

Linee guida della consensus conference dell'ANGP per il monitoraggio plasmatico dei farmaci (TDM) in psichiatria. Aggiornamento 2011

AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011

C. Hiemke¹, P. Baumann², N. Bergemann³, O. Dietmaier⁴, K. Egberts⁵, M. Fric⁶, M. Gerlach⁵, C. Greiner⁷, G. Gründer⁸, E. Haen⁹, U. Havemann-Reinecke¹⁰, E. Jaquenoud Sirot¹¹, H. Kirchherr¹², G. Laux⁶, U.C. Lutz¹³, T. Messer¹⁴, M.J. Müller¹⁵, B. Pfuhlmann¹⁶, B. Rambeck¹⁷, P. Riederer¹⁶, B. Schoppek¹⁷, J. Stingl¹⁸, M. Uhr¹⁹, S. Ulrich²⁰, R. Waschgler²¹, G. Zernig²², A. Conca²³
(il Gruppo TDM all'interno dell'ANGP)

Altri componenti del gruppo TDM all'interno dell'ANGP: K. Broich⁷, J. Deckert¹⁶, M. Dobmeier²⁴, G. Eckermann²⁵, U. Jürgens¹⁸, C. Mehler-Wex²⁶, M. Riedel²⁷, M. Schwarz²⁸

¹ Dipartimento di Psichiatria e Psicoterapia, Clinica universitaria di Magonza, Germania; ² Dipartimento di Psichiatria, Università Lausanne, Prilly-Lausanne, Svizzera; ³ Ospedale psichiatrico, Bad Arolsen, Germania; ⁴ Ospedale psichiatrico, Weinsberg, Germania; ⁵ Dipartimento di Psichiatria dell'Età Evolutiva, Clinica universitaria di Würzburg, Germania; ⁶ Kliniken des Bezirks Oberbayern (kbo) Salzach-Inn-Klinikum, Wasserburg am Inn, Germania; ⁷ Istituto Nazionale del Farmaco e del Presidio Medico, Bonn, Germania; ⁸ Dipartimento di Psichiatria e Psicoterapia, Università di Aquisgrana, Germania; ⁹ Dipartimento di Psichiatria, Psicoterapia e Psicosomatica, Università di Ratisbona, Germania; ¹⁰ Dipartimento di Psichiatria, Psicoterapia e Psicosomatica, Università di Gottinga, Germania; ¹¹ Ospedale psichiatrico, Königsfelden, Brugg, Aargau, Svizzera; ¹² Laboratorio medico di Bremen, Brema, Germania; ¹³ Dipartimento di Psichiatria e Psicoterapia, Università di Tubinga, Germania; ¹⁴ Ospedale psichiatrico, Pfaffenhofen, Germania; ¹⁵ Ospedale psichiatrico di Marburg e Gießen, Germania; ¹⁶ Dipartimento di Psichiatria, Psicoterapia e Psicosomatica, Clinica universitaria di Würzburg, Germania; ¹⁷ Centro di riferimento per l'epilessia, Bielefeld, Germania; Ospedale psichiatrico di Haar, Germania; ¹⁸ Dipartimento di Farmacologia dei Prodotti Naturali e Farmacologia Clinica, Università di Ulm, Germania; ¹⁹ Istituto Max Planck di Psichiatria, Monaco, Germania; ²⁰ Arist Pharma GmbH, Berlino, Germania; ²¹ Ospedale psichiatrico di Feldkirch, Austria; ²² Unità di Psichiatria Sperimentale presso il Dipartimento di Psichiatria e Psicoterapia, Clinica universitaria di Innsbruck, Austria; ²³ Ospedale psichiatrico, Bolzano, Italia; ²⁴ Ambulatorio psichiatrico, Cham, Germania; ²⁵ Ospedale psichiatrico di Kaufbeuren, Germania; ²⁶ Dipartimento di Psichiatria dell'Età Evolutiva, Università di Ulm, Germania; ²⁷ Ospedale psichiatrico, Rottweil, Germania; ²⁸ Dipartimento di Psichiatria e Psicoterapia, Università di Monaco, Germania

Summary

Therapeutic drug monitoring (TDM), i.e., the quantification of serum or plasma concentrations of medications for dose optimization, has proven a valuable tool for the patient-matched psychopharmacotherapy. Uncertain drug adherence, suboptimal tolerability, non-response at therapeutic doses, or pharmacokinetic drug-drug interactions are typical situations when measurement of medication concentrations is helpful.

Patient populations that may predominantly benefit from TDM in psychiatry are children, pregnant women, elderly patients, individuals with intelligence disabilities, forensic patients, patients with known or suspected genetically determined pharmacokinetic abnormalities or individuals with pharmacokinetically relevant comorbidities. However, the potential benefits of TDM for optimization of pharmacotherapy can only be obtained if the method is adequately integrated into the clinical treatment process. To promote an appropriate use of TDM, the TDM expert group of the Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (ANGP) issued guidelines for TDM in psychiatry in 2004. Since then, knowledge has advanced significantly, and new psychopharmacologic agents have been in-

troduced that are also candidates for TDM. Therefore the TDM consensus guidelines were updated and extended to 128 neuropsychiatric drugs. 4 levels of recommendation for using TDM were defined ranging from "strongly recommended" to "potentially useful".

Evidence-based "therapeutic reference ranges" and "dose related reference ranges" were elaborated after an extensive literature search and a structured internal review process. A "laboratory alert level" was introduced, i.e., a plasma level at or above which the laboratory should immediately inform the treating physician. Supportive information such as cytochrome P450 substrate and inhibitor properties of medications, normal ranges of ratios of concentrations of drug metabolite to parent drug and recommendations for the interpretative services are given. Recommendations when to combine TDM with pharmacogenetic tests are also provided. Following the guidelines will help to improve the outcomes of psychopharmacotherapy of many patients especially in case of pharmacokinetic problems.

Thereby, one should never forget that TDM is an interdisciplinary task that sometimes requires the respectful discussion of apparently discrepant data so that, ultimately, the patient can profit from such a joint effort.

Correspondence

Andreas Conca, Servizio Psichiatrico di Bolzano, Italia, Università ausiliaria di Innsbruck-A • Tel. +39 0471 909800 • E-mail: andreas.conca@asbz.it.

Introduzione

La psichiatria dispone oggi di ca. 130 farmaci scoperti e sviluppati negli ultimi 60 anni⁵⁴ che si sono rivelati efficaci ed essenziali per il trattamento di molti disturbi e sintomi psichiatrici. Nonostante gli enormi benefici clinici ed economici, gli outcome terapeutici sono ancora tutt'altro che soddisfacenti per molti pazienti^{5 6 396 661}. La ricerca clinica si era focalizzata negli ultimi 50 anni principalmente sullo sviluppo di nuovi farmaci^{521 522}, ma l'evidenza scientifica attuale sta dimostrando che migliorare le modalità di somministrazione dei farmaci già disponibili può portare grandi vantaggi per i pazienti⁴⁵. Nell'ultimo decennio sono state pubblicate delle linee guida basate sull'evidenza, relative alla possibile ottimizzazione dei trattamenti^{23 46 101 204 205 221 254 276 284 582 585 748}.

Uno strumento valido per garantire un dosaggio farmacologico su misura per ogni paziente in base alle sue caratteristiche individuali è il monitoraggio plasmatico dei farmaci (TDM). Il motivo principale per il TDM in psicofarmacoterapia è la forte variabilità interindividuale delle caratteristiche farmacocinetiche dei pazienti: uno stesso dosaggio può correlare con una variazione interindividuale di più di 20 volte nella concentrazione steady-state del farmaco nel corpo, a causa delle diverse capacità di assorbimento, distribuzione, metabolizzazione ed escrezione dei farmaci tra pazienti diversi, a seconda del tipo di malattia attuale, dell'età, di altri farmaci concomitanti o di peculiarità genetiche^{61 310 311 334 335 374}. Inoltre, formulazioni diverse dello stesso farmaco possono pure incidere sul grado e sulla durata dell'assorbimento e dunque sulla concentrazione del farmaco nel corpo. Il TDM usa la quantificazione della concentrazione del farmaco nel plasma o nel siero per definire il dosaggio ideale per il singolo paziente, in modo tale da garantire la concentrazione farmacologica con la maggiore probabilità di risposta e di tollerabilità e con un basso rischio di tossicità. Al di là di questo, il TDM comporta un ampio potenziale – peraltro ancora tutto da scoprire – per migliorare il rapporto costi-benefici in psicofarmacoterapia⁶⁶⁰. Per molti psicofarmaci, quantificare la concentrazione del farmaco nel sangue è ormai una routine clinica e la base di eventuali aggiustamenti del dosaggio. Oggi esistono evidenze scientifiche sui benefici del TDM per gli antidepressivi triciclici, diversi antipsicotici vecchi e nuovi, e per i classici stabilizzatori dell'umore^{51 459 505}. Per il litio, l'uso del TDM è ormai standard, proprio a causa del suo *range* terapeutico molto ristretto.

Peraltro, i benefici del TDM nell'ottimizzazione della farmacoterapia si ottengono soltanto a condizione di una sua corretta integrazione nel processo di trattamento clinico. Attualmente, l'utilizzo del TDM in psichiatria è certamente subottimale^{134 700 742}. Come per altre discipline mediche, numerosi studi sistematici hanno dimostrato

che un uso inappropriato del TDM è assai diffuso, con conseguente spreco di risorse per i laboratori e con il rischio di risultati fuorvianti che potrebbero condizionare negativamente le decisioni cliniche¹²². Uno studio sull'uso clinico del TDM per antidepressivi triciclici in diverse cliniche psichiatriche universitarie ha dimostrato che tra il 25 e il 40% delle richieste di TDM erano inappropriate, e che l'interpretazione dei risultati ha comportato un 20% ca. di aggiustamenti terapeutici inappropriati^{700 742}. Altri errori tipici erano l'assenza delle condizioni di steady-state ed errori di trascrizione sul modulo di richiesta^{700 743}. Altri studi sul TDM per antidepressivi e stabilizzatori dell'umore hanno descritto in modo ancora più dettagliato gli usi scorretti del TDM^{420 421}.

Su questa base, il gruppo TDM all'interno del gruppo di lavoro *Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie* (AGNP) ha redatto nel 2004 delle linee guida di *best practice* per il TDM in psichiatria⁵¹, poi ampiamente accettate da molti laboratori e clinici. Sono state citate oltre 160 volte nella letteratura scientifica e tradotte in tedesco³¹² e francese⁵⁰; inoltre, è stato elaborato un riassunto per il TDM nel trattamento della depressione⁵². Le linee guida della consensus conference dell'AGNP-TDM sono state inoltre implementate in linee guida recenti internazionali sul trattamento dei disturbi psichiatrici⁵⁸². Dal 2004 in poi, le conoscenze sul TDM sono molto aumentate. Sono stati introdotti nuovi farmaci psicotropi potenzialmente candidati al TDM. Per questo motivo, il gruppo di lavoro TDM dell'AGNP ha deciso di elaborare una versione aggiornata delle proprie linee guida.

Gli obiettivi del documento della consensus conference

Il presente documento affronta tematiche legate alla teoria e alla pratica del TDM in psichiatria. Nella prima parte saranno discussi alcuni aspetti teorici del monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci. La seconda parte contiene indicazioni per il TDM e propone concentrazioni plasmatiche di riferimento per ottimizzare il dosaggio. La terza parte infine descrive la migliore pratica del TDM, iniziando dalla richiesta fino alla decisione clinica se continuare o cambiare la farmacoterapia pre-TDM.

Per ottimizzare il TDM sono stati affrontati i seguenti temi:

- le indicazioni d'uso per il TDM in psichiatria;
- i diversi livelli di raccomandazioni relative all'uso del TDM;
- i *range* terapeutici di riferimento (“finestre terapeutiche”) e i *range* di riferimento dose-correlati come guida per laboratori e clinici nella psicofarmacoterapia;
- le soglie di allerta per i laboratori, affinché possano avvertire i medici curanti quando le concentrazioni plasmatiche

- che risultano troppo alte o potenzialmente dannose;
- raccomandazioni e aiuti per gli operatori addetti all'interpretazione dei risultati;
- raccomandazioni sulla combinazione tra TDM e test farmacogenetici.

La preparazione del documento della consensus conference

Le linee guida aggiornate sono frutto del lavoro del gruppo interdisciplinare per il TDM all'interno dell'ANGP, di cui fanno parte medici clinici, esperti di farmacologia, biochimici, farmacisti e chimici di ospedali universitari e non, e altre istituzioni della Germania, della Svizzera, dell'Austria e dell'Italia, coinvolti da molti anni nello sviluppo e nell'implementazione del TDM per farmaci psicotropi nella pratica clinica quotidiana. Questi esperti hanno raccolto informazioni dalla letteratura scientifica, per poi elaborare le presenti linee guida di *best practice* allo scopo di incentivare un uso corretto del TDM in psichiatria. Dato l'uso molto diffuso del TDM per antidepressivi, antipsicotici e stabilizzatori dell'umore nella pratica clinica, questi tre gruppi farmacologici sono ampiamente rappresentati nelle linee guida, ma sono possibili "candidati" per il TDM e dunque oggetto delle linee guida anche ansiolitici, farmaci ipnotici, farmaci contro la demenza, farmaci per il trattamento di disturbi correlati all'abuso di sostanze e altri farmaci psicotropi. In alcune situazioni particolari, il dosaggio delle concentrazioni plasmatiche può essere utile praticamente per tutti i farmaci, e per questo motivo nelle linee guida aggiornate si trovano anche informazioni su anticonvulsivi e agenti antiparkinsoniani, per i quali esiste ormai un uso abbastanza consolidato del TDM^{481 499}, di conseguenza, il numero dei farmaci psichiatrici inclusi nelle linee guida è aumentato da 65 nel 2004⁵¹ a 128 nella versione aggiornata.

Come base del presente aggiornamento, sono stati usati i dati pubblicati dalle linee guida consensus dell'ANGP nel 2004⁵¹ e altre linee guida e raccomandazioni per il TDM, principalmente relative ad antidepressivi e antipsicotici^{317 400 488-490 504 505}. Inoltre, è stata realizzata un'ampia ricerca bibliografica – principalmente in MEDLINE – alla ricerca di informazioni sul TDM a proposito dei 128 farmaci neuropsichiatrici studiati. La ricerca si è focalizzata sui concetti di "concentrazione plasmatica ottimale", "concentrazioni plasmatiche del farmaco dose-correlate", "proprietà di substrato e inibizione del citocroma P450" e "rapporto tra concentrazioni dei metaboliti dei farmaci e del farmaco progenitore". Oltre alla ricerca in Medline, sono stati analizzati e valutati a mano oltre 1000 articoli sul TDM in riviste farmacologiche, cliniche e chimiche. I dati ottenuti sui *range* di riferimento sono stati raccolti in tabelle da 7 autori (CH, EH, CG, BR, PR, HK). I risultati della ricerca bibliografica e delle analisi

sono stati sottoposti a un processo di revisione da parte di 20 componenti del gruppo TDM, in aggiunta a una checklist con indicazioni su come estrarre e analizzare i dati. È stata anche istituita una piattaforma Internet – protetta con password – per garantire ai *reviewer* l'accesso agli articoli. I verbali e commenti dei *reviewer* sono stati distribuiti a tutti gli autori di queste linee guida, prima di arrivare – durante due consensus conference e tramite numerosi contatti e-mail – alle decisioni finali sui dati raccolti in questo documento. Il processo di consenso riguardava anche le definizioni di *range* di riferimento, soglie di allerta e livelli diversi di raccomandazione per l'utilizzo del TDM.

Aspetti teorici del TDM in psichiatria

Aspetti farmacocinetici, metabolici e farmacogenetici dei farmaci neuropsichiatrici

Quasi tutti i farmaci psicotropi presentano determinate caratteristiche farmacocinetiche:

- un buon assorbimento nel tratto gastrointestinale con concentrazioni plasmatiche che raggiungono livelli massimi entro 1-6 ore;
- un metabolismo *first-pass* molto variabile (la biodisponibilità sistemica varia tra il 5 e il 90%);
- passaggio rapido dal plasma al sistema nervoso centrale con concentrazioni nel cervello da 2 a 40 volte più alte rispetto al sangue;
- alto volume apparente di distribuzione (ca. 10-50 L/kg);
- concentrazione plasmatica minima bassa in fase di steady-state (ca. 0,1-500 ng/mL per farmaci psicoattivi e fino a 20 µg/mL per farmaci neurologici);
- lento processo di eliminazione dal plasma (emivita di 12-36 ore) principalmente tramite il metabolismo epatico;
- proprietà farmacocinetiche lineari a dosaggi terapeutici con il conseguente raddoppio del livello plasmatico in seguito a un raddoppio della dose quotidiana;
- ridotta escrezione renale con effetti limitati di un'insufficienza renale sulla concentrazione plasmatica del farmaco progenitore e di metaboliti attivi;
- citocroma P450 (CYP) e UDP-glucuronosiltransferasi come principali sistemi metabolici-enzimatici.

Va ricordato peraltro che esistono numerose eccezioni: la venlafaxina, il nefazodone, il trazodone, la tranilcipromina, la moclobemide, la quetiapina, la rivastigmina e lo ziprasidone presentano emivite brevi (2-10 ore), a differenza dell'aripiprazolo e della fluoxetina con emivita lunga (72 ore per l'aripiprazolo e 3-15 giorni per la fluoxetina, considerando il suo metabolita attivo norfluoxetina). L'amisulpride, il milnacipran, la memantina, la gabapentina o la sulpiride non vengono (o soltanto molto poco) metabolizzati nel fegato, ma l'escrezione avviene principal-

mente a livello renale. La paroxetina presenta proprietà farmacocinetiche non-lineari a causa dell'inibizione del suo metabolismo da parte di un metabolita irreversibilmente legato all'enzima (inibizione del meccanismo di base) che lo disattiva⁶⁹.

Molti farmaci psicotropi sono utilizzati come composti racemici con enantiomeri che si distinguono nettamente nelle loro proprietà farmacologiche, metaboliche e farmacocinetiche^{53 605}. Al momento attuale, il metadone, il metilfenidato e il flupentixolo sono gli unici composti racemici psicotropi per i quali è stato introdotto il TDM degli enantiomeri^{39 189}. I principi attivi del metadone e del flupentixolo racemico sono (R)-metadone e cis-flupentixolo. Per progetti di ricerca e altre situazioni specifiche sarebbe utile pensare ad un'analisi stereoselettiva, ad esempio per i metaboliti di citalopram, paroxetina, reboxetina, venlafaxina, paliperidone o amitriptilina.

Per la maggior parte dei farmaci psicotropi, il metabolismo di fase 1 è caratterizzato da reazioni ossidative (ad es. idrossilazione, dealchilazione, ossidazione a ossidi di azoto, S-ossidazione a solfossidi o solfoni), riduttive (ad es. riduzione del carbonile ad alcoli secondari) o idrolitiche, dealchilazione, ossidazione a ossidi di azoto, riduzione del carbonile ad alcoli secondari oppure S-ossidazione a solfossidi o solfoni. Queste reazioni di fase 1 sono catalizzate principalmente da enzimi del citocroma P450 (CYP), che comprendono oltre 200 isoenzimi; i più importanti per i farmaci psicotropi sono gli isoenzimi CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4/5 (Tab. I)⁷⁴⁵⁻⁷⁴⁷. In generale, le reazioni di fase 1 introducono un gruppo funzionale polare come base per una reazione di coniugazione con molecole altamente polari (come acido glucuronico o acido solforico) in fase 2. Per i composti psicotropi con gruppi funzionali nel composto progenitore, la via metabolica principale potrebbe essere rappresentata dalla glucuronidazione di un gruppo idrossilico (ad es. oxazepam o lorazepam) o di un gruppo N-H (ad es. olanzapina). Inoltre, si possono coniugare gruppi amminici terziari con la formazione di glucuronidi di ammonio quaternario. Gli enzimi di fase 2 presentano peraltro una bassa specificità di substrato, con molte sovrapposizioni tra gli isoenzimi nella loro affinità per i substrati¹⁴³.

Possono essere coinvolti anche altri sistemi enzimatici, ad esempio ossidasi di chetoaldeidi⁴³ che riducono lo ziprasidone ai suoi diidroderivati⁵⁸ o il naltrexone a naltrexool⁹², o MAO-A e MAO-B, con deaminazione stereoselettiva del citalopram a un metabolita acidico apparentemente inattivo⁵⁶².

La metabolizzazione dei farmaci avviene principalmente nel fegato e, in misura minore, in tessuti extraepatici come nella mucosa intestinale o nel cervello^{59 238 444}. Le differenze inter- e intraindividuali nelle concentrazioni plasmatiche dei farmaci psicotropi – e dunque la variabilità

farmacocinetica – sono da ricondurre a differenze nell'attività degli enzimi che metabolizzano i farmaci. L'attività enzimatica può calare con l'età³⁷⁴ o essere modificata da patologie renali ed epatiche. Alcuni autori sottolineano differenze di genere per i farmaci psicotropi, ma i risultati sono inconsistenti e la rilevanza clinica dubbia^{7-9 608}.

I metaboliti di numerosi farmaci psicotropi contribuiscono attivamente all'effetto clinico del composto progenitore, e per questo motivo il TDM deve sempre includere una quantificazione dei metaboliti attivi, ad esempio nel caso della clomipramina (norclomipramina), della doxepina (nordoxepina), della fluoxetina (norfluoxetina) o del risperidone (9-idrossirisperidone). La rilevanza clinica dei metaboliti della sertralina o della clozapina (e dunque norsesertralina e norclozapina) è ancora controversa. In ogni caso, un'analisi dei metaboliti farmacologicamente inattivi può fornire informazioni utili sullo stato metabolico del paziente o sulla sua compliance^{105 569}. La Tabella II indica i "normali" rapporti tra concentrazioni di metaboliti e farmaci progenitori. I range calcolati contengono il 68% dei rapporti attesi con dosaggi standard, ovvero rapporti che rientrano nel range della media ± 1 deviazione standard, presumendo una distribuzione normale. Un rapporto inferiore o superiore al "rapporto normale" (Tab. II) può essere indicatore di problemi relativi alla compliance⁵⁴⁶ o di anomalie metaboliche a causa di una variazione genetica^{157 159 350 592}, o ancora di un'interazione tra farmaci diversi. Spina et al.⁶¹⁸ hanno dimostrato proprio questo a proposito della conversione di 2-idrossidesipramina a desipramina. Per quanto riguarda l'interazione tra farmaci, i rapporti aumentano se la conversione enzimatica del farmaco progenitore è indotta da farmaci psicotropi o non psicotropi "concorrenti" o da attività rilevanti dal punto di vista farmacocinetico, come il fumo di sigaretta (Tab. III). Altri farmaci e cibi inibenti gli enzimi metabolici possono ridurre il rapporto. La Tabella III riassume i farmaci che inibiscono o inducono gli enzimi CYP e che potrebbero dunque causare delle interazioni farmacocinetiche tra farmaci clinicamente rilevanti.

Aspetti farmacogenetici

Negli ultimi anni, è aumentata l'attenzione per l'importanza clinica dei fattori farmacogenetici nella farmacocinetica e farmacodinamica di farmaci psicotropi^{199 457}. Gli enzimi che metabolizzano i farmaci, e tra questi soprattutto gli isoenzimi CYP, presentano una variabilità genetica⁷⁴⁵⁻⁷⁴⁷. Se una deviazione negli alleli è presente in almeno l'1% della popolazione, si parla di polimorfismo genetico. In effetti, il numero di alleli attivi in un gene determina quanto dell'enzima viene espresso (fenotipo). Ai metabolizzatori lenti (PMS) mancano alleli funzionali. I metabolizzatori intermedi invece (IMs) sono o geneticamente eterozigoti – e dunque portatori di un allele attivo

TABELLA I.Psicofarmaci ed enzimi coinvolti nel loro metabolismo. *Psychopharmacologic medications and enzymes involved in their metabolism.*

Farmaco (metabolita attivo)	Enzimi*	Riferimento
Acamprosato	Non coinvolti (non metabolizzati)	578
Acido valproico	Glucuroniltransferasi, CYP2B6, CYP2C9, beta-ossidazione	641
Agomelatina	CYP1A2, CYP2C19	78
Amantadina	Coinvolgimento marginale (il 90% viene escreto senza essere metabolizzato)	24
Alprazolam	CYP3A4/5	17 496
Amisulpride	Coinvolgimento marginale (oltre il 90% viene escreto dai reni senza essere metabolizzato)	566
Amitriptilina e ossido di amitriptilina (amitriptilina, nortriptilina)	CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	90 650 713
Aripiprazolo (deidroaripiprazolo)	CYP2D6, CYP3A4,	306 701
Asenapina	Glucuroniltransferasi e CYP1A2	707
Atomoxetina	CYP2D6	446
Benperidolo	Incerti	589
Benserazide	Idrossilazione, COMT	347
Biperidene	Idrossilazione	628
Bromocriptina	CYP3A4	513
Bromperidolo	CYP3A4	230 633 645
Brotizolam	CYP3A4	655
Buprenorfina (norbuprenorfina)	CYP2C8, CYP3A4	79 454
Bupropione (idrossibupropione)	CYP2B6	309
Buspirone	CYP3A4	416
Cabergolina	Idrolisi, CYP3A4	167
Carbidopa	Vie metaboliche sconosciute 1/3 non metabolizzato	575
Carbamazepina, CBZ (CBZ-10,11-eposside)*	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP3A4/5	360 497
Clorpromazina	CYP1A2, CYP2D6	725
Citalopram	CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	227 739
Clomipramina (norclomipramina)	CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	244
Clometiazolo	CYP2A6, CYP2B6, CYP3A4	116
Clozapina	CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4	334 487
Desipramina	CYP2D6	244
Diazepam (nordazepam, oxazepam, temazepam)	CYP2B6, CYP2C19, CYP3A4	228 704
Diidroergocriptina	CYP3A4	19 162
Difenidramina	CYP2D6	13
Disulfiram	CYP1A2, CYP2B6, CYP2E1, CYP3A4	412
Donepezil	CYP2D6, CYP3A4	681
Dotiepinina = dosulepinina	CYP2C19, CYP2D6	740
Doxepina (nordoxepina)	CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6	295 365
Duloxetina	CYP1A2, CYP2D6	405
Entacapone	Glucuroniltransferasi	387

(continua)

TABELLA I (segue).Psicofarmaci ed enzimi coinvolti nel loro metabolismo. *Psychopharmacologic medications and enzymes involved in their metabolism.*

