszer-koncentráció méréshez, valamint az eredmények értelmezéséhez a TDM kéréshez csatolni kell a kitöltött kérőlapot (2. ábra) [501, 635]. Ezen a formanyomtatványon

rajta kell, hogy legyen a beteg neve vagy kódja, demográfiai adatai, diagnózisa, gyógyszerelése, a kérés oka, a vizsgálandó gyógyszer neve, hatóanyaga, alkalmazott dózisa, kiserelése, az utolsó dóziszváltás óta eltelt idő és a vérvétel ideje. Az eredmények megfelelő értelmezéséhez a kérévényhez csatolni kell egy rövid összefoglalót a klinikai szituációról. Ajánlott valamilyen objektív tünetskála használata, pl. CGI (Clinical Global Impression Scale) [283], amivel a betegség tüneteinek súlyossága és a terápiás javulás mérhető. Az UKU skála összegző formája ajánlott a mellékhatások megjelenésének és mértékének meghatározásához [402]. Mindamelllett a kérdőívekre kapott visszajelzések azt mutatják, hogy az orvosok gyakran NEM hajlandóak ilyen mennyiségű információt megadni a formanyomtatványon, továbbá a formanyomtatvány kitöltése sokszor nem pontos. Alternatívaként, telefonos visszajelzés is felajánlható az orvos számára.

2. ábra

Kérőlap pszichiátriai terápiás gyógyszer-monitorozáshoz

LABORATÓRIUM	Vizsgálatot KÉRŐ KÓRHÁZ/ ORVOS
Cím	Cím
Telefonszám	Telefonszám (sürgösség esetére)
Fax	Fax

BETEG ADATOK	Név vagy Kód	Osztályos / Ambuláns beteg	Date and time of blood with drawal
Születési dátum	Nem	Diagnózis / Tünet(ek)	
HIV pozitivitás	Testsúly (kg)	Dohányzás Nem Nérsékelt (<10 cig/nap)	Erős (≥10cig/day)
Ismert genotípus eltérés (pl. CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19): _____			

KÉRÉS OKA (több megjelölhető)	Dózis illesztés Elégtelen klinikai javulás Mellékhatások (kérjük lent részletezni)	Gyógyszer interakció Fenntartó kezelés kontrollja Egyéb ok (részletezendő)
Adherencia kontroll		

BETEG SÚLYOSSÁGA (CGI-S) <i>Milyen súlyosak a pszichés betegség tünetei aktuálisan?</i>	KLINIKAI JAVULÁS (CGI-I) <i>Felvételehez képest milyen változás látható?</i>	MELLÉKHATÁSOK (UKU) nincs (0) minimális (1) mérsékelt (2) súlyos (3)
Tünetmentes (1) Határeset (2) Enyhe (3) Mérsékelt (4) Jelenős (5) Súlyos (6) Nagyon súlyos (7)	Nagyon sokat javult (1) Sokat javult (2) Keveset javult (3) Nincs változás (4) Keveset romlott (5) Sokat romlott (6) Nagyon sokat romlott (7)	Koncentrációs nehézség Erőtlenség Aluszékonyság/Szedáció Feszültség/Nyugtalanág Sleep disturbances Érzelmi közönység Disztónia Rigiditás Hipokinézia/Akinézia Hiperkinézia Tremor Akátia Epilepsziás roham Paresztézia Fejfájás Akkomodációs zavar Fokozott nyáleválasztás Szájszárazság Hányinger/Hányás Hasmenés Konstipáció Vizeleti zavarok Poliúria/Polidipszia Izzadás Galactorrhoea Hízás Szexuális funkció zavarok Egyéb (részletezendő) Okozati összefüggés: nem valószínű lehetséges valószínű

Vizsgálandó gyógyszer(ek)	Kiserelés	Napi adag	Terápia kezdete	Utolsó adag bevitelének ideje

Egyéb gyógyszerek (beleértve: gyógyhatású készítmények (gyógynövények), vény nélkül kapható gyógyszerek stb.)

TDM kérelem: A vérmintát steady-state koncentrációban kell begyűjteni, lehetőleg reggel, még a gyógyszer bevitel ELŐTT. A kitöltött formanyomtatvány és minimum 2ml plazma vagy szérum küldése szükséges.

Minta átvétel dátuma: _____

Aláírás : _____

Ha a laboratóriumtól az eredmények értékelését is kéri, a formanyomtatvány megfelelő és teljes kitöltése elengedhetetlen. Ennél fogva a TDM rendelés számítógépes formájának számos előnye van, olcsó és segít az orvosnak, hogy a megadja a kiértékeléshez szükséges információkat. A számítógépes rendelés jelenleg még nem terjedt el széles körben, de már úton vannak a kellően effektív programcsomagok (pl. www.konbest.de).

Vérmintavétel

TDM során a koncentrációt általában a plazmából vagy szérumból határozzák meg. Pszichiátriai alkalmazáskor nem a teljes vért használják, mint azt az immunuszuppresszáns gyógyszerek esetében láthatjuk, ahol a vizsgálatokat immunnassay segítségével végzik [693]. Nem született megállapodás arról, hogy a plazmát vagy a szérumot preferáljuk-e. Hiányoznak az egyértelmű kísérleti adatok, melyek alapján megítélhetnénk a két koncentráció közötti különbséget. Az néhány – elérhető – plazma- és szérum-koncentrációt összehasonlító vizsgálat alapján úgy tűnik, hogy mindkettő használható [308]. A legtöbb pszichotróp gyógyszer intenzíven kötődik a plazmafehérjékhez. A szakirodalmi adatoknak megfelelően a guideline-ban feltüntetett gyógyszer-koncentrációk a teljes (kötött + szabad frakció) gyógyszer szintre vonatkoznak. Imipramine esetében kimutatták, hogy a kapillárisok egyenirányító rendszerén keresztül gyorsan és szinte teljes mértékben kiürül az agyból [555]. Az albumin, a lipoproteinek és a vörösvértestek nem befolyásolták az exkrécióját. Nortriptyline esetén a szabad gyógyszer szint és a klinikai válasz között nem találtak szignifikáns különbséget [506], ezért úgy tűnik, hogy a klinikai válasz a teljes gyógyszer szinttel van összefüggésben. Ahogy fent említettük, a pszichotróp gyógyszerek monitorozásához véren kívül egyéb mintát, mint vizelet, liquor-t, könnyet, haját vagy anyatejet nem használnak és terápiás koncentrációira vonatkozóan nem is létezik validált adat. A nyálból történő koncentráció meghatározás előnye, hogy a mintavétel nem invazív [20, 25,

356], azonban a nyálban mért koncentráció csak a szabad gyógyszer szinttel (azaz fehérjéhez nem kötött) hozható összefüggésbe, mely a legtöbb pszichofarmakológiai gyógyszer esetében az teljes koncentráció kevesebb, mint 10%-a. Ezért nyálból végzett méréseknél kiértékelési problémák adódnak. További adatokra lesz szükség, hogy a nyálban mért koncentráció alkalmas legyen a TDM-re.

A kevés kivételtől eltekintve, a TDM során a legalacsonyabb steady-state koncentrációt mérjük. A vérmintát ezért a terápia kezdete vagy dóziszváltoztatás után legalább a felezési idő négyszerese után, a terminális β -eliminációs fázisban kell levenni. A legtöbb pszichotróp gyógyszer esetében a felezési idő 12 és 36 óra között mozog (5. táblázat). Megjegyzendő kivételek a quetiapine, a trazodone és a venlafaxine, melyek felezési ideje körülbelül 6 óra. A fluoxetine és az aripiprazole hosszabb felezési idővel rendelkeznek. A klinikai gyakorlatban a megfelelő mintavételi idő az elérendő napi dózis beállítása után egy héttel, közvetlenül a reggeli bevétel előtt van, ami általában 12–16 órával (napi egyszeri adagolás esetén 24 órával) van az utolsó gyógyszerbevétel után. Ha logisztikai okok miatt csak a késői reggeli órákban oldható meg a vérvétel, a beteg addig ne kapja meg a reggeli adagot. Járóbeteg-ellátásban fontos megkérdezni az utolsó adag bevitelének pontos időpontját. A völgy koncentráció így farmakokinetikai modellezés segítségével meghatározható.

Depot antipszichotikum készítménnyel kezelt betegek esetében a vérmintát közvetlenül az injekció beadása előtt kell levenni. Egyes antipszichotikum készítmények – mint a „haloperidol decanoate” vagy a „risperidone microspheres” – az intramuszkuláris beadás után lassan szívódnak fel. Az első generációs depot antipszichotikumok maximális plazma-koncentrációjukat 1–14. napon érik el, és a *látszólagos eliminációs felezési idejük 2–3 hét* [647]. Hasonló tulajdonságokat mutat az újonnan forgalomba került „paliperidone palmitate” [131]. A „risperidone microspheres” átlagosan 4 hét alatt éri a csúcspont koncentrációt és 4–6 nap a plazma felezési ideje [647]. Nyújtott hatású vagy retard for-

mában előállított gyógyszerek – mint a paliperidone [70] vagy a quetiapine [212] – esetében a korrekt értékelés érdekében különösen figyelni kell a gyógyszerbevitel idejére (5. táblázat). Az ilyen készítmények esetében a maximális plazma-koncentráció később jelentkezik, de alapvetően az eliminációs felezési idő változatlan marad. A hosszú hatású olanzapine pamoate egy új depot készítmény [399]. A só lassan engedi ki az olanzapine-t az izomba, ugyanakkor gyorsan kioldódik, ha vérrel vagy plazmával találkozik. Ez utóbbi magas plazma-koncentrációhoz vezet és súlyos szedációt és delíriumot okozhat, amit poszt-injekciós szindrómának hívnak [399, 647]. Tekintettel erre, az olanzapine plazma-koncentráció mérése hasznos lehet röviddel az i.m. injekció után (kb. 2 órával), hogy a plazma-koncentráció emelkedést monitorozzuk. Ehhez azonban gyorsan meg kell tudni határozni az olanzapine koncentrációt.

TDM természetesen a terápia során bármikor használható, ha nem várt mellékhatás jelentkezik. Nem szükségszerű, hogy völgy koncentráció alatt végezzük a mintavételt, de ilyen esetben a dozírozás mentetrendjét pontosan adjuk meg a kiértékeléshez.

Vérminta tárolása és szállítása

Ha elkerülhetetlen a minták tárolása és fagyasztása, még fagyasztás előtt ki kell vonni a plazmát vagy szérumot a vérből, mert utána már nem lehetséges. Kevés kivétellel a plazma- vagy szérumminták sötét helyen (4 °C-on) legalább 24 óráig tárolhatók, és a legtöbb gyógyszermenta fagyasztás nélkül kiküldhető [305]. Kivételt képeznek a fényre vagy oxigénre érzékeny anyagok. Bupriopion és methylphenidate estében a mintákat a levétel és centrifugálás után azonnal fagyasztani és stabilizálni kell (5. táblázat). Az olanzapine-t, ha nem vizsgálható 72 órán belül, fagyasztva (-20 °C-on) kell tárolni [305]. A laboratórium honlapján vagy formanyomtatványán szerepelni kell a mintavételre (plazma mennyiség, minta címkézés), tárolásra és szállításra vonatkozó utasításoknak.

Laboratórium mérések

A gyógyszerek és metabolitjaik kvantitatív meghatározásához a sikeres TDM érdekében elengedhetetlen, hogy szelektív és érzékeny módszereket használjanak. A módszereket validálni kell, ami magába foglalja azokat az eljárásokat, melyek kapcsán igazolható, hogy a megadott biológiai mintából történő kvantitatív mérési módszer megbízható és reprodukálható. A validálás alapvető paraméterei (1) a hitelesség, (2) a pontosság, (3) a szelektivitás, (4) az érzékenység, (5) a reprodukálhatóság és (6) a stabilitás. A validálás részeként a kívánt analitikai alkalmazáshoz megfelelő módszer kivitelezését dokumentálni kell. Az, hogy az analitikai adatok mennyire elfogadhatóak, direkt összefüggésben áll a módszer validálásához használt kritériumrendszerrel [114, 219].

A pszichoaktív gyógyszerek esetében a kromatográfiai technikák (gáz-kromatográfia (GC) és nagy teljesítményű folyadék-kromatográfia (HPLC) és a megfelelő detekciós módszerek együttes használata javasolt [186]. Így együtt alkalmazva őket megfelelően pontosak és hitelesek, valamint kellőképpen robusztus eredményt adnak, ezért jelentős mennyiségű gyógyszer vizsgálatára adaptálhatóak. Hátrányuk, hogy a kromatográfiai szétválasztás előtt a mintát elő kell készíteni, ezért teljesítményük korlátozott. A GC-t és a HPLC-t megelőző automatizált minta-előkészítéssel a teljesítmény javítható. Néhány laboratóriumban már van oszlop cserélővel ellátott HPLC, amivel a plazma- vagy szérum-minta direkt a HPLC rendszerbe injektálható. Számos antidepresszáns [269, 292-294, 297, 298, 702, 710] és antipszichotikum [368, 369, 571, 572, 711] esetében elérhetőek ezek az eljárások. Egy másik nagy teljesítményű kromatográfiai eljárás a folyadék-kromatográfia és a tömegspektroszkópia együttes alkalmazása (LC/MS), főként a tandem tömegspektroszkópia (LC/MSMS). LC/MSMS szinte bármelyik pszichotróp gyógyszer és metabolit esetében használható [577]. Ez a legérzékenyebb és a legszelektívebb módszer és időigényes minta-előkészítés nélkül használható. Egyszerre több összetevő vizsgálható. Kiváló példa erre a

Kirchherr és Kühn-Felten által leírt módszer [366], melyet több mint 50 pszichoaktív gyógyszerre validáltak. Az LC/MS hátránya, hogy sokba kerül, továbbá az ionszupresszió, a megfelelő kalibrációs szabványok hiánya és különösen az deutériumot tartalmazó analógok beszerezhetősége tovább nehezíthetik a mérés kivitelezését [584].

Mivel intoxikáció gyanúja esetén a gyógyszer-szintet egy vagy két órán belül meg kell határozni [215], az automata módszerek előnyösebbek.

A laboratóriumnak a gyógyszer-szinten kívül az aktív metabolitok koncentrációját is meg kell határozni, pl. bupropion mellett a hydroxybupropion-t, clomipramine mellett a desmethylclomipramine-t, fluoxetine mellett a norfluoxetine-t, naltrexone mellett a naltrexol-t, risperidone mellett a 9-hydroxyrisperidone-t vagy venlafaxine mellett az O-desmethylvenlafaxine-t (5. táblázat). Klinikai hatékonyság szempontjából inaktív metabolittal rendelkező gyógyszerek esetében (pl. dehydroaripiprazole, norclozapine, norsertraline, normirtazapine, norcitalopram) a metabolizmus meghatározás segítségét nyújthat az adherencia [546], a metabolizáló kapacitás vagy enzim induktor vagy inhibitor gyógyszerekkel való kezelés esetében a gyógyszer-interakciók megítéléséhez (2. táblázat). A betegek 68,3%-ánál várható, normál gyógyszer/metabolit koncentráció arányértékeket a 3. táblázatban soroltuk fel. A „normál” tartományon kívül eső értékeket egyéni rendellenességre utaló jelként kell értékelni, ami gyógyszer-gyógyszer interakciók, genetikai polimorfizmus, hepatikus funkcióváltozás, adherencia hiány vagy a vérvételt néhány órával megelőző gyógyszerbevitel miatt alakulhat ki.

Királis vegyületek enantiomerjeinek elemzéséhez a meghatározás előtt szükséges lehet a származékok sztereoselektív szétválasztása, vagy királis kromatográfiás GC vagy HPLC oszlopokkal történő mérés szükséges. LC/MS lehet a legjobb választás. Például a methadon enantiomerek vizsgálatához használt klasszikus detektáló módszerek (mint a fluoreszcencia vagy az UV abszorpció) eredményeit gyakran módosítják az együtt adott egyéb gyógyszerek vagy a

drogabúzus. Ez a probléma kikerülhető tömegméréssel, leginkább tandem tömegspektrométer használatával.

A terápiás referencia-tartományon belül a napközbeni és a napok közötti különbség nem haladhatja meg a 15%-ot (variációs koefficiens), valamint a hitelesség sem térhet el 15%-nál jobban a nominális értéktől [114, 219].

A plazma-koncentráció mérések minőségét és megbízhatóságát belső és külső minőségellenőrző eljárásokkal kell szavatolni. A mintáknak egy megfelelő belső standardot kell követni, és minden mintasorozatnak tartalmaznia kell egy belső kontrollmintát. Ha a standardok kereskedelmi forgalomban nem érhetőek el, olyan személynek kell készíteni őket, aki nem vesz részt a vizsgálatban, és elkülönítve is kell mérni őket. Az eredmények ismertetésekor fel kell tüntetni, hogy a minőségellenőrzés alapján az eredmények a várt hibahatáron belül vannak-e. Ha a hibahatáron kívül találhatók, azt dokumentálni kell, és a hiba okát ki kell deríteni.

A laboratóriumnak részt kell vennie egy **külső minőségellenőrző programban** is, habár ez nem minden országban követelmény. Neuropszichiátriai gyógyszerek esetében az első ilyen programot a Cardiff Bioanalytical Services Ltd szervezte 1972-ben [720]. Jelenleg 36 országból 450 résztvevője van (www.heathcontrol.com). Ajánlható még a hasonló minőségellenőrző programot szolgáltató Instand e.V. (www.instanddev.de/ringversuche/), ahol a közelmúltban terjesztették ki a külső minőségellenőrző programot több pszichoaktív szert tartalmazó mintákra is. Referencia anyagok érhetőek el még az igazságügyi kémiai tárgyköréből is (<http://www.pts-gtfch.de>).

Az eredmények kommunikációja

A laboratóriumnak ismertetni kell mind a pszichoaktív szer, mind a terápiás hatáshoz hozzájáruló aktív metabolitok koncentrációját, valamint az ezekhez tartozó, tömegben vagy mólból kifejezett referencia-tartományokat (5. táblázat). Tömegegységek használata javasolt, hogy a koncentráció és a dózis jobban össze-

egyeztethető legyen. Az egyes laboratóriumok eltérő módon ismertetik eredményeiket. A klinikusnak figyelnie kell arra, hogy az eredmények milyen mértékegységekben (ng/mL, µg/L, µmol/L, vagy nmol/L) vannak kifejezve. Ez különösen ajánlott azon esetekben, mikor különböző laborokból származó TDM eredményeket hasonlítunk össze, vagy eredményeinket az irodalmi adatokkal vetjük össze. A moláris és tömegegységek közötti váltáshoz szükséges konverziós faktorok az 5. táblázatban találhatóak.

Ha a gyógyszer-koncentráció a mérhetőség határa (Limit Of Quantification=LOQ) alatt van, ami a standard görbe legalacsonyabb, még 20%-os pontossággal (hibahatárral) mérhető koncentrációját jelenti, akkor ezt a határértéket fel kell tüntetni.

Az eredményeknek klinikai szempontból elfogadható időn belül a döntéshozók rendelkezésére kell állniuk. Habár a 24 órás TDM lenne a kívánatos, a legtöbb esetben a 48 órás lebonyolítási idő is elfogadható. Intoxikáció gyanúja esetén mindezt néhány óra alatt le kell bonyolítani [215]. Intoxikáció vagy tolerancia csökkenés eseteiben gyors terápiaváltoztatás szükséges, ezt segítő, a „laboratóriumi riasztási szintet” (ezt a jelen guideline 5-ös táblázatában újonnan definiáltuk) meghaladó koncentráció esetén a laboratórium köteles a kezelőorvost azonnal informálni (telefonhívás).

Az eredmények értékelése

Javasoljuk, hogy minden laboratórium által kiadott lelet tartalmazza az eredmények kiértékelését és a gyógyszerelésre vonatkozó javaslatot is. TDM esetén a megfelelő klinikai haszon eléréséhez elengedhetetlen, hogy a koncentráció-mérések eredményeit szakértő értelmezze és a kapott információt adekvát módon használják fel. Az eredményeket, ami a dozírozásra vonatkozó javaslatokat és egyéb kommenteket is tartalmaz, az elérhető legjobb klinikai bizonyítékok alapján kell értékelni. Dóziskorrekciók kiszámításához, illetve a gyógyszer-interakciók elemzéséhez szakértői tudásra lehet szükség, ezért előnyös olyan laboratóriumot választani,

ahol ez a szolgáltatás elérhető. Ha ez nem megoldható, az eredményeket a kezelőorvosnak, klinikai farmakológusnak vagy a kórház/rendelő más képzett szakértőjének kell értékelni. Ha a TDM eredmények alapján genotipizálás javasolt, további szakember bevonása válhat szükségessé [335].

Az eredmények értékeléséhez a diagnózis és az alkalmazott gyógyszer dózisa elengedhetetlenek, ezek alapján dönthető el, hogy az eredmények plauzibilisek-e vagy sem. Ellenőrizni kell továbbá, hogy a vérmintákat a megfelelő körülmények között vették-e le, különösen olyan esetben, mikor egy ambuláns betegnél a plazma-koncentráció a vártnál magasabb. Ha a gyógyszert csak néhány órával a vérvétel előtt vette be az illető, akkor a gyógyszer-koncentráció a legalacsonyabb érték sokszorosa lehet.

Az eredmények értékelésénél nem csak arra kell figyelni, hogy a plazma-koncentráció a „terápiás referencia-tartományon” (5. táblázat) belül legyen, hanem arra is, hogy a gyógyszer plazma-koncentrációja konzisztens legyen az alkalmazott dózissal (4. táblázat). Lehetséges, hogy a plazma-koncentráció azért esik kívül a referencia-tartományon, mert az illető alacsonyabb vagy magasabb dózist vett be. Érdemes lehet számításba venni azt is, hogy az adott szerre vonatkozó „terápiás referencia-tartományt” mennyire erős bizonyítékok támasztják alá (5. táblázat). Figyelembe kell venni továbbá még azt is, hogy a napi dózis egy vagy több részre osztva kerül-e bevitelre.