Farmaco (metabolita attivo)	Enzimi*	Riferimento
Escitalopram	CYP2C19 , CYP2D6, CYP3A4	662 697
Fluoxetina (norfluoxetina)	CYP2B6, CYP2C9 , CYP2C19 , CYP2D6	404 588
Flupentixolo	CYP2D6	148 365
Flufenazina	CYP2D6	746
Fluvoxamina	CYP2D6 , CYP1A2	354 450
Galantamina	CYP2D6, CYP3A4	34
Gabapentina	Secrezione renale senza metabolizzazione	77
Aloperidolo	CYP2D6, CYP3A4	93 645
Iloperidone	CYP2D6 , CYP3A4	106
Imipramina (desipramina)	CYP1A2 , CYP2C19 , CYP2D6 , CYP3A4	244 413
Lamotrigina	Glucuroniltransferasi, CYP2A6	121
Levodopa	Dopadecarbossilasi , COMT, MAO	575
Levomepromazina	CYP1A2, CYP2D6	36
Levometa done	CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4 , CYP2D6	145
Lisuride	CYP3A4, CYP2D6	539
Litio	Non rilevante (nessun metabolismo, clearance renale)	256 619
Lorazepam	Glucuroniltransferasi	164 196
Maprotilina	CYP2D6 , CYP1A2	86
Melatonina	CYP1A2	296
Memantina	Metabolizzazione marginale	251
Metadone	CYP2B6 , CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6	145
Metilfenidato	Carbossilesterasi 1	468
Mianserina	CYP2D6 , CYP1A2, CYP3A4	379
Midazolam	CYP3A4	220
Milnacipran	Nessun metabolismo CYP-correlato	495 533
Mirtazapina	CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6	397 630
Moclobemide	CYP2C19 , CYP2D6	255
Modafinil	Idrolisi ammidica, CYP3A4	561
Naltrexone	Aldochetoriduttasi AKR1C4	92
Nortriptilina	CYP2D6	385 485 687
Olanzapina	N-glucuroniltransferasi, monossigenasi flavinica, CYP1A2 , CYP2D6	107
Opipramolo	Incerto	
Paliperidone (= 9-Idrossi-risperidone)	Il 60% viene escreto senza essere metabolizzato, vie differenti	161
Paroxetina	CYP1A2, CYP2D6 , CYP3A4	209 349 691
Perazina	CYP1A2, CYP2C19 , CYP3A4, monossigenasi flavinica	629 725
Pergolide	CYP3A4	731
Perfenazina	CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 , CYP3A4	12 77 168 486
Pregabalin	Secrezione renale senza metabolizzazione	77
Piribedil	demetilazione, p-idrossilazione, e N-ossidazione	168
Pimozide	CYP1A2, CYP3A4	171

(continua)

TABELLA I (segue).Psicofarmaci ed enzimi coinvolti nel loro metabolismo. *Psychopharmacologic medications and enzymes involved in their metabolism.*

Farmaco (metabolita attivo)	Enzimi*	Riferimento
Pramipexolo	Non metabolizzato	62
Promazina	CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4	726
Prometazina	CYP2D6	465
Quetiapina	CYP3A4	38
Rasagilina	CYP1A2	277
Reboxetina	CYP3A4	307 716
Risperidone, RIS (9-idrossi-RIS)	CYP2D6 , CYP3A4	732
Ropinirolo	CYP1A2	357
Rotigotina	Glucuroniltransferasi, diverse altre vie sconosciute	115
Selegilina	CYP2B6	60
Sertindolo	CYP3A4, CYP2D6	729
Sertralina	CYP2B6, CYP2C19 , CYP2C9, CYP2D6	482 705
Tioridazina	CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 , CYP3A4	648 714
Tiapride	Principalmente non metabolizzato	477
Tolcapone	Glucuroniltransferasi	387
Trimipramina (nortrimipramina)	CYP2C19, CYP2D6 , CYP2C9	187
Tranilcipromina	Monoaminossidasi, incerti	37
Trazodone	CYP3A4 , CYP2D6	268 567
Venlafaxina	CYP2C19, CYP2D6 , CYP2C9, CYP3A4	217 434
Zaleplon	Aldeide ossidasi, CYP3A4	554
Ziprasidone	CYP3A4, aldeide ossidasi	58 519
Zolpidem	CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4	698
Zopiclone	CYP2C8, CYP3A4	57 659
Zotepina	CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4	596
Zuclopentixolo	CYP2D6	330

L'inibizione degli enzimi segnati in grassetto aumenta in modo significativo le concentrazioni plasmatiche del farmaco; l'induzione porta a concentrazioni plasmatiche ridotte (vedi Tab. II).

e uno inattivo (o ad attività ridotta) – oppure presentano due alleli ad attività ridotta. I metabolizzatori estensivi a loro volta (EMs) sono *wild-type* con due alleli attivi, mentre i metabolizzatori ultrarapidi (UMs) presentano un'amplificazione di alleli funzionali⁶⁶. L'importanza del polimorfismo genetico degli enzimi che metabolizzano i farmaci potrebbe derivare dal fatto che nei metabolizzatori lenti potrebbero insorgere tossicità e reazioni avverse impreviste a causa di un aumento delle concentrazioni plasmatiche, mentre nei metabolizzatori ultrarapidi non ci potrebbe essere nessuna risposta al farmaco di fronte a concentrazioni plasmatiche subterapeutiche. Il metabolismo attiva i profarmaci: il profarmaco codeina ad esempio viene trasformato nel metabolita attivo morfina tramite l'enzima CYP2D6, o il clopidogrel tramite il CYP2C19.

I pazienti PM (metabolizzatori lenti) non saranno in grado di produrre metaboliti farmacologicamente attivi. Anche altri sistemi enzimatici come l'UDP-glucuronosiltransferasi presentano un polimorfismo genetico, ma il loro significato clinico in psichiatria è ancora incerto. Oggi sono sempre più disponibili metodi di genotipizzazione del CYP, oltre a linee guida per il loro uso nella pratica clinica⁶⁷. Il significato funzionale di molti genotipi resta peraltro incerto. Per alcuni enzimi non è stato dimostrato un polimorfismo genetico, e questo nonostante una forte variabilità interindividuale nella loro attività. Per questo motivo potrebbe essere opportuno utilizzare metodi di fenotipizzazione con farmaci sperimentali, come la caffeina per il CYP1A2, l'omeprazolo per il CYP2C19, il destrometorfano per il CYP2D6, o il midazolam per

TABELLA II.

Rapporti metabolita-composto progenitore degli psicofarmaci. I range indicati includono il 68% dei rapporti determinati in condizioni "normali" nel sangue di pazienti o di soggetti sani. *Ranges of metabolite-to-parent concentration ratios for psychopharmacologic medications. Reported ranges contain 68% of ratios determined under "normal" conditions in the blood of patients or healthy subjects.*

Farmaco	Metabolita	Rapporti delle concentrazioni metabolita: composto progenitore (Media-DS - Media+DS)	Riferimento
Amitriptilina	Nortriptilina*	0,2-1,8 (n = 83)	545
Aripiprazolo	Deidroaripirazolo [†]	0,3-0,5 (n = 283) PM di CYP2D6: 0,2 (n = 8)	306 368 452
Bromperidolo	Bromperidolo ridotto	0,11-0,51 (n = 31)	609 633
Buprenorfina	Norbuprenorfina	0,8-2,0 (n = 5)	383
Bupropione	Idrossibupropione	5-47 (24 h, n = 9) 6-30 (12 h, n = 9)	152 253
Buspirone	6-Idrossibuspirone	25-53 (n = 20)	178
Carbamazepina	Carbamazepina-10,11-epossido	0,07-0,25 (n = 14)	338
Citalopram	N-desmetilcitalopram	0,31-0,60 (n = 2330)	549
Clomipramina	Norclomipramina*	0,8-2,6 (n = 115)	545
Clozapina	Norclozapina	Non fumatori (n = 98) 0,5-0,6 Fumatori (n = 198) 0,4-0,7	308 500
Dotiepina	Nordotiepina	0-1,4 (n = 50)	325
Doxepina	Nordoxepina	0,6-1,6 (n = 12) PM CYP2C19: 1,8 (n = 4) PM CYP2D6: 0,8 (n = 6)	172 363
Escitalopram	N-Desmetilescitalopram	0,3-1,0 (n = 243)	548
Fluoxetina	Norfluoxetina*	0,7-1,9 (n = 334)	545
Fluvoxamina	Acido di fluvoxamina	0-1,2 (n = 49)	237
Aloperidolo	Aloperidolo ridotto	Media 0,6	673
Imipramina	Desipramina	0,6-3,2 (n = 14) PM CYP2D6 4,1 (n = 2)	95 96 632
Maprotilina	Desmetilmaprotilina	1,1-3,7 (n = 76) PM CYP2D6 4,9	699
Mianserina	N-Desmetilmianserina	0,5-0,8 (n = 182)	545
Mirtazapina	N-Desmetilmirtazapina	0,2-1,2 (n = 100)	591
Moclobemide	Moclobemide N-ossido	0,8-2,5 (n = 6)	291
Olanzapina	N-Desmetilolanzapina	Non fumatori: 0,1-0,3 (n = 76) Fumatori: 0,2-0,4 (n = 69)	602
Perazina	Desmetilperazina	1,1-3,3 (n = 27)	91
Perfenazina	N-Dealchilperfenazina	0,6-2,8 (n = 54)	637
Quetiapina	Norquetiapina	0,1-3,8 (n = 25)	723
Reboxetina	O-Desetil-reboxetina	< 0,1	484
Risperidone	9-Idrossirisperidone*	EM o IM CYP2D6: 1,5-10,0 PM CYP2D6: ≤ 1	159 677
Risperidone depot	9-Idrossirisperidone*	EM: 1,2-4,3	469
Sertindolo	Diidrosertindolo	1,1-2,7 (n = 6) 1,0 nei PM di CYP2D6	729
Sertralina	Norserttralina	1,7-3,4 (n = 348)	546
Trazodone	m-clorofenil-piperazina (mCPP)	0,04-0,22 (range totale)	328
Trimipramina	Nortrimipramina*	0,26-0,56 (n = 17)	191
Venlafaxina	O-Desmetil-venlafaxina*	EM o IM CYP2D6: 0,3-5,2 PM CYP2D6: ≤ 0,3 UM CYP2D6: > 5,2	592
	N-Desmetilvenlafaxina	0,46-1,48	

* Metabolita farmacologicamente attivo; [†] Metabolita attivo *in vitro*, ma attività incerta *in vivo*. Quando nella letteratura non sono stati indicati le deviazioni standard dei range dei rapporti (SD *ratio*), queste SD *ratio* sono state calcolate in base ai principi gaussiani di propagazione dell'errore: $SD\ ratio = [(SD\ farmaco\ progenitore \times media\ del\ metabolita) + (SD\ del\ metabolita \times media\ del\ farmaco\ progenitore)] / (media\ metabolita)^2$.

TABELLA III.

Inibitori e induttori degli enzimi coinvolti nel metabolismo dei farmaci. *Inhibitors and inducers of enzymes involved in the metabolism of drug.*

Farmaci inibitori	Enzimi inibiti	Farmaci induttori	Enzimi indotti
Amiodarone	CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4	Carbamazepina	CYP1A2, CYP2B6,
Bupropione	CYP2D6	Desametasone	CYP2C9, CYP3A4
Bromocriptina	CYP3A4	Efavirenz	CYP2C9, CYP3A4
Chinidina	CYP2D6	Etanolo	CYP2B6, CYP3A4
Cimetidina	CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4	Ginkgo biloba	CYP2E1
Ciprofloxacina	CYP1A2	Isoniazide	CYP2C19
Claritromicina	CYP3A4	Iperico	CYP2E1
Clopidogrel	CYP2B6	Ossibutinina	CYP2C19, CYP3A4
Disulfiram	CYP2E1	Fenobarbital	CYP3A4
Duloxetina	CYP2D6	Fenitoina	CYP2C9, CYP2C19,
Enoxacina	CYP1A2	Primidone	CYP3A4
Eritromicina	CYP3A4	Fumo	CYP2B6, CYP2C9,
Esomeprazolo	CYP2C19	Rifabutina	CYP2C19, CYP3A4
Felbamato	CYP2C19	Rifampicina	CYP2C9, CYP2C19,
Fluconazolo	CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4	Ritonavir	CYP3A4
Fluoxetina e norfluoxetina	CYP2D6, CYP2C19		CYP1A2
Fluvoxamina	CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4		CYP3A4
Indinavir	CYP3A4		CYP1A2, CYP2B6,
Isoniazide	CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP3A4		CYP2C9, CYP2C19
Itraconazolo	CYP2B6, CYP3A4		CYP3A4, CYP2C9,
Ketoconazolo	CYP3A4		CYP3A4 (dose alta)
Levomepromazina	CYP2D6		
Melperon	CYP2D6		
Metoclopramide	CYP2D6		
Miconazolo	CYP2C9, CYP2C19		
Mifepristone	CYP3A4		
Moclobemide	CYP2C19, CYP2D6		
Nelfinavir	CYP3A4		
Norfloxacina	CYP1A2		
Omeprazolo	CYP2C19		
Paroxetina	CYP2D6		
Perazina	CYP1A2, CYP2C19		
Pergolide	CYP2D6		
Perfenazina	CYP2D6		
Propafenone	CYP1A2, CYP2D6		
Propranololo	CYP2D6		
Ritonavir	CYP2D6, CYP3A4		
Saquinavir	CYP3A4, CYP2C9		
Troleandomicina	CYP3A4		
Valproato	CYP2C9		
Verapamil	CYP3A4		
Voriconazolo	CYP2C9, CYP3A4		

La combinazione di farmaci psicoattivi con questi inibitori o induttori può causare interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti (www.mediq.ch o www.psiac.de).

il CYP3A4/5^{403 643}. Con la fenotipizzazione si misura lo stato metabolico del paziente al momento del test e si ha la possibilità di seguire l'evoluzione dei valori. Bisogna però ricordare che i valori potrebbero essere influenzati da fattori ambientali come il fumo o l'assunzione di altri farmaci^{201 601 749}. La genotipizzazione presenta il vantaggio di essere un "marcatore di tratto" e di non essere influenzato da fattori ambientali; inoltre, può essere eseguito in tutte le situazioni, e il risultato è valido una volta per tutte.

Studi recenti indicano che anche il trasportatore di efflusso P-glicoproteina (P-gp) nella mucosa intestinale e nella barriera emato-encefalica incide sulla variabilità farmacocinetica dei farmaci psicotropi¹: questa proteina, che appartiene alla famiglia ABC delle proteine trasportatrici ATP-dipendenti, è codificata dal gene della resistenza multipla ai farmaci (*MDR1*; *ABCB1*). Benché presenti un polimorfismo genetico, si utilizza per ora di più la genotipizzazione e non la fenotipizzazione, ad esempio con digoxina^{129 183 210 389}. Il polimorfismo genetico del P-gp potrebbe avere la stessa rilevanza clinica degli enzimi che metabolizzano i farmaci. Per gli antidepressivi substrati di P-gp, è stata dimostrata una correlazione tra genotipo e risposta al farmaco⁶⁶⁸. Per quanto riguarda la quetiapina, sia la concentrazione plasmatica sia la sua efficacia clinica dipendono dal genotipo P-gp di pazienti affetti da schizofrenia⁴⁷⁰. Inoltre, secondo alcuni studi il polimorfismo genetico del P-gp potrebbe influenzare anche la comparsa di effetti clinici desiderati o indesiderati dei farmaci psicotropi^{279 560}. Servono però ulteriori studi per valutare la rilevanza clinica dei polimorfismi genetici di trasportatori di farmaci.

Il dosaggio e la concentrazione del farmaco nel sangue

Di solito, quando si utilizza il TDM per ottimizzare il dosaggio, i farmaci vengono somministrati in una serie di dosi ripetute per arrivare a una concentrazione di steady-state entro un dato *range* di riferimento terapeutico. Lo steady-state c'è quando il tasso di input del farmaco corrisponde al tasso di perdita dello stesso, ovvero dopo ca. quattro volte il tempo dell'emivita. Per oltre il 90% dei farmaci psicotropi, questo steady-state si raggiunge entro una settimana di dose di mantenimento. Il dosaggio necessario per ottenere una concentrazione di steady-state del farmaco nel plasma può essere calcolato se si conoscono l'intervallo di dosaggio (τ), la *clearance* (Cl) e la biodisponibilità (F) di un farmaco in un dato paziente. Il calcolo si basa sulla correlazione diretta tra il dosaggio del farmaco D_e (dose costante/giorno a uno stato di *steady-state*) e la sua concentrazione nel sangue c con la *clearance* totale del farmaco (Cl_t). Il coefficiente di corre-

zione è il seguente:

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

In base a questa informazione si riesce a calcolare la concentrazione plasmatica dose-correlata di un farmaco prevista nel campione di sangue di un paziente che assume il farmaco con un dato dosaggio²⁸⁵:

$$c = D_e / Cl_t$$

Questi dati relativi ai farmaci psicotropi derivano da studi in cui si erano misurate le concentrazioni plasmatiche di farmaci in volontari sani o pazienti trattati con dosaggi fissi. Partendo dalla *clearance* come media aritmetica \pm deviazione standard da studi clinici sul farmaco, diventa possibile calcolare un *range* di riferimento dose-correlato²⁸⁵.

DEFINIZIONE

Il "*range* di riferimento dose-correlato" riportato nelle presenti linee guida è calcolato come range di concentrazione del farmaco all'interno del quale è attesa una concentrazione del farmaco in base a studi farmacocinetici su campioni di sangue umano di persone in trattamento con un dato dosaggio farmacologico. Contiene il 68% di tutte le concentrazioni del farmaco stabilite in condizioni normali nel sangue di un paziente o soggetto "normale". Il concetto di "normalità" si definisce in base alla popolazione del rispettivo studio clinico. Solitamente sono persone tra 18-65 anni di età senza comorbidità rilevanti, altri farmaci assunti e anomalie genetiche nel metabolismo del farmaco.

La Tabella IV contiene un elenco dei fattori per il calcolo dei *range* di riferimento dose-correlati relativi ai farmaci psicotropi più importanti. Questi *range* di riferimento sono calcolati moltiplicando C/D_{low} e C/D_{high} per la dose quotidiana. Bisogna considerare peraltro che molti pazienti trattati in un contesto clinico non soddisfano le condizioni sopra indicate.

La concentrazione del farmaco nel sangue e nel cervello

L'attività farmacologica di un farmaco psicotropo dipende dalla sua disponibilità nell'organo bersaglio, ovvero nel cervello, separato dal sangue da due barriere che il farmaco deve superare: la barriera emato-encefalica (BBB) e la barriera emato-fluido cerebrospinale¹⁵⁴. Quasi tutti i farmaci psicotropi entrano nel cervello grazie alla loro elevata solubilità lipidica con un processo di diffusione passivo, attraversando le barriere. La barriera BBB è una barriera fisica che separa il sangue circolante e il sistema nervoso centrale. È formata da cellule endoteliali intorno ai capillari tenuti insieme da giunzioni

TABELLA IV.

Clearance totale (Cl_t), biodisponibilità (F), intervallo di dosaggio (τ) e fattori (C/D_{low} and C/D_{high}) per calcolare concentrazioni plasmatiche dose-correlate (C/D) di farmaci psicotropi. *Total clearance (Cl_t), bioavailability (F), dosing intervals (τ) and factors (C/D_{low} and C/D_{high}) for calculation of dose-related plasma concentrations (C/D) for psychotropic drugs.*

Farmaco	n	Cl_t -SD - Cl_t +SD [ml/min]	F	τ [h]	C/D_{low} ng/ml/mg	C/D_{high} ng/ml/mg	Riferimento
Antidepressivi							
Amitriptilina	8	198-373	0,5	24	0,83	1,75	165
Ossido di amitriptilina	12	331-539	0,8	24	1,03	1,68	384
Bupropione	17	2500-11300	1,0	24	0,06	0,28	665
Citalopram	8	367-545	0,8	24	1,02	1,51	616
Clomipramina	9	583-933	0,5	24	0,37	0,60	198
Desipramina	12	1633-2333	0,5	24	0,15	0,21	2
Desvenlafaxina	7	233-396	1,0	24	1,75	2,98	520
Dotiepina = dosulepina	22	674-3960	0,3	24	0,05	0,31	740
Doxepina	85	769-2644	1,0	24	0,18	0,27	100
Duloxetina	12	610-1733	0,5	24	0,20	0,57	600
Escitalopram	24	360-960	0,8	24	0,58	1,54	607
Fluoxetina	n.r.	600-833	0,7	24	0,60	0,83	18
Fluvoxamina	6	807-1960	1,0	24	0,35	0,86	163
Imipramina	n.r.	791-1029	0,4	24	0,28	0,37	100
Maprotilina	6	503-1747	0,8	24	0,32	1,10	415
Mianserina	n.r.	843-1948	0,3	24	0,11	0,25	137
Mirtazapina	10	455-945	0,5	24	0,37	0,85	651
Nordoxepina	85	504-2738	1,0	24	0,25	1,38	445
Nortriptilina	n.r.	300-1117	0,5	24	0,31	1,16	664
Paroxetina	9 (EM) 8 (PM)	400-111 200-683	1,0 1,0	24 24	0,68 1,02	1,74 3,47	213
Reboxetina	n.r.	22-51	1,0	24	12,55	31,10	141
Sertralina	11 (m) 11 (f)	1313-2213 (m) 793-2357 (f)	1,0 1,0	24 24	0,31 0,29	0,53 0,88	565
Trazodone	8	73-103	1,0	24	6,72	9,47	473
Trimipramina	12	898-1215	0,40	24	0,23	0,31	165 364
Venlafaxina	18	747-1540	1,0	24	0,45	0,93	372
Antipsicotici							
Amisulpride	78	520-693	0,5	24	0,50	0,67	566
Asenapina	n.r.	867	0,35	24	0,28		707
Aripiprazolo	6	47-70	0,9	24	8,63	12,85	417
Benperidolo	14	1073-2240	0,5	24	0,15	0,31	589
Bromperidolo	14	3570-7938	1,0	24	0,09	0,19	390
Clorpromazina	11	1043-1510	0,1	24	0,05	0,07	738
Clorprotixene	3	918-1448	0,2	24	0,10	0,15	534
Clozapina	16	258-728	0,5	24	0,40	0,80	128 176 332
Flupentixolo	3	440-490	0,6	24	0,78	0,87	348
Flufenazina decanoato	12	2380-3940	1,0	24	0,18	0,29	197

(continua)

TABELLA IV (segue).

Clearance totale (Cl_t), biodisponibilità (F), intervallo di dosaggio (τ) e fattori (C/D_{low} and C/D_{high}) per calcolare concentrazioni plasmatiche dose-correlate (C/D) di farmaci psicotropi. *Total clearance (Cl_t), bioavailability (F), dosing intervals (τ) and factors (C/D_{low} and C/D_{high}) for calculation of dose-related plasma concentrations (C/D) for psychotropic drugs.*

Farmaco	n	Cl_t -SD - Cl_t +SD [ml/min]	F	τ [h]	C/D_{low} ng/ml/mg	C/D_{high} ng/ml/mg	Riferimento
Aloperidolo	6	420-680	0,6	24	0,61	0,99	123
Aloperidolo decanoato		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
Levomepromazina	8	913-4737	0,5	24	0,07	0,38	149
Olanzapina	491	233-637	0,8	24	0,87	2,38	67
Paliperidone	n.r.	31-98	0,3	24	1,99	6,31	161
Perfenazina	8	1009-2566	0,4	24	0,11	0,28	195
Pimozide	7	21-553	0,5	24	0,64	16,53	581
Quetiapina	54	1244-1455	1,0	24	0,48	0,56	7 435
Risperidone, orale	8	91-171	0,7	24	3,50 Parte attiva	14,00 Parte attiva	159
Risperidone, depot	n.r.	91-171	1,0	336	0,29 Parte attiva	0,55 Parte attiva	606
Sertindolo	6	133-600	1,0	24	1,16	5,22	728
Sulpiride	6	331-499	0,25	24	0,35	0,52	717
Tiordazina	11	404-982	0,60	24	0,42	1,03	117
Zotepina	14	467-10267	1,0	24	0,07	1,49	642
Ziprasidone	12	303-397	0,6	24	1,05	1,36	SPC
Zuclopentixolo	8	867-2300	0,4	24	0,13	0,35	337
Anticonvulsivi Stabilizzatori dell'umore							
Carbamazepina	n.r.	58-74	1,0	24	9,40	11,93	SPC
Felbamato	10	29,1-33,3	1,0	24	20,85	23,86	556
Lamotrigina	129	22-49	1,0	24	14,09	31,28	118
Levetiracetam	216	52-72	1,0	24	9,65	13,35	535
Litio	n.r.	10-40	1,0	24	17,36	69,44	706
Oxcarbazepina	7	1703-5063	1,0	24	0,14	0,41	319 694
Primidone	8	30-47	1,0	24	14,78	23,15	423
Topiramato	6	21-31	1,0	24	22,47	33,55	179
Acido valproico	9	4,5-9,8	1,0	24	71,23	154,32	682
Ansiolici e ipnotici							
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	0,02	41
Clonazepam	9	63-90	0,8	24	6,17	8,82	259
Diazepam	48	10-43	0,9	24	14,53	62,50	264
Lorazepam	15	36-109	0,8	24	5,10	15,43	266

(continua)

TABELLA IV (segue).

Clearance totale (Cl_t), biodisponibilità (F), intervallo di dosaggio (τ) e fattori (C/D_{low} and C/D_{high}) per calcolare concentrazioni plasmatiche dose-correlate (C/D) di farmaci psicotropi. *Total clearance (Cl_t), bioavailability (F), dosing intervals (τ) and factors (C/D_{low} and C/D_{high}) for calculation of dose-related plasma concentrations (C/D) for psychotropic drugs.*

Farmaco	n	Cl_t -SD - Cl_t +SD [ml/min]	F	τ [h]	C/D_{low} ng/ml/mg	C/D_{high} ng/ml/mg	Riferimento
Oxazepam	18 (m) 20 (w)	36-167 29-109	0,8 0,8	24 24	3,33 5,12	15,22 18,90	260
Triazolam	13	326-584	0,9	24	1,01	1,81	263
Zaleplon	10	868-1330	0,3	24	0,16	0,25	265
Zolpidem	10	266-364	0,67	24	1,28	1,75	265
Zopiclone	10	250-883	1	24	0,79	2,78	411
Farmaci antidemenza							
Donepezil	14	112-217	1,0	24	3,20	6,20	463
Galantamina	8	268-400	1,0	24	1,74	2,59	744
Rivastigmina	20	29-64 (cerotto)	0,5	24	0,18	0,74	391
Farmaci per il trattamento di disturbi da abuso di sostanze							
Acamprosato	24	1741-4221	1,0	24	0,16	0,40	287
Buprenorfina	6	356-947	0,4	24	0,29	0,78	
Bupropione	17	2500-11300	1,0	24	0,06	0,28	665
Metadone	12	139-225	1,0	24	4,46	8,80	474 727
Naltrexone 6 β -naltrexolo	453	2077-2590 928-1242	1,0	24	0,27 0,56	0,33 0,75	182
Vareniclina	1878	170-176	1,0	24	3,95	4,08	540

SPC = *Summary of Product Characteristics* (sintesi delle caratteristiche del prodotto).

I range dose-correlati si ottengono moltiplicando C/D_{low} e C/D_{high} per il dosaggio. I farmaci contenuti nella Tabella V non sono stati inclusi in questa tabella se dalla letteratura non risultavano dati sulla *clearance*. Prima stesura di EH e CG, revisione e integrazioni di CH.

strette¹⁵⁴. Limita in modo efficace lo scambio di liquidi tra il sangue e il fluido extracellulare cerebrale e protegge il cervello da sostanze chimiche potenzialmente dannose. Come ricordato sopra, alcuni farmaci psicoattivi come il risperidone, l'aripiprazolo o la venlafaxina sono substrati di P-gp^{180 370 668}. Di conseguenza, i rapporti tra concentrazione nel cervello e concentrazione plasmatica possono differire fortemente per farmaci psicotropi con proprietà fisico-chimiche simili. Studi su cavie animali hanno dimostrato rapporti tra 0,22 per il risperidone²⁹ e 34 per la flufenazina²⁷. Nonostante questi rapporti molto variabili dei diversi farmaci psicoattivi, gli studi hanno anche dimostrato una forte correlazione tra le concentrazioni plasmatiche steady-state di farmaci psicoattivi e le concentrazioni nel cervello (più che con i dosaggi). Questo vale per gli antidepressivi triciclici²⁴⁹, il trazodone¹⁷³ o l'olanzapina²⁸. Le concentrazioni plasmatiche del farmaco possono essere considerate dunque un marcatore valido delle concentrazioni nel cervello.