Gyakran elkerülhetetlen a beteg által szedett egyéb gyógyszerek farmakokinetikai paramétereinek – mint a metabolikus utak, enzimkötődés, induktor és inhibitor tulajdonságok – vizsgálata. Ezért ez a megújított guideline olyan további, a gyógyszer-interakciók kezeléséhez szükséges, az irodalom alapján összegyűjtött információkat is tartalmaz, mint a gyógyszerek enzimkötődési, (1. táblázat), valamint induktor és inhibitor tulajdonságai (3. táblázat).

Minden dózishoz igazított referencia-tartományon (5. táblázat) kívül eső gyógyszer-koncentráció esetén, a TDM labornak figyelni kell a következőkre: átlagostól eltérő farmakokinetikai diszpozíciók, gyógyszer-interakciók, gyenge

vagy ultra-gyors metabolizmushoz vezető gén polimorfizmusok, kiválasztó szervek, mint vese és máj megváltozott működése, korhoz és/vagy betegséghez köthető farmakokinetikai változások, „compliance” problémák, egyéb, a beteg által nem közölt terápiából származó átmeneti zavaró hatások (pl.: Orbáncfű). Ha a gyógyszer-koncentrációja kívül esik a javasolt terápiás referencia-tartományon (5. táblázat) [285], informatív lehet a dózishoz igazított referencia-tartomány kiszámítása (4. táblázat).

A plazma-koncentrációk értékelésekor mindig szem előtt kell tartani a klinikai képet is. Az eredmények értékelése után leggyakrabban a dózis változtatására tesznek javaslatot. A kezelőorvos számára hasznosak lehetnek még a következő információk: genetikai polimorfizmusok, polipragmázia esetén a farmakokinetikai interakciók kockázata, farmakológiailag „kiemelt” populációhoz tartozó egyének, mint például idősek, máj- vagy veseelégtelen betegek esetében a farmakokinetikai tulajdonságok. A fájdalom terápiájához néha a triciklikus antidepresszánsok relatíve alacsony plazma-koncentrációi is elegendőek lehetnek. Adott esetben ezek a „dózishoz igazított referencia-tartományon” belül vannak (4. táblázat), de kívül esnek a depresszióban indikált „terápiás referencia-tartományon”.

Szokatlanul alacsony vagy magas plazma-koncentráció esetén a laboratórium javasolhat egy további, megadott időpontban történő vérvételt, mert az ismételt mérések segíthetnek eldönteni, hogy a beteg rendszertelenül szedi-e a gyógyszert, vagy kóros metabolizáló.

Mivel a TDM eredmények értékelése komplex kvantitatív összefüggéseken nyugszik, a klinikai pszichofarmakológiában és farmakokinetikában, valamint a TDM alkalmazásában való jártasság alapvető. A tanuláshoz nagyon hasznosak azok a rendszeres kongresszusok, melyeken valódi esetek értékeléseit vitatják meg a szakemberek. Kezdő pszichiáterek számára javasolt, hogy egy tapasztalt szakértő szupervíziója alatt végezzenek értékeléseket.

Klinikai döntéshozás

A TDM eredményei útmutatóul szolgálnak a megfelelő, egyedi dozírozásához. A kezelőorvosnak tudnia kell, hogy optimális körülmények között a laboratórium által közölt eredmények, a javasolt dozírozás és a csatolt egyéb megjegyzések az elérhető legerősebb bizonyítékokon alapulnak [310]. A labornak azonban csak korlátozott ismerete van a klinikai szituációról, ugyanakkor a legtöbb kezelőorvos csak korlátozott farmakokinetikai ismerettel rendelkezik. Ezért elengedhetetlen, hogy tudatában legyünk annak, hogy a TDM optimálisan interdiszciplináris feladat, ami szoros kommunikációt igényel a labor és az orvos között.

Ha a gyógyszer plazma-koncentrációja a terápiás referencia-tartományon belül van, akkor a dózis változtatása természetesen csak akkor javasolt, ha ezt klinikai okok, mint például nem kívánt hatások, vagy a terápiás válasz elmaradása indokolják. Nyilvánvalóan a kezelőorvosnak kell döntenie arról, hogy a terápiás stratégiát meg kell-e változtatni vagy sem. Másrészt, ha a kezelőorvos nem követi a TDM által adott javaslatot, akkor ezt meg kell indokolnia, hogy később lehetőség legyen a döntés kiértékelésére abban az esetben, ha ez a beteg számára ártalmassá vált. A TDM-AGNP csoport nemrégén publikálta az ilyen kiértékelésekre vonatkozó, bírósági meghallgatásokra készített iránymutatásait [741].

Olyan betegek számára, akik abnormálisan gyorsan eliminálják a gyógyszereket, hasznos lehet a javasolt maximálisnál nagyobb dózisok felírása, hiszen ők a szokásos dózisok mellett alacsony vérszinteket produkálnak. Le kell azonban váltani a szert, ha a páciens megfelelően magas vérszinteket produkál kielégítően hosszú ideig (pl.: legalább 2 hétig) és nem mutat legalább 20%-os javulást.

Ha a javasolt dózis mellett **nemkívánatos hatások** társulnak a klinikai javuláshoz, akkor a plazma-koncentrációk mérése segíthet tisztázni, hogy a mellékhatások megjelenése esetleg a kiemelkedően magas gyógyszer vérszintekhez köthető-e. Ha igen, akkor a dózis csökkenthető a terápiás hatás elvesztésének kockázata nélkül.

Antidepresszáns és antipszichotikus gyógyszerek esetén, megfelelő bizonyítékunk van arra, hogy ha 2 hét után sincs klinikai javulás, az jól előrejelzi a későbbi terápiás választ és remissziót [119, 138, 392, 620, 621, 638]. Különösen a korai javulás hiánya jelzi előre megbízhatóan a későbbi terápiás sikertelenséget [358]. Antidepresszáns és antipszichotikum titrálásához ezért javasoljuk, hogy a kezelőorvos mellékelje a terápia első napján és a 2 héttel később látott tünetek értékelését [138]

A 3. ábrán a fenti javaslatok összefoglalása folyamatábrán formájában látható.

Ha gyógyszerváltoztatás vagy új, a vizsgálandó gyógyszer metabolizmusát befolyásoló gyógyszerbeállítás után további plazma-koncentráció mérés javasolt, a TDM-mel várni kell az új steady-state koncentráció eléréséig. Ezért a terminális eliminációs felezési idő figyelembevétele is fontos (5. táblázat).

Farmakogenetikai tesztek a TDM kiegészítéseként

A referencia-tartományon kívül eső koncentráció értékek mögött lassú/gyors metabolizációt okozó genetikai polimorfizmusok állhatnak. Ezért a TDM laboratórium is javasolhat genetikai vizsgálatot [14, 144, 158, 193, 335, 362, 365, 377, 623, 675]. A genotípiázás azonban nem elérhető minden TDM laborban, ezért javasoljuk a szaklaborral történő konzultációt az eredmények értelmezéséhez.

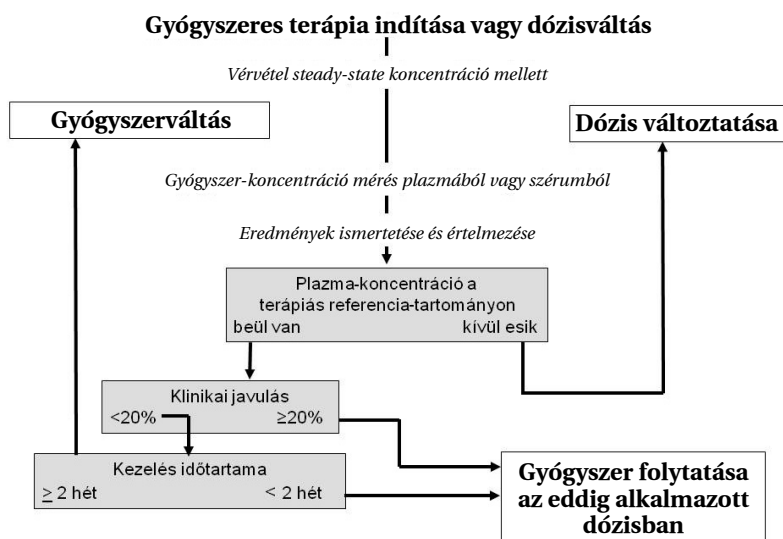
Jaquenoud Sirof részletesen ír [335] azokról a szituációkról és esetekről, mikor a farmakogenetikai tesztek előnyösen kombinálhatóak TDM-mel. A legfontosabb indikációk a genotípiázás és a TDM kombinációjára a következők:

- a páciens olyan szerrel kezelik, aminek a metabolizmusa nagy egyénekenkénti variabilitást mutat;
- a gyógyszer kis terápiás index-szel jellemezhető: genetikailag sérült metabolizmus esetén nagy a toxicitás kockázata, másrészt, ha a beteg ultra-gyorsan metabolizáló, nagy lehet a kockázata a terápiás sikertelenségnek, illetve annak, hogy a szer vérszintje nem éri el a terápiás értéket;
- a páciens szokatlan gyógyszer vagy metabolit plazma-koncentrációkat mutat és felmerül annak a gyanúja, hogy genetikai okok állnak a háttérben;
- a beteg valamilyen krónikus betegségben szenved, ami élethosszig tartó terápiát igényel.

Olyan páciensek esetén, akik genotípusuk szerint lassan vagy ultra-gyorsan metabolizálók nem szükséges automatikusan lecserélni a kapott gyógyszert, ahogyan azt néhány szerző javasolja, elégséges lehet az orvosi megítélés és a TDM alapján a dózis egyénre szabott módosítása.

3. ábra

Antidepresszáns és antipszichotikum terápia TDM irányította dózis titrálása (átvéve [311])



Az orvosi döntéshozatalnál figyelembe kell venni a klinikai javulást, a terápia időtartamát és a gyógyszer steady-state koncentrációját a plazmában vagy a szérumban. A steady-state állapot a gyógyszer vagy az aktív metabolit felezési idejének négyszerese után áll be (5. táblázat).

Következtetés és perspektívák

46

A farmakoterápia kiválasztásakor mindig figyelembe kell venni a klinikai képet, a pszichopatológiát és a gyógyszeres anamnézist. A TDM, ha megfelelően használják, valid eszköz a farmakoterápia optimalizálásához. Az elmúlt évtizedek során ismeretanyagunk a gyógyszerek szervezeten belüli sorsával és működésével kapcsolatban jelentősen megnőtt. Jelen írásunk első felében ismertettük és összegeztük a farmakogenetikai és környezeti faktorokat. A jelenlegi, korszerűsített „AGNP guideline”-ban bemutatjuk, hogy a pszichiátriában hogyan használható a TDM a legmegfelelőbb módon.

Habár jelentős mennyiségű információ gyűlt össze a pszichoaktív szerek plazma-koncentrációról, valamint ismereteink a plazma-koncentrációk és a terápiás válasz közötti kvantitatív összefüggésekkel kapcsolatban jelentősen gyarapodtak, továbbra is szükség van kontrollált, randomizált, a koncentráció és a terápiás válasz közötti összefüggéseket feltáró vizsgálatokra, hogy a terápiás referencia-tartományokra vonatkozó információinkat tovább bővítsük. Java-

soljuk továbbá, hogy a fázis III és IV vizsgálatok során történjenek farmakokinetikai mérések. A termékinformációkat ki kellene egészíteni a TDM-mel kapcsolatos adatokkal, hogy a pszichoaktív szerek hatékonysága ezzel is növekedjen. Német [671] és francia [568] alkalmazási előíratok (Summary of Product Characteristics = SPC) elemzése során derült fény arra, hogy sok SPC annak ellenére sem tartalmaz TDM-mel kapcsolatos információkat, hogy ezek a klinikai tudományos adatok már rendelkezésre állnak. A megfelelően alkalmazott TDM költséghatékonyságának elemzésére további vizsgálatok szükségesek. A polifarmácia nagyon gyakori a pszichiátriai gyakorlatban, az alapvető TDM ajánlások azonban mind monoterápiás vizsgálatokon alapulnak. Ezért kimondhatjuk, hogy a gyógyszer-kombinációk hatékonyságának vizsgálata egy súlyosan elmaradt területe a TDM-nek. Végezetül nem szabad elfelejteni, hogy a TDM egy több szakmát átfogó feladat, ami szükségessé teheti az ellentmondásos adatok megtárgyalását annak érdekében, hogy végül a beteg profitálhasson a közös erőfeszítésből.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők szeretnének köszönetet mondani *Sonja Brünen*-nek, *Elnaz Ostad Haji*-nak, *Christiane Knoth*-nak és *Viktoria Stieffenhofer*-nek, azért hogy segítettek kiszámolni a metabolitok és az anyavegyületek arányait a plazmában, mely adatok a 2-es táblázatban találhatóak. Köszönjük *Michaela Jahnke*-nek, *Christiane Kobelt*-nek és *Nina Wenzel*-nek a szerkesztésben nyújtott hasznos segítségüket, különös tekintettel a hosszú irodalomjegyzékre.

Összeférhetetlenségi nyilatkozat

Christoph Hiemke előadói, illetve konzultációs díjazásban részesült az alábbi gyógyszeripari vállalatok részéről: Bristol-Meyers Squibb, Pfizer, Lilly és Servier. A „psiAc GmbH” vezérigazgatója, mely cég egy internet alapú gyógyszer-interakciós programot üzemeltet pszichofarmakológiai felhasználásra. Kijelenti, hogy személyével szemben a jelen publikációval kapcsolatban nem áll fenn összeférhetetlenség.

Pierre Baumann előadói, illetve konzultációs díjazásban részesült majdnem minden olyan gyógyszeripari vállalattól, amely pszichofarmakonokat ad el Svájcban. Kijelenti, hogy személyével szemben a jelen publikációval kapcsolatban nem áll fenn összeférhetetlenség.

Niels Bergemann, Mirjam Fric, Christine Greiner, Hartmut Kirchherr, Ulrich C Lutz, Bernhard Rambeck, Bernd Schoppek, Julia C Stingl, Manfred Uhr és Roland Waschler kijelentik, hogy személyükkel szemben nem áll fenn összeférhetetlenség.

Andreas Conca konzultánsként dolgozott a Lilly, a BMS és a Pfizer nevű cégeknek. Dolgozott a Lilly, a BMS, az Astra Zeneca, a Lundbeck, az Italifarma és a Janssen előadásszervező irodájának. Kijelenti, hogy személyével szemben a jelen publikációval kapcsolatban nem áll fenn összeférhetetlenség.

Otto Dietmaier előadói, illetve konzultációs díjazásban részesült az alábbi gyógyszeripari vállalatok részéről: Bristol-Myers Squibb, Janssen, Eli Lilly és Lundbeck. Kijelenti, hogy személyével szemben a jelen publikációval kapcsolatban nem áll fenn összeférhetetlenség.

Ursula Havemann-Reinecke előadói, illetve konzultációs díjazásban részesült, valamint szabad felhasználású támogatásokat kapott az alábbi gyógyszeripari vállalatoktól: AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Essex, Janssen Cilag, Lundbeck, Pfizer, Schering-Plough és Wyeth. Kijelenti, hogy személyével szemben a jelen publikációval kapcsolatban nem áll fenn összeférhetetlenség.

Ekkehard Haen konzultánsként dolgozott, illetve előadói díjazásban részesült az alábbi cégektől: Janssen-Cilag, Lilly, Pfizer, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Otsuka, Bayer Vital, Servier és Südmédica GmbH. Kijelenti, hogy személyével szemben a jelen publikációval kapcsolatban nem áll fenn összeférhetetlenség.

Karin Egberts a Wyeth-től és a Medicine-től kapott előadói díjakat és utazási támogatást. Részt vett a következő cégek által támogatott klinikai vizsgálatokban: AstraZeneca, Janssen-Cilag, Lilly és Shire. Kijelenti, hogy személyével szemben a jelen publikációval kapcsolatban nem áll fenn összeférhetetlenség.

Gerhard Gründer konzultánsként dolgozott az AstraZeneca-nál, a Bristol-Myers Squibb-nél, az Eli Lilly-nél, a Johnson & Johnson-nál és az Otsuka-nál. Dolgozott az AstraZeneca, a Bristol-Myers Squibb, az Eli Lilly, a

Janssen Cilag, az Otsuka, a Pfizer, a Servier és a Wyeth előadásszervezői irodájának. Kutatói támogatásban részesült az Alkermes-től, a Bristol-Myers Squibb-től, az Eli Lilly-től és a Johnson & Johnson-tól. A Pharma-Image – Molecular Imaging Technologies GmbH társalapítója. Kijelenti, hogy személyével szemben a jelen publikációval kapcsolatban nem áll fenn összeférhetetlenség.

Eveline Jaquenoud Sirot a mediQ nevű cég vezérigazgatója. A cég egy internet alapú gyógyszer-interakciós programot forgalmaz pszichiátriai felhasználásra. Kijelenti, hogy személyével szemben a jelen publikációval kapcsolatban nem áll fenn összeférhetetlenség.

Gerd Laux előadói, illetve konzultációs díjazásban részesült, valamint szabad felhasználású oktatási támogatásokat kapott az alábbi gyógyszeripari vállalatoktól: AstraZeneca, Bayer, Eli Lilly, Lundbeck, Merz, Pfizer, Servier és Wyeth. Kijelenti, hogy személyével szemben a jelen publikációval kapcsolatban nem áll fenn összeférhetetlenség.

Bruno Pfuhmann konzultációs díjazásban részesült az AstraZeneca-tól, a Janssen-től és a Pfizer-től. Kijelenti, hogy személyével szemben a jelen publikációval kapcsolatban nem áll fenn összeférhetetlenség.

Manfred Gerlach a következő cégektől részesült előadói honoráriumban vagy kapott kutatási támogatást: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Desitin Arzneimittel GmbH, Janssen Cilag GmbH, Lundbeck GmbH és Merz Pharmaceuticals GmbH. Kijelenti, hogy személyével szemben a jelen publikációval kapcsolatban nem áll fenn összeférhetetlenség.

Thomas Messer előadói, illetve konzultációs díjazásban részesült, valamint szabad felhasználású oktatási támogatásokat kapott az alábbi gyógyszeripari vállalatoktól: Eli Lilly, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Servier, Pfizer, Lundbeck és Bayer Vital Health Care. Kijelenti, hogy személyével szemben a jelen publikációval kapcsolatban nem áll fenn összeférhetetlenség.

Matthias J. Müller előadói, illetve konzultációs díjazásban részesült az alábbi gyógyszeripari vállalatoktól: Janssen, Servier, Pfizer, and Astra-Zeneca. Kijelenti, hogy személyével szemben a jelen publikációval kapcsolatban nem áll fenn összeférhetetlenség.

Sven Ulrich az Arist Pharma GmbH (Berlin, Németország) alkalmazottja. Kijelenti, hogy személyével szemben a jelen publikációval kapcsolatban nem áll fenn összeférhetetlenség.

Gerald Zernig előadói, illetve konzultációs díjazásban részesült, valamint szabad felhasználású oktatási támogatásokat kapott az alábbi gyógyszeripari vállalatoktól: AlcaSynn, AstraZeneca, Bio-Rad, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Lundbeck, Mundipharma, Novartis, Pfizer és Wyeth. Kijelenti, hogy személyével szemben a jelen publikációval kapcsolatban nem áll fenn összeférhetetlenség.