La concentrazione del farmaco nel sangue e la sua presenza nelle strutture bersaglio cerebrali

La tomografia a emissione di positroni (PET) permette di analizzare l'occupazione recettoriale del sistema nervoso centrale *in vivo*^{207 274}. L'azione terapeutica dei farmaci antipsicotici è dovuta principalmente al bloccaggio dei recettori D2-like della dopamina, riducendo il legame dei ligandi-PET radioattivi^{207 272}. Utilizzando questo approccio e quantificando lo spostamento dei radioligandi del recettore di dopamina, si è visto che le concentrazioni plasmatiche degli antipsicotici correlano fortemente con l'occupazione dei recettori. In accordo con l'alta variabilità delle concentrazioni del farmaco nel plasma per uno stesso dosaggio, è stata dimostrata una maggiore correlazione delle concentrazioni plasmatiche con l'occupazione dei recettori che non con i dosaggi giornalieri³¹³. Una risposta ottimale si ottiene a un tasso di occupazione recettoriale del 70-80%; in effetti, un'occupazione dell'80% è stata defini-

ta come soglia per l'insorgenza di effetti collaterali extrapiramidali^{207 480}. La PET è stata usata anche per definire *in vivo* l'occupazione del trasportatore di serotonina da parte degli SSRI^{442 443}. Utilizzando un radioligando del trasportatore di serotonina è stato dimostrato che le concentrazioni plasmatiche di citalopram, paroxetina, fluoxetina e sertralina presentano un'elevata correlazione con l'occupazione del trasportatore di serotonina. Per un risultato clinico ottimale si dovrebbe arrivare a un'occupazione di almeno l'80%^{442 443}. Concludendo, grazie alla PET si sono ottenute informazioni altamente significative per la determinazione della concentrazione plasmatica ottimale di molti farmaci psicotropi, come risulta dalla revisione di Gründer et al. citata in questo allegato²⁷⁴.

“La finestra terapeutica”. Il range di riferimento terapeutico

Il TDM si basa sull'assunto che esista un rapporto tra le concentrazioni plasmatiche e gli effetti clinici (miglioramento terapeutico, effetti collaterali e effetti avversi). Inoltre, si presume un *range* di concentrazioni plasmatiche del farmaco che garantisce massima efficacia e massima sicurezza, la cosiddetta “finestra terapeutica”. Dagli anni sessanta, numerosi studi sulla relazione tra concentrazione plasmatica e miglioramento dell'effetto clinico hanno confermato questa ipotesi per il litio, gli antidepressivi triciclici e gli antipsicotici classici. Diverse revisioni sistematiche e metaanalisi di studi con design scientificamente corretti hanno confermato l'evidenza di una relazione significativa tra outcome clinici e concentrazioni plasmatiche di norriptilina, imipramina e desipramina, associate a un'alta probabilità di risposta⁵¹. Per l'amitriptilina come composto modello, una metaanalisi di 45 studi ha evidenziato risultati quasi identici per approcci statistici diversi^{672 674}. Anche per i nuovi antipsicotici come aripiprazolo⁶¹², olanzapina⁵⁰⁹ o risperidone⁷³⁷ è stata dimostrata la correlazione tra concentrazione plasmatica ed efficacia clinica.

Esistono diversi sinonimi del termine “finestra terapeutica”, come “range di riferimento terapeutico”, “range terapeutico”, “concentrazione plasmatica ottimale”, “concentrazione plasmatica efficace”, “target range”, “concentrazione target”, o anche “orienting therapeutic range”, termine utilizzato nel primo documento consensus⁵¹. Il presente documento parla di “range di riferimento terapeutico”, come nelle linee guida sul TDM per gli antiepilettici⁴⁹⁹. Il “range di riferimento terapeutico” per i farmaci neuropsichiatrici è stato definito per le presenti linee guida nel modo seguente:

DEFINIZIONE

Il “range di riferimento terapeutico” riportato nelle presenti linee guida (Tab. V) definisce dei range di concentrazioni plasmatiche situate tra un valore soglia inferiore al di sotto del quale è abbastanza improbabile che ci sia una risposta terapeutica a un farmaco, e un valore soglia superiore al di sopra del quale si riduce la tollerabilità o è comunque molto improbabile che si ottenga un ulteriore miglioramento del risultato terapeutico.

Il range di riferimento terapeutico è un range di orientamento basato sulla popolazione, non necessariamente applicabile a tutti i pazienti. In definitiva, la terapia psicofarmacologica dovrebbe basarsi sull'identificazione della “concentrazione terapeutica individuale” del singolo paziente.

I *range* di riferimento terapeutici consigliati dal gruppo TDM all'interno dell'AGNP sono riportati nella Tabella V. Sono basati sulle migliori evidenze e sulla letteratura scientifica e dunque il risultato di un processo di *review* strutturato come descritto in precedenza. Dai dati della letteratura sono emersi dei *range* di riferimento terapeutico basati su studi clinici randomizzati solo per 15 farmaci neuropsichiatrici. Per la maggior parte dei farmaci, i *range* di riferimento sono stati ottenuti in base a studi con dosi terapeutiche efficaci. Servono dunque ulteriori studi per definire i rispettivi *range* terapeutici.

I *range* di riferimento contenuti nella Tabella V si riferiscono generalmente alla prima indicazione, ma molti farmaci sono utilizzati per più di un'indicazione: gli antidepressivi ad esempio sono anche impiegati per il trattamento di stati d'ansia, e gli antipsicotici vengono usati sempre più spesso per trattare la mania. Al momento attuale si hanno ancora poche informazioni sulle concentrazioni plasmatiche ottimali in quelle situazioni, con l'eccezione della carbamazepina, della lamotrigina e dell'acido valproico, che sono dunque elencati due volte nella Tabella V. Inoltre, sono in arrivo studi per valutare i *range* di riferimento terapeutici per bambini o adolescenti e per pazienti anziani.

La stima della soglia inferiore del range di riferimento terapeutico

Per definire il *range* di riferimento terapeutico (TRR) è necessario definire un valore soglia inferiore e uno superiore della concentrazione di un farmaco nel plasma. Non esiste peraltro un metodo di calcolo generale per definire questi limiti. Il valore inferiore del *range* terapeutico di un farmaco dovrebbe basarsi il più possibile su studi sul rapporto tra la concentrazione plasmatica del farmaco e l'efficacia clinica. Al di sotto di quel limite, non c'è differenza statisticamente significativa tra gli effetti del farmaco e un placebo. Il design ottimale per valutare il valore soglia inferiore del *range* terapeutico è quello di

TABELLA V.
Range di riferimento raccomandati, soglie di allerta per il laboratorio e livelli di raccomandazione per il TDM. *Recommended reference ranges, laboratory alert levels and levels of recommendation for TDM.*

Farmaci e metaboliti attivi	Range di riferimento terapeutico/concentrazione farmacologica raccomandata	t1/2	Soglia di allerta per il laboratorio	Livello di raccomandazione per il TDM (<i>consensus</i>)	CF (nmol/CF x ng/mL)	Riferimento	Commenti
Antidepressivi							
Agomelatina	7-300 ng/mL 1-2 ore dopo 50 mg	1-2 h	600 ng/mL	4	4,11	76	A causa dell'eliminazione rapida, le concentrazioni minime del farmaco non sono misurabili nei trattamenti permanenti. Le determinazioni, possibilmente dei valori C _{max} , dovrebbero limitarsi ad indicazioni specifiche
Amitriptilina più nortriptilina	80-200 ng/mL	10-28 h 30 h	300 ng/mL	1	3,41 3,61	282 502 672	
Bupropione più idrossibupropione	225-1500 ng/mL	8-26 h 17-47	2000 ng/mL	3	4,17 3,91	151 152 636	Il bupropione, e in misura minore anche il suo metabolita, sono instabili; il plasma o il siero devono essere congelati per la conservazione (-20°C)
Citalopram	50-110 ng/mL	33 h	220 ng/mL	2	3,08	42 73 111 339 388 442 471 491 549 598	I metaboliti N-demetilati non contribuiscono all'azione farmacologica
Clomipramina più nortlomipramina	230-450 ng/mL	16-60 h 36 h	450 ng/mL	1	3,18 3,32	239	
Desipramina	100-300 ng/mL	15-18 h	300 ng/mL	2	3,75	502	Nei PM, eliminazione ritardata di CYP2D6
Desvenlafaxina	100-400 ng/mL	11 h	800 ng/mL	2	3,80	520	
Dosulepina = dotiepina	45-100 ng/mL	18-21 h	200 ng/mL	2	3,39	102 325-414 541	
Doxepina più nordoxepina	50-150 ng/mL	15-20 h	300 ng/mL	2	3,58 3,77	172 321 393 445	
Duloxetina	30-120 ng/mL	9-19 h	240 ng/mL	2	3,36	21 640 703	Non ci sono metaboliti attivi
Escitalopram	15-80 ng/mL	30 h	160 ng/mL	2	3,08	409 679	I metaboliti N-demetilati non contribuiscono all'azione farmacologica. La soglia inferiore del range di riferimento è stata calcolata in base a uno studio PET (80% occupazione di 5HTT) ⁴⁰⁹ , la soglia superiore dall'SPC
Fluoxetina più norfluoxetina	120-500 ng/mL	4-6 days 4-16 days	1000 ng/mL	2	3,23 3,39	84 187 410 442 545	Emivita lunga della norfluoxetina (in media 14 giorni) e forte inibizione durata di CYP2D6
Fluvoxamina	60-230 ng/mL	20 h	> 500 ng/mL	2	3,14	353 587 631 634 639	Inibizione di CYP1A2, CYP2C19
Imipramina più desipramina	175-300 ng/mL	11-25 h 15-18 h	300 ng/mL	1	3,57 3,75	72 229 245 510 538	Metaboliti idrossilati
Maprotilina	75-130 ng/mL	20-58 h	220 ng/mL	2	3,60	231 321 384	Metabolita attivo N-desmetil-maprotilina

(continua)

TABELLA V (segue).
Range di riferimento raccomandati, soglie di allerta per il laboratorio e livelli di raccomandazione per il TDM. Recommended reference ranges, laboratory alert levels and levels of recommendation for TDM.

Farmaci e metaboliti attivi	Range di riferimento terapeutico/concentrazione farmacologica raccomandata	t1/2	Soglia di allerta per il laboratorio	Livello di raccomandazione per il TDM (consensus)	CF (nmol/CF x ng/mL)	Riferimento	Commenti
Mianserina	15-70 ng/mL	14-33 h	140 ng/mL	3	3,78	191.192.453	
Milnacipran	50-110 ng/mL	5-8 h	220 ng/mL	2	2,24	206.315	
Mirtazapina	30-80 ng/mL	20-40 h	160 ng/mL	2	3,77	257.367.397.440.552.591	Il metabolita N-demetilato non contribuisce alle azioni farmacologiche
Moclobemide	300-1000 ng/mL	2-7 h	2000	3	3,72	225.291.327	I metaboliti sono farmacologicamente inattivi
Nortriptilina	70-170 ng/mL	30 h	300 ng/mL	1	3,80	30.31.504.506.510	Metaboliti idrossilati
Paroxetina	30-120 ng/mL	12-44 h	240 ng/mL	3	3,04	242.243.410.443	
Reboxetina	60-350 ng/mL	13-30 h	700 ng/mL	3	3,19	483.484	
Sertralina	10-150 ng/mL	26 h	300 ng/mL	2	3,27	15.49.258.281.410.443.545.696	Il metabolita N-demetilato ha un'emivita due volte maggiore rispetto alla sertralina, ma soltanto un ventesimo dell'attività della sertralina
Tranilcipromina	≤ 50 ng/mL	1-3 h	100 ng/mL	4	7,51	103.329	A causa dell'inibizione irreversibile della monoamminossidasi, le concentrazioni plasmatiche non correlano con l'azione farmacologica
Trazodone	700-1000 ng/mL	4-11 h	1200 ng/mL	2	2,69	250.262.266.447.590	
Trimipramina	150-300 ng/mL	23 h	600 ng/mL	2	3,40	142.187.223.326	Metabolita attivo N-desmetiltrimipramina
Venlafaxina più O-desmetil-venlafaxina	100-400 ng/mL	5 h 11 h	800 ng/mL	2	3,61 3,80	85.241.316.443.545.592.684.696	Nella maggior parte dei pazienti, il principio attivo in vivo è O-desmetilvenlafaxina; la venlafaxina N-demetilata non contribuisce all'azione farmacologica. A concentrazioni basse, il farmaco agisce principalmente come un SSRI
Farmaci antidepressivi							
Amisulpride	100-320 ng/mL	12-20 h	640 ng/mL	1	2,71	64.89.441.461.531.613.690	Non ci sono metaboliti
Aripiprazolo	150-500 ng/mL	60-80 h	1000 ng/mL	2	2,23	33.273.306.368.452.612	Il metabolita deidroaripiprazolo è attivo in vitro, ma non è chiaro in che misura contribuisca agli effetti clinici
Asenapina	2-5 ng/mL	24 h	10 ng/mL	4	3,50	707	
Benperidolo	1-10 ng/mL	5 h	20 ng/mL	3	2,62	472.589	Livelli più alti possono essere tollerati da pazienti in terapia a lungo termine con dosaggi alti grazie a processi di adattamento
Bromperidolo	12-15 ng/mL	20-36 h	30 ng/mL	2	4,38	609.656.735	

(continua)

TABELLA V (segue).
Range di riferimento raccomandati, soglie di allerta per il laboratorio e livelli di raccomandazione per il TDM. *Recommended reference ranges, laboratory alert levels and levels of recommendation for TDM.*

Farmaci e metaboliti attivi	Range di riferimento terapeutico/ concentrazione farmacologica raccomandata	t1/2	Soglia di allerta per il laboratorio	Livello di raccomandazione per il TDM (<i>consensus</i>)	CF (nmol/CF x ng/mL)	Riferimento	Commenti
Clorpromazina	30-300 ng/mL	15-30 h	800 ng/mL	2	3,14	127.559	
Clorprotixene	20-300 ng/mL	8-12 h	400 ng/mL	3	3,17	542	
Clozapina	350-600 ng/mL	12-16 h	1000 ng/mL	1	3,06	175.507.493.507.678	L'azione antipsicotica del metabolita principale N-desmetilclozapina è dubbia
Flupentixolo	0,5-5 ng/mL (cis-Isomer)	20-40 h	15 ng/mL	2	2,30	40.343.564	
Flufenazina	1-10 ng/mL	16 h	15 ng/mL	1	2,29	564.680	
Fluspirilene	0,1-2,2 ng/mL	7-14 days	4,4 ng/mL	2	2,10	611	
Aloperidolo	1-10 ng/mL	12-36 h	15 ng/mL	1	2,66	74.214.480.494.508.674.680	Livelli più alti possono essere tollerati da pazienti in terapia a lungo termine con dosaggi alti grazie a processi di adattamento.
Iloperidone	5-10 ng/ml	18-33 h	20 ng/ml	3	2,34	476.576	
Levomepromazina	30-160 ng/mL	16-78 h	320 ng/mL	3	3,04	656	
Melperone	30-100 ng/mL	4-6 h	200 ng/mL	3	3,80	83.324	Inibitore di CYP2D6
Olanzapina	20-80 ng/mL	30-60 h	150 ng/mL	1	3,20	32.56.63.208.240.418.478.509.602.711	Nel trattamento con olanzapina pamoato, i pazienti presentavano una sindrome post-iniezione con concentrazioni farmacologiche superiori a 150 ng/mL
Paliperidone	20-60 ng/mL	23 h	120 ng/mL	2	2,35	26.70.131.466	Paliperidone = 9-idrossirisperidone, il metabolita attivo del risperidone
Perazina	100-230 ng/mL	8-16 h	460 ng/mL	1	2,95	91	
Perfenazina	0,6-2,4 ng/mL	8-12 h	5 ng/mL	1	2,48	564.637.680	
Pimozide	15-20 ng/mL	23-43 h	20 ng/mL	3	2,17	649	
Pipamperone	100-400 ng/mL	17-22 h	500 ng/mL	3	2,66	82.517	
Protipendile	5-10 ng/mL	2-3 h	20 ng/mL	4	3,35	436 SPC	
Quetiapina	100-500 ng/mL	7 h	1000 ng/mL	2	2,61	112.212.236.299.498.603.627.689.723	Se il paziente ha assunto il farmaco a rilascio prolungato la sera, e il prelievo di sangue è stato effettuato al mattino, le concentrazioni plasmatiche attese sono state due volte più alte dei livelli minimi

(continua)

TABELLA V (segue).
Range di riferimento raccomandati, soglie di allerta per il laboratorio e livelli di raccomandazione per il TDM. *Recommended reference ranges, laboratory alert levels and levels of recommendation for TDM.*

Farmaci e metaboliti attivi	Range di riferimento terapeutico/concentrazione farmacologica raccomandata	t1/2	Soglia di allerta per il laboratorio	Livello di raccomandazione per il TDM (<i>consensus</i>)	CF (nmol/CF x ng/mL)	Riferimento	Commenti
Risperidone più 9-idrossi-risperidone	20-60 ng/mL	3 h 24 h	120 ng/mL	2	2,44 2,35	130-406-426-437-469-475-553-557-6 17-729-737	
Sertindolo	50-100 ng/mL	55-90 h	200 ng/mL	2	2,27	71-109-110-653-728-729	Metabolita attivo: deidrosertindolo (concentrazione a dosaggi terapeutici 40-60 ng/mL); aumento dell'intervallo QT dipendente dalla concentrazione, a causa del blocco dei canali del potassio
Sulpiride	200-1000 ng/mL	8-14 h	1000 ng/mL	2	2,93	460-656	Non ci sono metaboliti, eliminazione renale
Tioridazina	100-200 ng/mL	30 h	400 ng/mL	1	2,70	190-656	Controindicato nei metabolizzatori lenti di CYP2D6
Ziprasidone	50-200 ng/mL	6 h	400 ng/mL	2	2,55	126-419-427-688-695	Il farmaco dovrebbe essere assunto ai pasti, altrimenti si riduce l'assorbimento e la concentrazione plasmatica sarà inferiore ai livelli attesi
Zotepina	10-150 ng/mL	13-16 h	300 ng/mL	3	3,01	376-642	
Zuclopentixolo	4-50 ng/mL	15-25 h	100 ng/mL	3	2,49	330-371-692	
Stabilizzatori dell'umore							
Carbamazepina (metabolita attivo carbamazepina-10,11-eposside)	4-10 µg/mL	10-20 h	20 µg/mL	2	4,23	512	Il metabolita attivo 10,11-eposside contribuisce agli effetti clinici
Lamotrigina	3-14 µg/mL	7-23 h	30 µg/mL	2	3,90	455-558	Per ora non esiste un range di riferimento specifico per l'effetto stabilizzatore; il valproato aumenta l'emivita a 48-70 h
Litio	0,5-1,2 mmol/l (4-8 µg/mL)	24 h	1,2 mmol/l (8 µg/mL)	1	125,8	593-721	Aumento dell'emivita dipendente dall'età
Acido valproico	50-100 µg/mL	18 h	120 µg/mL	2	6,93	16-216-301-683	In casi individuali, sono tollerati anche 120 µg/mL nella mania acuta
Anticonvulsivi							
Carbamazepina	4-12 µg/mL	10-20 h	20 µg/mL	2	4,25	87-338-499	Il metabolita attivo 10,11-eposside contribuisce agli effetti clinici
Clobazam N-Desmetil-clobazam	30-300 ng/mL 300-3000 ng/mL	18-42 h 71-82 h		2	3,33 3,49	278-499	Il metabolita attivo N-demetilato contribuisce agli effetti clinici

(continua)

TABELLA V (segue).
Range di riferimento raccomandati, soglie di allerta per il laboratorio e livelli di raccomandazione per il TDM. *Recommended reference ranges, laboratory alert levels and levels of recommendation for TDM.*

Farmaci e metaboliti attivi	Range di riferimento terapeutico/concentrazione farmacologica raccomandata	t1/2	Soglia di allerta per il laboratorio	Livello di raccomandazione per il TDM (<i>consensus</i>)	CF (nmol/CF x ng/mL)	Riferimento	Commenti
Clonazepam	20-70 ng/mL	40 h	80 ng/mL	2	3,17	44-464-499	Il metabolita 7-amino conserva una certa attività
Etosuccimide	40-100 µg/mL	33-55 h	120 µg/mL	2	7,08	88-499	
Felbamato	30-60 µg/mL	15-23 h	100 µg/mL	2	4,20	290-343-499	
Gabapentina	2-20 µg/mL	6 h	25 µg/mL	3	5,84	75-77-343-398-499	
Lacosamide	1-10 µg/mL	13 h	20 µg/mL		2,66	47	
Lamotrigina	3-14 µg/mL	7-23 h	20 µg/mL	2	3,90	88-343-455-456-499-610	Il valproato aumenta l'emivita a 48-70 h
Levetiracetam	10-40 µg/mL	6-8 h	100 µg/mL (morning levels)	2	3,87	88-343-430-499	
Mesuccimide più N-desmetil-mesuccimide	10-40 µg/mL	1-3 h 36-45 h	45 µg/mL	2	4,92 e 5,29	88	Il metabolita è il principio attivo <i>in vivo</i>
Oxcarbazepina più 10-idrossi-carbazepina	10-35 µg/mL	5 h 10-20 h	40 µg/mL	2	3,96 e 3,73	88-343-428-499	
Fenobarbital	10-40 µg/mL	80-120 h	50 µg/mL	1	4,31	88-499	
Fenitoina	10-20 µg/mL	20-60 h	25 µg/mL	1	3,96	88-380-499	
Pregabalina	2-5 µg/mL	6 h	10 µg/mL	3	6,28	68-77-88-343-432-499	
Primidone (metabolita attivo fenobarbital)	5-10 µg/mL	14-15 h	25 µg/mL	2	4,58	88-499	I dati indicate si riferiscono solo al primidone; le concentrazioni plasmatiche raccomandate per il metabolita attivo fenobarbital sono di 10-40 µg/mL
Rufinamide	5-30 µg/mL	7 h	40 µg/mL	2	4,20	511	
Stiripentolo	1-10 µg/mL	4-13 h	15 µg/mL	2	4,27	503	
Sultiame	2-8 µg/mL	3-30 h	12 µg/mL	2	3,46	88-375-429	
Tiagabina	20-200 ng/mL	7-9 h	300 ng/mL	2	2,66	88-235-343-499	
Topiramato	2-8 µg/mL (livelli mattutini)	21 h	16 µg/mL	3	2,95	88-226-343-431-499	
Acido valproico	50-100 µg/mL	18 h	120 µg/mL	2	6,93	16-88-216-301-499-682-683	
Vigabatrin	2-10 µg/mL	5-8 h	20 µg/mL	4	7,74	88-342-398-499-719	
Zonisamide	10-40 µg/mL	60 h	40 µg/mL	2	4,71	247-448-449	

(continua)

TABELLA V (segue).
Range di riferimento raccomandati, soglie di allerta per il laboratorio e livelli di raccomandazione per il TDM. Recommended reference ranges, laboratory alert levels and levels of recommendation for TDM.

Farmaci e metaboliti attivi	Range di riferimento terapeutico/concentrazione farmacologica raccomandata	t1/2	Soglia di allerta per il laboratorio	Livello di raccomandazione per il TDM (consensus)	CF (nmol/CF x ng/mL)	Riferimento	Commenti
Ansiolitici/ipnotici							
Alprazolam	5-50 ng/mL	12-15 h	100 ng/mL*	4	3,22	586 686	Nei pazienti che fanno uso permanente di benzodiazepine, le concentrazioni plasmatiche effettive possono essere notevolmente più alte rispetto ai non consumatori
Bromazepam	50-200 ng/mL	15-35 h	300 ng/mL*	4	3,16	218 286 586	
Brotizolam	4-10 ng/mL (Cmax)	3-6 h	20 ng/mL	4	2,53	341 069	
Buspirone (metabolita attivo 6-idrossi-buspirone)	1-4 ng/mL	2-3 h	8 ng/mL†	3	2,59 2,49	178 580 586	
Clordiazepossido	400-3000 ng/mL	5-30 h	3500 ng/mL	4	3,48	408 586	
Clonazepam	4-80 ng/mL	19-30 h	100 ng/mL	4	3,17	181 467 586	
Diazepam e metaboliti	200-2500 ng/mL	24-48 h	3000 ng/mL	4	3,51	224 261 264 586	I metaboliti attivi sono nordazepam, oxazepam e temazepam
Flunitrazepam	5-15 ng/mL	10-30 h	50 ng/mL	4	3,20	80 425	
Lorazepam	10 bis 15 ng/mL	12-16 h	30 ng/mL	4	3,20	164 196 218 267	
Lormetazepam	2-10 ng/mL	8-14 h	100 ng/mL	4	2,98	3 515	
Midazolam	6 bis 15 ng/mL Cmax: 60-80 ng/mL	1-3 h	1000 ng/mL	4	3,06	35 261 323	
Nitrazepam	30-100 ng/mL	18-30 h	200 ng/mL	4	3,56	467 586	
Nordazepam	20-800 ng/mL	50-90 h	1500 ng/mL	4	3,69	586	
Opipramolo	50-500 ng/mL	11 h	1000 ng/mL	3	2,87	386	
Oxazepam	200-1500 ng/mL	4-15 h	2000 ng/mL	4	3,49	586	
Pregabalina	2-5 µg/mL	6 h	10 µg/mL	3	6,28	76 77	
Temazepam	20-900 ng/mL	5-13 h	1000 ng/mL	4	3,51	586	
Triazolam	2-20 ng/mL	1-5 h	40 ng/mL*	4	4,12	586	
Zolpidem	80-150 ng/mL	1-4 h	300 ng/mL	4	3,23	586	
Zopiclone	10-50 ng/mL	5 h	150 ng/mL	4	3,48	586	Instabile a temperatura ambiente
Farmaci antidemenza							
Donepezil	30-75 ng/mL	70-80 h	75 ng/mL	2	2,64	492 563 652	
Galantamina	30-60 ng/mL	8 h	90 ng/mL	3	3,48	322 333 734	
Mementina	90-150 ng/mL	60-100 h	300 ng/mL	3	5,58	251 378	

(continua)

TABELLA V (segue).
Range di riferimento raccomandati, soglie di allerta per il laboratorio e livelli di raccomandazione per il TDM. *Recommended reference ranges, laboratory alert levels and levels of recommendation for TDM.*

Farmaci e metaboliti attivi	Range di riferimento terapeutico/concentrazione farmacologica raccomandata	t1/2	Soglia di allerta per il laboratorio	Livello di raccomandazione per il TDM (<i>consensus</i>)	CF (nmol/CF x ng/mL)	Riferimento	Commenti
Rivastigmina	orale 8-20 ng/mL (1-2 h dopo il dosaggio) Cerotto 5-13 ng/mL (1 h prima dell'applicazione di un nuovo cerotto)	1-2 h	Non ci sono dati disponibili	3	4,00	597 147 391	
Farmaci per il trattamento dei disturbi da abuso di sostanze							
Acamprosato	250-700 ng/mL	13 h	1000 ng/mL	3	8,68	287 286 424	
Buprenorfina	0,7-1,6 ng/mL C _{max} : < 9 ng/mL dopo 24 mg	2-5 h	10 ng/mL (C _{max})	2	2,38	120 130 383	
Bupropione più idrossibupropione	550-1500 ng/mL	20 h 20 h	2000 ng/mL	2	4,17 3,91	345	Il bupropione è instabile, il plasma o siero dev'essere congelato per la conservazione (-20°C) dopo il prelievo del sangue. In uno studio clinico, la dose più efficace è stata di 300 mg, con concentrazioni plasmatiche come indicate
Clometiazolo	100-5000 ng/mL dopo 4-8 h	2-5 h	300 ng/mL*	4	6,19	672	Nei pazienti dipendenti da alcol potranno essere tollerate delle concentrazioni plasmatiche molto più alte che nei soggetti sani
Disulfiram	50-400 ng/mL	7 h	500 ng/mL	3	3,37	203 344 586	Il disulfiram (DSF) è un profarmaco, il suo metabolita attivo dietilitionilcarbammato (DDTC-Me) è stato indicato come possibile marcatore per la titolazione del dosaggio corretto di disulfiram (Johansson, 1992). In uno studio farmacocinetico, le concentrazioni steady state di DSF di fronte a 300 mg media ± SD sono state di 170 ± 10 ng/mL, quelle di DDTC-Me sono state di 290 ± 20 ng/mL
Levometaadone	250-400 ng/mL	14-55 h	400 ng/mL 100 ng/mL*	2	3,23	146	Nei pazienti che non consumano oppiacei, le concentrazioni plasmatiche efficaci o tossiche sono significativamente più basse rispetto ai consumatori. Pazienti che fanno uso permanente di oppiacei potrebbero avere persino bisogno di concentrazioni "tossiche" nel sangue per evitare l'insorgenza di sintomi da astinenza
Metadone	400-600 ng/mL	24-48 h	600 ng/mL 300 ng/mL*	2	3,23	146 186 595	

(continua)

TABELLA V (segue).
 Range di riferimento raccomandati, soglie di allerta per il laboratorio e livelli di raccomandazione per il TDM. Recommended reference ranges, laboratory alert levels and levels of recommendation for TDM.

Farmaci e metaboliti attivi	Range di riferimento terapeutico/concentrazione farmacologica raccomandata	t1/2	Soglia di allerta per il laboratorio	Livello di raccomandazione per il TDM (consensus)	CF (nmol/ = CF x ng/mL)	Riferimento	Commenti
Naltrexone più 6β-naltrexolo	25-100 ng/mL	4 h 13 h	200 ng/mL	2	3,06 3,04	99.211.252.424	
Vareniclina	4-5 ng/mL	24 h	10 ng/mL	3	4,73	202.532	
Antiparkinsoniani							
Amantadina	0,3-0,6 µg/mL	10-14 h	1,2 µg/mL	3	5,98	320	
Biperidene	1-6,5 ng/mL Cmax 0,5-2 h dopo 4 mg	18-24 h	13 ng/mL	3	3,21	270	
Bornaprina	max 0,7-7,2 ng/mL 1-2 h dopo 4 mg	30 h	14 ng/mL	3	3,04	433	
Bromocriptina	Dose bassa (2,5 mg): 0,1-0,3 ng/mL Dose massima (25 mg): max 1,0-4,0 ng/mL	38 h	8 ng/mL	3	1,53	166	
Cabergolina	58-144 pg/mL Cmax, a 0,5-4 h dopo assunzione del farmaco per 4 settimane	63-68 h	390 pg/mL	3	2,21	166	Instabile a temperature ambiente, il plasma o il siero dev'essere congelato per la conservazione (< -20°C)
Carbidopa	20-200 ng/mL 2 h dopo	2 h	400 ng/mL	3	4,42	574	Instabile a temperature ambiente, il plasma o il siero dev'essere congelato per la conservazione (< -20°C)
Levodopa	Cmax 0,9-2,0 µg/mL 0,6-0,9 h dopo 250 mg in combinazione con 25 mg carbidopa	1-3 h	5 µg/mL	3	5,07	4.135.479.574	Instabile a temperature ambiente, il plasma o il siero dev'essere congelato per la conservazione (< -20°C) L'emivita di eliminazione e le concentrazioni plasmatiche aumentano se si assumono contemporaneamente anche carbidopa o benserazide
O-metil-dopa (metabolita attivo)	0,7-10,9 µg/mL						

TABELLA V (segue).
Range di riferimento raccomandati, soglie di allerta per il laboratorio e livelli di raccomandazione per il TDM. *Recommended reference ranges, laboratory alert levels and levels of recommendation for TDM.*

Farmaci e metaboliti attivi	Range di riferimento terapeutico/concentrazione farmacologica raccomandata	t1/2	Soglia di allerta per il laboratorio	Livello di raccomandazione per il TDM (<i>consensus</i>)	CF (nmol/CF x ng/mL)	Riferimento	Commenti
Entacapone	Cmax 0,4-1,0 µg/mL	0,5 h	2 µg/mL	3	3,28	304-370	Instabile a temperature ambiente, il plasma o il siero dev'essere congelato per la conservazione (< -20°C)
Pramipexolo	0,39-7,17 ng/mL	8-12 h	15 ng/mL	3	4,73	730	
Ropinirolo	0,4-6,0 ng/mL	3-10 h	12 ng/mL	3	3,84	657	
Tiapride	Cmax. 1-2 µg/mL	3-4 h	4 µg/mL	3	3,05	108	
Tolcapone	Cmax. 3-6 µg/mL	2 h	12 µg/mL	3	3,66	177-346	
Altri farmaci							
Atomoxetina	200-1000 ng/mL 60'-90 min dopo assunzione di 1,2 mg/kg/giorno	4 h	2000 ng/mL	3	3,91	233-302-446-583	I range di riferimento raccomandati indicano valori di Cmax misurati in pazienti in fase di remissione. L'emivita è di 21 h nei PM di CYP2D6
Dex-metilfenidato	13-23 ng/mL 4 h dopo 20 mg	2	44	2	4,29	663	5,2-5,5 ng/mL sono associati a un bloccaggio del 50% del trasportatore di dopamina [Spencer et al. 2006]
Metilfenidato	13-22 ng/mL d-metil-fenidato 2 h dopo 20 mg a rilascio immediato o 6-8 h dopo 40 mg a rilascio prolungato	2 h	44 ng/mL	2	4,29	331-422-614	Il metilfenidato è instabile a temperatura ambiente, il range di riferimento raccomandato indica Cmax
Modafinil	1000-1700 ng/mL dopo 200 mg/giorno	10-12 h	3400 ng/mL	3	4,21	733	

* Le concentrazioni plasmatiche indicate in unità di massa possono essere convertite in unità molar moltiplicandole per il fattore di conversione (CF nmol/l = ng/mL x CF).

+ Il metabolita attivo contribuisce agli effetti desiderati e indesiderati. I range di riferimento indicati e le soglie di allerta per il laboratorio sono riferiti solo al composto progenitore. Per il bupropione, la carbamazepina, la lamotrigina e l'acido valproico, i range di riferimento raccomandati sono stati elencati due volte per rispettare le due indicazioni diverse. Prima stesura di CH, PB, SU, BR e HK, revisione di AC, OD, KE, MF, MG, CG, GG, EH, UH-R, CH, EJS, HK, GL, UL, TM, BP, BS, MU, SU, GZ.

studi prospettici a doppio cieco con pazienti trattati con dosaggi che comportano un *range* definito di concentrazioni plasmatiche del farmaco. Un tale design era stato utilizzato da Van der Zwaag et al. per pazienti in trattamento con clozapina⁶⁷⁸. I pazienti sono stati classificati in base a tre livelli diversi di concentrazioni plasmatiche dell'antipsicotico, con risultati significativamente migliori per i pazienti con concentrazioni plasmatiche medie e alte di clozapina rispetto a quelli con concentrazioni basse. Un design simile è stato usato anche per uno studio sui livelli sanguigni di imipramina e mirtazapina⁹⁸. Peraltro, gli studi di questo tipo rappresentano una sfida logistica notevole, e per questo motivo si preferiscono dosaggi fissi per valutare il valore soglia inferiore del *range* di riferimento terapeutico^{672 674}.

Un metodo utile per la stima dei valori soglia del *range* di riferimento terapeutico è la cosiddetta analisi delle curve ROC (*receiver operating characteristic*)²⁸⁹ che permette di identificare il valore cut-off che separa i *responder* dai *non-responder* e di stimare la sensibilità e specificità del parametro "concentrazione plasmatica del farmaco". L'utilità dell'analisi ROC è stata dimostrata per numerosi antipsicotici e antidepressivi^{461 505 510 703}.

La stima della soglia superiore del range di riferimento terapeutico

Il primo studio sul TDM in psichiatria³¹ aveva descritto una relazione a U tra concentrazione plasmatica ed effetto clinico della nortriptilina. L'inefficacia a concentrazioni alte era stata attribuita al meccanismo d'azione dell'antidepressivo triciclico sui neuroni monoaminergici; secondo le conoscenze attuali sembra peraltro più probabile che questa inefficacia sia dovuta agli effetti collaterali. Di conseguenza, il valore soglia superiore del *range* terapeutico è definito anche nelle presenti linee guida in base all'insorgenza di effetti collaterali. L'ipotesi secondo cui quasi tutti gli effetti collaterali (reazioni avverse di tipo A) sono una funzione della dose e della concentrazione del farmaco nel sangue³³⁵ è stata confermata per gli effetti collaterali motori degli antipsicotici⁵³⁶ e per gli effetti indesiderati degli antidepressivi triciclici^{153 282}. Per la paroxetina è stata riscontrata una correlazione positiva tra concentrazione del farmaco nel plasma e i sintomi della sindrome serotoninergica³⁰³. In presenza di dati di questo tipo, l'analisi ROC permette di calcolare la soglia superiore del *range* terapeutico⁴⁶¹. Per molti dei farmaci psicotropi contenuti nella Tabella V mancano peraltro dati convalidati sulle concentrazioni plasmatiche e sull'incidenza degli effetti collaterali. Anche ai case report su problemi di tollerabilità o intossicazioni mancano spesso indicazioni sulla concentrazione del farmaco nel plasma, e il valore di report sporadici su decessi e intossicazioni è piuttosto limitato. Di fatto, quasi tutte le concentrazioni

del farmaco nel sangue che hanno portato al decesso del paziente sono molto superiori alle concentrazioni con il maggiore effetto terapeutico^{544 622}. Una redistribuzione *post mortem* dei farmaci dal o nel sangue può cambiare profondamente i livelli sanguigni^{382 518}, e questo cambiamento non segue una regola generale³⁵⁹. Stimare una soglia superiore al di sopra della quale si riduce la tollerabilità o aumenta il rischio di intossicazione è dunque più difficile che stimare la soglia inferiore, soprattutto per farmaci con ampio indice terapeutico come gli SSRI.

Stima e definizione di una soglia di allerta per il laboratorio

Come detto precedentemente, le concentrazioni plasmatiche con un aumentato rischio di tossicità sono solitamente molto più alte delle soglie superiori dei *range* di riferimento terapeutico, e questo vale per quasi tutti i farmaci psicotropi indicati nella Tabella V. Per queste linee guida abbiamo dunque definito un limite superiore di concentrazione plasmatica al di sopra del quale è improbabile che ci sia un miglioramento degli effetti terapeutici, e abbiamo aggiunto una "soglia di allerta per il laboratorio" definita nel seguente modo:

DEFINIZIONE

Le "soglie di allerta per il laboratorio" riportate in queste linee guida (Tab. V) si riferiscono alle concentrazioni plasmatiche che superano il range di riferimento consigliato e che sono motivo di segnalazione immediata al medico curante da parte del laboratorio.

Le soglie di allerta si basano su resoconti di intolleranza o intossicazione e sulle concentrazioni plasmatiche. Nella maggioranza dei casi, sono state definite arbitrariamente come concentrazione plasmatica due volte superiore al limite superiore del range di riferimento terapeutico.

La soglia di allerta per il laboratorio dovrebbe portare a ridurre la dose quando il paziente presenta segni di intolleranza o tossicità. Se la concentrazione alta è invece ben tollerata dal paziente e se ridurre la dose comporta il rischio di esacerbare i sintomi, la dose non andrebbe modificata. Ogni decisione clinica – soprattutto nel caso in cui la dose non viene modificata – va documentata nella cartella clinica.

Da valori di riferimento basati sulla popolazione a valori di riferimento basati sul soggetto individuale

Tutti i *range* di riferimento terapeutico indicati nella Tabella V sono dei *range* di orientamento basati sulla popolazione; rappresentano valori statistici descrittivi non necessariamente applicabili a tutti i pazienti. Alcuni pazienti potrebbero presentare una risposta terapeutica ottimale con una concentrazione farmacologica diversa dal *range* di riferimento terapeutico. Di conseguenza, la psicofarmacoterapia dovrebbe orientarsi nel trattamento

a una “concentrazione terapeutica individuale” per ogni singolo paziente^{61 523}. Si sa ad esempio che il *range* di concentrazione plasmatica consigliato per il litio varia a seconda che si tratti di una fase maniacale acuta o di una terapia di mantenimento⁵⁹³. Per la clozapina, Gaertner e i suoi colleghi²³² in uno studio sulla prevenzione delle ricadute hanno determinato le concentrazioni plasmatiche ottimali necessarie per una remissione duratura dei sintomi di singoli pazienti in terapia di mantenimento.

Raccomandazioni per misurare le concentrazioni plasmatiche dei farmaci psicoattivi

L'utilità del TDM varia in base alla situazione clinica e al farmaco. Di fronte a un sospetto di *non-compliance* nell'assunzione del farmaco o di intossicazione, la quantificazione delle concentrazioni plasmatiche è uno strumento ampiamente riconosciuto per tutti i farmaci e per tutti i tipi di pazienti. Una questione ancora discussa è peraltro se il TDM vada implementato nella routine clinica. In base alle evidenze empiriche, le linee guida del 2004 avevano definito 5 livelli di raccomandazione per l'uso del TDM a proposito di 65 farmaci psicotropi. Queste definizioni sono state riviste e ridotte a quattro livelli di raccomandazioni, da “fortemente raccomandato” a “potenzialmente utile”:

DEFINIZIONE

Livello 1: Fortemente raccomandato

Evidenza: Le concentrazioni del farmaco indicate sono ormai consolidate e corrispondono a range di riferimento terapeutico validati. Studi clinici controllati hanno dimostrato effetti benefici del TDM. Esistono rapporti su intolleranze o intossicazioni in presenza di concentrazioni plasmatiche alte.

Raccomandazione: Il TDM è fortemente raccomandato per la titolazione della dose e per indicazioni speciali. Per il litio, il TDM è lo standard nel trattamento.

Conseguenze cliniche: A concentrazioni plasmatiche terapeutiche si ha la maggiore probabilità di risposta o remissione; a concentrazioni plasmatiche “subterapeutiche”, il tasso di risposta è simile al placebo nel trattamento delle acuzie e al rischio di ricaduta nel trattamento cronico; a concentrazioni plasmatiche “sovratraumatiche”, c'è rischio di intolleranza o intossicazione.

Livello 2: Raccomandato

Evidenza: Le concentrazioni del farmaco indicate si basano su concentrazioni plasmatiche a dosaggi terapeuticamente efficaci e con effetti clinici; esistono rapporti sulla ridotta tollerabilità o intossicazioni a concentrazioni plasmatiche “sovratraumatiche”.

Raccomandazione: Il TDM è raccomandato per la titolazione della dose e per indicazioni specifiche o per la soluzione di problemi.

Conseguenze cliniche: Il TDM aumenterà la probabilità di risposta nei non-responder. A concentrazioni plasmatiche

“subterapeutiche”, esiste il rischio di bassa risposta; a concentrazioni plasmatiche “sovratraumatiche”, il rischio di intolleranza o intossicazione.

Livello 3: Utile

Evidenza: Le concentrazioni del farmaco indicate sono state calcolate in base alle concentrazioni plasmatiche a dosaggi efficaci ottenuti da studi farmacocinetici. Concentrazioni plasmatiche relative a effetti farmacodinamici o non sono ancora disponibili, oppure sono basate su analisi retrospettive di dati sul TDM, su singoli case reports o su esperienza clinica non sistematica.

Raccomandazione: Il TDM è utile per indicazioni specifiche o per la soluzione di problemi.

Conseguenze cliniche: Il TDM può essere usato per verificare se le concentrazioni plasmatiche sono plausibili di fronte a un determinato dosaggio, o se ci possa essere un miglioramento clinico aumentando il dosaggio nei non-responder con concentrazioni plasmatiche troppo basse.

Livello 4: Potenzialmente utile

Evidenza: Le concentrazioni plasmatiche non sono correlate a effetti clinici a causa della farmacologia specifica del farmaco, come un blocco irreversibile di un enzima, oppure il dosaggio è facile da impostare in base ai sintomi clinici, ad esempio induzione del sonno con un ipnotico.

Raccomandazione: Il TDM non è raccomandato per la titolazione della dose, ma può essere potenzialmente utile per indicazioni specifiche o per la soluzione di problemi.

Conseguenze cliniche: Il TDM va limitato a indicazioni specifiche.

In base ai risultati della nostra ricerca in letteratura, il TDM è stato valutato come “fortemente raccomandato” per 15 dei 128 psicofarmaci considerati, “raccomandato” per 52, “utile” per 44 e “potenzialmente utile” per 19 farmaci (Tab. V).

Il TDM è fortemente raccomandato per la maggior parte degli antidepressivi triciclici. Riduce il rischio di intossicazioni^{103 459 510 718}, e per molti antidepressivi triciclici è stata dimostrata una correlazione tra concentrazione plasmatica ed efficacia clinica. Per gli SSRI, il significato clinico del TDM nella pratica clinica è ridotto^{6 537 644}. Per questi antidepressivi, la tossicità è bassa rispetto alla maggior parte degli antidepressivi pre-SSRI^{166 314 646 715}. Secondo dati svedesi, il TDM degli SSRI è invece efficace dal punto di vista dei costi per pazienti anziani, promuovendo un utilizzo di dosi efficaci minime⁴¹⁰. Per il citalopram, uno studio osservazionale recente ha dimostrato che le concentrazioni plasmatiche misurate il 7° giorno di trattamento sono predittive di un'eventuale successiva non-risposta⁴⁹¹. I pazienti con concentrazioni plasmatiche di citalopram sotto i 50 ng/mL presentavano un miglioramento significativamente ridotto sulla scala Hamilton per la depressione. Per gli antidepressivi tetraciclici maprotilina, mianserina e mirtazapina, come pure

per il trazodone, la reboxetina e gli inibitori della monoaminossidasi moclobemide e tranilcipromina, mancano evidenze di una relazione statisticamente significativa tra concentrazione del farmaco e risultato terapeutico.

Il TDM è fortemente raccomandato per gli antipsicotici tipici aloperidolo, perfenazina e flufenazina, nonché per gli antipsicotici atipici amisulpride, clozapina, olanzapina e risperidone (Tab. V). Un dosaggio troppo alto può causare effetti collaterali extrapiramidali. Per quanto riguarda la clozapina, esiste una forte correlazione tra i livelli plasmatici di clozapina e l'incidenza di convulsioni. Per la maggior parte dei pazienti, evitare dosaggi eccessivi di antipsicotici tipici grazie al TDM è più una questione di qualità della vita che di sicurezza¹³⁶. Il TDM degli antipsicotici è utile anche nel passaggio da un'assunzione orale alla somministrazione depot o viceversa. Per quanto riguarda gli stabilizzatori dell'umore e/o i farmaci antimanica litio, acido valproico e carbamazepina, i *range* di riferimento terapeutico e i livelli tossici sono oggi definiti con molta chiarezza; di conseguenza, il TDM è fortemente raccomandato per questi farmaci (Tab. V). Per il litio, il TDM è oggi standard terapeutico^{170 185 280 593 706 721}.

Per un uso a lungo termine sono indicate concentrazioni plasmatiche di 0,5-0,8 nmol/L, mentre per il trattamento delle acuzie con il litio, è giustificabile aumentare le concentrazioni fino a 1,2 mmol/L.

Il donepezil, la rivastigmina, la galantamina e la memantina sono composti di cui è stato dimostrato l'effetto anti-demenza. Nel trattamento della demenza, il TDM viene usato solo raramente, anche se ci sono evidenze di una sua utilità. Per il donepezil, è stato dimostrato un miglioramento significativo dei pazienti con concentrazioni plasmatiche superiori ai 50 ng/mL rispetto ai pazienti con concentrazioni più basse⁵⁶³.

Quasi tutti gli ansiolitici e gli ipnotici appartengono alla classe delle benzodiazepine. Sono farmaci ad effetto rapido, per cui ci si può basare sull'impressione clinica immediata piuttosto che sul TDM. Se peraltro con i dosaggi usuali non si riscontrano effetti terapeutici, il TDM può indicare se questa non-risposta sia dovuta a un abuso del farmaco, causando una tolleranza, o ad anomalie farmacocinetiche. Nella somministrazione dell'alprazolam, il TDM può essere utile contro gli attacchi di panico⁷²².

Gli agonisti oppioidi metadone, R-metadone (levometadone), buprenorfina, l- α -acetilmetadolo (LAAM) e preparati a lento rilascio di morfina sono utilizzati per il trattamento della dipendenza da oppiacei. Il TDM è indicato per pazienti in trattamento con metadone o R-metadone. Una recente review ha studiato l'utilità del TDM nel monitoraggio di trattamenti con farmaci *anti-craving* come acamprosato o naltrexone, impiegati per il disturbo da abuso di alcol⁹⁹. Il TDM è stato raccomandato per promuovere l'efficacia moderata di questi farmaci.

Per gli anticonvulsi, il TDM è ampiamente utilizzato, so-

prattutto per i farmaci di vecchia generazione, tipicamente più tossici di quelli nuovi⁴⁹⁹.

Per i farmaci antiparkinsoniani, il TDM non è ancora diffuso: per i dopamino-agonisti, mancano dati sufficienti sui *range* di riferimento, e per L-dopa è stata riscontrata una correlazione imperfetta tra concentrazioni plasmatiche e risposta clinica a breve termine⁴⁷⁹. Nonostante ciò, abbiamo preso in considerazione anche le proprietà farmacologiche di questi farmaci neurologici (Tabb. I, V), visto che i pazienti psichiatrici potrebbero assumere anche farmaci antiparkinsoniani con possibili interferenze con i farmaci psicotropi. Per la maggior parte di questi farmaci, sono indicati i valori C_{max}.

Indicazioni per la misurazione delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci psicoattivi

La Tabella VI riporta diverse indicazioni per il TDM in psichiatria, la cui validità va sempre studiata su base individuale e valutata per ogni singolo paziente. Analogamente ad altri test diagnostici, il TDM dovrebbe essere richiesto soltanto se ci sono evidenze che il risultato fornirà una risposta a una domanda ben definita.

Per i farmaci con *range* di riferimento terapeutico ben definito o con un indice terapeutico ristretto è indicato misurare i livelli plasmatici per titolare il dosaggio dopo la prima prescrizione o dopo un cambiamento della dose. Anche in assenza di problemi specifici esistono ormai molte evidenze che sottolineano gli effetti positivi del TDM per i pazienti trattati con questi farmaci, ovvero per il litio, gli antidepressivi triciclici, diversi antipsicotici o anticonvulsivi (Tab. V). Per il litio, il TDM è obbligatorio per motivi di sicurezza.

Se c'è il sospetto di non-adesione alla terapia o se il quadro clinico non migliora con le dosi consigliate, il TDM è uno strumento valido per tutti i farmaci presi in considerazione in queste linee guida. In effetti, nei trattamenti a lungo termine l'adesione alla terapia è un problema rilevante^{10 55 401}: tra i pazienti schizofrenici^{55 351} e tra i pazienti con disturbo uni- o bipolare, il tasso di non-aderenza oscilla tra il 10 e il 69%^{401 439}. Tra i metodi utilizzati per verificare l'aderenza ricordiamo il conteggio del numero di pillole, l'esame di referti, le interviste ai pazienti o il giudizio clinico del medico curante in merito all'adesione^{11 355 685 708}. Diversi studi hanno peraltro dimostrato che i clinici non sono in grado di prevedere in modo affidabile l'adesione dei loro pazienti^{104 579}. Il TDM presenta vantaggi, essendo un metodo oggettivo che indica al medico curante se il farmaco è contenuto nel sangue a una concentrazione potenzialmente sufficiente per ottenere la risposta clinica attesa. Deviazioni dai *range* di riferimento dose-correlati previsti (Tab. IV) ci dicono se il paziente ha preso il farmaco, e la determinazione

TABELLA VI.

Indicazioni tipiche per la misurazione delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci utilizzati in psichiatria. *Typical indications for measuring plasma concentrations of medications in psychiatry.*

Ottimizzazione del dosaggio dopo la prescrizione iniziale o dopo un cambiamento del dosaggio
Farmaci per i quali il TDM è obbligatorio per motivi di sicurezza (ad es. litio)
Sospetto di non-compliance totale o parziale nell'assunzione del farmaco
Assenza di miglioramenti clinici alle dosi raccomandate
Effetti avversi e miglioramento clinico alle dosi raccomandate
Treatmento di combinazione con un farmaco noto per il suo potenziale di interazione o sospetto di interazione farmacologica
Il TDM nei programmi di farmacovigilanza
Prevenzione delle ricadute nei trattamenti di mantenimento
Insorgenza di una ricaduta a dosaggi adeguati
Presenza di un'anomalia genetica nel metabolismo del farmaco (carenza genetica, moltiplicazione genetica)
Pazienti incinte o che allattano
Bambini e adolescenti
Pazienti anziani (> 65 anni)
Persone con deficit intellettivo
Pazienti con comorbidità farmacocineticamente rilevanti (insufficienza epatica o renale, patologie cardiovascolari)
Pazienti giudiziari
Problemi dopo lo <i>switch</i> da un preparato originale a un generico (e viceversa)

contemporanea dei metaboliti è un altro approccio per capire se il farmaco è stato assunto con la continuità necessaria. Per l'interpretazione dei risultati, è fondamentale considerare possibili interazioni con altri farmaci con proprietà di inibizione o induzione enzimatica (Tab. III). Reis et al.⁵⁴⁶ hanno analizzato la *compliance* di pazienti trattati con sertralina con misurazioni ripetute delle concentrazioni del farmaco nel siero, riferite sia al composto progenitore sia al metabolita. Variazioni nel rapporto tra concentrazione di norsestralina e sertralina si sono rivelate altamente indicative di una non-adesione nascosta o parziale. Per permettere di utilizzare questo approccio, le presenti linee guida sono state integrate con dati sui rapporti di concentrazione di 32 farmaci psicoattivi (Tab. II). Prendendo diversi campioni di sangue al giorno e calcolando le concentrazioni plasmatiche alle diverse ore del giorno, osservate e previste, si capisce se una bassa concentrazione plasmatica sia dovuta a una biodisponibilità

ridotta, a una degradazione aumentata o a una scarsa *compliance*. I modelli farmacocinetici della concentrazione plasmatica prevista alle diverse ore prendono dunque in considerazione le proprietà farmacocinetiche di base di un farmaco^{4 78 340 626 654}.

Nei casi di insufficiente miglioramento clinico in pazienti trattati con le dosi raccomandate e di buona tollerabilità del farmaco, il TDM indica se la concentrazione del farmaco è troppo bassa e se sarebbe utile aumentare la dose.

Se un miglioramento clinico con la dose raccomandata è accompagnato da effetti avversi, la misurazione della concentrazione plasmatica aiuta a capire se gli effetti collaterali siano dovuti a livelli del farmaco nel sangue eccessivamente alti, o se sia necessario ridurre la dose.