Irodalom

- Abbott NJ, Patabendige AA, Dolman DE et al.: Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis* 2010; 37: 13–25.
- Abernethy DR, Greenblatt DJ, Shader RI: Imipramine and desipramine disposition in the elderly. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 232: 183–188.
- Adam K, Oswald I: Effects of lormetazepam and of flurazepam on sleep. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 17: 531–538.
- Adamiak U, Kaldonska M, Klodowska-Duda G et al.: Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of levodopa in patients with advanced Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33: 135–141.
- Addington D: Best practices: improving quality of care for patients with first-episode psychosis. *Psychiatr Serv* 2009; 60: 1164–1166.
- Adli M, Baethge C, Heinz A et al.: Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 55: 387–400.
- Aichhorn W, Marksteiner J, Walch T et al.: Influence of age, gender, body weight and valproate comedication on quetiapine plasma concentrations. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21: 81–85.
- Aichhorn W, Weiss U, Marksteiner J et al.: Influence of age and gender on risperidone plasma concentrations. *J Psychopharmacol* 2005; 19: 395–401.
- Aichhorn W, Whitworth AB, Weiss ME et al.: Second-generation antipsychotics: Is there evidence for sex differences in pharmacokinetic and adverse effect profiles? *Drug Saf* 2006; 29: 587–598.
- Åkerblad AC, Bengtsson F, Ekselius L et al.: Effects of an educational compliance enhancement programme and therapeutic drug monitoring on treatment adherence in depressed patients managed by general practitioners. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 347–354.
- Åkerblad AC, Bengtsson F, Holgersson M et al.: Identification of primary care patients at risk of nonadherence to antidepressant treatment. *Patient Prefer Adherence* 2008; 2: 379–386.
- Akllilu E, Kalow W, Endrenyi L et al.: CYP2D6 and DRD2 genes differentially impact pharmacodynamic sensitivity and time course of prolactin response to perphenazine. *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17: 989–993.
- Akutsu T, Kobayashi K, Sakurada K et al.: Identification of human cytochrome p450 isozymes involved in diphenhydramine N-demethylation. *Drug Metab Dispos* 2007; 35: 72–78.
- Albers LJ, Ozdemir V, Marder SR et al.: Low-dose fluvoxamine as an adjunct to reduce olanzapine therapeutic dose requirements: a prospective dose-adjusted drug interaction strategy. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 170–174.
- Alderman J, Wolkow R, Fogel IM: Drug concentration monitoring with tolerability and efficacy assessments during open-label, long-term sertraline treatment of children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16: 117–129.
- Allen MH, Hirschfeld RM, Wozniak PJ et al.: Linear relationship of valproate serum concentration to response and optimal serum levels for acute mania. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 272–275.
- Allqvist A, Miura J, Bertilsson L et al.: Inhibition of CYP3A4 and CYP3A5 catalyzed metabolism of alprazolam and quinine by ketoconazole as racemate and four different enantiomers. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 173–179.
- Altamura AC, Moro AR, Percudani M: Clinical pharmacokinetics of fluoxetine. *Clin Pharmacokinet* 1994; 26: 201–214.
- Althaus M, Retzow A, Castell JV et al.: In vitro identification of the cytochrome P450 isoform responsible for the metabolism of alpha-dihydroergocryptine. *Xenobiotica* 2000; 30: 1033–1045.
- Aman MG, Vinks AA, Remmerie B et al.: Plasma pharmacokinetic characteristics of risperidone and their relationship to saliva concentrations in children with psychiatric or neurodevelopment disorders. *Clin Therap* 2007; 29: 1476–1486.
- Anderson D, Reed S, Lintemoot J et al.: A first look at duloxetine (Cymbalta®) in a post-mortem laboratory. *J Analyt Toxicology* 2006; 30: 576–579.
- Anderson GD: Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 989–1008.
- Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC et al.: Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2008; 22: 343–396.
- Aoki FY, Sitar DS: Clinical pharmacokinetics of amantadine hydrochloride. *Clin Pharmacokinet* 1988; 14: 35–51.
- Aps JK, Martens LC: Review: The physiology of saliva and transfer of drugs into saliva. *Forensic Sci Int* 2005; 150: 119–131.
- Arakawa R, Ito H, Takano A et al.: Dose-finding study of paliperidone ER based on striatal and extrastriatal dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2008; 197: 229–235.
- Aravagiri M, Marder SR, Yuwiler A et al.: Distribution of fluphenazine and its metabolites in brain regions and other tissues of the rat. *Neuropsychopharmacology* 1995; 13: 235–247.
- Aravagiri M, Teper Y, Marder SR: Pharmacokinetics and tissue distribution of olanzapine in rats. *Biopharm Drug Dispos* 1999; 20: 369–377.
- Aravagiri M, Yuwiler A, Marder SR: Distribution after repeated oral administration of different dose levels of risperidone and 9-hydroxy-risperidone in the brain and other tissues of rat. *Psychopharmacology* 1998; 139: 356–363.
- Åsberg M, Cronholm B, Sjöqvist F et al.: Correlation of subjective side effects with plasma concentrations of nortriptyline. *Br Med J* 1970; 5726: 18–21.
- Åsberg M, Crönholm B, Sjöqvist F et al.: Relationship between plasma level and therapeutic effect of nortriptyline. *Br Med J* 1971; 3: 331–334.
- Bachmann CJ, Haberhausen M, Heinzel-Gutenbrunner M et al.: Large intraindividual variability of olanzapine serum concentrations in adolescent patients. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 108–112.
- Bachmann CJ, Rieger-Gies A, Heinzel-Gutenbrunner M et al.: Large variability of aripiprazole and dehydroaripiprazole serum concentrations in adolescent patients with schizophrenia. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 462–466.
- Bachus R, Bickel U, Thomsen T et al.: The O-demethylation of the antimentia drug galanthamine is catalysed by cytochrome P450 2D6. *Pharmacogenetics* 1999; 9: 661–668.
- Backman JT, Olkkola KT, Ojala M et al.: Concentrations and effects of oral midazolam are greatly reduced in patients treated with carbamazepine or phenytoin. *Epilepsia* 1996; 37: 253–257.
- Bagli M, Höflich G, Rao ML et al.: Bioequivalence and absolute bioavailability of oblong and coated levomepromazine tablets in CYP2D6 phenotyped subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1995; 33: 646–652.
- Baker GB, Urchuk LJ, McKenna KF et al.: Metabolism of monoamine oxidase inhibitors. *Cell Mol Neurobiol* 1999; 19: 411–426.
- Bakken GV, Rudberg I, Christensen H et al.: Metabolism of quetiapine by CYP3A4 and CYP3A5 in presence or absence of cytochrome B5. *Drug Metab Dispos* 2009; 37: 254–258.
- Balant LP, Balant-Gorgia AE, Eisele R et al.: Clinical and pharmacokinetic evaluation of zuclopenthixol acetate in Viscolec. *Pharmacopsychiatry* 1989; 22: 250–254.
- Balant-Gorgia AE, Eisele R, Aeschlimann JM et al.: Plasma flupentixol concentrations and clinical response in acute schizophrenia. *Ther Drug Monit* 1985; 7: 411–414.
- Barbhaiya RH, Shukla UA, Pfeffer M et al.: Disposition kinetics of buspirone in patients with renal or hepatic impairment after administration of single and multiple doses. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 41–47.
- Bareggi SR, Bianchi L, Cavallaro R et al.: Citalopram concentrations and response in obsessive-compulsive disorder - Preliminary results. *CNS Drugs* 2004; 18: 329–335.
- Barski OA, Tipparaju SM, Bhatnagar A: The Aldo-keto reductase superfamily and its role in drug metabolism and detoxification. *Drug Metab Rev* 2008; 40: 553–624.
- Baruzzi A, Bordo B, Bossi L et al.: Plasma levels of di-no-propylacetate and clonazepam in epileptic patients. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1977; 15: 403–408.
- Bates DW, Gawande AA: Improving safety with information technology. *N Engl J Med* 2003; 348: 2526–2534.

46. Bauer M, Whybrow PC, Angst J et al.: World Federation of Societies Biological Psychiatry Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry* 2002; 3: 5–43.
47. Bauer S, David Rudd G, Mylius V. et al.: Lacosamide intoxication in attempted suicide. *Epilepsy Behav* 2010; 17: 549–551.
48. Baumann P.: Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 444–469.
49. Baumann P, Barbe R, Vabre-Bogdalova A et al.: Epileptiform seizure after sertraline treatment in an adolescent experiencing obsessive-compulsive disorder and presenting a rare pharmacogenetic status. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 679–681.
50. Baumann P, Hiemke C, Ulrich S et al.: Le dosage plasmatique des médicaments psychotropes à des fins thérapeutiques: recommandations du groupe d'experts AGNP-TDM. *Rev Med Suisse* 2006; 2: 1413–1418.
51. Baumann P, Hiemke C, Ulrich S et al.: The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 243–265.
52. Baumann P, Ulrich S, Eckermann G et al.: The AGNP-TDM Expert Group Consensus Guidelines: focus on therapeutic monitoring of antidepressants. *Dialogues Clin Neurosci* 2005; 7: 231–247.
53. Baumann P, Zullino DF, Eap CB: Enantiomers' potential in psychopharmacology—a critical analysis with special emphasis on the antidepressant escitalopram. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12: 433–444.
54. Bazire S: Psychotropic Drug Directory 2010. Aberdeen: Healthcomm UK Ltd, 2011
55. Beasley CM Jr, Stauffer VL, Liu-Seifert H et al.: All-cause treatment discontinuation in schizophrenia during treatment with olanzapine relative to other antipsychotics: an integrated analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 252–258.
56. Bech P, Gex-Fabry M, Aubry JM et al.: Olanzapine plasma level in relation to antimanic effect in the acute therapy of manic states. *Nord J Psychiatry* 2006; 60: 181–182.
57. Becquemont L, Mouajjah S, Escaffre O et al.: Cytochrome P-450 3A4 and 2C8 are involved in zopiclone metabolism. *Drug Metab Dispos* 1999; 27: 1068–1073.
58. Beedham C, Miceli JJ, Obach RS: Ziprasidone metabolism, aldehyde oxidase, and clinical implications. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 229–232.
59. Benedetti MS, Whomsley R, Poggesi I et al.: Drug metabolism and pharmacokinetics. *Drug Metab Rev* 2009; 41: 344–390.
60. Benetton SA, Fang C, Yang YO et al.: P450 phenotyping of the metabolism of selegiline to desmethylselegiline and methamphetamine. *Drug Metab Pharmacokinet* 2007; 22: 78–87.
61. Bengtsson F: Therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs. TDM "nouveau". *Ther Drug Monit* 2004; 26: 145–151.
62. Bennett JP Jr, Piercey MF: Pramipexole: a new dopamine agonist for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1999; 163: 25–31.
63. Bergemann N, Frick A, Parzer P et al.: Olanzapine plasma concentration, average daily dose, and interaction with co-medication in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 63–68.
64. Bergemann N, Kopitz J, Kress KR et al.: Plasma amisulpride levels in schizophrenia or schizoaffective disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14: 245–250.
65. Bergemann N, Rommel F, Conca A: Therapeutisches Drug-Monitoring von Psychopharmaka in der Schwangerschaft. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2009; 10: 38–40.
66. Bergmann TK, Bathum L, Brösen K: Duplication of CYP2D6 predicts high clearance of desipramine but high clearance does not predict duplication of CYP2D6. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57: 123–127.
67. Bergstrom RF, Cerimele BJ: Olanzapine in subjects with and without renal failure (data on file). Lilly Laboratory for Clinical Research. Eli Lilly and Co. 1996
68. Berry D, Millington C: Analysis of pregabalin at therapeutic concentrations in human plasma/serum by reversed-phase HPLC. *Ther Drug Monit* 2005; 27: 451–456.
69. Bertelsen KM, Venkatakrisnan K, von Moltke LL et al.: Apparent mechanism-based inhibition of human CYP2D6 in vitro by paroxetine: comparison with fluoxetine and quinidine. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 289–293.
70. Berwaerts J, Cleton A, Rossenu S et al.: A comparison of serum prolactin concentrations after administration of paliperidone extended-release and risperidone tablets in patients with schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2010; 24: 1011–1018.
71. Bigliani V, Mulligan RS, Acton PD et al.: Striatal and temporal cortical D2/D3 receptor occupancy by olanzapine and sertindole in vivo: a [123I]epidepride single photon emission tomography (SPET) study. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 150: 132–140.
72. Birkenhäger TK, van den Broek WW, Moleman P et al.: Imipramine dose in relation to therapeutic plasma level: are clinical trials using imipramine as a positive control flawed? *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 181: 595–599.
73. Bjerkenstedt L, Flyckt L, Overø KF et al.: Relationship between clinical effects, serum drug concentration and serotonin uptake inhibition in depressed patients treated with citalopram. A double-blind comparison of three dose levels. *Eur J Clin Pharmacol* 1985; 28: 553–557.
74. Bjørndal N, Bjerre M, Gerlach J et al.: High dosage haloperidol therapy in chronic schizophrenic patients: a double-blind study of clinical response, side effects, serum haloperidol, and serum prolactin. *Psychopharmacology (Berl)* 1980; 67: 17–23.
75. Bockbrader HN: Clinical pharmacokinetics of gabapentin. *Drugs Today* 1995; 31: 613–619.
76. Bockbrader HN, Burger P, Knapp L et al.: Population pharmacokinetics of pregabalin in healthy subjects and patients with chronic pain or partial seizures. *Epilepsia* 2011; 52: 248–257.
77. Bockbrader HN, Wesche D, Miller R et al.: A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49: 661–669.
78. Bogaards JJ, Hissink EM, Briggs M et al.: Prediction of interindividual variation in drug plasma levels in vivo from individual enzyme kinetic data and physiologically based pharmacokinetic modeling. *Eur J Pharm Sci* 2000; 12: 117–124.
79. Bomsien S, Aderjan R, Mattern R et al.: Effect of psychotropic medication on the in vitro metabolism of buprenorphine in human cDNA-expressed cytochrome P450 enzymes. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 639–643.
80. Bond A, Seijas D, Dawling S et al.: Systemic absorption and abuse liability of snorted flunitrazepam. *Addiction* 1994; 89: 821–830.
81. Bondolfi G, Morel F, Crettol et al.: Increased clozapine plasma concentrations and side effects induced by smoking cessation in 2 CYP1A2 genotyped patients. *Ther Drug Monit* 2005; 27: 539–543.
82. Bont L, Bosker HA, Brus F et al.: Torsade de pointes after pipamperone intoxication. *Pharm World Sci* 1998; 20: 137
83. Borgstrom L, Larsson H, Molander L: Pharmacokinetics of parenteral and oral melperone in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 23: 173–176.
84. Borys DJ, Setzer SC, Ling LJ et al.: Acute fluoxetine overdose: a report of 234 cases. *Am J Emerg Med* 1992; 10: 115–120.
85. Bosse GM, Spiller HA, Collins AM: A fatal case of venlafaxine overdose. *J Med Toxicol* 2008; 4: 18–20.
86. Brachtendorf L, Jetter A, Beckurts KT et al.: Cytochrome P450 enzymes contributing to demethylation of maprotiline in man. *Pharmacol Toxicol* 2002; 90: 144–149.
87. Brahmi N, Kouraihi N, Abderrazek H et al.: Clinical experience with carbamazepine overdose: relationship between serum concentration and neurological severity. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 241–243.
88. Brandt C, Baumann P, Eckermann G et al.: Therapeutic drug monitoring in Epileptologie und Psychiatrie [Therapeutic drug monitoring in epileptology and psychiatry]. *Nervenarzt* 2008; 79: 167–174.
89. Bressan RA, Erlandsson K, Jones HM et al.: Is regionally selective D2/D3 dopamine occupancy sufficient for atypical antipsychotic effect? An in vivo quantitative [123I] epidepride SPET study of amisulpride-treated patients. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1413–1420.

90. Breyer-Pfaff U:
The metabolic fate of amitriptyline, nortriptyline and amitriptyline oxide in man. *Drug Metab Rev* 2004; 36: 723–746.
91. Breyer-Pfaff U, Brinkschulte M, Rein W et al.:
Prediction and evaluation criteria in perazine therapy of acute schizophrenics pharmacokinetic data. *Pharmacopsychiatry* 1983; 16: 160–165.
92. Breyer-Pfaff U, Nill K:
Carbonyl reduction of naltrexone and dolasetron by oxidoreductases isolated from human liver cytosol. *J Pharm Pharmacol* 2004; 56: 1601–1606.
93. Brockmüller J, Kirchheiner J, Schmider J et al.:
The impact of the CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and on the outcome of haloperidol treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 438–452.
94. Brösen K:
Drug-metabolizing enzymes and therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Ther Drug Monit* 1996; 18: 393–396.
95. Brösen K, Gram LF, Klysner R et al.:
Steady-state levels of imipramine and its metabolites: significance of dose-dependent kinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30: 43–49.
96. Brösen K, Klysner R, Gram LF et al.:
Steady-state concentrations of imipramine and its metabolites in relation to the sparteine/debrisoquine polymorphism. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30: 679–684.
97. Brösen K, Naranjo CA:
Review of pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction studies with citalopram. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11: 275–283.
98. Bruijn JA, Moleman P, Mulder PG et al.:
A double-blind, fixed blood-level study comparing mirtazapine with imipramine in depressed in-patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 127: 231–237.
99. Brünen S, Vincent DP, Baumann P et al.:
Therapeutic Drug Monitoring (TDM) for drugs used in the treatment of substance related disorders. Literature review using a TDM appropriateness rating scale. *Ther Drug Monit* 2011; in press
100. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL:
Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th edn. McGraw-Hill: New York, 2006
101. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL et al.:
Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010; 36: 71–93.
102. Buckley NA, Dawson AH, Whyte IM et al.:
Greater toxicity in overdose of dothiepin than of other tricyclic antidepressants. *Lancet* 1994; 343: 159–162.
103. Burke MJ, Preskorn SH:
Therapeutic drug monitoring of antidepressants - cost implications and relevance to clinical practice. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37: 147–165.
104. Byerly MJ, Thompson A, Carmody T et al.:
Validity of electronically monitored medication adherence and conventional adherence measures in schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2007; 58: 844–847.
105. Caccia S, Garattini S:
Pharmacokinetic and pharmacodynamic significance of antidepressant drug metabolites. *Pharmacol Res* 1992; 26: 317–329.
106. Caccia S, Pasia L, Nobili L:
New atypical antipsychotics for schizophrenia: iloperidone. *Drug Des Devel Ther* 2010; 4: 33–48.
107. Callaghan JT, Bergstrom RF, Ptak LR et al.:
Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37: 177–193.
108. Canal M, Desanti CR, Santoni JP:
A new oral formulation of tiapride (drops): pharmacokinetic profile and therapeutic applications. *Clin Drug Investig* 1998; 15: 455–460.
109. Canal-Raffin M, Déridet E, Titier K et al.:
Simplified ultraviolet liquid chromatographic method for determination of sertindole, dehydrosertindone and norsertindole, in human plasma. *J Chromatography B* 2005; 814: 61–67.
110. Canal-Raffin M, Titier K, Déridet E et al.:
Myocardium distribution of sertindole and its metabolite dehydrosertindole in guinea-pigs. *Biopharm Drug Dispos* 2006; 27: 171–179.
111. Carlsson B, Olsson G, Reis M et al.:
Enantioselective analysis of citalopram and metabolites in adolescents. *Ther Drug Monit* 2001; 23: 658–664.
112. Castberg I, Skogvoll E, Spigset O:
Quetiapine and drug interactions: evidence from a routine therapeutic drug monitoring service. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1540–1545.
113. Castberg I, Spigset O:
Prescribing pattern and use of therapeutic drug monitoring of psychotropic medication in a psychiatric high-security unit. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 597–603.
114. Causon R:
Validation of chromatographic methods in biomedical analysis. Viewpoint and discussion. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1997; 689: 175–180.
115. Cawello W, Braun M, Boekens H:
Absorption, disposition, metabolic fate, and elimination of the dopamine agonist rotigotine in man: administration by intravenous infusion or transdermal delivery. *Drug Metab Dispos* 2009; 37: 2055–2060.
116. Centerholt C, Ekblom M, Odegren T et al.:
Pharmacokinetics and sedative effects in healthy subjects and subjects with impaired liver function after continuous infusion of clomethiazole. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 117–122.
117. Chakraborty BS, Midha KK, McKay G et al.:
Single dose kinetics of thioridazine and its two psychoactive metabolites in healthy humans: a dose proportionality study. *J Pharm Sci* 1989; 78: 796–801.
118. Chan V, Morris RG, Ilett KF et al.:
Population pharmacokinetics of lamotrigine. *Ther Drug Monit* 2001; 23: 630–635.
119. Chang YC, Lane HY, Yang KH et al.:
Optimizing early prediction for antipsychotic response in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 554–559.
120. Chawarski MC, Schottenfeld RS, O'Connor PG et al.:
Plasma concentrations of buprenorphine 24 to 72 hours after dosing. *Drug Alcohol Depend* 1999; 55: 157–163.
121. Chen H, Grover S, Yu L et al.:
Bioactivation of lamotrigine in vivo in rat and in vitro in human liver microsomes, hepatocytes, and epidermal keratinocytes: characterization of thioether conjugates by liquid chromatography/mass spectrometry and high field nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Chem Res Toxicol* 2010; 23: 159–170.
122. Chen P, Tanasijevic MJ, Schoenenberger RA et al.:
A computer-based intervention for improving the appropriateness of antiepileptic drug level monitoring. *Am J Clin Pathol* 2003; 119: 432–438.
123. Cheng YF, Paalzow LK, Bondesson U et al.:
Pharmacokinetics of haloperidol in psychotic patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1987; 91: 410–414.
124. Chenu F, Batten LA, Zernig G et al.:
Comparison of pharmacokinetic profiles of brand-name and generic formulations of citalopram and venlafaxine: a crossover study. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 958–966.
125. Chermá MD, Löfgren UB, Almkvist G et al.:
Assessment of the prescription of antidepressant drugs in elderly nursing home patients. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 424–431.
126. Chermá MD, Reis M, Hägg S et al.:
Therapeutic drug monitoring of ziprasidone in a clinical treatment setting. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 682–688.
127. Chetty M, Gouws E, Miller R et al.:
The use of a side effect as a qualitative indicator of plasma chlorpromazine levels. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9: 77–82.
128. Choc MG, Hsuan F, Honigfeld G et al.:
Single- vs multiple-dose pharmacokinetics of clozapine in psychiatric patients. *Pharm Res* 1990; 7: 347–351.
129. Choong E, Dobrinas M, Carrutt PA et al.:
The permeability P-glycoprotein: a focus on enantioselectivity and brain distribution. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010; 6: 953–965.
130. Ciraulo DA, Hitzemann RJ, Somoza E et al.:
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple sublingual buprenorphine tablets in dose-escalation trials. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 179–192.
131. Citrome L:
Paliperidone palmitate - review of the efficacy, safety and cost of a new second-generation depot antipsychotic medication. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 216–239.
132. Citrome L, Stauffer VL, Chen L et al.:
Olanzapine plasma concentrations after treatment with 10, 20, and 40 mg/d in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29: 278–283.
133. Collins N, Barnes TR, Shingleton-Smith A et al.:
Standards of lithium monitoring in mental health trusts in the UK. *BMC Psychiatry* 2010; 10: 80.
134. Conca A, Schmidt E, Pastore M et al.:
Therapeutic drug monitoring in Italian psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2011; this issue.