Se si combinano farmaci inibitori o induttori degli enzimi che metabolizzano il farmaco (Tab. I), potrebbero presentarsi interazioni farmacocinetiche se la co-mediazione è un substrato dell'enzima inibito o indotto (Tab. III). Ogni adeguamento della dose dovrebbe essere controllato con il TDM in combinazione con un inibitore o induttore, evitando al contempo una riduzione dell'azione del farmaco, una bassa tollerabilità o un'intossicazione a causa di un'interazione farmacocinetica tra diversi farmaci^{215 244 594}. Il fumo è di grande importanza clinica per i farmaci che sono substrati del CYP1A2 (Tab. I); l'induzione dell'isoenzima è dose-dipendente e avviene a causa dei componenti del fumo di sigarette (idrocarburi policiclici aromatici, non nicotina). L'attività aumenta di 1,2, 1,5 o 1,7 volte rispettivamente per 1-5, 6-10 e > 10 sigarette fumate al giorno²⁰¹. Dall'altra parte, l'attività del CYP1A2 cala immediatamente fino al quarto giorno quando si smette di fumare²⁰⁰. Per tutti questi motivi, gli effetti del fumo vanno sempre presi in considerazione quando si parla di pazienti in terapia con un substrato del CYP1A2 (Tab. I) come clozapina^{81 676}, duloxetina²²² o olanzapina⁷⁴⁹. Inoltre, bisogna ricordare che molte interazioni farmacocinetiche tra farmaci sono state scoperte grazie al TDM (casualmente o grazie ad analisi retrospettive di banche dati sul TDM)^{112 537}.

Nei programmi di farmacovigilanza, la sicurezza dell'uso dei farmaci è controllata in condizioni naturalistiche^{271 285}. Di fronte a effetti avversi, la misurazione delle concentrazioni plasmatiche è di grande aiuto³³⁵.

Un obiettivo principale dei trattamenti di mantenimento è la prevenzione delle ricadute. Ridurre il tasso di ricadute con il TDM è molto vantaggioso in termini di costi, considerando che le ricadute possono comportare la necessità di un ricovero³⁷⁷. Per i pazienti schizofrenici si è visto che le fluttuazioni delle concentrazioni plasmatiche di clozapina sono predittori di ricadute^{232 670} e ricoveri⁶²⁷, e per questi pazienti, il TDM può essere utile per ridurre il rischio di ricadute, aumentando la *compliance* nell'assunzione dei farmaci. Un'unica giornata di ricovero in

ospedale costa da 4 a 16 volte di più della misurazione della concentrazione di un farmaco in laboratorio.

RACCOMANDAZIONE

Anche se le evidenze cliniche sono ancora poche, consigliamo comunque un monitoraggio regolare delle concentrazioni plasmatiche nelle terapie di mantenimento (almeno ogni 3-6 mesi) per prevenire ricadute o ricoveri. La frequenza del TDM potrebbe essere aumentata se i pazienti sono notoriamente non-complianti o se cambiano le co-mediazioni o le abitudini di fumo che incidono sulla farmacocinetica del farmaco.

Nei pazienti con peculiarità genetiche degli enzimi che metabolizzano i farmaci, è necessario adattare le dosi. Kirchheiner et al.^{362 365} hanno calcolato le dosi per i PM o gli UM del CYP2D6 sulla base di studi farmacocinetici e farmacodinamici. In ogni caso, il TDM è raccomandato anche nei casi di genotipo CYP anomalo, visto che la genotipizzazione non è in grado di prevedere con certezza fino a che punto cambierà la concentrazione plasmatica nel singolo paziente^{496 497 625}.

Il TDM è fortemente raccomandato per alcuni gruppi di pazienti, come donne incinte o che allattano, bambini o adolescenti^{373 194}, persone con deficit intellettivi, oppure pazienti anziani (soprattutto oltre i 75 anni di età)³⁷⁴.

Nei trattamenti farmacologici di donne in stato di gravidanza o che allattano è fondamentale che la concentrazione plasmatica dei farmaci sia all'interno del *range* di riferimento terapeutico per minimizzare il rischio di ricaduta della madre e contemporaneamente minimizzare i rischi di un'esposizione al farmaco del nascituro o del bambino^{169 174}. Durante la gravidanza aumentano la *clearance* renale e l'attività degli isoenzimi del CYP 3A4, 2D6 e 2C9, come pure l'uridina 5'-difosoglucuroniltransferasi, mentre cala l'attività del CYP1A2 e 2C19²¹. Nelle donne in stato di gravidanza e/o nelle madri, il TDM va eseguito almeno ogni tre mesi nonché entro 24 ore dal parto⁶⁵.

Molti farmaci psicoattivi non sono ammessi per bambini e adolescenti²⁴⁸. La farmacocinetica e la farmacodinamica possono cambiare durante lo sviluppo^{194 438 514 516}. Tra gli adolescenti con disturbi psicotici è molto frequente un abuso di sostanze, e la *compliance* di fronte a un trattamento con antipsicotici è solitamente bassa³¹⁸. Per questo motivo, il TDM è consigliato per questi pazienti. Per raccogliere dati sull'efficacia e sulla tollerabilità di farmaci psicoattivi in condizioni normali, è stato fondato un gruppo di lavoro TDM specifico per bambini e adolescenti [v. <http://www.tdm-kjp.de/eng/contact.html>].

Nei pazienti anziani che sono spesso ipersensibili ai farmaci, il TDM è utile per distinguere tra fattori farmacocinetici e farmacodinamici nel caso di effetti avversi⁶⁶⁶. Con l'invecchiamento, la riserva funzionale di molti organi peggiora⁴⁰⁷, soprattutto la secrezione renale, e anche la com-

posizione del corpo cambia in modo significativo^{361 374}. La *clearance* epatica può ridursi fino al 30%. Il peggioramento riguarda più probabilmente le reazioni di fase I rispetto a quelle di fase II, mentre l'attività dell'isoenzima CYP non cambia con l'età³⁷⁴. I cambiamenti fisiologici e farmacocinetici legati all'età rendono la terapia farmacologica degli anziani più complicata, come pure un alto tasso di comorbidità e di polifarmacoterapia¹²⁵. Di conseguenza, si raccomanda per questi pazienti l'uso del TDM per migliorare la sicurezza e la tollerabilità della psicofarmacoterapia.

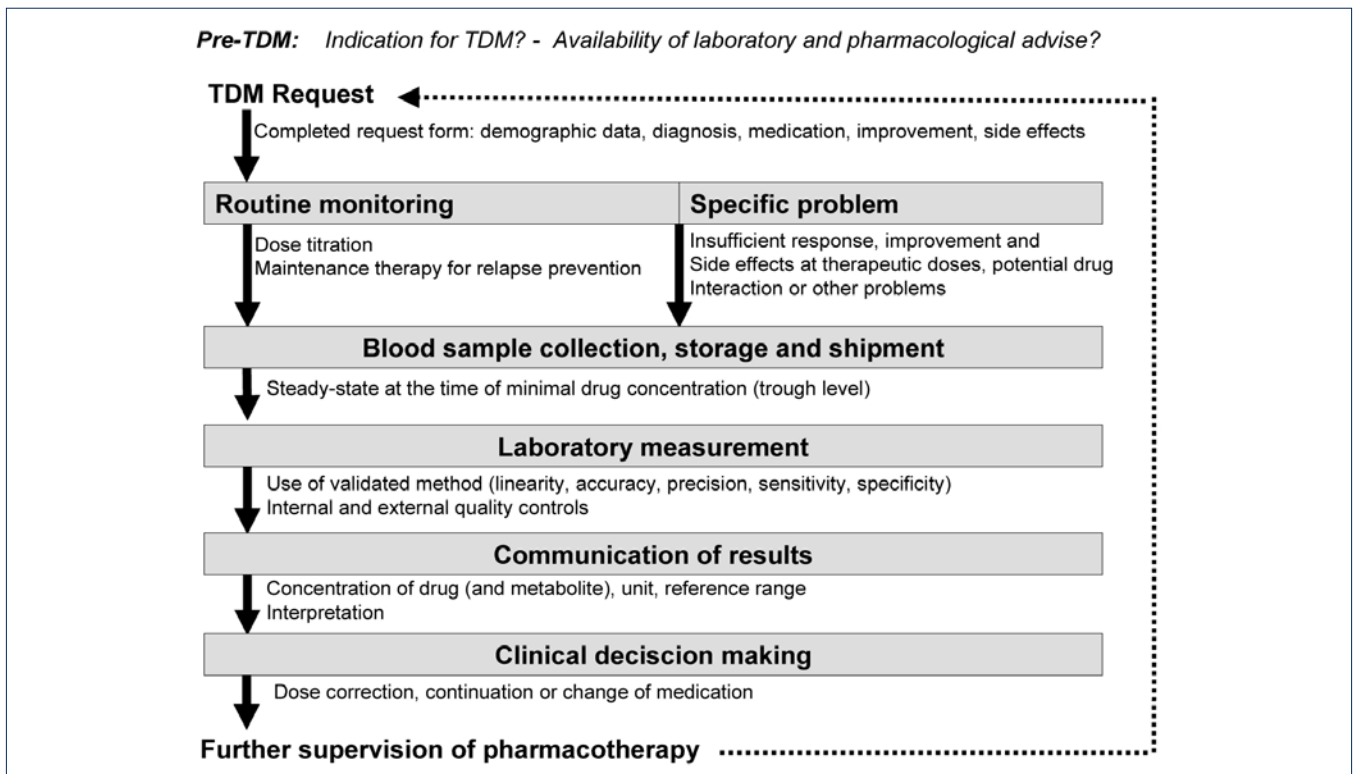
Per persone con disabilità intellettive si usano spesso antipsicotici di nuova generazione, e delle linee guida recenti consigliano il TDM per questi pazienti, almeno se trattati con risperidone o olanzapina¹⁵⁸. Per motivi etici e legali, i pazienti con deficit intellettivo sono esclusi dai trial clinici, ma allo stesso tempo, molti di loro hanno bisogno di farmaci. Spesso può essere difficile distinguere se un aggravamento dei sintomi sia dovuto alla malattia stessa o alla farmacoterapia. Anche se le evidenze scientifiche sono poche, si raccomanda comunque l'uso del TDM per accompagnare la terapia farmacologica di questi pazienti¹⁵⁸.

In psichiatria giudiziaria, lo scopo principale della terapia farmacologica – solitamente con antipsicotici – è la riduzione del comportamento pericoloso^{458 462}. Per un'effettiva riduzione del rischio di atti violenti e aggressioni, l'adesione al trattamento è fondamentale⁶⁵⁸, e per questo si raccomanda l'uso del TDM per questi pazienti, anche se non è chiaro se le loro concentrazioni plasmatiche efficaci siano identiche a quelle dei pazienti psichiatrici in generale. Castberg e Spigset¹¹³ hanno analizzato i dati di uno studio effettuato in un reparto giudiziario di alta sicurezza, trovando dosi più alte nei pazienti giudiziari rispetto a un gruppo di controllo: le concentrazioni plasmatiche dose-correlate sono risultate significativamente più basse per l'olanzapina, ma più alte per la quetiapina. L'indicazione "problemi dopo lo switch da un prodotto originale a un generico (e viceversa)" è ancora poco studiata e mancano dati a questo proposito^{124 139}.

Un'altra potenziale indicazione per il TDM, non contenuta nella Tabella VI, è la crescente disponibilità di farmaci contraffatti disponibili su Internet⁵⁹⁹. Nel 2006, l'OMS ha iniziato un programma per combattere questo mercato illegale. Attualmente, non esistono dati pubblicati sul mercato illegale di farmaci psicotropi, ma alcuni pazienti potrebbero assumere oltre alla terapia "ufficiale" anche farmaci provenienti da queste fonti in automedicazione, e questi farmaci contraffatti potrebbero non corrispondere agli standard – nella purezza e nei dosaggi –, aumentando in questo modo il rischio di interazioni.

Aspetti pratici del TDM in psichiatria

Un aspetto centrale per l'efficacia del TDM è la disponibilità di metodi analitici adeguati che forniscano risultati

**FIGURA 1.**

Rappresentazione schematica del processo di TDM nella psicofarmacoterapia. Di routine, il TDM è utilizzato per farmaci con indice terapeutico ristretto e *range* di riferimento terapeutici ben definiti. In ogni caso, il TDM è utile per tutti i farmaci psicotropi quando si tratta di affrontare problemi terapeutici specifici, come la “refrattarietà alla terapia” o l’insorgenza di effetti collaterali alle dosi consigliate. *Schematic representation of TDM process in psychopharmacotherapy. Routinely, the TDM is used for drugs with narrow therapeutic index and well-defined therapeutic target range. In any case, the TDM is useful for all the psychotropic drugs when it comes to face problems specific therapeutic, such as the “refractory to therapy” or the onset of side effects at the recommended doses.*

in tempi ragionevoli, ovvero entro 48 ore, oltre al consiglio di esperti in questioni farmacocinetiche e terapeutiche¹⁸⁴. Dalla Figura 1 emerge come un processo di TDM inizi con una richiesta e si concluda con la decisione su come aggiustare il regime terapeutico di un dato paziente da parte del medico curante.

La richiesta di una quantificazione della concentrazione plasmatica

Come ricordato poc’anzi, il TDM andrebbe richiesto soltanto se esistono delle evidenze che il risultato fornirà una risposta a una domanda specifica: se la domanda non è chiara, la risposta è di solito poco indicativa. Le indicazioni tipiche sono riportate nella Tabella VI. Una misurazione singola spesso non basta per risolvere il problema, e potrebbe ad esempio essere necessario effettuare una serie di misurazioni a intervalli adeguati per capire se una bassa concentrazione plasmatica sia dovuta a una scarsa *compliance*, a una

biodisponibilità ridotta o a un’eliminazione insolitamente rapida.

La richiesta di TDM va fatta con un modulo di richiesta compilato in tutte le sue parti (Fig. 2), fondamentale per la misurazione efficace della concentrazione del farmaco e per un’interpretazione adeguata dei risultati^{501 635}. Il modulo dovrebbe contenere il nome o codice del paziente, i suoi dati anagrafici, la diagnosi, i farmaci assunti, i motivi della richiesta, il nome commerciale e generico del farmaco e il suo dosaggio, la formulazione galenica, la data dell’ultimo cambiamento del dosaggio e il momento del prelievo di sangue. Inoltre, si dovrebbe aggiungere un breve commento sulla situazione clinica del paziente per l’interpretazione del risultato. Noi consigliamo di usare un rating oggettivo dei sintomi – ad esempio la scala CGI (*Clinical Global Impression*)²⁸³ – per valutare il grado di severità della malattia e il miglioramento terapeutico. La versione riassuntiva della scala UKU è utile per valutare l’insorgenza e la severità di effetti collaterali⁴⁰². Peraltro, numerose risposte a indagini effettuate tramite questionari

MEDICO STRUTTURA Tel. Fax				
DATI DEL PAZIENTE		Nome o codice: _____	<input type="checkbox"/> Ricoverato <input type="checkbox"/> Esterno	Data e ora del prelievo: _____
Data di nascita: ___/___/_____	Sesso <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Diagnosi / Sintomi: _____		
<input type="checkbox"/> sieropositività HIV	Peso (kg) _____	Fumatore <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> <10 sig/giorno <input type="checkbox"/> ≥10 sig/giorno Genotipo da considerare (ad es. CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19): _____		
MOTIVO DELLA RICHIESTA (possibile barrare più di una casella) <input type="checkbox"/> controllo dell'aderenza		<input type="checkbox"/> adattamento dosaggio <input type="checkbox"/> miglioramento insufficiente <input type="checkbox"/> effetti collaterali (specificare sotto)		
		<input type="checkbox"/> interazioni farmacologiche <input type="checkbox"/> controllo terapia di mantenimento <input type="checkbox"/> altre ragioni (specificare): _____		
GRAVITÀ DELLA MALATTIA (CGI-S) Quanto è ammalato il paziente, in questo momento, dal punto di vista psichico?	MIGLIORAMENTO CLINICO (CGI-I) In che misura sono cambiate le condizioni del paziente rispetto all'inizio del trattamento?	EFFETTI COLLATERALI (UKU) <input type="checkbox"/> assenti (0) <input type="checkbox"/> lievi (1) <input type="checkbox"/> moderati (2) <input type="checkbox"/> gravi (3)		
<input type="checkbox"/> non è stato valutato (0) <input type="checkbox"/> normale (senza malattia psichica) (1) <input type="checkbox"/> solo marginalmente ammalato (2) <input type="checkbox"/> lievemente ammalato (3) <input type="checkbox"/> moderatamente ammalato (4) <input type="checkbox"/> notevolmente ammalato (5) <input type="checkbox"/> gravemente ammalato (6) <input type="checkbox"/> è tra i pazienti più gravi (7)	<input type="checkbox"/> non è stato valutato (0) <input type="checkbox"/> molto migliorate (1) <input type="checkbox"/> moderatamente migliorate (2) <input type="checkbox"/> lievemente migliorate (3) <input type="checkbox"/> nessun cambiamento (4) <input type="checkbox"/> lievemente peggiorate (5) <input type="checkbox"/> moderatamente peggiorate (6) <input type="checkbox"/> molto peggiorate (7)	<input type="checkbox"/> difficoltà di concentrazione <input type="checkbox"/> astenia <input type="checkbox"/> sonnolenza/sedazione <input type="checkbox"/> tensione/irrequietezza <input type="checkbox"/> disturbi del sonno <input type="checkbox"/> indifferenza emotiva <input type="checkbox"/> distonia <input type="checkbox"/> rigidità <input type="checkbox"/> ipocinesia/acinesia <input type="checkbox"/> ipercinesia <input type="checkbox"/> tremore <input type="checkbox"/> acatisia <input type="checkbox"/> crisi epilettiche <input type="checkbox"/> parestesie <input type="checkbox"/> cefalea <input type="checkbox"/> disturbi dell'accomodazione visiva <input type="checkbox"/> scialorrea <input type="checkbox"/> secchezza delle fauci <input type="checkbox"/> nausea/vomito <input type="checkbox"/> diarrea <input type="checkbox"/> stipsi <input type="checkbox"/> disturbi urinari <input type="checkbox"/> poliuria/polidipsia <input type="checkbox"/> aumento sudorazione <input type="checkbox"/> galattorrea <input type="checkbox"/> aumento di peso <input type="checkbox"/> disfunzioni sessuali <input type="checkbox"/> altro (specificare): _____ Relazione causale: <input type="checkbox"/> improbabile <input type="checkbox"/> possibile <input type="checkbox"/> probabile		
Farmaco(i) da dosare	Formulazione	Dose quotidiana	Data di inizio	Ora dell'ultima somministrazione
Altri farmaci/medicinali assunti (inclusi prodotti di erboristeria, farmaci da banco, ecc.)				
N.B.: per il TDM il sangue dovrebbe essere prelevato in condizioni di steady state, preferibilmente al mattino prima dell'assunzione della prima dose di farmaco.				

FIGURA 2.

Modulo di richiesta per il TDM in psichiatria. *Request form for therapeutic drug monitoring in psychiatry.*

indicano che i clinici spesso NON vogliono compilare i moduli con così tante informazioni, e inoltre le informazioni riportate sono spesso errate. In alternativa, si potrebbe offrire ai medici interessati un feedback via telefono.

Di fronte a una richiesta di interpretazione dei risultati, è assolutamente fondamentale che i moduli di richiesta siano compilati correttamente in tutte le loro parti, e in questo senso è vantaggioso lavorare con richieste computerizzate che costano poco e portano il medico richiedente a inserire le informazioni importanti per l'interpretazione. Nonostante questo, le richieste computerizzate non sono ancora molto utilizzate, ma a breve saranno disponibili pacchetti molto efficaci (ad es. www.konbest.de).

Il prelievo dei campioni di sangue

Di norma, il TDM si basa su campioni di plasma o siero, mentre non si usa più – per il TDM in psichiatria – l'ana-

lisi del sangue intero, per molto tempo standard per gli immunosoppressivi con l'uso dell'*immunoassay*⁶⁹³. Una questione ancora aperta è se sia preferibile usare il plasma oppure il siero; mancano dati sperimentali che indichino differenze nelle concentrazioni del farmaco tra plasma e siero. Dai pochi confronti disponibili emerge una sostanziale parità tra valori ottenuti con il plasma piuttosto che con il siero³⁰⁸. Quasi tutti i farmaci psicoattivi sono strettamente legati alle proteine plasmatiche delle cellule ematiche. Le concentrazioni dei farmaci neuropsichiatrici riportate in queste linee guida si riferiscono alla frazione totale del farmaco in accordo con i dati della letteratura scientifica. Per l'imipramina, è stata dimostrata una *clearance* rapida e quasi totale del farmaco dal cervello, attraverso un unico passaggio per il sistema microvascolare⁵⁵⁵, e questa estrazione non è influenzata in maniera significativa dalla presenza di albumina, lipoproteine o

eritrociti. Per quanto riguarda la nortriptilina, non c'è una relazione statisticamente significativa tra il livello circolante del farmaco e la risposta clinica⁵⁰⁶, ed è dunque probabile che la risposta dipenda dalla frazione totale del farmaco. Un'analisi di farmaci psicotropi in altri campioni biologici come urina, liquido spinale, lacrime, capelli o latte materno non è prevista per il TDM, e non esistono dati validati sulle rispettive concentrazioni terapeutiche. La saliva presenta il grande vantaggio di una raccolta non-invasiva^{20 25 356}, ma in ogni caso, la concentrazione del farmaco nella saliva corrisponde alla frazione libera (ovvero non legata a una proteina) del farmaco nel sangue, che corrisponde a sua volta, per la maggioranza dei farmaci psicofarmacologici, soltanto al 10% o meno della concentrazione totale. Per questo motivo, l'uso della saliva potrebbe essere problematico rispetto al plasma o al siero, e in ogni caso servirebbero più dati sulla saliva come matrice di misurazione delle concentrazioni farmacologiche.

Tranne poche eccezioni, il TDM si basa su concentrazioni plasmatiche steady-state, e per questo motivo, il sangue va raccolto dopo almeno quattro emivite di eliminazione del farmaco dopo l'inizio o un cambiamento del dosaggio e durante la fase di β -eliminazione finale. L'emivita della maggior parte dei farmaci psicotropi varia tra le 12 e le 36 ore (Tab. V); eccezioni importanti sono la quetiapina, il trazodone o la venlafaxina con tempi di emivita intorno alle 6 ore. La fluoxetina e l'aripiprazolo hanno delle emivite più lunghe. Nella pratica clinica, il momento giusto per la raccolta del campione per la maggior parte dei farmaci psicoattivi è a una settimana dopo l'impostazione stabile del dosaggio e subito prima dell'assunzione della dose mattutina, solitamente 12-16 ore dopo l'ultima assunzione (o 24 ore se il farmaco viene somministrato una volta al giorno, sempre al mattino). Se, per motivi logistici, il sangue può essere raccolto soltanto in tarda mattinata, si dovrebbe evitare di somministrare al paziente il farmaco prima del prelievo. In un *setting* ambulatoriale, è fondamentale indicare l'ora esatta di somministrazione dell'ultima dose, per garantire un'interpretazione corretta. I livelli minimi saranno estrapolati tramite modelli farmacocinetici.

Per i pazienti trattati con un farmaco depot o con un antipsicotico, il sangue andrebbe raccolto subito prima della prossima iniezione. Le formulazioni degli antipsicotici come alogiperidolo decanoato o risperidone microsfele sono caratterizzate da un assorbimento lento dopo la somministrazione intramuscolare. Le concentrazioni plasmatiche massime degli antipsicotici depot di prima generazione vengono raggiunte dopo 1-14 giorni dopo l'iniezione, con un'emivita apparente di 2-3 settimane⁶⁴⁷. Il paliperidone palmitato, farmaco recentemente introdotto sul mercato, presenta delle caratteristiche simili¹³¹. Per il risperidone microsfele, le concentrazioni massime si

raggiungono in media dopo 4 settimane, con un'emivita plasmatica di 4-6 giorni⁶⁴⁷. Per altri farmaci con formulazioni a rilascio prolungato come il paliperidone⁷⁰ o la quetiapina²¹², il momento esatto dell'assunzione del farmaco è particolarmente importante per un'interpretazione corretta (Tab. V). In queste formulazioni, la massima concentrazione plasmatica si raggiunge più tardi, mentre l'emivita di eliminazione rimane essenzialmente invariata. L'olanzapina pamoato a rilascio lento è una nuova formulazione depot³⁹⁹. Il sale rilascia lentamente olanzapina dal punto di iniezione nel tessuto muscolare, per poi dissolversi rapidamente una volta entrato in contatto con il sangue o con il plasma. Di conseguenza si ottengono delle concentrazioni plasmatiche molto alte che possono portare a forte sedazione e anche delirio, la cosiddetta "sindrome post-iniezione"^{399 647}. Per questo motivo, potrebbe essere utile controllare le concentrazioni plasmatiche dell'olanzapina a breve termine (ovvero dopo due ore) dopo l'iniezione intramuscolare, per vedere se le concentrazioni plasmatiche aumentano. In ogni caso, questo approccio presuppone una quantificazione rapida dell'olanzapina.

Ovviamente, il TDM può essere effettuato in qualsiasi momento dopo l'assunzione del farmaco se insorgono effetti collaterali inaspettati. Non è necessario misurare i livelli minimi, ma bisogna indicare il regime di dosaggio per l'interpretazione.

La conservazione e il trasporto dei campioni di sangue

Se i campioni devono essere conservati e inviati in forma congelata, è necessario preparare il siero o il plasma prima del congelamento, dato che non è possibile preparare il siero o il plasma da sangue congelato. Con poche eccezioni, i campioni di siero o di plasma possono essere conservati al buio (a una temperatura di 4°C) per almeno 24 ore, e quasi tutti i campioni farmacologici possono essere inviati senza essere congelati³⁰⁵, a eccezione di sostanze sensibili alla luce o all'ossigeno. Per il bupropione o il metilfenidato, peraltro, i campioni di siero devono essere congelati o estratti e stabilizzati subito dopo il prelievo di sangue e la centrifugazione (Tab. V). L'olanzapina va conservata in forma congelata (-20°C), se non viene analizzata entro 72 ore³⁰⁵. Il laboratorio dovrebbe indicare la modalità di raccolta (volume plasmatico, etichettatura dei campioni), di conservazione e di invio del campione sul proprio sito Internet o sul modulo di richiesta.

Le analisi di laboratorio

Un fattore decisivo per la riuscita del TDM è la disponibilità di metodi analitici selettivi e sensibili per una valutazione quantitativa dei farmaci e dei loro metaboliti. Devono essere dei metodi validati che includano tutte

Le procedure atte a dimostrare che un determinato metodo usato per la misurazione quantitativa degli analiti in una certa matrice biologica è affidabile e riproducibile per lo scopo indicato. I parametri fondamentali di questa valutazione sono (1) l'accuratezza, (2) la precisione, (3) la selettività, (4) la sensibilità, (5) la riproducibilità e (6) la stabilità. La validazione include un'accurata documentazione – attraverso esami di laboratorio specifici – dell'adeguatezza e affidabilità del metodo usato per quella specifica applicazione analitica. L'accettabilità dei dati analitici dipende direttamente dai criteri usati per la validazione del metodo^{114 219}.