135. Contin M, Riva R, Martinelli P et al.: Effect of meal timing on the kinetic-dynamic profile of levodopa/carbidopa controlled release in parkinsonian patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 303–308.
136. Cooper TB: Plasma level monitoring of antipsychotic drugs. *Clin Pharmacokinet* 1978; 3: 14–38.
137. Coppen A, Kopera H: Workshop on the clinical pharmacology and efficacy of mianserin. *Br J Clin Pharmacol* 1978; 5: 91S–99S.
138. Correll CU, Malhotra AK, Kaushik S et al.: Early prediction of antipsychotic response in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 2063–2065.
139. Couchman L, Morgan PE, Spencer EP et al.: Plasma clozapine and norclozapine in patients prescribed different brands of clozapine (Clozaril, Denzapine, and Zaponex). *Ther Drug Monit* 2010; 32: 624–627.
140. Couchman L, Morgan PE, Spencer EP et al.: Plasma clozapine, norclozapine, and the clozapine: norclozapine ratio in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 1993–2007. *Ther Drug Monit* 2010; 32: 438–447.
141. Coulomb F, Ducret F, Laneury JP et al.: Pharmacokinetics of single-dose reboxetine in volunteers with renal insufficiency. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 482–487.
142. Cournoyer G, De Montigny C, Ouellette J et al.: A comparative double-blind controlled study of trimipramine and amitriptyline in major depression: lack of correlation with 5-hydroxytryptamine reuptake blockade. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7: 385–393.
143. Court MH: Interindividual variability in hepatic drug glucuronidation: studies into the role of age, sex, enzyme inducers, and genetic polymorphism using the human liver bank as a model system. *Drug Metab Rev* 2010; 42: 202–217.
144. Crettol S, Besson J, Croquette-Krokar M et al.: Association of dopamine and opioid receptor genetic polymorphisms with response to methadone maintenance treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 1722–1727.
145. Crettol S, Déglon JJ, Besson J et al.: ABCB1 and cytochrome P450 genotypes and phenotypes: influence on methadone plasma levels and response to treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 668–681.
146. Crettol S, Déglon JJ, Besson J et al.: Methadone enantiomer plasma levels, CYP2B6, CYP2C19, and CYP2C9 genotypes, and response to treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 593–604.
147. Cummings J, Lefèvre G, Small G et al.: Pharmacokinetic rationale for the rivastigmine patch. *Neurology* 2007; 69 Suppl 1: S10–S13.
148. Dahl SG: Active metabolites of neuroleptic drugs: possible contribution to therapeutic and toxic effects. *Ther Drug Monit* 1982; 4: 33–40.
149. Dahl SG, Strandjord RE, Sigfusson S: Pharmacokinetics and relative bioavailability of levomepromazine after repeated administration of tablets and syrup. *Eur J Clin Pharmacol* 1977; 11: 305–310.
150. Darby JK, Pasta DJ, Wilson MG et al.: Long-term therapeutic drug monitoring of risperidone and olanzapine identifies altered steady-state pharmacokinetics: a clinical, two-group, naturalistic study. *Clin Drug Investig* 2008; 28: 553–564.
151. Daviss WB, Perel JM, Birmaher B et al.: Steady-state clinical pharmacokinetics of bupropion extended-release in youths. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45: 1503–1509.
152. Daviss WB, Perel JM, Brent DA et al.: Acute antidepressant response and plasma levels of bupropion and metabolites in a pediatric-aged sample: an exploratory study. *Ther Drug Monit* 2006; 28: 190–198.
153. Dawling S: Monitoring of tricyclic antidepressant therapy. *Clin Biochem* 1982; 15: 56–61.
154. de Lange EC: Potential role of ABC transporters as a detoxification system at the blood-CSF barrier. *Adv Drug Deliv Rev* 2004; 56: 1793–1809.
155. de Leon J: Glucuronidation enzymes, genes and psychiatry. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6: 57–72.
156. de Leon J: Incorporating pharmacogenetics into clinical practice: reality of a new tool in psychiatry. Current issues in clinical implementation. *CNS Spectr* 2006; 11 Suppl 3: 8–12.
157. de Leon J: The crucial role of the therapeutic window in understanding the clinical relevance of the poor versus the ultrarapid metabolizer phenotypes in subjects taking drugs metabolized by CYP2D6 or CYP2C19. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 241–245.
158. de Leon J, Greenlee B, Barber J et al.: Practical guidelines for the use of new generation antipsychotic drugs (except clozapine) in adult individuals with intellectual disabilities. *Res Dev Disabil* 2009; 30: 613–669.
159. de Leon J, Susce MT, Pan RM et al.: A study of genetic (CYP2D6 and ABCB1) and environmental (drug inhibitors and inducers) variables that may influence plasma risperidone levels. *Pharmacopsychiatry* 2007; 40: 93–102.
160. de Leon J, Susce MT, Pan RM et al.: The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 15–27.
161. de Leon J, Wynn G, Sandson NB: The pharmacokinetics of paliperidone versus risperidone. *Psychosomatics* 2010; 51: 80–88.
162. de Mey C, Althaus M, Ezan E et al.: Erythromycin increases plasma concentrations of alpha-dihydroergocryptine in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 142–148.
163. de Vries MH, Raghoobar M, Mathlener IS et al.: Single and multiple oral dose fluvoxamine kinetics in young and elderly subjects. *Ther Drug Monit* 1992; 14: 493–498.
164. de Wit M, Best AM, Epstein SK et al.: Lorazepam concentrations, pharmacokinetics and pharmacodynamics in a cohort of mechanically ventilated ICU patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44: 466–473.
165. Degen J, Wölke E, Seiberling M et al.: Comparative study of the pharmacokinetics of amitriptyline oxide and trimipramine after single administration in healthy male probands and patients with renal failure. *Med Klin (Munich)* 1993; 88: 129–133.
166. Degner D, Grohmann R, Kropp S et al.: Severe adverse drug reactions of antidepressants: results of the German multicenter drug surveillance program AMSP. *Pharmacopsychiatry*. 2004; 37 Suppl 1: S39–S45.
167. Del Dotto P, Bonuccelli U: Clinical pharmacokinetics of cabergoline. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 633–645.
168. Deleu D, Northway MG, Hanssens Y: Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs used in the treatment of Parkinson's disease. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 261–309.
169. Deligiannidis KM: Therapeutic drug monitoring in pregnant and postpartum women: recommendations for SSRIs, lamotrigine, and lithium. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 649–650.
170. Delva NJ, Hawken ER: Preventing lithium intoxication. Guide for physicians. *Can Fam Physician* 2001; 47: 1595–1600.
171. Desta Z, Kerbusch T, Soukhova N et al.: Identification and characterization of human cytochrome P450 isoforms interacting with pimozone. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 285: 428–437.
172. Deuschle M, Härtinger S, Hiemke C et al.: Doxepin and its metabolites in plasma and cerebrospinal fluid in depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1997; 131: 19–22.
173. DeVane CL, Boulton DW, Miller LF et al.: Pharmacokinetics of trazodone and its major metabolite m-chlorophenylpiperazine in plasma and brain of rats. *Int J Neuropsychopharmacol* 1999; 2: 17–23.
174. DeVane CL, Stowe ZN, Donovan JL et al.: Therapeutic drug monitoring of psychoactive drugs during pregnancy in the genomic era: challenges and opportunities. *J Psychopharmacol* 2006; 20 Suppl: 54–59.
175. Diaz FJ, de Leon J, Josiassen RC et al.: Plasma clozapine concentration coefficients of variation in a long-term study. *Schizophr Res* 2005; 72: 131–135.
176. Diaz FJ, Santoro V, Spina E et al.: Estimating the size of the effects of co-medications on plasma clozapine concentrations using a model that controls for clozapine doses and confounding variables. *Pharmacopsychiatry* 2008; 41: 81–91.
177. Dingemans J, Jorga K, Zürcher G et al.: Multiple-dose clinical pharmacology of the catechol-O-methyl-transferase inhibitor tolcapon in elderly subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50: 47–55.
178. Dockens RC, Salazar DE, Fulmor IE et al.: Pharmacokinetics of a newly identified active metabolite of buspirone after administration of buspirone over its therapeutic dose range. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 1308–1312.

179. Doose DR, Walker SA, Gisclon LG et al.: Single-dose pharmacokinetics and effect of food on the bioavailability of topiramate, a novel antiepileptic drug. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 884–891.
180. Doran A, Obach RS, Smith BJ et al.: The impact of P-glycoprotein on the disposition of drugs targeted for indications of the central nervous system: evaluation using the MDRIA/1B knockout mouse model. *Drug Metab Dispos* 2005; 33: 165–174.
181. dos Santos FM, Gonçalves JC, Caminha R et al.: Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of psychomotor impairment induced by oral clonazepam in healthy volunteers. *Ther Drug Monit* 2009; 31: 566–574.
182. Dunbar JL, Turncliff RZ, Hayes SC et al.: Population pharmacokinetics of extended-release injectable naltrexone (XR-NTX) in patients with alcohol dependence. *J Stud Alcohol Drugs* 2007; 68: 862–870.
183. Duthel F, Jacob A, Dauchy S et al.: ABC transporters and cytochromes P450 in the human central nervous system: influence on brain pharmacokinetics and contribution to neurodegenerative disorders. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010; 6: 1161–1174.
184. Dvorchik BH, Vesell ES: Pharmacokinetic interpretation of data gathered during therapeutic drug monitoring. *Clin Chem* 1976; 22: 868–878.
185. Eagles JM, McCann I, MacLeod TN et al.: Lithium monitoring before and after the distribution of clinical practice guidelines. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101: 349–353.
186. Eap CB, Baumann P: Analytical methods for the quantitative determination of selective serotonin reuptake inhibitors for therapeutic drug monitoring purposes in patients. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1996; 686: 51–63.
187. Eap CB, Bender S, Gastpar M et al.: Steady state plasma levels of the enantiomers of trimipramine and of its metabolites in CYP2D6-, CYP2C19- and CYP3A4/5-phenotyped patients. *Ther Drug Monit* 2000; 22: 209–214.
188. Eap CB, Bertschy G, Baumann P et al.: High interindividual variability of methadone enantiomer blood levels to dose ratios. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 89–90.
189. Eap CB, Buclin T, Baumann P: Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 1153–1193.
190. Eap CB, Finkbeiner T, Gastpar M et al.: Replacement of R-methadone by a double dose of (R,S)-methadone in addicts: interindividual variability of the R/S ratios and evidence of adaptive changes in methadone pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50: 385–389.
191. Eap CB, Koeb L, Baumann P: Determination of trimipramine and its demethylated and hydroxylated metabolites in plasma by gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr* 1994; 652: 97–103.
192. Eap CB, Lima CA, Macciardi F et al.: Steady state concentrations of the enantiomers of mianserin and desmethylmianserin in poor and in homozygous and heterozygous extensive metabolizers of desbriroquine. *Ther Drug Monit* 1998; 20: 7–13.
193. Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE: Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med* 2006; 57: 119–137.
194. Egberts K, Mehler-Wex C, Gerlach M: 2011 Therapeutic drug monitoring in child and adolescent psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2011; this issue
195. Eggert Hansen C, Rosted Christensen T, Elley J et al.: Clinical pharmacokinetic studies of perphenazine. *Br J Clin Pharmacol* 1976; 3: 915–923.
196. Ellinwood EH JR, Heatherly DG, Nikaido AM et al.: Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of lorazepam, alprazolam and diazepam. *Psychopharmacology* 1985; 86: 392–399.
197. Ereshefsky L, Jann MW, Saklad SR et al.: Effects of smoking on fluphenazine clearance in psychiatric inpatients. *Biol Psychiatry* 1985; 20: 329–332.
198. Evans LE, Bett JH, Cox JR et al.: The bioavailability of oral and parenteral chlorimipramine (Anafanil). *Prog Neuropsychopharmacol* 1980; 4: 293–302.
199. Evans WE, Relling MV: Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999; 286: 487–491.
200. Faber MS, Fuhr U: Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 178–184.
201. Faber MS, Jetter A, Fuhr U: Assessment of CYP1A2 activity in clinical practice: why, how, and when? *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 97: 125–134.
202. Faessel HM, Gibbs MA, Clarck DJ et al.: Multiple-dose pharmacokinetics of the selective nicotinic receptor partial agonist, varenicline, in healthy smokers. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 1439–1448.
203. Faiman MD, Jensen JC, Lacoursiere RB: Elimination kinetics of disulfiram in alcoholics after single and repeated doses. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 36: 520–526.
204. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J et al.: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: acute treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2005; 6: 132–191.
205. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J et al.: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: long-term treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2006; 7: 5–40.
206. Fanton L, Bévalot F, Grait H et al.: Fatal intoxication with milnacipran. *J Forensic Leg Med* 2008; 15: 388–390.
207. Farde L, Nordström AL, Wiesel FA et al.: Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 538–544.
208. Feng Y, Pollock BG, Coley K et al.: Population pharmacokinetic analysis for risperidone using highly sparse sampling measurements from the CATIE study. *J Clin Pharmacol* 2008; 66: 629–639.
209. Feng Y, Pollock BG, Ferrell RE et al.: Paroxetine: population pharmacokinetic analysis in late-life depression using sparse concentration sampling. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61: 558–569.
210. Fenner KS, Troutman MD, Kempshall S et al.: Drug-drug interactions mediated through P-glycoprotein: clinical relevance and in vitro-in vivo correlation using digoxin as a probe drug. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85: 173–181.
211. Ferrari A, Bertolotti M, Dell’Utri A et al.: Serum time course of naltrexone and 6 β -naltrexol levels during long term treatment in drug addicts. *Drug Alcohol Depend* 1998; 52: 211–220.
212. Figueroa C, Brecher M, Hamer-Maansson JE et al.: Pharmacokinetic profiles of extended release quetiapine fumarate compared with quetiapine immediate release. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33: 199–204.
213. Findling RL, Reed MD, Myers C et al.: Paroxetine pharmacokinetics in depressed children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 952–959.
214. Fitzgerald PB, Kapur S, Remington G et al.: Predicting haloperidol occupancy of central dopamine D2 receptors from plasma levels. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 149: 1–5.
215. Flanagan RJ: Developing an analytical toxicology service: principles and guidance. *Toxicol Rev* 2004; 23: 251–263.
216. Fleming J, Chetty M: Therapeutic monitoring of valproate in psychiatry: how far have we progressed? *Clin Neuropharmacol* 2006; 29: 350–360.
217. Fogelman SM, Schmider J, Venkatakrishnan K et al.: O- and N-demethylation of venlafaxine in vitro by human liver microsomes and by microsomes from cDNA-transfected cells: effect of metabolic inhibitors and SSRI antidepressants. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20: 480–490.
218. Fontaine R, Mercier P, Beaudry P et al.: Bromazepam and lorazepam in generalized anxiety: a placebo-controlled study with measurement of drug plasma concentrations. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 74: 451–458.
219. Food and Drug Administration. Guidance for industry: bioanalytical method validation 2001 <http://www.fda.gov/cvm>
220. Foti RS, Rock DA, Wieners LC et al.: Selection of alternative CYP3A4 probe substrates for clinical drug interaction studies using in vitro data and in vivo simulation. *Drug Metab Dispos* 2010; 38: 981–987.
221. Fountoulakis KN: An update of evidence-based treatment of bipolar depression: where do we stand? *Curr Opin Psychiatry* 2010; 23: 19–24.
222. Fric M, Pfuhlmann B, Laux G et al.: The influence of smoking on the serum level of duloxetine. *Pharmacopsychiatry* 2008; 41: 151–155.

223. Frieboes RM, Sonntag A, Yassouridis A et al.:
Clinical outcome after trimipramine in patients with delusional depression - a pilot study. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36: 12–17.
224. Friedman H, Greenblatt DJ, Peters GR et al.:
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral diazepam: effect of dose, plasma concentration, and time. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52: 139–150.
225. Fritze J, Laux G, Sofic E et al.:
Plasma moclobemide and metabolites: lack of correlation with clinical response and biogenic amines. *Psychopharmacology (Berl)* 1989; 99: 252–256.
226. Fröscher W, Schier KR, Hoffmann M et al.:
Topiramate: a prospective study on the relationship between concentration, dosage and adverse events in epileptic patients on combination therapy. *Epileptic Disord* 2005; 7: 237–248.
227. Fudio S, Borobia AM, Piñana E et al.:
Evaluation of the influence of sex and CYP2C19 and CYP2D6 polymorphisms in the disposition of citalopram. *Eur J Pharmacol* 2010; 626: 200–204.
228. Fukasawa T, Suzuki A, Otani K:
Effects of genetic polymorphism of cytochrome P450 enzymes on the pharmacokinetics of benzodiazepines. *J Clin Pharm Ther* 2007; 32: 333–341.
229. Furlanut M, Montanari G, Benetello P et al.:
Steady-state serum concentrations of imipramine, its main metabolites and clinical response in primary enuresis. *Pharmacol Res* 1989; 21: 561–566.
230. Furukori H, Kondo T, Yasui N et al.:
Effects of itraconazole on the steady-state plasma concentrations of bromperidol and reduced bromperidol in schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 145: 189–192.
231. Gaertner HJ, Goulinopoulos G, Breyer-Pfaff U:
Response to Maprotiline treatment in depressive patients, relationship to urinary MHPG excretion, and plasma drug level. *Pharmacopsychiatry* 1982; 15: 170–174.
232. Gaertner I, Gaertner HJ, Vonthein R et al.:
Therapeutic drug monitoring of clozapine in relapse prevention: a five-year prospective study. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 305–310.
233. Garnock-Jones KP, Keating GM:
Atomoxetine: a review of its use in attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Paediatr Drugs* 2009; 11: 203–226.
234. Gelenberg AJ:
A review of the current guidelines for depression treatment. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: e15
235. Genton P, Guerrini R, Perucca E:
Tiagabine in clinical practice. *Epilepsia* 2001; 42 Suppl 3: 42–45.
236. Gerlach M, Hünnerkopf R, Rothenhöfer S et al.:
Therapeutic drug monitoring of quetiapine in adolescents with psychotic disorders. *Pharmacopsychiatry* 2007; 40: 72–76.
237. Gerstenberg G, Aoshima T, Fukasawa T et al.:
Relationship between clinical effects of fluvoxamine and the steady-state plasma concentrations of fluvoxamine and its major metabolite fluvoxaminic acid in Japanese depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 167: 443–448.
238. Gervasini G, Carrillo JA, Benitez J:
Potential role of cerebral cytochrome P450 in clinical pharmacokinetics: modulation by endogenous compounds. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 693–706.
239. Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE, Balant LP:
Clomipramine concentration as a predictor of delayed response: a naturalistic study. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 54: 895–902.
240. Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE, Balant LP:
Therapeutic drug monitoring of olanzapine: the combined effect of age, gender, smoking, and comedication. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 46–53.
241. Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE, Balant LP et al.:
Time course of clinical response to venlafaxine: relevance of plasma level and chirality. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 59: 883–891.
242. Gex-Fabry M, Gervasoni N, Eap CB et al.:
Time course of response to paroxetine: influence of plasma level. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 892–900.
243. Gilles M, Deuschle M, Kellner S et al.:
Paroxetine serum concentrations in depressed patients and response to treatment. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38: 118–121.
244. Gillman PK:
Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol* 2007; 151: 737–748.
245. Glassman AH, Perel JM, Shostak M et al.:
Clinical implications of imipramine plasma levels for depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 1977; 34: 197–204.
246. Glassmann AH, Schildkraut JJ, Orsulak PJ et al.:
Tricyclic antidepressants, blood level measurements and clinical outcome: an APA task force report. *Am J Psychiatr* 1985; 142: 155–162.
247. Glauser TA, Pippenger CE:
Controversies in blood-level monitoring: reexamining its role in the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41 Suppl 8: S6–S15
248. Gleason MM, Egger HL, Emslie GJ et al.:
Psychopharmacological treatment for very young children: contexts and guidelines. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46: 1532–1572.
249. Glotzbach RK, Preskorn SH:
Brain concentrations of tricyclic antidepressants: Single-dose kinetics and relationship to plasma concentrations in chronically dosed rats. *Psychopharmacology* 1982; 78: 25–27.
250. Goering KE, Raymon L, Christian GD et al.:
Postmortem forensic toxicology of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of pharmacology and report of 168 cases. *J Forensic Sci* 2000; 45: 633–648.
251. Gomolin IH, Smith C, Jeitner TM:
Once-daily memantine: pharmacokinetic and clinical considerations. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 1812–1813.
252. Gonzalez JP, Brogden RN:
Naltrexone. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of opioid dependence. *Drugs* 1988; 35: 192–213.
253. Goodnick PJ, Dominguez RA, DeVane CL et al.:
Bupropion slow-release response in depression: diagnosis and biochemistry. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 629–632.
254. Goodwin GM:
Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition-recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2009; 23: 346–388.
255. Gram LF, Guentert TW, Grange S et al.:
Moclobemide, a substrate of CYP2C19 and an inhibitor of CYP2C19, CYP2D6, and CYP1A2: a panel study. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57: 670–677.
256. Grandjean EM, Aubry JM:
Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach. Part II: Clinical pharmacology and therapeutic monitoring. *CNS Drugs* 2009; 23: 331–349.
257. Grasmäder K, Verwohlt PL, Kühn KU et al.:
Relationship between mirtazapine dose, plasma concentration, response, and side effects in clinical practice. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38: 113–117.
258. Grasmäder K, Verwohlt PL, Rietschel M et al.:
Impact of polymorphisms of cytochrome-P450 isoenzymes 2C9, 2C19 and 2D6 on plasma concentrations and clinical effects of antidepressants in a naturalistic clinical setting. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 329–336.
259. Greenblatt DJ, Blaskovich PD, Nuwayser ES et al.:
Clonazepam pharmacokinetics: comparison of subcutaneous microsphere injection with multiple-dose oral administration. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 1288–1293.
260. Greenblatt DJ, Divoll M, Harmatz JS et al.:
Oxazepam kinetics: effects of age and sex. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 215: 86–91.
261. Greenblatt DJ, Ehrenberg BL, Gunderman J et al.:
Pharmacokinetic and electroencephalographic study of intravenous diazepam, midazolam, and placebo. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 45: 356–365.
262. Greenblatt DJ, Friedman H, Burstein ES et al.:
Trazodone kinetics: effect of age, gender, and obesity. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42: 193–200.
263. Greenblatt DJ, Gan L, Harmatz JS et al.:
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of single-dose triazolam: electroencephalography compared with the Digit-Symbol Substitution Test. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 244–248.
264. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Friedman H et al.:
A large-sample study of diazepam pharmacokinetics. *Ther Drug Monit* 1989; 11: 652–657.
265. Greenblatt DJ, Harmatz JS, von Moltke LL et al.:
Comparative kinetics and dynamics of zaleplon, zolpidem, and placebo. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 553–561.
266. Greenblatt DJ, Shader RI, Franke K et al.:
Pharmacokinetics and bioavailability of

- intravenous, intramuscular, and oral lorazepam in humans. *J Pharm Sci* 1979; 68: 57–63.
267. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Ehrenberg BL et al.: Kinetics and dynamics of lorazepam during and after continuous intravenous infusion. *Crit Care Med* 2000; 28: 2750–2757.
268. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS et al.: Short-term exposure to low-dose ritonavir impairs clearance and enhances adverse effects of trazodone. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 414–422.
269. Greiner C, Hiemke C, Bader W et al.: Determination of citalopram and escitalopram together with their active main metabolites desmethyl-(es)-citalopram in human serum by column-switching high performance liquid chromatography (HPLC) and spectrophotometric detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2007; 848: 391–394.
270. Grimaldi R, Perucca E, Ruberto G et al.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies following the intravenous and oral administration of the antiparkinsonian drug biperiden to normal subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 29: 735–737.
271. Grohmann R, Engel RR, Rütther E et al.: The AMSP drug safety program: methods and global results. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37 Suppl 1: S4–S11
272. Gründer G, Carlsson A, Wong DF: Mechanism of new antipsychotic medications. Occupancy is not just antagonism. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 974–977.
273. Gründer G, Fellows C, Janouschek H et al.: Brain and plasma pharmacokinetics of aripiprazole in patients with schizophrenia: an [¹⁸F]allypride PET study. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 988–995.
274. Gründer G, Hiemke C, Paulzen M et al.: Therapeutic drug concentrations of antidepressants and antipsychotics: Guidance from PET imaging. *Pharmacopsychiatry* 2011; this issue
275. Gründer G, Hippus H, Carlsson A: The 'atypicality' of antipsychotics: a concept re-examined and re-defined. *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8: 197–202.
276. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10: 85–116.
277. Guay DR: Rasagiline (TVP-1012): a new selective monoamine oxidase inhibitor for Parkinson's disease. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006; 4: 330–346.
278. Guberman A, Couture M, Blaschuk K et al.: Add-on trial of clobazam in intractable adult epilepsy with plasma level correlations. *Can J Neurol Sci* 1990; 17: 311–316.
279. Gunes A, Spina E, Dahl ML et al.: ABCB1 polymorphisms influence steady-state plasma levels of 9-hydroxyrisperidone and risperidone active moiety. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 628–633.
280. Gupta N: Guidelines for lithium monitoring: are they ideal? *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 76–77.
281. Gupta RN, Dziurdzy SA: Therapeutic monitoring of sertraline. *Clin Chem* 1994; 40: 498–499.
282. Gupta SK, Shah JC, Hwang SS: Pharmacokinetic and pharmacodynamic characterization of OROS and immediate-release amitriptyline. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 71–78.
283. Guy W (ed): ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD: U.S. Department of Health, Education, and Welfare; 1976
284. Haberstroh J, Hampel H, Pantel J: Optimal management of Alzheimer's disease patients: Clinical guidelines and family advice. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010; 6: 243–253.
285. Haen E, Greiner C, Bader W et al.: Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen zur Therapieleitung. *Ergänzung therapeutischer Referenzbereiche durch dosisbezogene Referenzbereiche*. *Nervenarzt* 2008; 79: 558–566.
286. Hallett C, Dean BC: Bromazepam: acute benefit-risk assessment in general practice. *Curr Med Res Opin* 1984; 8: 683–688.
287. Hammarberg A, Beck O, Eksborg S et al.: Acamprosate determinations in plasma and cerebrospinal fluid after multiple dosing measured by liquid chromatography-mass spectroscopy: a pharmacokinetic study in healthy volunteers. *Ther Drug Monit* 2010; 32: 489–496.
288. Hammarberg A, Jayaram-Lindström N, Berck O et al.: The effects of acamprosate on alcohol-cue reactivity and alcohol priming in dependent patients: a randomized controlled trial. *Psychopharmacol* 2009; 205: 53–62.
289. Hanley JA, McNeil BJ: The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; 143: 29–36.
290. Harden CL, Trifiletti R, Kutt H: Felbamate levels in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37: 280–283.
291. Härtter S, Dingemans J, Baier D et al.: The role of cytochrome P450 2D6 in the metabolism of moclobemide. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996; 6: 225–230.
292. Härtter S, Hermes B, Hiemke C: Automated determination of trimipramine and N-desmethyl-trimipramine in human plasma or serum by HPLC with on-line solid phase extraction. *J Liq Chromatogr* 1995; 18: 3495–3505.
293. Härtter S, Hermes B, Szegedi A et al.: Automated determination of paroxetine and its main metabolite by column switching and on-line high-performance liquid chromatography. *Ther Drug Monit* 1994; 16: 400–406.
294. Härtter S, Hiemke C: Column switching and high-performance liquid chromatography in the analysis of amitriptyline, nortriptyline and hydroxylated metabolites in human plasma or serum. *J Chromatogr* 1992; 578: 273–282.
295. Härtter S, Tybring G, Friedberg T et al.: The N-demethylation of the doxepin isomers is mainly catalyzed by the polymorphic CYP2C19. *Pharm Res* 2002; 19: 1034–1037.
296. Härtter S, Wang X, Weigmann H et al.: Differential effects of fluvoxamine and other antidepressants on the biotransformation of melatonin. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 167–174.
297. Härtter S, Weigmann H, Hiemke C: Automated determination of reboxetine by high-performance liquid chromatography with column-switching and ultraviolet detection. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2000; 740: 135–140.
298. Härtter S, Wetzel H, Hiemke C: Automated determination of fluvoxamine in plasma by column-switching high-performance liquid chromatography. *Clin Chem* 1992; 38: 2082–2086.
299. Hasselström J, Linnet K: Quetiapine serum concentrations in psychiatric patients: the influence of comedication. *Ther Drug Monit* 2004; 26: 486–491.
300. Hässler F, Reis O: Pharmacotherapy of disruptive behavior in mentally retarded subjects: A review of the current literature. *Dev Disabil Res Rev* 2010; 16: 265–272.
301. Haymond J, Ensom MH: Does valproic acid warrant therapeutic drug monitoring in bipolar affective disorder? *Ther Drug Monit* 2010; 32: 19–29.
302. Hazell P, Becker K, Nikkanen EA et al.: Relationship between atomoxetine plasma concentration, treatment response and tolerability in attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder. *Atten Defic Hyperact Disord* 2009; 1: 201–210.
303. Hegerl U, Bottlender R, Gallinat J et al.: The serotonin syndrome scale: first results on validity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 248: 96–103.
304. Heikkinen H, Saraheimo M, Antila S et al.: Pharmacokinetics of entacapone, a peripherally acting catechol-O-methyltransferase inhibitor, in man. A study using a stable isotope technique. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 56: 821–826.
305. Heller S, Hiemke C, Stroba G et al.: Assessment of storage and transport stability of new antidepressant and antipsychotic drugs for a nationwide TDM service. *Ther Drug Monit* 2004; 26: 459–461.
306. Hendset M, Hermann M, Lunde H et al.: Impact of the CYP2D6 genotype on steady-state serum concentrations of aripiprazole and dehydroaripiprazole. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 1147–1151.
307. Herman BD, Fleishaker JC, Brown MT: Ketoconazole inhibits the clearance of the enantiomers of the antidepressant reboxetine in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 374–379.
308. Hermida J, Paz E, Tutor JC: Clozapine and norclozapine concentrations in serum and plasma samples from schizophrenic patients. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 41–45.
309. Hesse LM, He P, Krishnaswamy S et al.: Pharmacogenetic determinants of interindividual variability in bupropion hydroxylation by cytochrome P450 2B6 in human liver microsomes. *Pharmacogenetics* 2004; 14: 225–238.

310. Hiemke C:
Clinical utility of drug measurement and pharmacokinetics - therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 159–166.
311. Hiemke C:
Therapeutic drug monitoring in neuropharmacology: does it hold its promises? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258 Suppl 1: 21–27.
312. Hiemke C, Baumann P, Laux G et al.:
Therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie. Konsensus-Leitlinie der AGNP. *Psychopharmakotherapie* 2005; 12: 166–182.
313. Hiemke C, Dragicevic A, Gründer G et al.:
Therapeutic monitoring of new antipsychotic drugs. *Ther Drug Monit* 2004; 26: 156–160.
314. Hiemke C, Härtter S:
Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther* 2000; 85: 11–28.
315. Higuchi H, Yoshida K, Takahashi H et al.:
Milnacipran plasma levels and antidepressant response in Japanese major depressive patients. *Hum Psychopharmacol* 2003; 18: 255–259.
316. Höjer J, Hulting J, Salmonson H:
Fatal cardiotoxicity induced by venlafaxine overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2008; 46: 336–337.
317. Holbrook JM, Parks-Veal P, Mimbs J:
Clinical monitoring guidelines for neuroleptic and antidepressant drugs. Central State Hospital, Milledgeville, Georgia. *Hosp Pharm* 1991; 26: 783–784, 787–793.
318. Holzer L, Preuss U, Baumgartner L et al.:
Quetiapine in adolescents with non-affective psychotic disorders: An open-label trial. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44: 87–95.
319. Hooper WD, Dickinson RG, Dunstan PR et al.:
Oxcarbazepine: preliminary clinical and pharmacokinetic studies on a new anticonvulsant. *Clin Exp Neurol* 1987; 24: 105–112.
320. Horadam VW, Sharp JG, Smilack JD et al.:
Pharmacokinetics of amantadine hydrochloride in subjects with normal and impaired renal function. *Ann Intern Med* 1981; 94: 454–458.
321. Hrdina PD, Lapierre YD:
Plasma levels of maprotiline and zimelidine and their relationship to clinical response in depressed patients. *Ther Drug Monit* 1986; 8: 400–406.
322. Hsieh YH, Yang YH, Yeh HH et al.:
Simultaneous determination of galantamine, rivastigmine and NAP 226-90 in plasma by MEKC and its application in Alzheimer's disease. *Electrophoresis* 2009; 30: 644–653.
323. Hughes J, Gill AM, Mulhearn H et al.:
Steady-state plasma concentrations of midazolam in critically ill infants and children. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 27–30.
324. Hui WK, Mitchell LB, Kavanagh KM et al.:
Melperone: electrophysiologic and antiarrhythmic activity in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15: 144–149.
325. Ilett KF, Blythe TH, Hackett LP et al.:
Plasma concentrations of dothiepin and its metabolites are not correlated with clinical efficacy in major depressive illness. *Ther Drug Monit* 1993; 15: 351–357.
326. Isacson G, Holmgren P, Druid H et al.:
The utilization of antidepressants - a key issue in the prevention of suicide: an analysis of 5281 suicides in Sweden during the period 1992-1994. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 96: 94–100.
327. Isbister GK, Hackett LP, Dawson AH et al.:
Moclobemide poisoning: toxicokinetics and occurrence of serotonin toxicity. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56: 441–450.
328. Ishida M, Otani K, Kaneko S et al.:
Effects of various factors on steady state plasma concentrations of trazodone and its active metabolite m-chlorophenylpiperazine. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10: 143–146.
329. Iwersen S, Schmoltdt A:
One fatal and one nonfatal intoxication with tranlycypromine. Absence of amphetamines as metabolites. *J Anal Toxicol* 1996; 20: 301–304.
330. Jaanson P, Marandi T, Kiivet RA et al.:
Maintenance therapy with zuclopenthixol decanoate: associations between plasma concentrations, neurological side effects and CYP2D6 genotype. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 162: 67–73.
331. Janis GC, Markowitz JS:
Influence of ethanol and gender on methylphenidate pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 346–353.
332. Jann MW, Grimsley SR, Gray EC et al.:
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of clozapine. *Clin Pharmacokinet* 1993; 24: 161–176.
333. Jann MW, Shirley KL, Small GW:
Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cholinesterase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 719–739.
334. Jaquenoud Sirot E, Knezevic B, Morena GP et al.:
ABCB1 and cytochrome P450 polymorphisms: clinical pharmacogenetics of clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29: 319–326.
335. Jaquenoud Sirot E, van der Velden JW, Rentsch K et al.:
Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic tests as tools in pharmacovigilance. *Drug Safety* 2006; 29: 735–768.
336. Jefferson JW, Pradko JF, Muir KT:
Bupropion for major depressive disorder: pharmacokinetic and formulation considerations. *Clin Therap* 2005; 27: 1685–1695.
337. Jerling M, Dahl ML, Aberg-Wistedt A et al.:
The CYP2D6 genotype predicts the oral clearance of the neuroleptic agents perphenazine and zuclopenthixol. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 59: 423–428.
338. Ji P, Damle B, Xie J et al.:
Pharmacokinetic interaction between efavirenz and carbamazepine after multiple-dose administration in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 948–956.
339. Jimmink A, Caminada K, Hunfeld NG et al.:
Clinical toxicology of citalopram after acute intoxication with the sole drug or in combination with other drugs: overview of 26 cases. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 365–371.
340. Jin Y, Pollock BG, Frank E et al.:
The effect of reporting methods for dosing times on the estimation of pharmacokinetic parameters of escitalopram. *J Clin Pharmacol* 2009; 49: 176–184.
341. Jochemsen R, Wesselman JG, Hermans J et al.:
Pharmacokinetics of brotizolam in healthy subjects following intravenous and oral administration. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16 Suppl 2: 285S–290S
342. Johannessen SI, Battino D, Berry DJ et al.:
Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. *Ther Drug Monitor* 2003; 25: 347–363.
343. Johannessen SI, Tomson T:
Pharmacokinetic variability of newer antiepileptic drugs: when is monitoring needed? *Clin Pharmacokinet* 2006; 45: 1061–1075.
344. Johansson B:
A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of disulfiram and its metabolites. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1992; 369: 15–26.
345. Johnston JA, Fiedler-Kelly J, Glover ED et al.:
Relationship between drug exposure and the efficacy and safety of bupropion sustained release for smoking cessation. *Nicotine Tob Res* 2001; 3: 131–140.
346. Jorga KM, Fotteler B, Heizmann P et al.:
Pharmacokinetics and pharmacodynamics after oral and intravenous administration of tolcapone, a novel adjunct to Parkinson's disease therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 443–447.
347. Jorga KM, Larsen JP, Beiske A et al.:
The effect of tolcapone on the pharmacokinetics of benserazide. *Eur J Neurol* 1999; 6: 211–219.
348. Jørgensen A:
Pharmacokinetic studies in volunteers of intravenous and oral cis(Z)-flupentixol and intramuscular cis (Z)-flupentixol decanoate in Viscolear. *Eur J Clin Pharmacol* 1980; 18: 355–360.
349. Jornil J, Jensen KG, Larsen F et al.:
Identification of cytochrome P450 isoforms involved in the metabolism of paroxetine and estimation of their importance for human paroxetine metabolism using a population-based simulator. *Drug Metab Dispos* 2010; 38: 376–385.
350. Kandasamy M, Srinivas P, Subramaniam K et al.:
Differential outcomes from metabolic ratios in the identification of CYP2D6 phenotypes—focus on venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 879–887.
351. Kane JM, Leucht S, Carpenter D et al.:
The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J Clin Psychiatry* 2003; 12 Suppl: 5–19.
352. Kaplan SA, Jack ML, Weinfeld RE et al.:
Biopharmaceutical and clinical pharmacokinetic profile of bromazepam. *J Pharmacokinet Biopharm* 1976; 4: 1–16.
353. Kasper S, Dötsch M, Kick H et al.:
Plasma concentrations of fluvoxamine and maprotiline in major depression: implications on therapeutic efficacy and side effects. *Eur Neuropsychopharmacol* 1993; 3: 13–21.
354. Katoh Y, Uchida S, Kawai M et al.:
Effects of cigarette smoking and cytochrome P450 2D6 genotype on fluvoxamine

- concentration in plasma of Japanese patients. *Biol Pharm Bull* 2010; 33: 285–288.
355. Katon W, Cantrell CR, Sokol MS et al.: Impact of antidepressant drug adherence on comorbid medication use and resource utilization. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2497–2503.
356. Kaufman E, Lamster IB: The diagnostic applications of saliva – a review. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13: 197–212.
357. Kaye CM, Nicholls B: Clinical pharmacokinetics of ropinirole. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39: 243–254.
358. Kemp DE, Ganocy SJ, Brecher M et al.: Clinical value of early partial symptomatic improvement in the prediction of response and remission during short-term treatment trials in 3369 subjects with bipolar I or II depression. *J Affect Disord* 2011; 130: 171–179.
359. Kennedy MC: Post mortem drug concentrations. *Intern Med J* 2010; 40: 183–187.
360. Kerr BM, Thummel KE, Wurden CJ et al.: Human liver carbamazepine metabolism. Role of CYP3A4 and CYP2C8 in 10,11-epoxide formation. *Biochem Pharmacol* 1994; 47: 1969–1979.
361. Kinirons MT, O'Mahony MS: Drug metabolism and ageing. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 540–544.
362. Kirchheiner J: CYP2D6 phenotype prediction from genotype: which system is the best? *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 225–227.
363. Kirchheiner J, Meineke I, Müller G et al.: Contributions of CYP2D6, CYP2C9 and CYP2C19 to the biotransformation of E- and Z-doxepin in healthy volunteers. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 571–580.
364. Kirchheiner J, Müller G, Meineke I et al.: Effects of polymorphisms in CYP2D6, CYP2C9, and CYP2C19 on trimipramine pharmacokinetics. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 459–466.
365. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M et al.: Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 442–473.
366. Kirchherr H, Kühn-Velten WN: Quantitative determination of forty-eight antidepressants and antipsychotics in human serum by HPLC tandem mass spectrometry: a multi-level, single-sample approach. *J Chromatogr B* 2006; 843: 100–113.
367. Kirkton C, McIntyre IM: Therapeutic and toxic concentrations of mirtazapine. *J Anal Toxicol* 2006; 30: 687–691.
368. Kirschbaum KM, Müller MJ, Malevani J et al.: Serum levels of aripiprazole and dehydroaripiprazole, clinical response and side effects. *World J Biol Psychiatry* 2008; 9: 212–218.
369. Kirschbaum KM, Müller MJ, Zernig G et al.: Therapeutic monitoring of aripiprazole by HPLC with column-switching and spectrophotometric detection. *Clin Chem* 2005; 51: 1718–1721.
370. Kirschbaum KM, Uhr M, Holthoewer D et al.: Pharmacokinetics of acute and sub-chronic aripiprazole in P-glycoprotein deficient mice. *Neuropharmacology*. 2010; 59: 474–479.
371. Kjolbye M, Thomsen K, Rogne T et al.: Search for a therapeutic range for serum zuclopenthixol concentrations in schizophrenic patients. *Ther Drug Monit* 1994; 16: 541–547.
372. Klamerus KJ, Maloney K, Rudolph RL et al.: Introduction of a composite parameter to the pharmacokinetics of venlafaxine and its active O-desmethyl metabolite. *J Clin Pharmacol* 1992; 32: 716–724.
373. Klampfl K, Taurines R, Preuss A et al.: Serum concentrations, therapeutic response and side effects in children and adolescents with impulsive-aggressive symptoms during risperidone therapy. *Pharmacopsychiatry* 2010; 43: 58–65.
374. Klotz U: Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev* 2009; 41: 67–76.
375. Koepp MJ, Patsalos PN, Sander JW: Sulthiame in adults with refractory epilepsy and learning disability: an open trial. *Epilepsy Res* 2002; 50: 277–282.
376. Kondo T, Otani K, Ishida M et al.: Adverse effects of zotepine and their relationship to serum concentrations of the drug and prolactin. *Ther Drug Monit* 1994; 16: 120–124.
377. Kostra-Ros JE, Van Weelden MJ, Hinrichs JW et al.: Therapeutic drug monitoring of antidepressants and cytochrome P450 genotyping in general practice. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 1320–1327.
378. Kornhuber J, Quack G, Danysz W et al.: Therapeutic brain concentration of the NMDA receptor antagonist amantadine. *Neuropharmacology* 1995; 34: 713–721.
379. Koyama E, Chiba K, Tani M et al.: Identification of human cytochrome P450 isoforms involved in the stereoselective metabolism of mianserin enantiomers. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 278: 21–30.
380. Kozer E, Parvez S, Minassian BA et al.: How high can we go with phenytoin? *Ther Drug Monit* 2002; 24: 386–389.
381. Krska J, Corner DA: Serum drug level monitoring in affective disorders. *J Clin Pharm Ther* 1992; 17: 357–363.
382. Kugelberg FC, Druid H, Carlsson B et al.: Postmortem redistribution of the enantiomers of citalopram and its metabolites: an experimental study in rats. *J Analyt Toxicol* 2004; 28: 631–637.
383. Kuhlman JJ JR, Levine B, Johnson RE et al.: Relationship of plasma buprenorphine and norbuprenorphine to withdrawal symptoms during dose induction, maintenance and withdrawal from sublingual buprenorphine. *Addiction* 1998; 93: 549–559.
384. Kuss HJ, Feistenauer E: Quantitative high-performance liquid chromatographic assay for the determination of maprotiline and oxaprotiline in human plasma. *J Chromatogr* 1981; 204: 349–353.
385. Kvist EE, Al-Shurbaji A, Dahl ML et al.: Quantitative pharmacogenetics of nortriptyline: a novel approach. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 869–877.
386. Lappenberg-Pelzer M: Identification and determination of opipramol metabolites in plasma and urine. *J Anal Toxicol* 1998; 22: 215–219.
387. Lautala P, Ethell BT, Taskinen J et al.: The specificity of glucuronidation of entacapone and tolcapone by recombinant human UDP-glucuronosyltransferases. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 1385–1389.
388. Le Bloc'h Y, Woggon B, Weissenrieder H et al.: Routine therapeutic drug monitoring in patients treated with 10–360 mg/day citalopram. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 600–608.
389. Lee CA, Cook JA, Reyner EL et al.: P-glycoprotein related drug interactions: clinical importance and a consideration of disease states. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010; 6: 603–619.
390. Lee SY, Kim YG, Kim HG et al.: Pharmacokinetic parameters of bromperidol in Korean subjects. *Hum Psychopharmacol* 2006; 21: 409–412.
391. Lefèvre G, Büche M, Sedek G et al.: Similar rivastigmine pharmacokinetics and pharmacodynamics in Japanese and white healthy participants following the application of novel rivastigmine patch. *J Clin Pharmacol* 2009; 49: 430–443.
392. Leucht S, Busch R, Kissling W et al.: Early prediction of antipsychotic nonresponse among patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 352–360.
393. Leucht S, Steimer W, Kreuz S et al.: Doxepin plasma concentrations: is there really a therapeutic range? *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 432–439.
394. LeWitt PA, Jennings D, Kelly EL et al.: Pharmacokinetic-pharmacodynamic crossover comparison of two levodopa extension strategies. *Mov Disord* 2009; 24: 1319–1324.
395. Licht RW, Vestergaard P, Kessing LV et al.: Psychopharmacological treatment with lithium and antiepileptic drugs: suggested guidelines from the Danish Psychiatric Association and the Child and Adolescent Psychiatric Association in Denmark. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2003; 419: 1–22.
396. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al.: Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209–1223.
397. Lind AB, Reis M, Bengtsson F et al.: Steady-state concentrations of mirtazapine, N-desmethyilmirtazapine, 8-hydroxymirtazapine and their enantiomers in relation to cytochrome P450 2D6 genotype, age and smoking behaviour. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48: 63–70.
398. Lindberger M, Luhr O, Johannessen SI et al.: Serum concentrations and effects of gabapentin and vigabatrin: observations from a dose titration study. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 457–462.
399. Lindenmayer J: Long-acting injectable antipsychotics: focus on Olanzapine pamoate. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010; 6: 261–267.
400. Linder MW, Keck PE JR: Standards of laboratory practice: antidepressant drug monitoring. *National*