Per i farmaci psicoattivi, sono da preferire tecniche cromatografiche (la gascromatografia GC, e la cromatografia liquida ad alta prestazione HPLC) in combinazione con metodi di rilevamento adeguati¹⁸⁶. Sono delle tecniche sufficientemente precise, accurate e affidabili e adatte per analizzare un alto numero di farmaci. Uno svantaggio è la necessità di preparare il campione prima della separazione cromatografica, e dunque un numero limitato di campioni esaminati per unità di tempo; questo aspetto può essere migliorato con una preparazione automatica dei campioni prima della GC o dell'HPLC. Alcuni laboratori hanno introdotto l'HPLC con *switch* di colonna che permette un'iniezione diretta del plasma o siero nel sistema HPLC. Queste procedure sono disponibili per molti antidepressivi^{269 292-294 297 298 702 710} e antipsicotici^{368 369 571 572 711}. Un altro metodo cromatografico ad alta prestazione è la cromatografia liquida combinata con la spettroscopia di massa (LC/MS), soprattutto MS tandem (LC/MSMS). I metodi LC/MSMS sono applicabili per quasi tutti i farmaci psicotropi, inclusi i metaboliti⁵⁷⁷. Sono altamente sensibili e selettivi e possono essere usati senza una lunga preparazione del campione. Inoltre, permettono un'analisi contemporanea di molti composti. Un ottimo esempio del metodo LC/MS-MS è stato descritto da Kirchherr e Kühn-Felten³⁶⁶; si tratta di un metodo validato per oltre 50 farmaci psicoattivi. Lo svantaggio principale dei metodi LC/MS sono i costi molto alti, oltre a eventuali problemi di quantificazione a causa della soppressione di ioni nonché la disponibilità di standard di calibrazione adeguati, possibilmente analoghi deuterati⁵⁸⁴.

In caso di sospetta intossicazione, i metodi di TDM dovrebbero permettere un'analisi del farmaco entro 1-2 ore²¹⁵. A questo scopo, sono utili metodi automatizzati. Il laboratorio non dovrebbe analizzare soltanto il farmaco, ma anche i suoi metaboliti attivi, ad esempio bupropione e idrossibupropione, clomipramina e desmetilclomipramina, fluoxetina e norfluoxetina, naltrexone e naltrexolo, risperidone e 9-idrossirisperidone o venlafaxina e O-desmetilvenlafaxina (Tab. V). Per alcuni farmaci, si consiglia una determinazione anche di quei metaboliti che non contribuiscono all'effetto clinico generale (ad es. deidroaripirazolo, norclozapina, norsertralina, normir-

tazapina, norcitalopram) per valutare la *compliance* del paziente⁵⁴⁶, per ottenere informazioni sulla sua capacità di metabolizzare i farmaci o per interpretare eventuali interazioni farmacologiche se sono coinvolti farmaci con proprietà di inibizione o induzione enzimatica (Tab. II). I rapporti di concentrazione metabolita-farmaco progenitore "normali" previsti nel 68,3% dei pazienti, sono elencati nella Tabella III. Ogni rapporto situato al di fuori del *range* "normale" andrebbe considerato un segnale di eventuali anomalie individuali a causa di un'interazione tra farmaci, di un polimorfismo genetico, di un'alterata funzione epatica, di non-adesione al trattamento o di un'assunzione del farmaco poche ore prima del prelievo. Il rilevamento degli enantiomeri dei composti chirali richiede o una derivatizzazione stereoselettiva dei farmaci prima della quantificazione, o la loro separazione tramite GC cromatografica chirale o colonne HPLC. Il metodo di prima scelta potrebbe essere l'LC/MS. Un esempio: se per il TDM degli enantiomeri del metadone si usa un metodo di rilevamento classico (ad es. a base di fluorescenza o luce UV), c'è il rischio di interferenze causate da altri farmaci o dal consumo di sostanze di abuso. Questo problema potrebbe essere evitato utilizzando uno spettrometro di massa, se possibile tandem.

All'interno del range di riferimento terapeutico, la variabilità inter- e intragiornata non dovrebbe eccedere il 15% (coefficiente di variazione), e l'accuratezza dovrebbe rimanere entro il 15% del valore nominale^{114 219}.

Per garantire la qualità e l'affidabilità delle misurazioni delle concentrazioni plasmatiche, sono obbligatorie procedure di controllo della qualità interna ed esterna. I campioni devono contenere standard interni adeguati, e ogni serie di campioni deve includere campioni di controllo interni. Se non ci sono degli standard disponibili in commercio, vanno preparati da operatori diversi da quelli che eseguono la misurazione e con pesatura separata del materiale di riferimento. Per la comunicazione dei risultati è necessario che i risultati dei controlli di qualità siano all'interno del range atteso; in caso contrario, vanno ricercati e documentati i motivi di queste deviazioni.

Il laboratorio deve sottoporsi a un controllo esterno della qualità, anche se non tutti i paesi prevedono questo obbligo legale. Per i farmaci neuropsichiatrici, il primo programma di controllo esterno della qualità fu introdotto dalla Cardiff Bioanalytical Services Ltd nel 1972⁷²⁰, e attualmente vi partecipano centri di 36 paesi (www.heathcontrol.com). Un altro fornitore di controllo esterno consigliato è la Instand e.V. (www.instanddev.de/ringversuche/), il cui schema di controllo esterno della qualità è stato ultimamente esteso a campioni multipli di farmaci psicoattivi. Inoltre, sono disponibili materiali di riferimento dalla chimica forense (<http://www.pts-gtfch.de/>).

La comunicazione dei risultati

La concentrazione del farmaco psicoattivo e quella dei metaboliti attivi coinvolti nell'azione terapeutica andrebbero riportati con i *range* di riferimento (Tab. V) in unità di massa o molari. Consigliamo l'uso di unità di massa per correlare la concentrazione alla dose. I laboratori si distinguono nella modalità di presentazione dei risultati. Il clinico dovrebbe fare attenzione alle unità di misura con cui sono indicati i risultati dell'analisi (ad es. ng/mL, µg/L, µmol/L o nmol/L), e questo vale soprattutto se si confrontano i valori di TDM di laboratori diversi o per confronti con i dati della letteratura. I fattori di conversione per trasformare le unità molari in unità di massa (e viceversa) sono riportati nella Tabella V.

Se le concentrazioni del farmaco sono al di sotto del limite di quantificazione (LOQ) – ovvero la concentrazione più bassa della curva standard misurabile con un'accuratezza e precisione minima del 20% –, questo limite andrebbe indicato.

I risultati dovrebbero essere disponibili entro tempi ragionevoli per agevolare le scelte cliniche; sarebbe auspicabile ottenere i dati entro 24 ore, ma anche 48 ore sono sufficienti nella maggior parte dei casi. Di fronte a un sospetto di intossicazione, è fondamentale ricevere i risultati entro poche ore²¹⁵. Per permettere un intervento rapido nei pazienti a rischio di tossicità o scarsa tollerabilità, è importante informare subito il medico curante (tramite chiamata al telefono) ogni volta che le misurazioni delle concentrazioni del farmaco riportano valori al di sopra delle "soglie di allerta" definite (v. sopra) nelle presenti linee guida della *consensus conference* (Tab. V).

L'interpretazione dei risultati

Consigliamo di aggiungere a tutte le relazioni anche un'interpretazione dei risultati e consigli farmacologici; in effetti, per garantire il massimo vantaggio clinico del TDM, l'interpretazione qualificata della misurazione effettuata e l'uso adeguato dell'informazione sono fondamentali. Tutte le relazioni sui risultati con raccomandazioni sui dosaggi e altri commenti devono basarsi sulle migliori evidenze disponibili. Le conoscenze degli esperti potrebbero essere necessarie per eventuali correzioni dei dosaggi o per l'analisi delle interazioni farmacologiche. Per questo motivo, è utile scegliere un laboratorio che offra questo servizio; altrimenti, saranno il medico curante, un farmacista clinico o un esperto appositamente formato a dover interpretare i risultati. La consulenza di un esperto è necessaria inoltre nei casi in cui dal TDM emerge l'utilità di una genotipizzazione³³⁵.

La diagnosi e l'esatta dose farmacologica sono informazioni importanti per l'interpretazione, dato che permettono di valutare la plausibilità di un risultato. Inoltre, biso-

gna controllare che i campioni di sangue siano stati raccolti nelle condizioni consigliate, soprattutto quando, in un paziente trattato a livello ambulatoriale, si riscontrano concentrazioni plasmatiche inaspettatamente alte. Se il farmaco era stato assunto poche ore prima del prelievo, la concentrazione del farmaco può essere notevolmente più alta del livello minimo.

Per l'interpretazione dei risultati non bisognerebbe considerare soltanto il fatto che la concentrazione plasmatica del farmaco sia o no all'interno del "range di riferimento terapeutico" (Tab. V), ma anche se sia coerente con la dose (Tab. IV). Una concentrazione plasmatica potrebbe essere al di fuori del *range* di riferimento terapeutico anche semplicemente perché era stata assunta una dose bassa o alta. Inoltre, va considerato il livello di evidenza del *range* di riferimento terapeutico di un dato farmaco (Tab. V), oltre al fatto che la dose quotidiana sia stata somministrata come dose singola o multipla.

In molti casi, per una corretta interpretazione dei risultati è necessario considerare le proprietà farmacocinetiche, come la via metabolica, gli enzimi coinvolti e le proprietà di substrato e inibitore di tutti i farmaci assunti dal paziente. Per questo motivo, le presenti linee guida contengono informazioni aggiuntive – basate sui dati della letteratura scientifica – sulle proprietà di substrato (Tab. I), inibizione o induzione (Tab. III) dei farmaci, per gestire eventuali interazioni tra farmaci.

Ogni concentrazione farmacologica che non corrisponda al *range* di riferimento dose-correlato (Tab. V) dovrebbe indurre il laboratorio TDM a ricercare attivamente l'eventuale presenza di una disposizione farmacocinetica anomala del paziente, interazioni farmacologiche, polimorfismi genetici come causa di un metabolismo ridotto o ultrarapido, una funzione alterata del fegato e dei reni, cambiamenti nella farmacocinetica del paziente a causa dell'età e/o di una malattia, problemi di *compliance*, una risposta di tipo "non-steady state" o addirittura interferenze di segnale causate da altri farmaci di cui il paziente potrebbe non aver parlato (ad es. iperico). Il calcolo del *range* di riferimento dose-correlato (Tab. IV) potrebbe essere utile anche quando la concentrazione del farmaco è al di fuori del *range* di riferimento terapeutico consigliato (Tab. V)²⁸⁵.

Nell'interpretazione delle concentrazioni plasmatiche bisogna sempre tenere in mente la situazione clinica. I consigli più frequenti riguardano cambiamenti del dosaggio. Altre informazioni utili per il medico riguardano eventuali polimorfismi genetici, rischi di interazioni farmacocinetiche nel caso di polipragmasia e le proprietà farmacocinetiche del farmaco in gruppi di pazienti "particolari", come anziani o pazienti con insufficienza epatica o renale. Per il trattamento antidolorifico potrebbero bastare concentrazioni plasmatiche relativamente basse di antidepressivi triciclici che

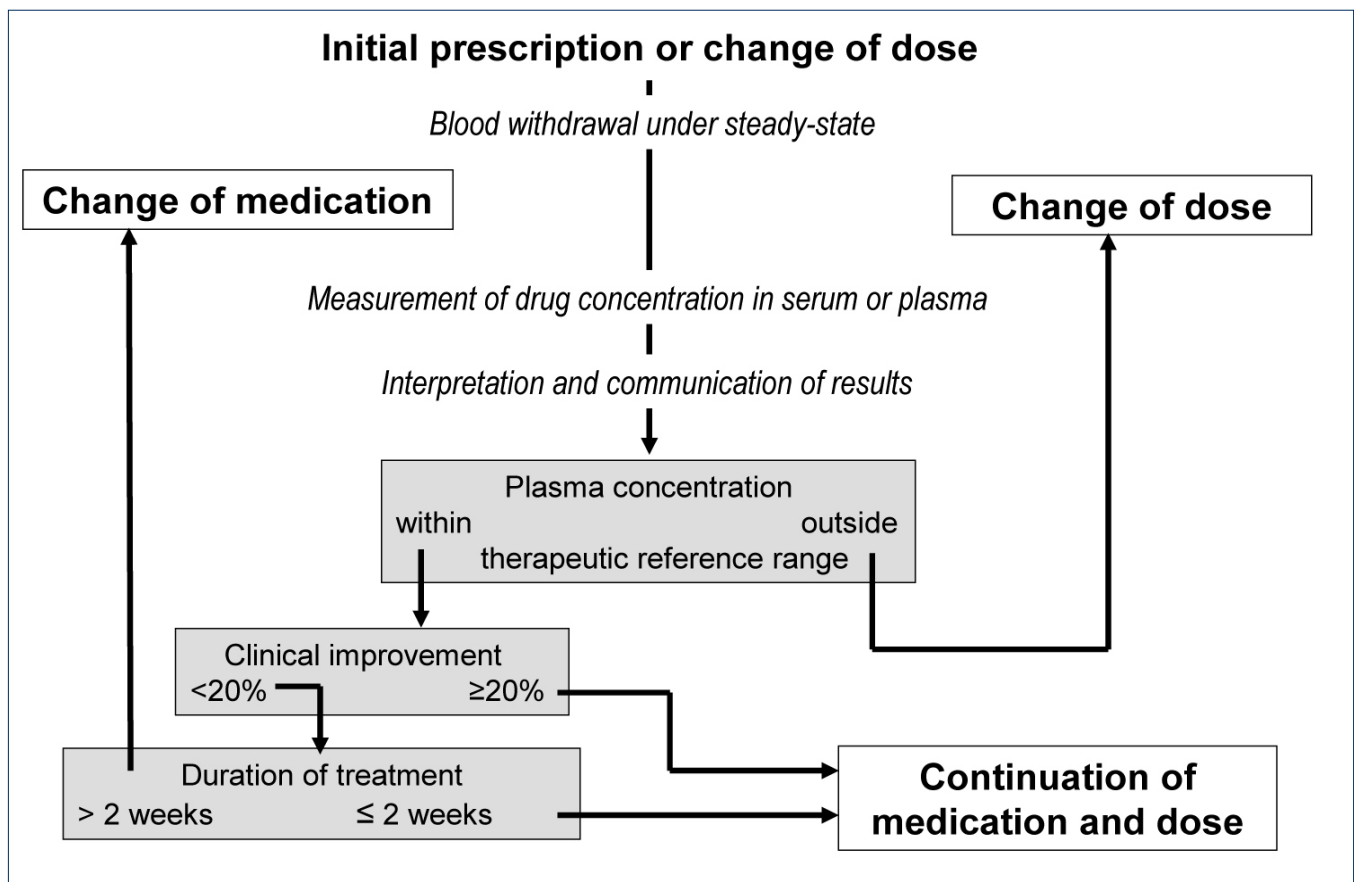


FIGURA 3.

Impostazione del dosaggio di antidepressivi o antipsicotici TDM-guidato (adattato da Hiemke³¹¹). Ogni decisione clinica deve tenere conto del miglioramento clinico, della durata del trattamento e della concentrazione *steady-state* del farmaco nel plasma o nel siero. Lo *steady-state* si raggiunge dopo quattro emivite del farmaco o dei suoi metaboliti attivi (Tab. V). *TDM-guided dose titration of antidepressant or antipsychotic drug treatment (adapted from Hiemke³¹¹). Clinical decision making has to consider the clinical improvement, the duration of treatment, and steady-state concentration of the drug in plasma or serum. The steady-state is reached by 94% after 4 elimination half-lives of the drug or active metabolites (see Table V).*

potrebbero rientrare nel “range di riferimento dose-correlato” (Tab. IV), ma non nel “range di riferimento terapeutico” secondo le indicazioni della Tabella V, definite per la depressione.

Il laboratorio potrebbe consigliare di effettuare un altro prelievo dopo un certo periodo di tempo, visto che nei casi di concentrazioni plasmatiche insolitamente alte o basse, le misurazioni ripetute potrebbero aiutare a decidere se ci sia un’aderenza incostante al trattamento da parte del paziente (assunzione irregolare del farmaco), o se il paziente sia un metabolizzatore anomalo. L’interpretazione dei risultati del TDM si basa su rapporti quantitativi complessi, e per questo motivo è essenziale una buona preparazione in psicofarmacologia clinica e farmacocinetica. Di grande aiuto per il processo di apprendimento sono conferenze regolari con discussione dell’interpretazione di casi reali; inoltre, è consigliabile

che psichiatri giovani interpretino i risultati sotto la supervisione di un esperto.

Il processo di decisione clinica

I risultati del TDM sono una guida per una corretta impostazione del dosaggio per ogni singolo paziente. Il medico deve sapere che – in condizioni ottimali – la relazione sui risultati con consigli sulla dose indicata e altri commenti del laboratorio si basa comunque sulla migliore evidenza disponibile³¹⁰. Il laboratorio ha conoscenze soltanto limitate sulla situazione clinica, mentre quasi tutti i medici curanti hanno conoscenze farmacocinetiche limitate. Per questo motivo non bisogna mai dimenticare che il TDM, per funzionare in maniera ottimale, è un compito interdisciplinare che richiede una stretta comunicazione tra il laboratorio e gli esperti clinici.

Se la concentrazione plasmatica del farmaco rientra nel

range di riferimento terapeutico, adattare la dose sarà ovviamente consigliabile soltanto in presenza di motivi clinici fondati, come effetti avversi o una mancata risposta. Sarà il medico curante a decidere se modificare o no la strategia di trattamento. Quando non ci si attiene alle raccomandazioni contenute nella relazione sul TDM, il motivo di tale decisione va spiegato, per permettere una valutazione della decisione medica nel caso ci fossero dei danni per il paziente. Recentemente sono state pubblicate dal gruppo TDM-ANGP apposite raccomandazioni per una tale valutazione di fronte a un tribunale⁷⁴¹.

Nei pazienti con un'eliminazione insolitamente rapida, potrebbe essere utile prescrivere una dose superiore alla dose massima raccomandata, dato che si potrebbero avere concentrazioni plasmatiche al di sotto del *range* di riferimento con dosaggi standard. In ogni caso, la terapia farmacologica andrebbe cambiata se un paziente presenta concentrazioni farmacologiche sufficientemente alte per un periodo sufficientemente lungo – ovvero per almeno due settimane –, senza migliorare almeno del 20%.

Se un miglioramento clinico alle dosi raccomandate è accompagnato da effetti avversi, la misurazione della concentrazione plasmatica potrebbe chiarire se gli effetti collaterali siano dovuti a livelli eccessivamente alti del farmaco nel sangue. In questi casi, il dosaggio può solitamente essere ridotto senza rischio di peggiorare l'effetto. Per il trattamento con antidepressivi o antipsicotici ci sono delle buone evidenze che un mancato miglioramento clinico nella seconda settimana è altamente predittivo del tipo di risposta e remissione successiva^{119 138 392 620 621 638}, soprattutto un mancato miglioramento precoce appare essere un predittore molto affidabile di una mancata risposta successiva³⁵⁸. Per questo motivo consigliamo di includere una valutazione dei sintomi da parte del medico curante al momento iniziale e alla seconda settimana (in aggiunta alle misurazioni della concentrazione del farmaco) nell'impostazione del dosaggio di antidepressivi e antipsicotici¹³⁸. La Figura 3 riassume le raccomandazioni sopra citate in un diagramma di flusso.

Quando si consigliano misurazioni aggiuntive della concentrazione plasmatica di fronte a un cambiamento del dosaggio e dopo aver prescritto un farmaco aggiuntivo noto per inibire o favorire il metabolismo del farmaco da misurare, il prossimo TDM dovrebbe essere effettuato soltanto quando saranno nuovamente raggiunte delle condizioni di steady-state, e per questo bisogna considerare l'emivita finale del farmaco (Tab. V).

Test farmacogenetici aggiuntivi al TDM

Una possibile causa di concentrazioni che non rientrano nel *range* di riferimento sono polimorfismi genetici che determinano i cosiddetti metabolizzatori lenti o rapidi; per questo motivo, il laboratorio potrebbe consigliare di effet-

tuare un test farmacogenetico^{14 144 158 193 335 362 365 377 623 675}. Peraltro, la genotipizzazione non è disponibile in tutti i laboratori TDM; consigliamo dunque di consultare laboratori specializzati per l'interpretazione dei risultati. Jaquenoud Sirot descrive nel suo supplemento³³⁵ quelle situazioni e quei casi in cui potrebbe essere vantaggioso combinare al TDM dei test farmacogenetici. Alcune delle indicazioni più importanti per combinare il TDM alla genotipizzazione sono:

- i pazienti trattati con un substrato il cui metabolismo presenta un'ampia variabilità interindividuale;
- i farmaci con indice terapeutico ristretto con il rischio di tossicità nel caso di un metabolismo geneticamente danneggiato, o, dall'altra parte, il rischio di mancata risposta a causa di un metabolismo ultrarapido e l'incapacità a raggiungere livelli terapeutici del farmaco;
- i pazienti con concentrazioni plasmatiche insolite del farmaco o del/dei suo/suoi metabolite/i, quando si sospetta che la causa siano fattori genetici;
- i pazienti con malattie croniche che richiedono un trattamento per tutta la vita.

Per i pazienti classificati come PM o UM al test di genotipizzazione, il farmaco non dovrebbe automaticamente essere sostituito da un altro, come suggeriscono alcuni autori, ma spesso è anche possibile adattare il dosaggio in base al giudizio clinico e al TDM.

Conclusioni e prospettive

Ogni scelta di un trattamento farmacologico dovrebbe tenere conto della situazione clinica del paziente, della psicopatologia e della storia farmacologica. Se usato correttamente, il TDM è uno strumento valido per ottimizzare la farmacoterapia. Negli ultimi decenni, le conoscenze sui processi metabolici e sulle azioni dei farmaci psicotropi sono aumentate notevolmente. Sono stati identificati fattori farmacogenetici e ambientali riassunti nella prima parte di questa revisione. Le linee guida aggiornate dell'ANGP descrivono le migliori pratiche del TDM in psichiatria per promuovere un uso corretto dello stesso.

Nonostante una mole ormai consistente di dati sulle concentrazioni plasmatiche dei farmaci psicotropi, e nonostante i tanti miglioramenti delle nostre conoscenze sulla relazione quantitativa tra concentrazioni plasmatiche e risposta terapeutica, c'è ancora bisogno di ulteriori studi controllati e randomizzati sulla relazione tra concentrazione e risposta, per migliorare la qualità dei dati sui *range* di riferimento terapeutici. Consigliamo inoltre l'inclusione di misurazioni farmacocinetiche durante gli studi di fase III e IV. Le informazioni sui prodotti dovrebbero contenere anche dati sul TDM per migliorare l'efficacia terapeutica dei farmaci psicoattivi. Da analisi di descrizioni tedesche⁶⁷¹ e francesi⁵⁶⁸ del-

le caratteristiche dei prodotti (SPC) è emerso che molti SPC non contengono informazioni sul TDM, nonostante la disponibilità di evidenze clinico-scientifiche valide. Un altro campo di ricerca ancora da approfondire è il rapporto qualità-costi del TDM, a condizione che questo sia utilizzato correttamente. In psichiatria, l'assunzione contemporanea di più farmaci è molto frequente, mentre praticamente tutte le raccomandazioni sul TDM si basano su studi relativi a un solo farmaco. Di conseguenza, l'efficacia delle combinazioni farmacologiche è un campo ancora poco studiato. Infine, non si dovrebbe dimenticare che il TDM è un compito interdisciplinare che richiede in alcuni casi una discussione costruttiva di dati apparentemente discrepanti, in modo tale che questo lavoro comune vada comunque e sempre a vantaggio del paziente.

Conflitti d'interesse

Christoph Hiemke ha percepito compensi per attività di relatore o consulente dalle seguenti ditte farmaceutiche: Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Lilly e Servier. È amministratore delegato della psiac GmbH che fornisce un programma online sulle interazioni farmacologiche nell'ambito della psicofarmacoterapia. Dichiaro che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.

Pierre Baumann ha percepito compensi per attività di relatore o consulente da quasi tutte le ditte farmaceutiche che vendono farmaci psicotropi in Svizzera. Dichiaro che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.

Niels Bergemann, Mirjam Fric, Christine Greiner, Hartmut Kirchherr, Ulrich C Lutz, Bernhard Rambeck, Bernd Schoppek, Julia C Stingl, Manfred Uhr e Roland Waschgler dichiarano che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.

Otto Dietmaier ha percepito compensi per attività di relatore e consulente da Bristol-Myers Squibb, Janssen, Eli Lilly e Lundbeck. Dichiaro che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.

Ursula Havemann-Reinecke ha percepito compensi per attività di relatore e consulente, o sponsorizzazioni per formazione da AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Essex, Janssen Cilag, Lundbeck, Pfizer, Schering-Plough e Wyeth. Dichiaro che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.

Ekkehard Haen è stato consulente e ha percepito compensi per attività di relatore da Janssen-Cilag, Lilly, Pfizer, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Otsuka, Bayer Vital, Servier e Südmedica GmbH. Dichiaro che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.

Karin Egberts ha percepito compensi per attività di relatore o travel grants da Wyeth e Medice. Ha partecipato alla realizzazione di trial clinici per AstraZeneca, Janssen-Cilag, Lilly e Shire. Dichiaro che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.

Gerhard Gründer è stato consulente per Astra Zeneca, Bristol-

Myers Squibb, Eli Lilly, Johnson & Johnson e Otsuka. Ha fatto parte dello speakers' bureau di Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen Cilag, Otsuka, Pfizer, Servier e Wyeth. Ha percepito grants da Alkermes, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly e Johnson & Johnson. È cofondatore della Pharma-Image – Molecular Imaging Technologies GmbH. Dichiaro che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.

Eveline Jaquenoud Sirot è amministratrice delegata della mediQ, che vende un programma online per le interazioni farmacologiche in psichiatria. Dichiaro che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.

Gerd Laux ha percepito compensi per attività di relatore o consulente o contributi per formazione non vincolati da AstraZeneca, Bayer, Eli Lilly, Lundbeck, Merz, Pfizer, Servier e Wyeth. Dichiaro che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.

Bruno Pfuhlmann ha percepito compensi per attività di relatore o consulente da AstraZeneca, Janssen e Pfizer. Dichiaro che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.

Manfred Gerlach ha percepito compensi per attività di relatore o consulente o contributi vincolati per ricerca da Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Desitin Arzneimittel GmbH, Jansen Cilag GmbH, Lundbeck GmbH e Merz Pharmaceuticals GmbH. Dichiaro che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.

Thomas Messer ha percepito compensi per attività di relatore o consulente o contributi non vincolati per formazione da Eli Lilly, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Servier, Pfizer, Lundbeck e Bayer Vital Health Care. Dichiaro che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.

Matthias J. Müller ha percepito compensi per attività di relatore o consulente da Janssen, Servier, Pfizer e Astra-Zeneca. Dichiaro che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.

Sven Ulrich è un collaboratore della Arist Pharma GmbH, Berlino, Germania. Dichiaro che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.

Gerald Zernig ha percepito compensi per attività di relatore o consulente o contributi non vincolati per formazione da AlcaSynn, AstraZeneca, Bio-Rad, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Lundbeck, Mundipharma, Novartis, Pfizer e Wyeth. Dichiaro che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.

Andreas Conca è stato consulente per Lilly, BMS e Pfizer. Ha fatto parte dello speakers' bureau di Lilly, BMS, Astra Zeneca, Lundbeck, Italfarma e Janssen. Dichiaro che non sussistono conflitti d'interesse con la presente pubblicazione.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano Sonja Brünen, Elnaz Ostad Haji, Christiane Knoth e Viktoria Stieffenhofer per il prezioso aiuto nel calcolo dei rapporti di concentrazioni plasmatiche di metaboliti e composti progenitori indicati in Tabella II. Ringraziamo Michaela Jahnke, Christiane Kobelt e Nina Wenzel per il loro importante aiuto editoriale, specialmente nell'organizzazione della lunga lista di riferimenti bibliografici.

Bibliografia

- 1 Abbott NJ, Patabendige AA, Dolman DE, et al. *Structure and function of the blood-brain barrier*. Neurobiol Dis 2010;37:13-25.
- 2 Abernethy DR, Greenblatt DJ, Shader RI. *Imipramine and desipramine disposition in the elderly*. J Pharmacol Exp Ther 1985;232:183-8.
- 3 Adam K, Oswald I. *Effects of lormetazepam and of flurazepam on sleep*. Br J Clin Pharmacol 1984;17:531-8.
- 4 Adamiak U, Kaldonska M, Klodowska-Duda G, et al. *Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of levodopa in patients with advanced Parkinson disease*. Clin Neuropharmacol 2010;33:135-41.
- 5 Addington D. *Best practices: improving quality of care for patients with first-episode psychosis*. Psychiatr Serv 2009;60:1164-6.
- 6 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.
- 7 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;21:81-5.
- 8 Aichhorn W, Weiss U, Marksteiner J, et al. *Influence of age and gender on risperidone plasma concentrations*. J Psychopharmacol 2005;19:395-401.
- 9 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;29:587-98.
- 10 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;18:347-54.
- 11 Åkerblad AC, Bengtsson F, Holgersson M, et al. *Identification of primary care patients at risk of nonadherence to antidepressant treatment*. Patient Prefer Adherence 2008;2:379-86.
- 12 Aklillu 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;17:989-93.
- 13 Akutsu T, Kobayashi K, Sakurada K, et al. *Identification of human cytochrome p450 isozymes involved in diphenhydramine N-demethylation*. Drug Metab Dispos 2007;35:72-8.
- 14 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;25:170-4.
- 15 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;16:117-29.
- 16 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;163:272-5.
- 17 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;63:173-9.
- 18 Altamura AC, Moro AR, Percudani M. *Clinical pharmacokinetics of fluoxetine*. Clin Pharmacokinet 1994;26:201-14.
- 19 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;30:1033-45.
- 20 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;29:1476-86.
- 21 Anderson D, Reed S, Lintemoot J, et al. *A first look at duloxetine (Cymbalta) in a post-mortem laboratory*. J Analyt Toxicology 2006;30:576-9.
- 22 Anderson GD. *Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach*. Clin Pharmacokinet 2005;44:989-1008.
- 23 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;22:343-96.
- 24 Aoki FY, Sitar DS. *Clinical pharmacokinetics of amantadine hydrochloride*. Clin Pharmacokinet 1988;14:35-51.
- 25 Aps JK, Martens LC. *Review: The physiology of saliva and transfer of drugs into saliva*. Forensic Sci Int 2005;150:119-31.
- 26 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;197:229-35.
- 27 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;13:235-47.
- 28 Aravagiri M, Teper Y, Marder SR. *Pharmacokinetics and tissue distribution of olanzapine in rats*. Biopharm Drug Dispos 1999;20:369-77.
- 29 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;139:356-63.
- 30 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.
- 31 Åsberg M, Crönholm B, Sjöqvist F, et al. *Relationship between plasma level and therapeutic effect of nortriptyline*. Br Med J 1971;3:331-4.
- 32 Bachmann CJ, Haberhausen M, Heinzl-Gutenbrunner M, et al. *Large intraindividual variability of olanzapine serum*

- concentrations in adolescent patients. *Ther Drug Monit* 2008;30:108-12.
- 33 Bachmann CJ, Rieger-Gies A, Heinzl-Gutenbrunner M, et al. *Large variability of aripiprazole and dehydroaripiprazole serum concentrations in adolescent patients with schizophrenia*. *Ther Drug Monit* 2008;30:462-6.
- 34 Bachus R, Bickel U, Thomsen T, et al. *The O-demethylation of the antimentia drug galanthamine is catalysed by cytochrome P450 2D6*. *Pharmacogenetics* 1999;9:661-8.
- 35 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;37:253-7.
- 36 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;33:646-52.
- 37 Baker GB, Urichuk LJ, McKenna KF, et al. *Metabolism of monoamine oxidase inhibitors*. *Cell Mol Neurobiol* 1999;19:411-26.
- 38 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;37:254-8.
- 39 Balant LP, Balant-Gorgia AE, Eisele R, et al. *Clinical and pharmacokinetic evaluation of zuclopenthixol acetate in Viscoleo*. *Pharmacopsychiatry* 1989;22:250-4.
- 40 Balant-Gorgia AE, Eisele R, Aeschlimann JM, et al. *Plasma flupentixol concentrations and clinical response in acute schizophrenia*. *Ther Drug Monit* 1985;7:411-4.
- 41 Barbhayya 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;46:41-7.
- 42 Bareggi SR, Bianchi L, Cavallaro R, et al. *Citalopram concentrations and response in obsessive-compulsive disorder. Preliminary results*. *CNS Drugs* 2004;18:329-35.
- 43 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.
- 44 Baruzzi A, Bordo B, Bossi L, et al. *Plasma levels of di-n-propylacetate and clonazepam in epileptic patients*. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1977;15:403-8.
- 45 Bates DW, Gawande AA. *Improving safety with information technology*. *N Engl J Med* 2003;348:2526-34.
- 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;17:549-51.
- 48 Baumann P. *Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors*. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:444-69.
- 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;26:679-81.
- 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;2:1413-8.
- 51 Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, et al. *The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry*. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:243-65.
- 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;7:231-47.
- 53 Baumann P, Zullino DF, Eap CB. *Enantiomers' potential in psychopharmacology—a critical analysis with special emphasis on the antidepressant escitalopram*. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002;12:433-44.
- 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;27:252-8.
- 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;60:181-2.
- 57 Becquemont L, Mouajjah S, Escaffre O, et al. *Cytochrome P-450 3A4 and 2C8 are involved in zopiclone metabolism*. *Drug Metab Dispos* 1999;27:1068-73.
- 58 Beedham C, Miceli JJ, Obach RS. *Ziprasidone metabolism, aldehyde oxidase, and clinical implications*. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:229-32.
- 59 Benedetti MS, Whomsley R, Poggesi I, et al. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. *Drug Metab Rev* 2009;41:344-90.
- 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;26:145-51.
- 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;37:63-8.
- 64 Bergemann N, Kopitz J, Kress KR, et al. *Plasma amisulpride*

- levels in schizophrenia or schizoaffective disorder. *Eur Neuropsychopharmacology* 2004;14:245-50.
- 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, Brøsen K. *Duplication of CYP2D6 predicts high clearance of desipramine but high clearance does not predict duplication of CYP2D6*. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:123-7.
- 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;27:451-6.
- 69 Bertelsen KM, Venkatakrishnan 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;31:289-93.
- 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;24:1011-8.
- 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;150:132-40.
- 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;181:595-9.
- 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;28:553-7.
- 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;31:613-9.
- 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;52:248-57.
- 77 Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, et al. *A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin*. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:661-9.
- 78 Bogaards JJ, Hissink EM, Briggs M, et al. *Prediction of inter-individual variation in drug plasma levels in vivo from individual enzyme kinetic data and physiologically based pharmacokinetic modeling*. *Eur J Pharm Sci* 2000;12:117-24.
- 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;62:639-43.
- 80 Bond A, Seijas D, Dawling S, et al. *Systemic absorption and abuse liability of snorted flunitrazepam*. *Addiction* 1994;89:821-30.
- 81 Bondolfi G, Morel F, Crettol S, et al. *Increased clozapine plasma concentrations and side effects induced by smoking cessation in 2 CYP1A2 genotyped patients*. *Ther Drug Monit* 2005;27:539-43.
- 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;23:173-6.
- 84 Borys DJ, Setzer SC, Ling LJ, et al. *Acute fluoxetine overdose: a report of 234 cases*. *Am J Emerg Med* 1992;10:115-20.
- 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;90:144-9.
- 87 Brahmi N, Kouraiichi N, Abderrazek H, et al. *Clinical experience with carbamazepine overdose: relationship between serum concentration and neurological severity*. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:241-3.
- 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;79:167-74.
- 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;160:1413-20.
- 90 Breyer-Pfaff U. *The metabolic fate of amitriptyline, nortriptyline and amitriptyline oxide in man*. *Drug Metab Rev* 2004;36:723-46.
- 91 Breyer-Pfaff U, Brinkschulte M, Rein W, et al. *Prediction and evaluation criteria in perazine therapy of acute schizophrenics pharmacokinetic data*. *Pharmacopsychiatry* 1983;16:160-5.
- 92 Breyer-Pfaff U, Nill K. *Carbonyl reduction of naltrexone and dolasetron by oxidoreductases isolated from human liver cytosol*. *J Pharm Pharmacol* 2004;56:1601-6.
- 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;72:438-52.
- 94 Brøsen K. *Drug-metabolizing enzymes and therapeutic drug monitoring in psychiatry*. *Ther Drug Monit* 1996;18:393-6.
- 95 Brøsen K, Gram LF, Klysner R, et al. *Steady-state levels of imipramine and its metabolites: significance of dose-depen-*

- dent kinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;30:43-9.
- ⁹⁶ Brøsen 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;30:679-84.
- ⁹⁷ Brøsen K, Naranjo CA. *Review of pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction studies with citalopram*. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11:275-83.
- 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;127:231-7.
- 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. New York: McGraw-Hill 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;343:159-62.
- ¹⁰³ Burke MJ, Preskorn SH. *Therapeutic drug monitoring of antidepressants. Cost implications and relevance to clinical practice*. *Clin Pharmacokinet* 1999;37:147-65.
- ¹⁰⁴ Byerly MJ, Thompson A, Carmody T, et al. *Validity of electronically monitored medication adherence and conventional adherence measures in schizophrenia*. *Psychiatr Serv* 2007;58:844-7.
- ¹⁰⁵ Caccia S, Garattini S. *Pharmacokinetic and pharmacodynamic significance of antidepressant drug metabolites*. *Pharmacol Res* 1992;26:317-29.
- 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;37:177-93.
- ¹⁰⁸ Canal M, Desanti CR, Santoni JP. *A new oral formulation of tiapride (drops): pharmacokinetic profile and therapeutic applications*. *Clin Drug Investig* 1998;15:455-60.
- 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;814:61-7.
- 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;27:171-9.
- ¹¹¹ Carlsson B, Olsson G, Reis M, et al. *Enantioselective analysis of citalopram and metabolites in adolescents*. *Ther Drug Monit* 2001;23:658-64.
- ¹¹² Castberg I, Skogvoll E, Spigset O. *Quetiapine and drug interactions: evidence from a routine therapeutic drug monitoring service*. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1540-5.
- 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;689:175-80.
- 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;37:2055-60.
- ¹¹⁶ Centerholt C, Ekblom M, Odergren T, et al. *Pharmacokinetics and sedative effects in healthy subjects and subjects with impaired liver function after continuous infusion of clome-thiazole*. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:117-22.
- 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;23:630-5.
- ¹¹⁹ Chang YC, Lane HY, Yang KH, et al. *Optimizing early prediction for antipsychotic response in schizophrenia*. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:554-9.
- ¹²⁰ Chawarski MC, Schottenfeld RS, O'Connor PG, et al. *Plasma concentrations of buprenorphine 24 to 72 hours after dosing*. *Drug Alcohol Depend* 1999;55:157-63.
- 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;23:159-70.
- 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;119:432-8.
- ¹²³ Cheng YF, Paalzow LK, Bondesson U, et al. *Pharmacokinetics of haloperidol in psychotic patients*. *Psychopharmacology (Berl)* 1987;91:410-4.
- 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;70:958-66.
- 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;28:424-31.
- ¹²⁶ Chermá MD, Reis M, Hägg S, et al. *Therapeutic drug monitoring of ziprasidone in a clinical treatment setting*. *Ther*

- Drug Monit 2008;30:682-8.
- 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;7:347-51.
- ¹²⁹ Choong E, Dobrinas M, Carrupt PA, et al. *The permeability P-glycoprotein: a focus on enantioselectivity and brain distribution.* Expert Opin Drug Metab Toxicol 2010;6:953-65.
- 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;46:179-92.
- 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;64:216-39.
- 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;29:278-83.
- 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;44:259-62.
- 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;54:303-8.
- 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;5:91-9S.
- ¹³⁸ Correll CU, Malhotra AK, Kaushik S, et al. *Early prediction of antipsychotic response in schizophrenia.* Am J Psychiatry 2003;160:2063-5.
- 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;32:624-7.
- 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;32:438-47.
- ¹⁴¹ Coulomb F, Ducret F, Laneury JP, et al. *Pharmacokinetics of single-dose reboxetine in volunteers with renal insufficiency.* J Clin Pharmacol 2000;40:482-7.
- 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;7:385-93.
- 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;42:202-17.
- 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;32:1722-7.
- 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;80:668-81.
- 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):S10-3.
- 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;11:305-10.
- 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;28:553-64.
- 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;45:1503-9.
- 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;28:190-8.
- 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;56:1793-809.
- 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;27:241-5.

- 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;30:613-69.
- 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;51:80-8.
- 162 de Mey C, Althaus M, Ezan E, et al. *Erythromycin increases plasma concentrations of alpha-dihydroergocryptine in humans.* Clin Pharmacol Ther 2001;70:142-8.
- 163 de Vries MH, Raghoebar M, Mathlener IS, et al. *Single and multiple oral dose fluvoxamine kinetics in young and elderly subjects.* Ther Drug Monit 1992;14:493-8.
- 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;44:466-73.
- 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;88:129-33.
- 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): S39-45.
- 167 Del Dotto P, Bonuccelli U. *Clinical pharmacokinetics of cabbegoline.* Clin Pharmacokinet 2003;42:633-45.
- 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;71:649-50.
- 170 Delva NJ, Hawken ER. *Preventing lithium intoxication. Guide for physicians.* Can Fam Physician 2001;47:1595-600.
- 171 Desta Z, Kerbusch T, Soukhova N, et al. *Identification and characterization of human cytochrome P450 isoforms interacting with pimozide.* J Pharmacol Exp Ther 1998;285:428-37.
- 172 Deuschle M, Härtter 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):54-9.
- 175 Diaz FJ, de Leon J, Josiassen RC, et al. *Plasma clozapine concentration coefficients of variation in a long-term study.* Schizophr Res 2005;72:131-5.
- 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 tolcapone 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;46:1308-12.
- 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;36:884-91.
- 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 MDR1A/1B knockout mouse model.* Drug Metab Dispos 2005;33:165-74.
- 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;31:566-74.
- 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;68:862-70.
- 183 Dutheil 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;6:1161-74.
- 184 Dvorchik BH, Vesell ES. *Pharmacokinetic interpretation of data gathered during therapeutic drug monitoring.* Clin Chem 1976;22:868-78.
- 185 Eagles JM, McCann I, MacLeod TN, et al. *Lithium monitoring before and after the distribution of clinical practice guidelines.* Acta Psychiatr Scand 2000;101:349-53.
- 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;22:209-14.
- 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;41:1153-93.
- 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;50:385-9.
- 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, Macchiardi F, et al. Steady state concentrations of the enantiomers of mianserin and desmethylmianserin in poor and in homozygous and heterozygous extensive metabolizers of debrisoquine. *Ther Drug Monit* 1998;20:7-13.
- ¹⁹³ Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med* 2006;57:119-37.
- ¹⁹⁴ Egberts K, Mehler-Wex C, Gerlach M. Therapeutic drug monitoring in child and adolescent psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2011;44:249-53.
- ¹⁹⁵ Eggert Hansen C, Rosted Christensen T, Elley J, et al. Clinical pharmacokinetic studies of perphenazine. *Br J Clin Pharmacol* 1976;3:915-23.
- ¹⁹⁶ Ellinwood EH JR, Heatherly DG, Nikaido AM, et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of lorazepam, alprazolam and diazepam. *Psychopharmacology* 1985;86:392-9.
- ¹⁹⁷ Ereshefsky L, Jann MW, Saklad SR, et al. Effects of smoking on fluphenazine clearance in psychiatric inpatients. *Biol Psychiatry* 1985;20:329-32.
- ¹⁹⁸ Evans LE, Bett JH, Cox JR, et al. The bioavailability of oral and parenteral chlorimipramine (Anafranil). *Prog Neuropsychopharmacol* 1980;4:293-302.
- ¹⁹⁹ Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999;286:487-91.
- ²⁰⁰ Faber MS, Fuhr U. Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:178-84.
- ²⁰¹ Faber MS, Jetter A, Fuhr U. Assessment of CYP1A2 activity in clinical practice: why, how, and when? *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005;97:125-34.
- ²⁰² Faessel HM, Gibbs MA, Clarc DJ, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of the selective nicotinic receptor partial agonist, varenicline, in healthy smokers. *J Clin Pharmacol* 2006;46:1439-48.
- ²⁰³ Faiman MD, Jensen JC, Lacoursiere RB. Elimination kinetics of disulfiram in alcoholics after single and repeated doses. *Clin Pharmacol Ther* 1984;36:520-6.
- 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;6:132-91.
- 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;15:388-90.
- 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;49:538-44.
- 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;66:629-39.
- 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;61:558-69.
- 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;85:173-81.
- 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;52:211-20.
- 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;38:952-9.
- 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;23:251-63.
- ²¹⁶ Fleming J, Chetty M. Therapeutic monitoring of valproate in psychiatry: how far have we progressed? *Clin Neuropharmacol* 2006;29:350-60.
- 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;20:480-90.

- 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;74:451-8.
- 219 Food and Drug Administration. *Guidance for industry: bio-analytical method validation 2001*. <http://www.fda.gov/cvm>.
- 220 Foti RS, Rock DA, Wienkers 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;38:981-7.
- 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;41:151-5.
- 223 Frieboes RM, Sonntag A, Yassouridis A, et al. *Clinical outcome after trimipramine in patients with delusional depression. A pilot study*. *Pharmacopsychiatry* 2003;36:12-7.
- 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;52:139-50.
- 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;99:252-6.
- 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;7:237-48.
- 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;626:200-4.
- 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;32:333-41.
- 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;21:561-6.
- 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;145:189-92.
- 231 Gaertner HJ, Goufopoulos G, Breyer-Pfaff U. *Response to Maprotiline treatment in depressive patients, relationship to urinary MHPG excretion, and plasma drug level*. *Pharmacopsychiatria* 1982;15:170-4.
- 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;21:305-10.
- 233 Garnock-Jones KP, Keating GM. *Atomoxetine: a review of its use in attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents*. *Paediatr Drugs* 2009;11:203-26.
- 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):42-5.
- 236 Gerlach M, Hünnerkopf R, Rothenhöfer S, et al. *Therapeutic drug monitoring of quetiapine in adolescents with psychotic disorders*. *Pharmacopsychiatry* 2007;40:72-6.
- 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;167:443-8.
- 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;59:883-91.
- 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;38:118-21.
- 244 Gillman PK. *Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated*. *Br J Pharmacol* 2007;151:737-48.
- 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 Glassman AH, Schildkraut JJ, Orsulak PJ, et al. *Tricyclic antidepressants, blood level measurements and clinical outcome: an APA task force report*. *Am J Psychiat* 1985;142:155-62.
- 247 Glauser TA, Pippenger CE. *Controversies in blood-level monitoring: reexamining its role in the treatment of epilepsy*. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 8):S6-15.
- 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;46:1532-72.
- 249 Glotzbach RK, Preskorn SH. *Brain concentrations of tricyclic antidepressants: Single-dose kinetics and relationship*

- to plasma concentrations in chronically dosed rats. *Psychopharmacology* 1982;78:25-7.
- 250 Goeringer 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;45:633-48.
- 251 Gomolin IH, Smith C, Jeitner TM. *Once-daily memantine: pharmacokinetic and clinical considerations.* *J Am Geriatr Soc* 2010;58:1812-3.
- 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;44:629-32.
- 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;23:346-88.
- 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;57:670-7.
- 256 Grandjean EM, Aubry JM. *Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach. Part II: Clinical pharmacology and therapeutic monitoring.* *CNS Drugs* 2009;23:331-49.
- 257 Grasmäder K, Verwohlt PL, Kühn KU, et al. *Relationship between mirtazapine dose, plasma concentration, response, and side effects in clinical practice.* *Pharmacopsychiatry* 2005;38:113-7.
- 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;60:329-36.
- 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;45:1288-93.
- 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;45:356-65.
- 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;60:244-8.
- 264 Greenblatt DJ, Harmatz JS, Friedman H, et al. *A large-sample study of diazepam pharmacokinetics.* *Ther Drug Monit* 1989;11:652-7.
- 265 Greenblatt DJ, Harmatz JS, von Moltke LL, et al. *Comparative kinetics and dynamics of zaleplon, zolpidem, and placebo.* *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:553-61.
- 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;28:2750-7.
- 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;43:414-22.
- 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;848:391-4.
- 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;29:735-7.
- 271 Grohmann R, Engel RR, Rütger E, et al. *The AMSP drug safety program: methods and global results.* *Pharmacopsychiatry* 2004;37(Suppl 1):S4-11.
- 272 Gründer G, Carlsson A, Wong DF. *Mechanism of new anti-psychotic medications. Occupancy is not just antagonism.* *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:974-7.
- 273 Gründer G, Fellows C, Janouschek H, et al. *Brain and plasma pharmacokinetics of aripiprazole in patients with schizophrenia: an [18F]fallypride PET study.* *Am J Psychiatry* 2008;165:988-95.
- 274 Gründer G, Hiemke C, Paulzen M, et al. *Therapeutic drug concentrations of antidepressants and antipsychotics: Guidance from PET imaging.* *Pharmacopsychiatry* 2011;44:236-48.
- 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;4:330-46.
- 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;17:311-6.

- 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;30:628-33.
- 280 Gupta N. *Guidelines for lithium monitoring: are they ideal?* *Acta Psychiatr Scand* 2001;104:76-7.
- 281 Gupta RN, Dziurdzy SA. *Therapeutic monitoring of sertraline*. *Clin Chem* 1994;40:498-9.
- 282 Gupta SK, Shah JC, Hwang SS. *Pharmacokinetic and pharmacodynamic characterization of OROS and immediate-release amitriptyline*. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:71-8.
- 283 Guy W, editor. *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;6:243-53.
- 285 Haen E, Greiner C, Bader W, et al. *Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen zur Therapieleitung. Ergänzung therapeutischer Referenzbereiche durch dosisbezogene Referenzbereiche*. *Nervenarzt* 2008;79:558-66.
- 286 Hallett C, Dean BC. *Bromazepam: acute benefit-risk assessment in general practice*. *Curr Med Res Opin* 1984;8:683-8.
- 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;32:489-96.
- 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;37:280-3.
- 291 Härtter S, Dingemans J, Baier D, et al. *The role of cytochrome P450 2D6 in the metabolism of moclobemide*. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996;6:225-30.
- 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;18:3495-505.
- 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;16:400-6.
- 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;578:273-82.
- 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;19:1034-7.
- 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;21:167-74.
- 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;740:135-40.
- 298 Härtter S, Wetzel H, Hiemke C. *Automated determination of fluvoxamine in plasma by column-switching high-performance liquid chromatography*. *Clin Chem* 1992;38:2082-6.
- 299 Hasselström J, Linnet K. *Quetiapine serum concentrations in psychiatric patients: the influence of comedication*. *Ther Drug Monit* 2004;26:486-91.
- 300 Hässler F, Reis O. *Pharmacotherapy of disruptive behavior in mentally retarded subjects: a review of the current literature*. *Dev Disabil Res Rev* 2010;16:265-72.
- 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;1:201-10.
- 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, Anttila 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;56:821-6.
- 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;26:459-61.
- 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;63:1147-51.
- 307 Herman BD, Fleishaker JC, Brown MT. *Ketoconazole inhibits the clearance of the enantiomers of the antidepressant reboxetine in humans*. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66:374-9.
- 308 Hermida J, Paz E, Tutor JC. *Clozapine and norclozapine concentrations in serum and plasma samples from schizophrenic patients*. *Ther Drug Monit* 2008;30:41-5.
- 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;14:225-38.
- 310 Hiemke C. *Clinical utility of drug measurement and pharmacokinetics. Therapeutic drug monitoring in psychiatry*. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:159-66.

- ³¹¹ Hiemke C. *Therapeutic drug monitoring in neuropharmacology: does it hold its promises?* Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2008;258(Suppl 1):21-7.
- ³¹² Hiemke C, Baumann P, Laux G, et al. *Therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie. Konsensus-Leitlinie der ANGP.* Psychopharmakotherapie 2005;12:166-82.
- ³¹³ Hiemke C, Dragicevic A, Gründer G, et al. *Therapeutic monitoring of new antipsychotic drugs.* Ther Drug Monit 2004;26:156-60.
- 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;18:255-9.
- ³¹⁶ Höjer J, Hulting J, Salomonson H. *Fatal cardiotoxicity induced by venlafaxine overdose.* Clin Toxicol (Phila) 2008;46:336-7.
- ³¹⁷ Holbrook JM, Parks-Veal P, Mimbs J. *Clinical monitoring guidelines for neuroleptic and antidepressant drugs. Central State Hospital, Milledgeville, Georgia.* Hosp Pharm 1991;26:783-4, 787-93.
- 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;24:105-12.
- 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;94:454-8.
- ³²¹ Hrdina PD, Lapierre YD. *Plasma levels of maprotiline and zimelidine and their relationship to clinical response in depressed patients.* Ther Drug Monit 1986;8:400-6.
- 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;30:644-53.
- 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;15:144-9.
- 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;15:351-7.
- 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;56:441-50.
- 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;10:143-6.
- ³²⁹ Iwersen S, Schmoldt A. *One fatal and one nonfatal intoxication with tranlycypromine. Absence of amphetamines as metabolites.* J Anal Toxicol 1996;20:301-4.
- 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;81:346-53.
- ³³² Jann MW, Grimsley SR, Gray EC, et al. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of clozapine.* Clin Pharmacokinet 1993;24:161-76.
- ³³³ Jann MW, Shirley KL, Small GW. *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cholinesterase inhibitors.* Clin Pharmacokinet 2002;41:719-39.
- ³³⁴ Jaquenoud Sirot E, Knezevic B, Morena GP, et al. *ABCB1 and cytochrome P450 polymorphisms: clinical pharmacogenetics of clozapine.* J Clin Psychopharmacol 2009;29:319-26.
- 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;29:735-68.
- ³³⁶ Jefferson JW, Pradko JF, Muir KT. *Bupropion for major depressive disorder: pharmacokinetic and formulation considerations.* Clin Therap 2005;27:1685-95.
- 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;59:423-8.
- 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;48:948-56.
- 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;30:365-71.
- 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;49:176-84.
- 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):285-90S.
- ³⁴² Johannessen SI, Battino D, Berry DJ, et al. *Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs.* Ther Drug Monitor 2003;25:347-63.
- ³⁴³ Johannessen SI, Tomson T. *Pharmacokinetic variability of newer antiepileptic drugs: when is monitoring needed?* Clin Pharmacokinet 2006;45:1061-75.