- Academy of Clinical Biochemistry. *Clin Chem* 1998; 44: 1073–1084.
401. Lingam R, Scott J: Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 105: 164–172.
402. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P et al.: The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1987; 334: 1–100.
403. Liu Y, Jiao J, Zhang C et al.: A simplified method to determine five cytochrome p450 probe drugs by HPLC in a single run. *Biol Pharm Bull* 2009; 32: 717–720.
404. Liu ZQ, Shu Y, Huang SL et al.: Effects of CYP2C19 genotype and CYP2C9 on fluoxetine N-demethylation in human liver microsomes. *Acta Pharmacol Sin* 2001; 22: 85–90.
405. Lobo ED, Bergstrom RF, Reddy S et al.: In vitro and in vivo evaluations of cytochrome P450 1A2 interactions with duloxetine. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 191–202.
406. Locatelli I, Kstelic M, Kores-Plesnicar et al.: A population pharmacokinetic evaluation of the influence of CYP2D6 genotype on risperidone metabolism in patients with acute episode schizophrenia. *Eur J Pharm Sci* 2010; 41: 289–298.
407. Lotrich FE, Pollock BG: Aging and clinical pharmacology: implications for antidepressants. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 1106–1122.
408. Lucek R & Dixon R: Chlordiazepoxide concentrations in saliva and plasma measured by radioimmunoassay. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1980; 27: 397–400.
409. Lundberg J, Christophersen JS, Petersen KB et al.: *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 777–785.
410. Lundmark J, Bengtsson F, Nordin C et al.: Therapeutic drug monitoring of selective serotonin reuptake inhibitors influences clinical dosing strategies and reduces drug costs in depressed elderly patients. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101: 354–359.
411. Luurila H, Olkkola KT: Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of zopiclone effects on human central nervous system. *Pharmacol Toxicol* 1996; 78: 348–353.
412. Madan A, Parkinson A, Faiman MD: Identification of the human P-450 enzymes responsible for the sulfoxidation and thiono-oxidation of diethylthiocarbamate methyl ester: role of P-450 enzymes in disulfiram bioactivation. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22: 1212–1219.
413. Madsen H, Nielsen KK, Brøsen K: Imipramine metabolism in relation to the sparteine and mephenytoin oxidation polymorphisms—a population study. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39: 433–439.
414. Maguire KP, Burrows GD, Norman TR et al.: Metabolism and pharmacokinetics of dothiepin. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 12: 405–409.
415. Maguire KP, Norman TR, Burrows GD et al.: An evaluation of maprotiline intravenous kinetics and comparison of two oral doses. *Eur J Clin Pharmacol* 1980; 18: 249–254.
416. Mahmood I, Sahajwalla C: Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of buspirone, an anxiolytic drug. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 277–287.
417. Mallikaarjun S, Salazar DE, Bramer SL: Pharmacokinetics, tolerability, and safety of aripiprazole following multiple oral dosing in normal healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 179–187.
418. Mamo D, Kapur S, Keshavan M et al.: D2 receptor occupancy of olanzapine pamoate depot using positron emission tomography: an open-label study in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 298–304.
419. Mamo D, Kapur S, Shammi CM et al.: A PET study of dopamine D2 and serotonin 5-HT2 receptor occupancy in patients with schizophrenia treated with therapeutic doses of ziprasidone. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 818–825.
420. Mann K, Hiemke C, Lotz J et al.: Appropriateness of plasma level determinations for lithium and valproate in routine care of psychiatric inpatients with affective disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 671–673.
421. Mann K, Hiemke C, Schmidt LG et al.: Appropriateness of therapeutic drug monitoring for antidepressants in routine psychiatric inpatient care. *Ther Drug Monit* 2006; 28: 83–88.
422. Markowitz J, Patrick K: Differential pharmacokinetics and pharmacodynamics of methylphenidate enantiomers: does chirality matter? *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28 Suppl 2: S54–S61.
423. Martinez C, Gatti G, Sasso E et al.: The disposition of primidone in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30: 607–611.
424. Mason BJ, Goodman AM, Dixon RM et al.: A pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interaction study of acamprosate and naltrexone. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 596–606.
425. Mattila MA, Larni HM: Flunitrazepam: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1980; 20: 353–374.
426. Mauri MC, Laini V, Boscati L et al.: Long-term treatment of chronic schizophrenia with risperidone: a study with plasma levels. *Eur Psychiatry* 2001; 16: 57–63.
427. Mauri MC, Volonteri LS, Colasanti A et al.: Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics. A critical review of the relationship between plasma concentrations and clinical response. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 359–388.
428. May TW, Korn-Merker E, Rambeck B: Clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 1023–1042.
429. May TW, Korn-Merker E, Rambeck B et al.: Pharmacokinetics of sulthiame in epileptic patients. *Ther Drug Monit* 1994; 16: 251–257.
430. May TW, Rambeck B, Jürgens U: Serum concentrations of levetiracetam in epileptic patients: the influence of dose and co-medication. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 690–699.
431. May TW, Rambeck B, Jürgens U: Serum concentrations of topiramate in patients with epilepsy: influence of dose, age, and comedication. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 366–374.
432. May TW, Rambeck B, Neb R et al.: Serum concentrations of pregabalin in patients with epilepsy: the influence of dose, age, and comedication. *Ther Drug Monit* 2007; 29: 789–794.
433. Mayo BC, Biggs SR, Chasseaud LF et al.: The metabolic fate of Sormodren (bornaprine hydrochloride) in animals and humans. *Xenobiotica* 1980; 10: 873–888.
434. McAlpine DE, Biernacka JM, Mrazek DA et al.: Effect of cytochrome P450 enzyme polymorphisms on pharmacokinetics of venlafaxine. *Ther Drug Monit* 2011; 33: 14–20.
435. McConville BJ, Arvanitis LA, Thyrum PT et al.: Pharmacokinetics, tolerability, and clinical effectiveness of quetiapine fumarate: an open-label trial in adolescents with psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 252–260.
436. McKenzie ME, Roswell-Harris D: A controlled trial of prothipendyl (tolnate) in mentally subnormal patients. *Br J Psychiatry* 1966; 112: 95–100.
437. Medori R, Mannaert E, Gründer G: Plasma antipsychotic concentration and receptor occupancy, with special focus on risperidone long-acting injectable. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16: 233–240.
438. Mehler-Wex C, Köchl M, Kirchheiner J et al.: Drug monitoring in child and adolescent psychiatry for improved efficacy and safety of psychopharmacotherapy. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2009; 3:14.
439. Meijer WE, Bouvy ML, Heerdink ER et al.: Spontaneous lapses in dosing during chronic treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 519–522.
440. Meineke I, Kress I, Poser W et al.: Therapeutic drug monitoring and its metabolite desmethylmirtazapine by HPLC with fluorescence detection. *Ther Drug Monit* 2004; 26: 277–283.
441. Meisenzahl EM, Schmitt G, Gründer G et al.: Striatal D2/D3 receptor occupancy, clinical response and side effects with amisulpride: an iodine-123-iodobenzamide SPET study. *Pharmacopsychiatry* 2008; 41: 169–175.
442. Meyer JH: Imaging the serotonin transporter during major depressive disorder and antidepressant treatment. *J Psychiatry Neurosci* 2007; 32: 86–102.
443. Meyer JH, Wilson AA, Sagrati S et al.: Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses: an [11C]DASB positron emission tomography study. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 826–835.
444. Meyer RP, Gehlhaus M, Knoth R et al.: Expression and function of cytochrome p450 in brain drug metabolism. *Curr Drug Metab* 2007; 8: 297–306.

445. Meyer-Barner M, Meineke I, Schreeb KH et al.: Pharmacokinetics of doxepin and desmethyldoxepin: an evaluation with the population approach. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 253–257.
446. Michelson D, Read HA, Ruff DD et al.: CYP2D6 and clinical response to atomoxetine in children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46: 242–251.
447. Mihara K, Yasui-Furukori N, Kondo T et al.: Relationship between plasma concentrations of trazodone and its active metabolite, m-chlorophenylpiperazine, and its clinical effect in depressed patients. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 563–566.
448. Mimaki T: Clinical pharmacology and therapeutic drug monitoring of zonisamide. *Ther Drug Monit* 1998; 20: 593–597.
449. Miura H: Zonisamide monotherapy with once-daily dosing in children with cryptogenic localization-related epilepsies: clinical effects and pharmacokinetic studies. *Seizure* 2004; 13 Suppl 1: S17–S23.
450. Miura M, Ohkubo T: Identification of human cytochrome P450 enzymes involved in the major metabolic pathway of fluvoxamine. *Xenobiotica* 2007; 37: 169–179.
451. Moffat AC (ed): Clarke's analysis of drugs and poisons. London: Pharmaceutical Press; 2003. p. 1468–1469.
452. Molden E, Lunde H, Lunder N et al.: Pharmacokinetic variability of aripiprazole and the active metabolite dehydroaripiprazole in psychiatric patients. *Ther Drug Monit* 2006; 28: 744–749.
453. Montgomery SA, McAuley R, Montgomery DB: Relationship between mianserin plasma levels and antidepressant effect in a double-blind trial comparing a single night-time and divided daily dose regimens. *Br J Clin Pharmacol* 1978; 5: 715–765.
454. Moody DE, Chang Y, Huang W et al.: The in vivo response of novel buprenorphine metabolites, M1 and M3, to antiretroviral inducers and inhibitors of buprenorphine metabolism. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009; 105: 211–215.
455. Morris RG, Black AB, Harris AL et al.: Lamotrigine and therapeutic drug monitoring: retrospective survey following the introduction of a routine service. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 547–551.
456. Morris RG, Lee MY, Cleanthous X et al.: Long-term follow-up using a higher target range for lamotrigine monitoring. *Ther Drug Monit* 2004; 26: 626–632.
457. Mrazek DA: Psychiatric pharmacogenomic testing in clinical practice. *Dialogues Clin Neurosci* 2010; 12: 69–76.
458. Müller H, Eusterschulte B, Havemann-Reinecke U et al.: Forensische Aspekte des therapeutischen Drug-Monitorings (TDM) in der Psychiatrie. *Psychopharmakotherapie* 2009; 16: 52–56.
459. Müller MJ, Dragicevic A, Fric M et al.: Therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants: how does it work under clinical conditions? *Pharmacopsychiatry* 2003; 36: 98–104.
460. Müller MJ, Härtter S, Köhler D et al.: Serum levels of sulpiride enantiomers after oral treatment with racemic sulpiride in psychiatric patients: a pilot study. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34: 27–32.
461. Müller MJ, Regenbogen B, Härtter S et al.: Therapeutic drug monitoring for optimizing amisulpride therapy in patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2007; 41: 673–679.
462. Müller-Isberner R, Freese R, Jöckel D et al.: Forensic psychiatric assessment and treatment in Germany. Legal framework, recent developments, and current practice. *Int J Law Psychiatry* 2000; 23: 467–480.
463. Nagy CF, Kumar D, Cullen EI et al.: Steady-state pharmacokinetics and safety of donepezil HCl in subjects with moderately impaired renal function. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58 Suppl 1: 18–24.
464. Naito H, Wachi M, Nishida M: Clinical effects and plasma concentrations of long-term clonazepam monotherapy in previously untreated epileptics. *Acta Neurol Scand* 1987; 76: 58–63.
465. Nakamura K, Yokoi T, Inoue K et al.: CYP2D6 is the principal cytochrome P450 responsible for metabolism of the histamine H1 antagonist promethazine in human liver microsomes. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 449–457.
466. Nazirizadeh Y, Vogel F, Bader W et al.: Serum concentrations of paliperidone versus risperidone and clinical effects. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 797–803.
467. Neels HM, Sierens AC, Naelaerts K. et al.: Therapeutic drug monitoring of old and newer anti-epileptic drugs. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 1228–1255.
468. Nemoda Z, Angyal N, Tarnok Z et al.: Carboxylesterase 1 gene polymorphism and methylphenidate response in ADHD. *Neuropharmacology* 2009; 57: 731–733.
469. Nesvag R, Hendset M, Refsum H et al.: Serum concentrations of risperidone and 9-OH risperidone following intramuscular injection of long-acting risperidone compared with oral risperidone medication. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 114: 21–26.
470. Nikisch G, Baumann P, Oneda B et al.: Cytochrome P450 and ABCB1 genetics: association with quetiapine and norquetiapine plasma and cerebrospinal fluid concentrations and with clinical response in patients suffering from schizophrenia. A pilot study. *J Psychopharmacol* 2010 Dec 8. [Epub ahead of print]
471. Nikisch G, Mathé AA, Czernik A et al.: Stereoselective metabolism of citalopram in plasma and cerebrospinal fluid of depressive patients: relationship with 5-HIAA in CSF and clinical response. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 283–290.
472. Nikolaus S, Larisch R, Beu M et al.: In vivo measurement of D2 receptor density and affinity for 18F-(3-N-methyl)benperidol in the rat striatum with a PET system for small laboratory animals. *J Nucl Med* 2003; 44: 618–624.
473. Nilsen OG, Dale O: Single dose pharmacokinetics of trazodone in healthy subjects. *Pharmacol Toxicol* 1992; 71: 150–153.
474. Nilsson MI, Meresaar U, Ånggard E: Clinical pharmacokinetics of methadone. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1982; 74: 66–69.
475. Nishikage H, Nakanishi T, Takamitsu Y et al.: Sequential changes in the plasma concentration of risperidone following intentional overdose. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25: 307–309.
476. Nnadi CU, Malhotra AK: Clinical and pharmacogenetic studies of iloperidone. *Per Med* 2008; 5: 367–375.
477. Norman T, Chiu E, James RH et al.: Single oral dose pharmacokinetics of tiapride in patients with Huntington's disease. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 32: 583–586.
478. Nozawa M, Ohnuma T, Matsubara Y et al.: The relationship between the response of clinical symptoms and plasma olanzapine concentration, based on pharmacogenetics. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 35–40.
479. Nutt JG, Fellman JH: Pharmacokinetics of levodopa. *Clin Neuropharmacol* 1984; 7: 35–49.
480. Nyberg S, Nordström AL, Halldin C et al.: Positron emission tomography studies on D2 dopamine receptor occupancy and plasma antipsychotic drug levels in man. *Int Clin Psychopharmacol* 1995 Sep; 10 Suppl 3: 81–85.
481. Nyholm D: Pharmacokinetic optimisation in the treatment of Parkinson's disease: an update. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45: 109–136.
482. Obach RS, Cox LM, Tremaine LM: Sertraline is metabolized by multiple cytochrome P450 enzymes, monoamine oxidases, and glucuronyl transferases in human: an in vitro study. *Drug Metab Dispos* 2005; 33: 262–270.
483. Öhman D, Cherma MD, Norlander B et al.: Determination of serum reboxetine enantiomers in patients on chronic medication with racemic reboxetine. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 174–182.
484. Öhman D, Norlander B, Peterson C et al.: Bioanalysis of racemic reboxetine and its desethylated metabolite in a therapeutic drug monitoring setting using solid phase extraction and HPLC. *Ther Drug Monit* 2001; 23: 27–34.
485. Olesen OV, Linnert K: Hydroxylation and demethylation of the tricyclic antidepressant nortriptyline by cDNA-expressed human cytochrome P-450 isozymes. *Drug Metab Dispos*. 1997; 25: 740–744.
486. Olesen OV, Linnert K: Identification of the human cytochrome P450 isoforms mediating in vitro N-dealkylation of perphenazine. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 563–571.
487. Olesen OV, Linnert K: Contributions of five human cytochrome P450 isoforms to the N-demethylation of clozapine in vitro at low and high concentrations. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 823–832.

488. Orsulak PJ...
Therapeutic monitoring of antidepressant drugs: current methodology and applications. *J Clin Psychiatry* 1986; 47 Suppl: 39–52.
489. Orsulak PJ:
Therapeutic monitoring of antidepressant drugs: guidelines updated. *Ther Drug Monit* 1989; 11: 497–507.
490. Orsulak PJ, Schildkraut JJ:
Guidelines for therapeutic monitoring of tricyclic antidepressant plasma levels. *Ther Drug Monit* 1979; 1: 199–208.
491. Ostad Haji E, Tadiá A, Wagner S et al.:
Association between citalopram serum levels and clinical improvement of patients with major depression. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31: 281–286.
492. Ota T, Shinotoh H, Fukushi K et al.:
Estimation of plasma IC50 of donepezil for cerebral acetylcholinesterase inhibition in patients with Alzheimer's disease using positron emission tomography. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33: 74–78.
493. Palego L, Biondi L, Giannaccini G et al.:
Clozapine, norclozapine plasma levels, their sum and ratio in 50 psychotic patients: influence of patient-related variables. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002; 26: 473–480.
494. Panagiotidis G, Arthur HW, Lindh JD et al.:
Depot haloperidol treatment in outpatients with schizophrenia on monotherapy: impact of CYP2D6 polymorphism on pharmacokinetics and treatment outcome. *Ther Drug Monit* 2007; 29: 417–422.
495. Paris BL, Ogilvie BW, Scheinkoenig JA et al.:
In vitro inhibition and induction of human liver cytochrome p450 enzymes by milnacipran. *Drug Metab Dispos* 2009; 37: 2045–2054.
496. Park JY, Kim KA, Park PW et al.:
Effect of CYP3A5*3 genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of alprazolam in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 590–599.
497. Park PW, Seo YH, Ahn JY et al.:
Effect of CYP3A5*3 genotype on serum carbamazepine concentrations at steady-state in Korean epileptic patients. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34: 569–574.
498. Parker DR, McIntyre IM:
Case studies of post-mortem quetiapine: therapeutic or toxic concentrations? *J Analyt Toxicol* 2005; 29: 407–412.
499. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF et al.:
Antiepileptic drugs-best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008; 49: 1239–1276.
500. Paz E, Bouzas L, Hermida J et al.:
Evaluation of three dosing models for the prediction of steady-state trough clozapine concentrations. *Clin Biochem* 2008; 41: 603–606.
501. Pearce GA, Day RO:
Compliance with criteria necessary for effective drug concentration monitoring. *Ther Drug Monit* 1990; 12: 250–257.
502. Pedersen OL, Gram LF, Kristensen CB et al.:
Overdosage of Antidepressants: Clinical and Pharmacokinetic Aspects. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 23: 513–521.
503. Perez J, Chiron C, Musial C et al.:
Stiripentol: efficacy and tolerability in children with epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40: 1618–1626.
504. Perry PJ:
The relationship between antidepressant response and tricyclic antidepressant plasma concentrations: a retrospective analysis of the literature using logistic regression analysis. *Clin Pharmacokinet* 1987; 13: 381–392.
505. Perry PJ:
Therapeutic drug monitoring of antipsychotics. *Psychopharmacol Bull* 2001; 35: 19–29.
506. Perry PJ, Browne JL, Alexander B et al.:
Relationship of free nortriptyline levels to therapeutic response. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 72: 120–125.
507. Perry PJ, Miller DD, Arndt SV et al.:
Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 231–235.
508. Perry PJ, Miller DD, Arndt SV et al.:
Haloperidol dosing requirements: the contribution of smoking and nonlinear pharmacokinetics. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 46–51.
509. Perry PJ, Sanger T, Beasley C:
Olanzapine plasma concentrations and clinical response in acutely III schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 472–477.
510. Perry PJ, Zeilmann C, Arndt S:
Tricyclic antidepressant concentrations in plasma: an estimate of their sensitivity and specificity as a predictor of response. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 230–240.
511. Perucca E, Cloyd J, Critchley D et al.:
Rufinamide: clinical pharmacokinetics and concentration-response relationships in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49: 1123–1141.
512. Petit P, Lonjon R, Cociglio M et al.:
Carbamazepine and its 10,11-epoxide metabolite in acute mania: clinical and pharmacokinetic correlates. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41: 541–546.
513. Peyronneau MA, Delaforge M, Riviere R et al.:
High affinity of ergopeptides for cytochromes P450 3A. Importance of their peptide moiety for P450 recognition and hydroxylation of bromocriptine. *Eur J Biochem* 1994; 223: 947–956.
514. Pichini S, Papaseit E, Joya X et al.:
Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs in pediatrics. *Ther Drug Monit* 2009; 31: 283–318.
515. Pierce DM, Franklin RA, Harry TV et al.:
Pharmacodynamic correlates of modified absorption: studies with lormetazepam. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18: 31–35.
516. Poggesi I, Benedetti MS, Whomsley R et al.:
Pharmacokinetics in special populations. *Drug Metab Rev* 2009; 41: 422–454.
517. Potgieter GE, Groenewoud G, Jordaan PJ et al.:
Pharmacokinetics of pipamperone from three different tablet formulations. *Arzneimittelforschung* 2002; 52: 430–444.
518. Pounder DJ, Jones GR:
Post-mortem drug redistribution – a toxicological nightmare. *Forensic Sci Int* 1990; 45: 253–263.
519. Prakash C, Kamel A, Cui D et al.:
Identification of the major human liver cytochrome P450 isoform(s) responsible for the formation of the primary metabolites of ziprasidone and prediction of possible drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49 Suppl 1: 35S–42S.
520. Preskorn S, Patroneva A, Silman H et al.:
Comparison of the pharmacokinetics of venlafaxine extended release and desvenlafaxine in extensive and poor cytochrome P450 metabolizers. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29: 39–43.
521. Preskorn SH:
CNS drug development: part I: the early period of CNS drugs. *J Psychiatr Pract* 2010; 16: 334–339.
522. Preskorn SH:
CNS drug development: Part II: Advances from the 1960s to the 1990s. *J Psychiatr Pract* 2010; 16: 413–415.
523. Preskorn SH:
Patients who do not respond to the “usual” dose: why Terry fell off the dose-response curve. *J Psychiatr Pract* 2009; 15: 460–466.
524. Preskorn SH:
Practical application of therapeutic drug monitoring: a tale of two patients. *J Psychiatr Pract* 2008; 14: 301–306.
525. Preskorn SH:
Tricyclic antidepressant plasma level monitoring: an improvement over the dose-response approach. *J Clin Psychiatry* 1986; 47 Suppl1: 24–30.
526. Preskorn SH, Burke MJ, Fast GA:
Therapeutic drug monitoring: Principles and practice. *Ther Drug Monit* 1993; 16: 611–641.
527. Preskorn SH, Fast GA:
Therapeutic drug monitoring for antidepressants: efficacy, safety, and cost effectiveness. *J Clin Psychiat* 1991; 52 Suppl: 23–33.
528. Preskorn SH, Fast GA:
Tricyclic antidepressant-induced seizures and plasma drug concentration. *J Clin Psychiatry* 1992; 53: 160–162.
529. Preskorn SH, Fleck RJ, Schroeder DH:
Therapeutic drug monitoring of bupropion. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1690–1691.
530. Preskorn SH, Jerkovich GS:
Central nervous system toxicity of tricyclic antidepressants: phenomenology, course, risk factors, and role of therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 88–95.
531. Puech A, Fleuret O, Rein W:
Amisulpride, an atypical antipsychotic, in the treatment of acute episodes of schizophrenia: a dose-ranging study vs. haloperidol. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 98: 65–72.
532. Pumariega AJ, Nelson R, Rotenberg L:
Varenicline-induced mixed mood and psychotic episode in a patient with a past history of depression. *CNS Spectr* 2008; 13: 511–514.
533. Puozzo C, Albin H, Vinçon G et al.:
Pharmacokinetics of milnacipran in liver impairment. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1998; 23: 273–279.
534. Raaflaub J:
On the pharmacokinetics of chlorprothixene in man. *Experientia* 1975; 31: 557–558.