- 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;3:131-40.
- 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;54:443-7.
- 347 Jorga KM, Larsen JP, Beiske A, et al. *The effect of tolcapone on the pharmacokinetics of benserazide.* Eur J Neurol 1999;6:211-9.
- 348 Jørgensen A. *Pharmacokinetic studies in volunteers of intravenous and oral cis(Z)-flupentixol and intramuscular cis(Z)-flupentixol decanoate in Viscoleo.* Eur J Clin Pharmacol 1980;18:355-60.
- 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;38:376-85.
- 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;66:879-87.
- 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;33:285-8.
- 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;165:2497-503.
- 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;39:243-54.
- 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;130:171-9.
- 359 Kennedy MC. *Post mortem drug concentrations.* Intern Med J 2010;40:183-7.
- 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;47:1969-79.
- 361 Kinirons MT, O'Mahony MS. *Drug metabolism and ageing.* Br J Clin Pharmacol 2004;57:540-4.
- 362 Kirchheiner J. *CYP2D6 phenotype prediction from genotype: which system is the best?* Clin Pharmacol Ther 2008;83:225-7.
- 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;12:571-80.
- 364 Kirchheiner J, Müller G, Meineke I, et al. *Effects of polymorphisms in CYP2D6, CYP2C9, and CYP2C19 on trimipramine pharmacokinetics.* J Clin Psychopharmacol 2003;23:459-66.
- 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;9:442-73.
- 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;843:100-13.
- 367 Kirkton C, McIntyre IM. *Therapeutic and toxic concentrations of mirtazapine.* J Anal Toxicol 2006;30:687-91.
- 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;9:212-8.
- 369 Kirschbaum KM, Müller MJ, Zernig G, et al. *Therapeutic monitoring of aripiprazole by HPLC with column-switching and spectrophotometric detection.* Clin Chem 2005;51:1718-21.
- 370 Kirschbaum KM, Uhr M, Holthoewer D, et al. *Pharmacokinetics of acute and sub-chronic aripiprazole in P-glycoprotein deficient mice.* Neuropharmacology 2010;59:474-9.
- 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;16:541-7.
- 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;32:716-24.
- 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;50:277-82.

- 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;16:120-4.
- ³⁷⁷ Koostra-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;46:1320-7.
- ³⁷⁸ Kornhuber J, Quack G, Danysz W, et al. *Therapeutic brain concentration of the NMDA receptor antagonist amantadine.* Neuropharmacology 1995;34:713-21.
- 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;24:386-9.
- ³⁸¹ Krska J, Corner DA. *Serum drug level monitoring in affective disorders.* J Clin Pharm Ther 1992;17:357-63.
- 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;28:631-7.
- 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;93:549-59.
- ³⁸⁴ Kuss HJ, Feistenauer E. *Quantitative high-performance liquid chromatographic assay for the determination of maprotiline and oxaprotiline in human plasma.* J Chromatogr 1981;204:349-53.
- ³⁸⁵ Kvist EE, Al-Shurbaji A, Dahl ML, et al. *Quantitative pharmacogenetics of nortriptyline: a novel approach.* Clin Pharmacokinet 2001;40:869-77.
- ³⁸⁶ Lappenberg-Pelzer M. *Identification and determination of opipramol metabolites in plasma and urine.* J Anal Toxicol 1998;22:215-9.
- 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;28:1385-9.
- 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;25:600-8.
- 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;6:603-19.
- ³⁹⁰ Lee SY, Kim YG, Kim HG, et al. *Pharmacokinetic parameters of bromperidol in Korean subjects.* Hum Psychopharmacol 2006;21:409-12.
- 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;49:430-43.
- ³⁹² Leucht S, Busch R, Kissling W, et al. *Early prediction of anti-psychotic nonresponse among patients with schizophrenia.* J Clin Psychiatry 2007;68:352-60.
- ³⁹³ Leucht S, Steimer W, Kreuz S, et al. *Doxepin plasma concentrations: is there really a therapeutic range?* J Clin Psychopharmacol 2001;21:432-9.
- ³⁹⁴ LeWitt PA, Jennings D, Kelly EL, et al. *Pharmacokinetic-pharmacodynamic crossover comparison of two levodopa extension strategies.* Mov Disord 2009;24:1319-24.
- 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;353:1209-23.
- 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;25:457-62.
- ³⁹⁹ Lindenmayer J. *Long-acting injectable antipsychotics: focus on Olanzapine pamoate.* Neuropsychiatr Dis Treat 2010;6:261-7.
- ⁴⁰⁰ Linder MW, Keck PE Jr. *Standards of laboratory practice: antidepressant drug monitoring.* National Academy of Clinical Biochemistry. Clin Chem 1998;44:1073-84.
- ⁴⁰¹ Lingam R, Scott J. *Treatment non-adherence in affective disorders.* Acta Psychiatr Scand 2002;105:164-72.
- 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;32:717-20.
- 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;41:289-98.
- ⁴⁰⁷ Lotrich FE, Pollock BG. *Aging and clinical pharmacology: implications for antidepressants.* J Clin Pharmacol 2005;45:1106-22.

- 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, Peteresen KB, et al. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10:777-85.
- 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;101:354-9.
- 411 Luurila H, Olkkola KT. *Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of zopiclone effects on human central nervous system*. Pharmacol Toxicol 1996;78:348-53.
- 412 Madan A, Parkinson A, Faiman MD. *Identification of the human P-450 enzymes responsible for the sulfoxidation and thiono-oxidation of diethyldithiocarbamate methyl ester: role of P-450 enzymes in disulfiram bioactivation*. Alcohol Clin Exp Res 1998;22:1212-9.
- 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;39:433-9.
- 414 Maguire KP, Burrows GD, Norman TR, et al. *Metabolism and pharmacokinetics of dothiepin*. Br J Clin Pharmacol 1981;12:405-9.
- 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;18:249-54.
- 416 Mahmood I, Sahajwalla C. *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of buspirone, an anxiolytic drug*. Clin Pharmacokinet 1999;36:277-87.
- 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;44:179-87.
- 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;161:818-25.
- 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;26:671-3.
- 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;28:83-8.
- 422 Markowitz J, Patrick K. *Differential pharmacokinetics and pharmacodynamics of methylphenidate enantiomers: does chirality matter?* J Clin Psychopharmacol 2008;28(Suppl 2):S54-61.
- 423 Martinez C, Gatti G, Sasso E, et al. *The disposition of primidone in elderly patients*. Br J Clin Pharmacol 1990;30:607-11.
- 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;20:353-74.
- 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;46:359-88.
- 428 May TW, Korn-Merker E, Rambeck B. *Clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine*. Clin Pharmacokinet 2003;42:1023-42.
- 429 May TW, Korn-Merker E, Rambeck B, et al. *Pharmacokinetics of sulthiame in epileptic patients*. Ther Drug Monit 1994;16:251-7.
- 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;25:690-9.
- 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;24:366-74.
- 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;29:789-94.
- 433 Mayo BC, Biggs SR, Chasseaud LF, et al. *The metabolic fate of Sormodren (bornaprine hydrochloride) in animals and humans*. Xenobiotica 1980;10:873-88.
- 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;61:252-60.
- 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;16:233-40.
- 438 Mehler-Wex C, Kölch 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-

- 22.
- 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;26:277-83.
- 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;41:169-75.
- 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, Segrati 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;161:826-35.
- 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;58:253-7.
- 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;46:242-51.
- 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;24:563-6.
- 448 Mimaki T. *Clinical pharmacology and therapeutic drug monitoring of zonisamide*. *Ther Drug Monit* 1998;20:593-7.
- 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):S17-23.
- 450 Miura M, Ohkubo T. *Identification of human cytochrome P450 enzymes involved in the major metabolic pathway of fluvoxamine*. *Xenobiotica* 2007;37:169-79.
- 451 Moffat AC, editor. *Clarke's analysis of drugs and poisons*. London: Pharmaceutical Press 2003, pp. 1468-9.
- 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;28:744-9.
- 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;5:71-6S.
- 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;105:211-5.
- 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;46:547-51.
- 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;26:626-32.
- 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;16:52-6.
- 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;41:673-9.
- 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;23:467-80.
- 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;6:449-57.
- 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;42:1228-55.
- 468 Nemoda Z, Angyal N, Tarnok Z, et al. *Carboxylesterase 1 gene polymorphism and methylphenidate response in ADHD*. *Neuropharmacology* 2009;57:731-3.
- 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;114:21-6.
- 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* 2011;25:896-907.
- 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;24:283-90.
- 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;44:618-24.
- 473 Nilsen OG, Dale O. Single dose pharmacokinetics of trazodone in healthy subjects. *Pharmacol Toxicol* 1992;71:150-3.
- 474 Nilsson MI, Meresaar U, Ånggard E. Clinical pharmacokinetics of methadone. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1982;74:66-9.
- 475 Nishikage H, Nakanishi T, Takamitsu Y, et al. Sequential changes in the plasma concentration of risperidone following intentional overdose. *Clin Neuropharmacol* 2002;25:307-9.
- 476 Nnadi CU, Malhotra AK. Clinical and pharmacogenetic studies of iloperidone. *Per Med* 2008;5:367-75.
- 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;32:583-6.
- 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;10(Suppl 3):81-5.
- 481 Nyholm D. Pharmacokinetic optimisation in the treatment of Parkinson's disease: an update. *Clin Pharmacokinet* 2006;45:109-36.
- 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;33:262-70.
- 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;25:174-82.
- 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, Linnet K. Hydroxylation and demethylation of the tricyclic antidepressant nortriptyline by cDNA-expressed human cytochrome P-450 isozymes. *Drug Metab Dispos* 1997;25:740-4.
- 486 Olesen OV, Linnet K. Identification of the human cytochrome P450 isoforms mediating *in vitro* N-dealkylation of perphenazine. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:563-71.
- 487 Olesen OV, Linnet 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;41:823-32.
- 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, Tadić A, Wagner S, et al. Association between citalopram serum levels and clinical improvement of patients with major depression. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31:281-6.
- 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;33:74-8.
- 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;26:473-80.
- 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;29:417-22.
- 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;37:2045-54.
- 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;79:590-9.
- 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;34:569-74.
- 498 Parker DR, McIntyre IM. Case studies of post-mortem quetiapine: therapeutic or toxic concentrations? *J Analyt Toxicol* 2005;29:407-12.
- 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;49:1239-76.
- 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;41:603-6.

- 501 Pearce GA, Day RO. *Compliance with criteria necessary for effective drug concentration monitoring*. *Ther Drug Monit* 1990;12:250-7.
- 502 Pedersen OL, Gram LF, Kristensen CB, et al. *Overdosage of antidepressants: clinical and pharmacokinetic aspects*. *Eur J Clin Pharmacol* 1982;23:513-21.
- 503 Perez J, Chiron C, Musial C, et al. *Stiripentol: efficacy and tolerability in children with epilepsy*. *Epilepsia* 1999;40:1618-26.
- 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;13:381-92.
- 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;72:120-5.
- 507 Perry PJ, Miller DD, Arndt SV, et al. *Clozapine and nortriptyline plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients*. *Am J Psychiatry* 1991;148:231-5.
- 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 ill schizophrenic patients*. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:472-7.
- 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;14:230-40.
- 511 Perucca E, Cloyd J, Critchley D, et al. *Rufinamide: clinical pharmacokinetics and concentration-response relationships in patients with epilepsy*. *Epilepsia* 2008;49:1123-41.
- 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;41:541-6.
- 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;223:947-56.
- 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;18:31-5.
- 516 Poggesi I, Benedetti MS, Whomsley R, et al. *Pharmacokinetics in special populations*. *Drug Metab Rev* 2009;41:422-54.
- 517 Potgieter GE, Groenewoud G, Jordaan PJ, et al. *Pharmacokinetics of pipamperone from three different tablet formulations*. *Arzneimittelforschung* 2002;52:430-44.
- 518 Pounder DJ, Jones GR. *Post-mortem drug redistribution. A toxicological nightmare*. *Forensic Sci Int* 1990;45:253-63.
- 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):35-42S.
- 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;16:334-9.
- 522 Preskorn SH. *CNS drug development: Part II: Advances from the 1960s to the 1990s*. *J Psychiatr Pract* 2010;16:413-5.
- 523 Preskorn SH. *Patients who do not respond to the "usual" dose: why Terry fell off the dose-response curve*. *J Psychiatr Pract* 2009;15:460-6.
- 524 Preskorn SH. *Practical application of therapeutic drug monitoring: a tale of two patients*. *J Psychiatr Pract* 2008;14:301-6.
- 525 Preskorn SH. *Tricyclic antidepressant plasma level monitoring: an improvement over the dose-response approach*. *J Clin Psychiatry* 1986;47(Suppl 1):24-30.
- 526 Preskorn SH, Burke MJ, Fast GA. *Therapeutic drug monitoring: principles and practice*. *Ther Drug Monit* 1993;16:611-41.
- 527 Preskorn SH, Fast GA. *Therapeutic drug monitoring for antidepressants: efficacy, safety, and cost effectiveness*. *J Clin Psychiatry* 1991;52(Suppl):23-33.
- 528 Preskorn SH, Fast GA. *Tricyclic antidepressant-induced seizures and plasma drug concentration*. *J Clin Psychiatry* 1992;53:160-2.
- 529 Preskorn SH, Fleck RJ, Schroeder DH. *Therapeutic drug monitoring of bupropion*. *Am J Psychiatry* 1990;147:1690-1.
- 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;13:511-4.
- 533 Puozzo C, Albin H, Vinçon G, et al. *Pharmacokinetics of milnacipran in liver impairment*. *Eur J Drug Metab Pharmacol* 1998;23:273-9.
- 534 Raaflaub J. *On the pharmacokinetics of chlorprothixene in man*. *Experientia* 1975;31:557-8.
- 535 Radtke RA. *Pharmacokinetics of levetiracetam*. *Epilepsia* 2001;42(Suppl 4):24-7.
- 536 Rao VA, Bishop M, Coppin A. *Clinical state, plasma levels of haloperidol and prolactin: a correlation study in chronic*

- schizophrenia*. Br J Psychiatry 1980;137:518-21.
- 537 Rasmussen BB, Brøsen K. *Is therapeutic drug monitoring a case for optimizing clinical outcome and avoiding interactions of the selective serotonin reuptake inhibitors?* Ther Drug Monit 2000;22:143-54.
- 538 Rasmussen PV, Jensen TS, Sindrup SH, et al. *TDM-based imipramine treatment in neuropathic pain*. Ther Drug Monit 2004;26:352-60.
- 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;293:183-90.
- 540 Ravva P, Gastonguay MR, Tensfeldt TG, et al. *Population pharmacokinetic analysis of varenicline in adult smokers*. Br J Clin Pharmacol 2009;68:669-81.
- 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, Koepfel C, et al. *Drug levels: therapeutic and toxic serum/plasma concentrations of common drugs*. J Clin Monit Comput 1999;15:529-44.
- 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;190:241-9.
- 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;31:254-64.
- 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;82:443-6.
- 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;30:746-8.
- 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;29:758-66.
- 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;25:183-91.
- 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;24:545-53.
- 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;22:406-13.
- 552 Reis M, Prochazka J, Sitsen 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;27:469-77.
- 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;28:337-48.
- 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;51:421-5.
- 556 Richens A, Banfield CR, Salfi M, et al. *Single and multiple dose pharmacokinetics of felbamate in the elderly*. Br J Clin Pharmacol 1997;44:129-34.
- 557 Riedel M, Schwarz MJ, Strassnig M, et al. *Risperidone plasma levels, clinical response and side-effects*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2005;255:261-8.
- 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;30:483-9.
- 559 Rivera-Calimlim L, Castañeda L, Lasagna L. *Effects of mode of management on plasma chlorpromazine in psychiatric patients*. Clin Pharmacol Ther 1973;14:978-86.
- 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;2:191-6.
- 561 Robertson P Jr, Hellriegel ET. *Clinical pharmacokinetic profile of modafinil*. Clin Pharmacokinet 2003;42:123-37.
- 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;32:147-55.
- 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;26:572-5.
- 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;24:377-84.
- 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;19:222-33.
- 571 Sachse J, Härtter S, Hiemke C. *Automated determination of ziprasidone by HPLC with column switching and spectrophotometric detection*. *Ther Drug Monit* 2005;27:158-62.
- 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;784:405-10.
- 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;830:342-8.
- 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;125:439-45.
- 575 Sage JI, 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;35:713-20.
- 577 Saint-Marcoux F, Sauvage FL, Marquet P. *Current role of LC-MS in therapeutic drug monitoring*. *Anal Bioanal Chem* 2007;388:1327-49.
- 578 Saivin S, Hulot T, Chabac S, et al. *Clinical pharmacokinetics of acamprosate*. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:331-45.
- 579 Sajatovic M, Velligan DI, Weiden PJ, et al. *Measurement of psychiatric treatment adherence*. *J Psychosom Res* 2010;69:591-9.
- 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;41:1351-8.
- 581 Sallee FR, Pollock BG, Stiller RL, et al. *Pharmacokinetics of pimozide in adults and children with Tourette's syndrome*. *J Clin Pharmacol* 1987;27:776-81.
- 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):S1-207.
- 583 Sauer JM, Ring BJ, Witcher JW. *Clinical Pharmacokinetics of atomoxetine*. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:571-90.
- 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;54:1519-27.
- 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;55:1121-7.
- 586 Schulz M, Schmoldt A. *Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 800 drugs and other xenobiotics*. *Pharmazie* 2003;58:447-74.
- 587 Schwarzenbach F, Netillard C, Demoly P, et al. *Antidepressant response and fluvoxamine plasma concentrations: a pilot study*. *Pharm World Sci* 2003;25:27-9.
- 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, Wetzel 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;116:457-63.
- 590 Service JA, Waring WS. *QT Prolongation and delayed atrioventricular conduction caused by acute ingestion of trazodone*. *Clin Toxicol (Phila)* 2008;46:71-3.
- 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, Arneth 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;16:393-7.
- 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;27:1078-84.
- 595 Shinderman M, Maxwell S, Brawand-Amey M, et al. *Cytochrome P4503A4 metabolic activity, methadone blood concentrations, and methadone doses*. *Drug Alcohol Depend* 2003;69:205-11.
- 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;29:217-29.
- 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;28:361-74.
- ⁵⁹⁸ Sidhu J, Priskorn M, Poulsen M, et al. *Steady-state pharmacokinetics of the enantiomers of citalopram and its metabolites in human*. Chirality 1997;9:686-92.
- ⁵⁹⁹ Siva N. *Tackling the booming trade in counterfeit drugs*. Lancet 2010;376:1725-6.
- 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;21:580-2.
- 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;24:518-26.
- 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;54:549-57.
- ⁶⁰⁴ Smith RB, Kroboth PD, Vanderlugt JT, et al. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of alprazolam after oral and IV administration*. Psychopharmacology (Berl) 1984;84:452-6.
- 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;122:223-9.
- 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;45:1400-6.
- ⁶⁰⁸ Soldin P, Mattison DR. *Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics*. Clin Pharmacokinet 2009;48:143-57.
- ⁶⁰⁹ Someya T, Muratake T, Hirokane G, et al. *Interindividual variation in bromperidol metabolism and relationship to therapeutic effects*. J Clin Psychopharmacol 2000;20:175-80.
- ⁶¹⁰ Søndergaard Khinchi M, Nielsen KA, Dahl M, et al. *Lamotrigine therapeutic thresholds*. Seizure 2008;17:391-5.
- ⁶¹¹ Soni SD. *Fluspirilene in the treatment of non-hospitalized schizophrenic patients*. Curr Med Res Opin 1977;4:645-9.
- 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;71:1447-56.
- 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;120:416-28.
- 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;163:387-95.
- 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;25:261-5.
- 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;153:238-43.
- ⁶¹⁸ Spina E, Birgersson C, von Bahr Ö, et al. *Phenotypic consistency in hydroxylation of desmethylimipramine and debrisoquine in healthy subjects and in human liver microsomes*. Clin Pharmacol Ther 1984;36:677-82.
- ⁶¹⁹ Sproule BA, Hardy BG, Shulman KI. *Differential pharmacokinetics of lithium in elderly patients*. Drugs Aging 2000;16:165-77.
- ⁶²⁰ Stassen HH, Anghelescu IG, Angst J, et al. *Predicting response to psychopharmacological treatment. Survey of recent results*. Pharmacopsychiatry 2011;44:263-72.
- 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;68:1195-205.
- ⁶²² Stead AH, Moffat AC. *A collection of therapeutic, toxic and fatal blood drug concentrations in man*. Hum Exp Toxicol 1983;3:437-64.
- ⁶²³ Steimer W. *Pharmacogenetics and psychoactive drug therapy: ready for the patient?* Ther Drug Monit 2010;32:381-6.
- ⁶²⁴ Steimer W, Potter JM. *Pharmacogenetic screening and therapeutic drugs*. Clin Chim Acta 2002;315:137-55.
- ⁶²⁵ Steimer W, Zöpf K, von Amelnunxen 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;51:376-85.
- ⁶²⁶ Stieffenhofer V, Hiemke C. *Pharmacogenetics, therapeutic drug monitoring and non compliance*. Ther Umsch 2010;67:309-15.
- ⁶²⁷ Stieffenhofer V, Saglam H, Schmidtman I, et al. *Clozapine plasma level monitoring for prediction of rehospitalization schizophrenic outpatients*. Pharmacopsychiatry 2011;44:55-9.
- ⁶²⁸ Stock B, Spitteller G. *Metabolism of antiparkinson drugs. An example of competitive hydroxylation*. Arzneimittelforschung 1979;29:610-5.
- ⁶²⁹ Störmer E, Brockmüller J, Roots I, et al. *Cytochrome P-450 enzymes and FMO3 contribute to the disposition of the antipsychotic drug in vitro*. Psychopharmacology (Berl) 2000;151:312-20.
- ⁶³⁰ Störmer E, von Moltke LL, Shader RI, et al. *Metabolism of the antidepressant mirtazapine in vitro: contribution of cy-*

- tochromes P-450 1A2, 2D6, and 3A4. *Drug Metab Dispos* 2000;28:1168-75.
- 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;60:386-91.
- 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;19:261-4.
- 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;28:325-8.
- ⁶³⁵ Svrbely JR, Speicher CE. *The importance of request and report forms in the interpretation of therapeutic drug monitoring data*. *Ther Drug Monit* 1980;2:211-6.
- 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;35:876-84.
- ⁶³⁷ Sweet RA, Pollock BG, Mulsant BH, et al. *Pharmacologic profile of perphenazine's metabolites*. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:181-7.
- 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;70:344-53.
- ⁶³⁹ Takano A, Suhara T, Ichimiya T, et al. *Time course of in vivo 5-HTT transporter occupancy by fluvoxamine*. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:188-91.
- ⁶⁴⁰ Takano A, Suzuki K, Kosaka J, et al. *A dose-finding study of duloxetine based on serotonin transporter occupancy*. *Psychopharmacology* 2006;185:395-9.
- 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;112:320-3.
- 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;20:117-9.
- 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;28:157-65.
- 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):152-5.
- 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;67:2913-20.
- ⁶⁴⁶ Taylor D. *Antidepressant drugs and cardiovascular pathology: a clinical overview of effectiveness and safety*. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118:434-42.
- ⁶⁴⁷ Taylor D. *Psychopharmacology and adverse effects of antipsychotic long-acting injections: a review*. *Br J Psychiatry Suppl* 2009;52:S13-9.
- ⁶⁴⁸ Thanacoody RH, Daly AK, Reilly JG, et al. *Factors affecting drug concentrations and QT interval during thioridazine therapy*. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82:555-65.
- ⁶⁴⁹ The Scottish Schizophrenia Research Group. *The Scottish first episode Schizophrenia study II. Treatment: pimozide versus flupenthixol*. *Br J Psychiatry* 1987;150:334-8.
- 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;122:149-55.
- ⁶⁵¹ Timmer CJ, Sitsen JM, Delbressine LP. *Clinical pharmacokinetics of mirtazapine*. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:461-74.
- 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):13-8.
- 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, editors. *Proceedings of the 34th International TIAFT Meeting, Interlaken, 11-15 August 1996*. Leipzig: Molina 1997, pp. 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;60:172-5.
- ⁶⁵⁶ Tokunaga H, Kudo K, Imamura T, et al. *Plasma concentrations of antipsychotic drugs in psychiatric inpatients*. *Nippon Hoigaku Zasshi* 1997;51:417-22.
- 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;29:2654-66.
- ⁶⁵⁸ Topiwala A, Fazel S. *The pharmacological management of violence in schizophrenia: a structured review*. *Expert Rev Neurother* 2011;11:53-63.
- ⁶⁵⁹ Tornio A, Neuvonen PJ, Backman JT. *The CYP2C8 inhibitor gemfibrozil does not increase the plasma concentrations of zopiclone*. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62:645-51.
- ⁶⁶⁰ Touw DJ, Neef C, Thomson AH, et al. *Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: a systematic review*. *Ther Drug Monit* 2005;27:10-7.

- 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;32:2479-89.
- 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;11:537-46.
- ⁶⁶³ Tuerck D, Wang Y, Maboudian M, et al. *Similar bioavailability of dexamethylphenidate extended (bimodal) release, dexamethyl-phenidate immediate release and racemic methylphenidate extended (bimodal) release formulations in man*. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007;45:662-8.
- ⁶⁶⁴ Turbott J, Norman TR; Burrows GD, et al. *Pharmacokinetics of nortriptyline in elderly volunteers*. *Commun Psychopharmacol* 1980;4:225-31.
- 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;64:165-73.
- 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;22:380-7.
- ⁶⁶⁸ Uhr M, Tontsch A, Namendorf C, et al. *Polymorphisms in the drug transporter gene *ABCB1* predict antidepressant treatment response in depression*. *Neuron* 2008;57:203-39.
- ⁶⁶⁹ Ujiiie 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;40:121-7.
- ⁶⁷² Ulrich S, Läuter J. *Comprehensive survey of the relationship between serum concentration and therapeutic effect of amitriptyline in depression*. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:853-76.
- 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;38:171-7.
- 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;34:227-63.
- ⁶⁷⁵ Valdes R Jr, Payne DA, Linder MW, editors. *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;13:169-72.
- 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;27:478-83.
- 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;153:1579-84.
- 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;62:721-6.
- ⁶⁸² Vasudev K, Das S, Goswami U, et al. *Pharmacokinetics of valproic acid in patients with bipolar disorder*. *J Psychopharmacol* 2001;15:187-90.
- 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 Veefkind AH, Haffmans PMJ, Hoencamp E. *Venlafaxine serum levels and CYP2D6 genotype*. *Ther Drug Monit* 2000;22:202-8.
- ⁶⁸⁵ Velligan DI, Lam YW, Glahn DC, et al. *Defining and assessing adherence to oral antipsychotics: a review of the literature*. *Schizophr Bull* 2006;32:724-42.
- ⁶⁸⁶ Venkatakrisnan 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;45:529-37.
- ⁶⁸⁷ Venkatakrisnan 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;39:567-77.
- 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;28:608-17.
- 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;13:951-60.
- 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;7:421-30.
- ⁶⁹¹ Ververs FF, Voorbij HA, Zwarts P, et al. *Effect of cytochrome P450 2D6 genotype on maternal paroxetine plasma concentrations during pregnancy*. *Clin Pharmacokinet* 2009;48:677-83.
- ⁶⁹² Viala A, Ba B, Durand A, et al. *Comparative study of the pharmacokinetics of zuclopenthixol decanoate and fluphenazine decanoate*. *Psychopharmacology (Berl)* 1988;94:293-7.
- 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, Saidon P, et al. *Pharmacokinetic variability of oxcarbazepine in epileptic patients*. *Medicina (B Aires)* 2000;60:914-8.
- 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;24:143-8.
- 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;193:539-45.
- 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;29:1102-9.
- 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;52:387-90.
- 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;24:190-5.
- ⁷⁰¹ Waade RB, Christensen H, Rudberg I, et al. *Influence of comedication on serum concentrations of aripiprazole and dehydroaripiprazole*. *Ther Drug Monit* 2009;31:233-8.
- 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;29:767-72.
- 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;42:189-93.
- ⁷⁰⁴ Wan J, Xia H, He N, et al. *The elimination of diazepam in*