535. Radtke RA:
Pharmacokinetics of levetiracetam. *Epilepsia* 2001; 42 Suppl 4: 24–27.
536. Rao VA, Bishop M, Coppen A:
Clinical state, plasma levels of haloperidol and prolactin: a correlation study in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1980; 137: 518–521.
537. Rasmussen BB, Brösen K:
Is therapeutic drug monitoring a case for optimizing clinical outcome and avoiding interactions of the selective serotonin reuptake inhibitors? *Ther Drug Monit* 2000; 22: 143–154.
538. Rasmussen PV, Jensen TS, Sindrup SH et al.:
TDM-based imipramine treatment in neuropathic pain. *Ther Drug Monit* 2004; 26: 352–360.
539. Rauschenbach R, Gieschen H, Husemann M et al.:
Stable expression of human cytochrome P450 3A4 in V79 cells and its application for metabolic profiling of ergot derivatives. *Eur J Pharmacol* 1995; 293: 183–190.
540. Ravva P, Gastonguay MR, Tensfeldt TG et al.:
Population pharmacokinetic analysis of varenicline in adult smokers. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68: 669–681.
541. Rees JA:
Clinical interpretation of pharmacokinetic data on dothiepine hydrochloride (Dosulepin, Prothiaden). *J Int Med Res* 1981; 9: 98–102.
542. Regenthal R, Krueger M, Koeppel C et al.:
Drug levels: therapeutic and toxic serum/plasma concentrations of common drugs. *J Clin Monit Comput* 1999; 15: 529–544.
543. Reimold M, Solbach C, Noda S et al.:
Occupancy of dopamine D(1), D (2) and serotonin (2A) receptors in schizophrenic patients treated with flupentixol in comparison with risperidone and haloperidol. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 190: 241–249.
544. Reis M, Aamo T, Ahlner J et al.:
Reference concentrations of antidepressants. A compilation of post-mortem and therapeutic levels. *J Analyt Toxicol* 2007; 31: 254–264.
545. Reis M, Aamo T, Spigset O et al.:
Serum concentrations of antidepressant drugs in a naturalistic setting: compilation based on a large therapeutic drug monitoring database. *Ther Drug Monit* 2009; 31: 42–56.
546. Reis M, Åberg-Wistedt A, Ågren H et al.:
Compliance with SSRI medication during 6 months of treatment for major depression: an evaluation by determination of repeated serum drug concentrations. *J Affect Disorders* 2004; 82: 443–446.
547. Reis M, Akerblad AC, Ekselius L et al.:
Partial compliance as determined from plasma levels of sertraline and its metabolite in depressed patients in primary care. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 746–748.
548. Reis M, Chermá MD, Carlsson B et al.:
On behalf of the task force for TDM of escitalopram in Sweden. Therapeutic drug monitoring of escitalopram in an outpatient setting. *Ther Drug Monit* 2007; 29: 758–766.
549. Reis M, Lundmark J, Bengtsson F:
Therapeutic drug monitoring of racemic citalopram: a 5-year experience in Sweden, 1992–1997. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 183–191.
550. Reis M, Lundmark J, Björk H et al.:
Therapeutic drug monitoring of racemic venlafaxine and its main metabolites in an everyday clinical setting. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 545–553.
551. Reis M, Olsson G, Carlsson B et al.:
Serum levels of citalopram and its main metabolites in adolescent patients treated in a naturalistic clinical setting. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 406–413.
552. Reis M, Prochazka J, Siten A et al.:
Inter- and intraindividual pharmacokinetic variations of mirtazapine and its N-demethyl metabolite in patients treated for major depressive disorder: a 6-month therapeutic drug monitoring study. *Ther Drug Monit* 2005; 27: 469–477.
553. Remington G, Mamo D, Labelle A et al.:
A PET study evaluating dopamine D2 receptor occupancy for long-acting injectable risperidone. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 396–401.
554. Renwick AB, Mistry H, Ball SE et al.:
Metabolism of Zaleplon by human hepatic microsomal cytochrome P450 isoforms. *Xenobiotica* 1998; 28: 337–348.
555. Riant P, Urien S, Albengres E et al.:
Effects of the binding of imipramine to erythrocytes and plasma proteins on its transport through the rat blood-brain barrier. *J Neurochem* 1988; 51: 421–425.
556. Richens, A, Banfield CR, Salfi M et al.:
Single and multiple dose pharmacokinetics of felbamate in the elderly. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 129–134.
557. Riedel M, Schwarz MJ, Strassnig M et al.:
Risperidone plasma levels, clinical response and side-effects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255: 261–268.
558. Rivas N, Buelga DS, Elger CE et al.:
Population pharmacokinetics of lamotrigine with data from therapeutic drug monitoring in German and Spanish patients with epilepsy. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 483–489.
559. Rivera-Calimlim L, Castañeda L, Lasagna L:
Effects of mode of management on plasma chlorpromazine in psychiatric patients. *Clin Pharmacol Ther* 1973; 14: 978–986.
560. Roberts RL, Joyce PR, Mulder RT et al.:
A common P-glycoprotein polymorphism is associated with nortriptyline-induced postural hypotension in patients treated for major depression. *Pharmacogenomics J* 2002; 2: 191–196.
561. Robertson P JR, Hellriegel ET:
Clinical pharmacokinetic profile of modafinil. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 123–137.
562. Rochat B, Kosel M, Boss G et al.:
Stereoselective biotransformation of the selective serotonin reuptake inhibitor, citalopram, and its demethylated metabolites by monoamine oxidases in human liver. *Biochem Pharmacol* 1998; 56: 15–23.
563. Rogers SL, Friedhoff LT:
The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer’s disease: results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The Donepezil Study Group. *Dementia* 1996; 7: 293–303.
564. Roman M, Kronstrand R, Lindstedt D et al.:
Quantitation of seven low-dosage antipsychotic drugs in human postmortem blood using LC-MS-MS. *J Anal Toxicol* 2008; 32: 147–155.
565. Ronfeld RA, Tremaine LM, Wilner KD:
Pharmacokinetics of sertraline and its N-demethyl metabolite in elderly and young male and female volunteers. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32 Suppl 1: 22–30.
566. Rosenzweig P, Canal M, Patat A et al.:
A review of the pharmacokinetics, tolerability and pharmacodynamics of amisulpride in healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol* 2002; 17: 1–13.
567. Rotzinger S, Fang J, Baker GB:
Trazodone is metabolized to m-chlorophenylpiperazine by CYP3A4 from human sources. *Drug Metab Dispos* 1998; 26: 572–575.
568. Rougemont M, Ulrich S, Hiemke C et al.:
French summaries of product characteristics: content in relation to therapeutic monitoring of psychotropic drugs. *Fundam Clin Pharmacol* 2010; 24: 377–384.
569. Rudorfer V, Potter WZ:
The role of metabolites of antidepressants in the treatment of depression. *CNS Drugs* 1997; 7: 273–312.
570. Ruottinen HM, Rinne UK:
Effect of one month’s treatment with peripherally acting catechol-O-methyltransferase inhibitor, entacapone, on pharmacokinetics and motor response to levodopa in advanced parkinsonian patients. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19: 222–233.
571. Sachse J, Härtter S, Hiemke C:
Automated determination of ziprasidone by HPLC with column switching and spectrophotometric detection. *Ther Drug Monit* 2005; 27: 158–162.
572. Sachse J, Härtter S, Weigmann H et al.:
Automated determination of amisulpride by liquid chromatography with column switching and spectrophotometric detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2003; 784: 405–410.
573. Sachse J, Köller J, Härtter S et al.:
Automated analysis of quetiapine and other antipsychotic drugs in human blood by high performance-liquid chromatography with column-switching and spectrophotometric detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2006; 830: 342–348.
574. Sagar KA, Smyth MR:
Bioavailability studies of oral dosage forms containing levodopa and carbidopa using column-switching chromatography followed by electrochemical detection. *Analyst* 2000; 125: 439–445.
575. Sage JJ, Mark MH:
Pharmacokinetics of continuous-release carbidopa/levodopa. *Clin Neuropharmacol* 1994; 17 Suppl 2: 1–6.
576. Sainati SM, Hubbard JW, Chi E et al.:
Safety, tolerability, and effect of food on the pharmacokinetics of iloperidone (HP 873), a potential atypical antipsychotic. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 713–720.
577. Saint-Marcoux F, Sauvage FL, Marquet P:
Current role of LC-MS in therapeutic drug monitoring. *Anal Bioanal Chem* 2007; 388: 1327–1349.

578. Saivin S, Hulot T, Chabac S et al.: Clinical pharmacokinetics of acamprosate. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35: 331–345.
579. Sajatovic M, Velligan DI, Weiden PJ et al.: Measurement of psychiatric treatment adherence. *J Psychosom Res* 2010; 69: 591–599.
580. Salazar DE, Frackiewicz EJ, Dockens R et al.: Pharmacokinetics and tolerability of buspirone during oral administration to children and adolescents with anxiety disorder and normal healthy adults. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 1351–1358.
581. Sallee FR, Pollock BG, Stiller RL et al.: Pharmacokinetics of pimoziide in adults and children with Tourette's syndrome. *J Clin Pharmacol* 1987; 27: 776–781.
582. Sartorius N, Baghai TC, Baldwin DS et al.: Antidepressant medications and other treatments of depressive disorders: a CINP Task Force report based on a review of evidence. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10 Suppl 1: S1–S207.
583. Sauer JM, Ring BJ, Witcher JW...: Clinical Pharmacokinetics of atomoxetine. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 571–590.
584. Sauvage FL, Gaulier JM, Lachâtre G et al.: Pitfalls and prevention strategies for liquid chromatography-tandem mass spectrometry in the selected reaction-monitoring mode for drug analysis. *Clin Chem* 2008; 54: 1519–1527.
585. Schulberg HC, Katon W, Simon GE et al.: Treating major depression in primary care practice: an update of the Agency for Health Care Policy and Research Practice Guidelines. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 1121–1127.
586. Schulz M, Schmoltdt A: Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 800 drugs and other xenobiotics. *Pharmazie* 2003; 58: 447–474.
587. Schwarzenbach F, Netillard C, Demoly P et al.: Antidepressant response and fluvoxamine plasma concentrations: a pilot study. *Pharm World Sci* 2003; 25: 27–29.
588. Scordo MG, Spina E, Dahl ML et al.: Influence of CYP2C9, 2C19 and 2D6 genetic polymorphisms on the steady-state plasma concentrations of the enantiomers of fluoxetine and norfluoxetine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 97: 296–301.
589. Seiler W, Wetzell H, Hillert A et al.: Pharmacokinetics and bioavailability of benperidol in schizophrenic patients after intravenous and two different kinds of oral application. *Psychopharmacology (Berl)* 1994; 116: 457–463.
590. Service JA, Waring WS: QT Prolongation and delayed atrioventricular conduction caused by acute ingestion of trazodone. *Clin Toxicol (Phila)* 2008; 46: 71–73.
591. Shams M, Hiemke C, Härtter S: Therapeutic drug monitoring of antidepressant mirtazapine and its N-demethylated metabolite in human serum. *Ther Drug Monit* 2004; 26: 78–84.
592. Shams ME, Arneith B, Hiemke C et al.: CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine. *J Clin Pharm Ther* 2006; 31: 493–502.
593. Sharma S, Joshi S, Chadda RK: Therapeutic drug monitoring of lithium in patients with bipolar affective disorder: experiences from a tertiary care hospital in India. *Am J Ther* 2009; 16: 393–397.
594. Shin JG, Soukova N, Flockart DA: Effect of antipsychotic drugs on human liver cytochrome P-450 (CYP) isoforms in vitro: Preferential inhibition of CYP2D6. *Drug Metab Dispos* 1999; 27: 1078–1084.
595. Shinderman M, Maxwell S, Brawand-Amey M et al.: Cytochrome P4503A4 metabolic activity, methadone blood concentrations, and methadone doses. *Drug Alcohol Depend* 2003; 69: 205–211.
596. Shiraga T, Kaneko H, Iwasaki K et al.: Identification of cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of zotepine, an antipsychotic drug, in human liver microsomes. *Xenobiotica* 1999; 29: 217–229.
597. Shua-Haim J, Smith J, Picard F et al.: Steady-state pharmacokinetics of rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease not affected by co-administration of memantine: an open-label, crossover, single-centre study. *Clin Drug Investig* 2008; 28: 361–374.
598. Sidhu J, Priskorn M, Poulsen M et al.: Steady-state pharmacokinetics of the enantiomers of citalopram and its metabolites in human. *Chirality* 1997; 9: 686–692.
599. Siva N: Tackling the booming trade in counterfeit drugs. *Lancet* 2010; 376: 1725–1726.
600. Skinner MH, Kuan HY, Skerjanec A et al.: Effect of age on the pharmacokinetics of duloxetine in women. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 54–61.
601. Skogh E, Bengtsson F, Nordin C: Could discontinuing smoking be hazardous for patients administered clozapine medication? A case report. *Ther Drug Monit* 1999; 21: 580–582.
602. Skogh E, Reis M, Dahl ML et al.: Therapeutic drug monitoring data on olanzapine and its N-demethyl metabolite in the naturalistic clinical setting. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 518–526.
603. Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA et al.: Quetiapine in patients with schizophrenia – a high- and low-dose double-blind comparison with placebo. Seroquel study group. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 549–557.
604. Smith RB, Kroboth PD, Vanderlugt JT et al.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of alprazolam after oral and IV administration. *Psychopharmacology (Berl)* 1984; 84: 452–456.
605. Smith SW: Chiral toxicology: it's the same thing... only different. *Toxicol Sci* 2009; 110: 4–30.
606. Snoeck E, Van Peer A, Sack M et al.: Influence of age, renal and liver impairment on the pharmacokinetics of risperidone in man. *Psychopharmacology (Berl)* 1995; 122: 223–229.
607. Søgaard B, Mengel H, Rao N et al.: The pharmacokinetics of escitalopram after oral and intravenous administration of single and multiple doses to healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 1400–1406.
608. Soldin P, Mattison DR: Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48: 143–157.
609. Someya T, Muratake T, Hirokane G et al.: Interindividual variation in bromperidol metabolism and relationship to therapeutic effects. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 175–180.
610. Søndergaard Khinchi M, Nielsen KA, Dahl M et al.: Lamotrigine therapeutic thresholds. *Seizure* 2008; 17: 391–395.
611. Soni SD: Fluspirilene in the treatment of non-hospitalized schizophrenic patients. *Curr Med Res Opin* 1977; 4: 645–649.
612. Sparshatt A, Taylor D, Patel MX et al.: A systematic review of aripiprazole-dose, plasma concentration, receptor occupancy, and response: implications for therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 1447–1456.
613. Sparshatt A, Taylor D, Patel MX et al.: Amisulpride - dose, plasma concentration, occupancy and response: implications for therapeutic drug monitoring. *Acta Psychiatr Scand* 2009, 120: 416–428.
614. Spencer TJ, Biederman J, Ciccone PE et al.: PET study examining pharmacokinetics, detection and likeability, and dopamine transporter receptor occupancy of short- and long-acting oral methylphenidate. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 387–395.
615. Spencer TJ, Bonab AA, Dougherty DD et al.: A PET study examining pharmacokinetics and dopamine transporter occupancy of two long-acting formulations of methylphenidate in adults. *Int J Mol Med* 2010; 25: 261–265.
616. Spigset O, Hägg S, Stegmayr B et al.: Citalopram pharmacokinetics in patients with chronic renal failure and the effect of haemodialysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 59: 699–703.
617. Spina E, Avenoso A, Facciola G et al.: Relationship between plasma risperidone and 9-hydroxyrisperidone concentrations and clinical response in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 153: 238–243.
618. Spina E, Birgersson C, von Bahr Ö et al.: Phenotypic consistency in hydroxylation of desmethylmirtazapine and debrisoquine in healthy subjects and in human liver microsomes. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 36: 677–682.
619. Sproule BA, Hardy BG, Shulman KI: Differential pharmacokinetics of lithium in elderly patients. *Drugs Aging* 2000; 16: 165–177.
620. Stassen HH, Angheliescu IG, Angst J et al.: Predicting response to psychopharmacological treatment. Survey of recent results. *Pharmacopsychiatry* 2011 this issue
621. Stassen HH, Angst J, Hell D et al.: Is there a common resilience mechanism underlying antidepressant drug response? Evidence from 2848 patients. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1195–1205.
622. Stead AH, Moffat AC: A collection of therapeutic, toxic and fatal blood drug concentrations in man. *Hum Exp Toxicol* 1983; 3: 437–464.

623. Steimer W:
Pharmacogenetics and Psychoactive Drug Therapy: Ready for the Patient? *Ther Drug Monit* 2010; 32: 381–386.
624. Steimer W, Potter JM:
Pharmacogenetic screening and therapeutic drugs. *Clin Chim Acta* 2002; 315: 137–155.
625. Steimer W, Zöpf K, von Amelunxen S et al.:
Amitriptyline or not, that is the question: pharmacogenetic testing of CYP2D6 and CYP2C19 identifies patients with low or high risk for side effects in amitriptyline therapy. *Clin Chem* 2005; 51: 376–385.
626. Stieffenhofer V, Hiemke C:
Pharmacogenetics, therapeutic drug monitoring and non compliance. *Ther Umsch* 2010; 67: 309–315.
627. Stieffenhofer V, Saglam H, Schmidtman I et al.:
Clozapine plasma level monitoring for prediction of rehospitalization schizophrenic outpatients. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44: 55–59.
628. Stock B, Spittler G:
Metabolism of antiparkinson drugs. An example of competitive hydroxylation. *Arzneimittelforschung* 1979; 29: 610–615.
629. Störmer E, Brockmöller J, Roots J et al.:
Cytochrome P-450 enzymes and FMO3 contribute to the disposition of the antipsychotic drug in vitro. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 151: 312–320.
630. Störmer E, von Moltke LL, Shader RI et al.:
Metabolism of the antidepressant mirtazapine in vitro: contribution of cytochromes P-450 1A2, 2D6, and 3A4. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 1168–1175.
631. Suhara T, Takano A, Sudo Y et al.:
High levels of serotonin transporter occupancy with low-dose clomipramine in comparative occupancy study with fluvoxamine using positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 386–391.
632. Sutfin TA, Perini GI, Molnar G et al.:
Multiple-dose pharmacokinetics of imipramine and its major active and conjugated metabolites in depressed patients. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8: 48–53.
633. Suzuki A, Otani K, Ishida M et al.:
Increased plasma concentrations of bromperidol and its reduced metabolite with levomepromazine, but not with thioridazine. *Ther Drug Monit* 1997; 19: 261–264.
634. Suzuki Y, Fukui N, Sawamura K et al.:
Concentration–response relationship for fluvoxamine using remission as an endpoint: a receiver operating characteristics curve analysis in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 325–328.
635. Svrbely JR, Speicher CE:
The importance of request and report forms in the interpretation of therapeutic drug monitoring data. *Ther Drug Monit* 1980; 2: 211–216.
636. Sweet RA, Pollock BG, Kirshner M et al.:
Pharmacokinetics of single- and multiple-dose bupropion in elderly patients with depression. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 876–884.
637. Sweet RA, Pollock BG, Mulsant BH et al.:
Pharmacologic profile of perphenazine's metabolites. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 181–187.
638. Szegedi A, Jansen WT, van Willigenburg AP et al.:
Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 344–353.
639. Takano A, Suhara T, Ichimiya T et al.:
Time course of in vivo 5-HTT transporter occupancy by fluvoxamine. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 188–191.
640. Takano A, Suzuki K, Kosaka J et al.:
A dose-finding study of duloxetine based on serotonin transporter occupancy. *Psychopharmacology* 2006; 185: 395–399.
641. Tan L, Yu JT, Sun YP et al.:
The influence of cytochrome oxidase CYP2A6, CYP2B6, and CYP2C9 polymorphisms on the plasma concentrations of valproic acid in epileptic patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112: 320–323.
642. Tanaka O, Kondo T, Otani K et al.:
Single oral dose kinetics of zotepine and its relationship to prolactin response and side effects. *Ther Drug Monit* 1998; 20: 117–119.
643. Tanaka E, Kurata N, Yasuhara H:
How useful is the “cocktail approach” for evaluating human hepatic drug metabolizing capacity using cytochrome P450 phenotyping probes in vivo? *J Clin Pharm Ther* 2003; 28: 157–165.
644. Tasker TCG, Kaye CM, Zussman BD et al.:
Paroxetine plasma levels: lack of correlation with efficacy or adverse events. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80 Suppl 350: 152–155.
645. Tateishi T, Watanabe M, Kumai T et al.:
CYP3A is responsible for N-dealkylation of haloperidol and bromperidol and oxidation of their reduced forms by human liver microsomes. *Life Sci* 2000; 67: 2913–2920.
646. Taylor D:
Antidepressant drugs and cardiovascular pathology: a clinical overview of effectiveness and safety. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 118: 434–442.
647. Taylor D:
Psychopharmacology and adverse effects of antipsychotic long-acting injections: a review. *Br J Psychiatry Suppl* 2009; 52: S13–S19.
648. Thanacoody RH, Daly AK, Reilly JG et al.:
Factors affecting drug concentrations and QT interval during thioridazine therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82: 555–565.
649. The Scottish Schizophrenia Research Group:
The Scottish first episode Schizophrenia study II. Treatment: pimozide versus flupenthixol. *Br J Psychiatry* 1987; 150: 334–338.
650. Thieme D, Rolf B, Sachs H et al.:
Correlation of inter-individual variations of amitriptyline metabolism examined in hairs with CYP2C19 and CYP2D6 polymorphisms. *Int J Legal Med* 2008; 122: 149–155.
651. Timmer CJ, Sitsen JM, Delbressine LP:
Clinical pharmacokinetics of mirtazapine. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 461–474.
652. Tiseo PJ, Rogers SL, Friedhoff LT:
Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of donepezil HCl following evening administration. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46 Suppl 1: 13–18.
653. Titier K, Canal M, Déridet E et al.:
Determination of myocardium to plasma concentration ratios of five antipsychotic drugs: comparison with their ability to induce arrhythmia and sudden death in clinical practice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 199: 52–60.
654. Toennes SW, Maurer HH:
Microsoft Excel in pharmacokinetics – an easy way to solve kinetic problems in clinical toxicology, legal medicine or doping control. In: Sachs H, Bernhard W, Jeger A (eds): *Proceedings of the 34th International TIAFT Meeting, Interlaken, 11–15 August 1996*. Leipzig: Molina, 1997. p. 201–204.
655. Tokairin T, Fukasawa T, Yasui-Furukori N et al.:
Inhibition of the metabolism of brotizolam by erythromycin in humans: in vivo evidence for the involvement of CYP3A4 in brotizolam metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 172–175.
656. Tokunaga H, Kudo K, Imamura T et al.:
Plasma concentrations of antipsychotic drugs in psychiatric inpatients. *Nippon Hoigaku Zasshi* 1997; 51: 417–422.
657. Tompson DJ, Vearer D:
Steady-state pharmacokinetic properties of a 24-hour prolonged-release formulation of ropinirole: results of two randomized studies in patients with Parkinson's disease. *Clin Ther* 2007; 29: 2654–2666.
658. Topiwala A, Fazel S:
The pharmacological management of violence in schizophrenia: a structured review. *Expert Rev Neurother* 2011; 11: 53–63.
659. Tormio A, Neuvonen PJ, Backman JT:
The CYP2C8 inhibitor gemfibrozil does not increase the plasma concentrations of zopiclone. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 645–651.
660. Touw DJ, Neef C, Thomson AH et al.:
Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: a systematic review. *Ther Drug Monit* 2005; 27: 10–17.
661. Trivedi MH, Rush AJ, Gaynes BN et al.:
Maximizing the adequacy of medication treatment in controlled trials and clinical practice: STAR(*)D measurement-based care. *Neuropsychopharmacol* 2007; 32: 2479–2489.
662. Tsai MH, Lin KM, Hsiao MC et al.:
Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes influence metabolism of the antidepressant escitalopram and treatment response. *Pharmacogenomics* 2010; 11: 537–546.
663. Tuerck D, Wang Y, Maboudian M et al.:
Similar bioavailability of dexamethylphenidate extended (bimodal) release, dexamethylphenidate immediate release and racemic methylphenidate extended (bimodal) release formulations in man. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007; 45: 662–668.
664. Turbott J, Norman TR, Burrows GD et al.:
Pharmacokinetics of nortriptyline in elderly volunteers. *Commun Psychopharmacol* 1980; 4: 225–231.
665. Turpeinen M, Koivuviita N, Tolonen A et al.:
Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of bupropion and its metabolites. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 165–173.
666. Uchida H, Mamo DC, Mulsant BH et al.:
Increased antipsychotic sensitivity in elderly patients: evidence and mechanisms. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 397–405.

667. Uhr M, Steckler T, Yassouridis A et al.: Penetration of amitriptyline, but not of fluoxetine, into brain is enhanced in mice with blood-brain barrier deficiency due to mdr1a P-glycoprotein gene disruption. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22: 380–387.
668. Uhr M, Tontsch A, Namendorf C et al.: Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression. *Neuron* 2008; 57: 203–239.
669. Ujije Y, Fukasawa T, Yasui-Furukori N et al.: Rifampicin markedly decreases plasma concentration and hypnotic effect of brotizolam. *Ther Drug Monit* 2006; 28: 299–302.
670. Ulrich S, Baumann B, Wolf R et al.: Therapeutic drug monitoring of clozapine and relapse-a retrospective study of routine clinical data. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003; 41: 3–13.
671. Ulrich S, Hiemke C, Laux G et al.: TDM group of the Arbeitsgemeinschaft Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP). Value and actuality of the prescription information for therapeutic drug monitoring of psychopharmaceuticals: a comparison with the medico-scientific evidence. *Pharmacopsychiatry* 2007; 40: 121–127.
672. Ulrich S, Läuter J: Comprehensive survey of the relationship between serum concentration and therapeutic effect of amitriptyline in depression. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 853–876.
673. Ulrich S, Sandmann U, Genz A: Serum concentrations of haloperidol pyridinium metabolites and the relationship with tardive dyskinesia and parkinsonism: a cross-section study in psychiatric patients. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38: 171–177.
674. Ulrich S, Wurthmann C, Brosz M et al.: The relationship between serum concentration and therapeutic effect of haloperidol in patients with acute schizophrenia. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34: 227–263.
675. Valdes R Jr, Payne DA, Linder MW (eds): Laboratory medicine practice guidelines and recommendations for laboratory analysis and application of pharmacogenetics to clinical practice. Washington, DC: National Academy of Clinical Biochemistry; 2010
676. Van der Weide J, Steijns LS, van Weelden MJ: The effect of smoking and cytochrome P450 CYP1A2 genetic polymorphism on clozapine clearance and dose requirement. *Pharmacogenetics* 2003; 13: 169–172.
677. Van der Weide J, van Baalen-Benedek EH, Kootstra-Ros JE: Metabolic ratios of psychotropics as indication of cytochrome P450 2D6/2C19 genotype. *Ther Drug Monit* 2005; 27: 478–483.
678. Van der Zwaag C, McGee M, McEvoy JP et al.: Response of patients with treatment-refractory schizophrenia to clozapine within three serum level ranges. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1579–1584.
679. Van Gorp F, Whyte IM, Isbister GK: Clinical and ECG effects of Escitalopram overdose. *Ann Emerg Med* 2009; 54: 4–408.
680. Van Putten T, Marder SR, Wirshing WC et al.: Neuroleptic plasma levels. *Schizophr Bull* 1991; 17: 197–216.
681. Varsaldi F, Miglio G, Scordo MG et al.: Impact of the CYP2D6 polymorphism on steady-state plasma concentrations and clinical outcome of donepezil in Alzheimer's disease patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 721–726.
682. Vasudev K, Das S, Goswami U et al.: Pharmacokinetics of valproic acid in patients with bipolar disorder. *J Psychopharmacol* 2001; 15: 187–190.
683. Vasudev K, Goswami U, Kohli K: Carbamazepine and valproate monotherapy: feasibility, relative safety and efficacy, and therapeutic drug monitoring in manic disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 150: 15–23.
684. Veeffkind AH, Haffmans PMJ, Hoencamp E: Venlafaxine serum levels and CYP2D6 genotype. *Ther Drug Monit* 2000; 22: 202–208.
685. Velligan DI, Lam YW, Glahn DC et al.: Defining and assessing adherence to oral antipsychotics: a review of the literature. *Schizophr Bull* 2006; 32: 724–742.
686. Venkatakrishnan K, Culm KE, Ehrenberg BL et al.: Kinetics and dynamics of intravenous adinazolam, N-desmethyl adinazolam, and alprazolam in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 529–537.
687. Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ: Nortriptyline E-10-hydroxylation in vitro is mediated by human CYP2D6 (high affinity) and CYP3A4 (low affinity): implications for interactions with enzyme-inducing drugs. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 567–577.
688. Vernaleken I, Fellows C, Janouschek H et al.: Striatal and extrastriatal D2/D3-receptor-binding properties of ziprasidone: a positron emission tomography study with [18F]Fallypride and [11C]raclopride (D2/D3-receptor occupancy of ziprasidone). *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 608–617.
689. Vernaleken I, Janouschek H, Raptis M et al.: Dopamine D2/3 receptor occupancy by quetiapine in striatal and extrastriatal areas. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13: 951–960.
690. Vernaleken I, Siessmeier T, Buchholz HG et al.: High striatal occupancy of D2-like dopamine receptors by amisulpride in the brain of patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7: 421–430.
691. Ververs FF, Voorbij HA, Swartz P et al.: Effect of cytochrome P450 2D6 genotype on maternal paroxetine plasma concentrations during pregnancy. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48: 677–683.
692. Viala A, Ba B, Durand A et al.: Comparative study of the pharmacokinetics of zuclopenthixol decanoate and fluphenazine decanoate. *Psychopharmacology (Berl)* 1988; 94: 293–297.
693. Vine W, Bowers LD: Cyclosporine: structure, pharmacokinetics, and therapeutic drug monitoring. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1987; 25: 275–311.
694. Viola MS, Bercellini MA, Saiton P et al.: Pharmacokinetic variability of oxcarbazepine in epileptic patients. *Medicina (B Aires)* 2000; 60: 914–918.
695. Vogel F, Gansmüller R, Leiblein T et al.: The use of ziprasidone in clinical practice: Analysis of pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects from data of a drug monitoring survey. *Eur Psychiatry* 2009; 24: 143–148.
696. Voineskos AN, Wilson AA, Boovariwala A et al.: Serotonin transporter occupancy of high-dose selective serotonin reuptake inhibitors during major depressive disorder measured with [11C]DASB positron emission tomography. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 193: 539–545.
697. Von Moltke LL, Greenblatt DJ, Giancarlo GM et al.: Escitalopram (S-citalopram) and its metabolites in vitro: cytochromes mediating biotransformation, inhibitory effects, and comparison to R-citalopram. *Drug Metab Dispos* 2001; 29: 1102–1109.
698. Von Moltke LL, Greenblatt DJ, Granda BW et al.: Zolpidem metabolism in vitro: responsible cytochromes, chemical inhibitors, and in vivo correlations. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 89–97.
699. Vormfelde SV, Bitsch A, Meineke I et al.: Non-response to maprotiline caused by ultra-rapid metabolism that is different from CYP2D6? *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52: 387–390.
700. Vuille F, Amey M, Baumann P: Use of plasma level monitoring of antidepressants in clinical practice. Towards an analysis of clinical utility. *Pharmacopsychiatry* 1991; 24: 190–195.
701. Waade RB, Christensen H, Rudberg I et al.: Influence of comedication on serum concentrations of aripiprazole and dehydroaripiprazole. *Ther Drug Monit* 2009; 31: 233–238.
702. Waldschmitt C, Vogel F, Maurer C et al.: Measurement of duloxetine in blood using high-performance liquid chromatography with spectrophotometric detection and column switching. *Ther Drug Monit* 2007; 29: 767–772.
703. Waldschmitt C, Vogel F, Pfuhlmann B et al.: Duloxetine serum concentrations and clinical effects. Data from a therapeutic drug monitoring (TDM) survey. *Pharmacopsychiatry* 2009; 42: 189–193.
704. Wan J, Xia H, He N et al.: The elimination of diazepam in Chinese subjects is dependent on the mephenytoin oxidation phenotype. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 471–474.
705. Wang JH, Liu ZQ, Wang W et al.: Pharmacokinetics of sertraline in relation to genetic polymorphism of CYP2C19. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 42–47.
706. Ward E, Musa MN, Bailey LG: Clinical pharmacokinetics of lithium. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 280–285.
707. Weber J, McCormack PL: Asenapine. *CNS Drugs*. 2009; 23: 781–792.
708. Weiden PJ, Kozma C, Grogg A et al.: Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2004; 55: 886–891.
709. Weigmann H, Bierbrauer J, Härtter S et al.: Automated determination of clozapine and major metabolites in serum and urine. *Ther Drug Monit* 1997; 19: 480–488.

710. Weigmann H, Härtter S, Hiemke C: Automated determination of clomipramine and its major metabolites in human and rat serum by high-performance liquid chromatography with on-line column-switching. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1998; 710: 227–233.
711. Weigmann H, Härtter S, Maehrlein S et al.: Simultaneous determination of olanzapine, clozapine and demethylated metabolites in serum by on-line column-switching high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2001; 759: 63–71.
712. Weiss U, Marksteiner J, Kemmler G et al.: Effects of age and sex on olanzapine plasma concentrations. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 570–574.
713. Wen B, Ma L, Zhu M: Bioactivation of the tricyclic antidepressant amitriptyline and its metabolite nortriptyline to arene oxide intermediates in human liver microsomes and recombinant P450s. *Chem Biol Interact* 2008; 173: 59–67.
714. Wen B, Zhou M: Metabolic activation of the phenothiazine antipsychotics chlorpromazine and thioridazine to electrophilic iminoquinone species in human liver microsomes and recombinant P450s. *Chem Biol Interact* 2009; 181: 220–226.
715. White NC, Litovitz T, Clancy C: Suicidal antidepressant overdoses: a comparative analysis by antidepressant type. *J Med Toxicol* 2008; 4: 238–250.
716. Wienkers LC, Allievi C, Hauer MJ et al.: Cytochrome P-450-mediated metabolism of the individual enantiomers of the antidepressant agent reboxetine in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 1999; 27: 1334–1340.
717. Wiesel FA, Alfredsson G, Ehrnebo M et al.: The pharmacokinetics of intravenous and oral sulpiride in healthy human subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1980; 17: 385–391.
718. Wille SM, Cooreman SG, Neels HM et al.: Relevant issues in the monitoring and the toxicology of antidepressants. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2008; 45: 25–89.
719. Willmore LJ, Abelson MB, Ben-Menachem E et al.: Vigabatrin: 2008 update. *Epilepsia* 2009; 50: 163–173.
720. Wilson JF: Survey of reference ranges and clinical measurements for psychoactive drugs in serum. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 243–247.
721. Wilting I, Heerdink ER, Mersch PP et al.: Association between lithium serum level, mood state, and patient-reported adverse drug reactions during long-term lithium treatment: a naturalistic follow-up study. *Bipolar Disord* 2009; 11: 434–440.
722. Wincor MZ, Munjack DJ, Palmer R: Alprazolam levels and response in panic disorder: preliminary results. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11: 48–51.
723. Winter HR, Earley WR, Hamer-Maansson JE et al.: Steady-state pharmacokinetic, safety, and tolerability profiles of quetiapine, Norquetiapine, and other quetiapine metabolites in pediatric and adult patients with psychotic disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008; 18: 81–98.
724. Wójcikowski J, Boksa J, Daniel WA: Main contribution of the cytochrome P450 isoenzyme 1A2 (CYP1A2) to N-demethylation and 5-sulfoxidation of the phenothiazine neuroleptic chlorpromazine in human liver – a comparison with other phenothiazines. *Biochem Pharmacol* 2010; 80: 1252–1259.
725. Wójcikowski J, Daniel WA: Perazine at therapeutic drug concentrations inhibits human cytochrome P450 isoenzyme 1A2 (CYP1A2) and caffeine metabolism-an in vitro study. *Pharmacol Rep* 2009; 61: 851–858.
726. Wójcikowski J, Pichard-Garcia L, Maurel P et al.: Contribution of human cytochrome p-450 isoforms to the metabolism of the simplest phenothiazine neuroleptic promazine. *Br J Pharmacol* 2003; 138: 1465–1474.
727. Wolff K, Hay AW, Rasitrick D et al.: Steady-state pharmacokinetics of methadone in opioid addicts. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44: 189–194.
728. Wong SL, Granneman GR: Modeling of sertindole pharmacokinetic dispositions in healthy volunteers in short term dose-escalation studies. *J Pharmaceut Sci* 1998; 87: 1629–1631.
729. Wong SL, Menachery S, Mulford D et al.: Pharmacokinetics of sertindole and dehydrosertindole in volunteers with normal or impaired renal function. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52: 223–227.
730. Wright CE, Sisson TL, Ichhpurani AK et al.: Steady-state pharmacokinetic properties of pramipexole in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 520–525.
731. Wynalda MA, Wienkers LC: Assessment of potential interactions between dopamine receptor agonists and various human cytochrome P450 enzymes using a simple in vitro inhibition screen. *Drug Metab Dispos* 1997; 25: 1211–1214.
732. Xiang Q, Zhao X, Zhou Y et al.: Effect of CYP2D6, CYP3A5, and MDR1 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of risperidone and its active moiety. *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 659–666.
733. Xu P, Li HD, Zhang BK et al.: Pharmacokinetics and tolerability of modafinil tablets in Chinese subjects. *J Clin Pharm Ther* 2008; 33: 429–437.
734. Yao C, Raoufina A, Gold M et al.: Steady-state pharmacokinetics of galantamine are not affected by addition of memantine in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 519–528.
735. Yasui-Furukori N, Kondo T, Ishida M et al.: The characteristics of side-effects of bromperidol in schizophrenic patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 56: 103–106.
736. Yasui-Furukori N, Saito M, Nakagami T et al.: Association between multidrug resistance 1 (MDR1) gene polymorphisms and therapeutic response to bromperidol in schizophrenic patients: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 286–291.
737. Yasui-Furukori N, Saito M, Nakagami T et al.: Clinical response to risperidone in relation to plasma drug concentrations in acutely exacerbated schizophrenic patients. *J Psychopharmacol* 2010; 24: 987–994.
738. Yeung PK, Hubbard JW, Korschinski ED et al.: Pharmacokinetics of chlorpromazine and key metabolites. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45: 563–569.
739. Yin OQ, Wing YK, Cheung Y et al.: Phenotype-genotype relationship and clinical effects of citalopram in Chinese patients. *J Clin Psychopharmacol*. 2006; 26: 367–372.
740. Yu DK, Dimmitt DC, Lanman RC et al.: Pharmacokinetics of dothiepin in humans: a single dose dose-proportionality study. *J Pharm Sci* 1986; 75: 582–585.
741. Zernig G, Hiemke C, Havemann-Reinecke U et al.: Empfehlungen für die gutachterliche Bewertung von Medikamentenspiegeln in der Psychiatrie im gerichtsanhängigen Schadensfall. *Psychopharmakotherapie* 2009; 16: 57–64.
742. Zernig G, Lechner T, Kramer-Reinstadler K et al.: What the clinician still has to be reminded of. *Ther Drug Monit* 2004; 26: 582
743. Zernig G, Ng K, Hiemke C et al.: Therapeutic drug monitoring-based clozapine dosing recommendations. *Ther Drug Monit* 2007; 29: 130–131.
744. Zhao Q, Iyer GR, Verhaeghe T et al.: Pharmacokinetics and safety of galantamine in subjects with hepatic impairment and healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 428–436.
745. Zhou SF: Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48: 689–723.
746. Zhou SF: Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: part II. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48: 761–804.
747. Zhou SF, Liu JP, Chowbay B: Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug Metab Rev* 2009c; 41: 89–295.
748. Zimmerman NP, Hickie IB, McGorry PD: Guidelines for youth depression: time to incorporate new perspectives. *Med J Aust* 2010; 193: 557
749. Zullino DF, Delessert D, Eap CB et al.: Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 141–143.