

¹ Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, RWTH Aachen

² Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

³ Center for Psychiatric Neuroscience, Lausanne

⁴ Psychiatrischer Dienst des Gesundheitsbezirkes Bozen-Südtirol, Bozen

⁵ Universitätsklinik für Allgemeine Psychiatrie, Medizinische Universität Innsbruck

Therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie

Kurze Zusammenfassung des neuen Konsensuspapiers der Arbeitsgruppe TDM der AGNP

Hintergrund

Das therapeutische Drug-Monitoring (TDM) hat gerade in der deutschsprachigen Psychiatrie und Psychopharmakologie eine lange und erfolgreiche Tradition, die sich in dessen internationalem Renommee widerspiegelt. Das TDM stellt eine schon heute gut etablierte – und in der Psychiatrie wahrscheinlich die bisher einzige – Methode der personalisierten Medizin dar, indem es durch die Quantifizierung von Serum- oder Plasmakonzentrationen von Neuropsychopharmaka zur Optimierung der Dosierungen dieser Pharmaka beim individuellen Patienten entscheidend beiträgt.

Im Jahr 2004 veröffentlichte die Arbeitsgruppe „Therapeutisches Drug Monitoring“ (TDM) der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) unter der Federführung ihres damaligen Vorsitzenden Pierre Baumann, Lausanne, erstmals ihre Konsensusleitlinien für das TDM in der Psychiatrie [1]. Hier wurden die Grundlagen des TDM besprochen und therapeutische Referenzbereiche (zur Definition s. **Infobox 1**) für 65 Psycho-

pharmaka vorgeschlagen. Das Papier wurde international rezipiert und etwa 250-mal in der wissenschaftlichen Literatur zitiert. Zahlreiche neue Erkenntnisse und Befunde machten eine Aktualisierung erforderlich.

Im Oktober 2011 wurde das neue Konsensuspapier veröffentlicht, nun unter Federführung des neuen Vorsitzenden der Arbeitsgruppe TDM der AGNP, Christoph Hiemke, Mainz. Die Zahl der nun besprochenen Neuropsychopharmaka wuchs, auch z. B. durch die Berücksichtigung neuer Substanzklassen wie Medikamente zur Behandlung des M. Parkinson, auf 128. Die Zahl der zitierten wissenschaftlichen Arbeiten stieg von 278 im Jahr 2004 auf 749. Um den enormen Wissensfundus, der inzwischen für die tägliche klinische Arbeit zur Verfügung steht, einer breiteren Leserschaft zugänglich zu machen, seien die wesentlichen Eckpunkte des aktualisierten Konsensuspapiers hier prägnant zusammengefasst. Die englischsprachige Originalversion ist über die Homepage der AGNP (<http://www.agnp.de>) frei zugänglich.

Grundlagen des TDM

Beim Beklagen der Innovationskrise der Psychopharmakologie wird gerne übersehen, dass auch die Praxis der Pharmakotherapie mit den bereits vorhandenen Substanzen noch in erheblichem Maße verbesserungsbedürftig ist. Das TDM stellt ein ausgezeichnetes Werkzeug der Qualitätssicherung und -verbesserung

Tab. 1 Empfehlungskategorien für therapeutisches Drug-Monitoring (nach [7])

1= TDM dringend empfohlen

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

2= TDM empfohlen

TDM ist für die Dosisfindung und für spezielle Indikationen oder Problemlösungen empfohlen

3= TDM nützlich

TDM ist nützlich für spezielle Indikationen oder bei spezifischen Problemen

4= TDM potenziell nützlich

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

TDM therapeutisches Drug-Monitoring

Mitglieder der Arbeitsgruppe „Therapeutisches Drug Monitoring“ der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie

- Pierre Baumann, Lausanne, Schweiz
- Niels Bergemann, Bad Arolsen
- Karl Broich, Bonn
- Andreas Conca, Bolzano, Italien
- Otto Dietmaier, Weinsberg
- Jürgen Deckert, Würzburg
- Renate Determann, Bielefeld
- Matthias Dobmeier, Cham
- Gabriel Eckermann, Kaufbeuren
- Karin Egberts, Würzburg
- Mirijam Fric, Wasserburg/Inn
- Manfred Gerlach, Würzburg
- Christine Greiner, Bonn
- Gerhard Gründer, Aachen
- Ekkehard Haen, Regensburg
- Ursula Havemann-Reinecke, Göttingen
- Renate Helmer, Bielefeld
- Christoph Hiemke, Mainz
- Eveline Jaquenoud Sirot, Königsfelden-Brugg, Schweiz
- Hartmut Kirchherr, Bremen
- Gerd Laux, Wasserburg/Inn
- Thomas Messer, Pfaffenhofen
- Matthias J. Müller, Gießen/Marburg
- Michael Paulzen, Aachen
- Bruno Pfuhlmann, Würzburg
- Peter Riederer, Würzburg
- Michael Riedel, Rottweil
- Alois Saria, Innsbruck, Österreich
- Bernd Schoppek, Haar
- Markus Schwarz, München
- Werner Steimer, München
- Julia Stingl, Bonn
- Manfred Uhr, München
- Sven Ulrich, Berlin
- Stefan Unterecker, Würzburg
- Roland Waschgler, Feldkirch, Österreich

der Therapie mit Neuropsychopharmaka dar. Die gleiche Dosis eines Medikaments kann bei zwei verschiedenen Patienten zu mehr als 20-fach unterschiedliche Serumkonzentrationen führen [2]. Eine für einen Patienten ideale Dosis eines Arzneimittels, die mit guter Wirksamkeit bei gleichzeitiger Verträglichkeit assoziiert ist, kann bei einem zweiten völlig wirkungslos sein, bei einem dritten jedoch schon Intoxikationszeichen hervorrufen. Ursache hierfür ist die enorme interindividuelle Variabilität der Pharmakokinetik von

Arzneimitteln, die vor allem durch die genetische Varianz des Arzneimittelmetabolismus bedingt ist (Übersichten in [5, 8]).

Die Kombination verschiedener Pharmaka, die eher die Regel als die Ausnahme ist, verkompliziert die Therapie zusätzlich, da zahlreiche Substanzen – nicht nur Arzneimittel – den Metabolismus von Medikamenten in einem zum Teil erheblichen Ausmaß hemmen, in anderen Fällen auch induzieren können. So kann beispielsweise bei einem mit Clozapin behandelten Patienten alleine das Rauchen von 10 Zigaretten täglich zu einem vermeintlichen Therapieversagen führen, während die Komedikation mit Fluvoxamin bei dem gleichen Patienten zu toxischen und potenziell bedrohlichen Serumspiegeln führen kann. Das TDM sichert somit gleichzeitig die Effektivität wie die Sicherheit einer Psychopharmakotherapie. Um das Potenzial der Methode optimal zu nutzen, sind bei der Anforderung einer Serumkonzentrationsbestimmung und der Interpretation des Befundes jedoch qualitative Mindeststandards einzuhalten.

Praktische Durchführung des TDM (nach [7, 8])

- Die Konzentration des Arzneimittels und ggf. seiner Metaboliten soll im pharmakokinetischen Gleichgewicht („steady state“) gemessen werden. Dieses hat sich in der Regel nach 4 bis 5 Halbwertszeiten (nach letzter Dosisänderung!) eingestellt.
- Es sollte der sog. Talspiegel („trough level“) gemessen werden, d. h. die Blutentnahme ist in der Regel 12–16 h nach der letzten Medikamenteneinnahme (üblicherweise am Morgen und vor der Einnahme der Morgenmedikation) vorzunehmen.
- Auf dem Anforderungsschein sollte die Komedikation angegeben werden, um dem Labor die Interpretation von Interferenzen zu ermöglichen. Anforderungsscheine sollten sorgfältig und vollständig ausgefüllt werden.
- Zu bevorzugen sind Labore, die eine klinisch-pharmakologische Beratung anbieten.
- Technische Voraussetzungen (Menge, Serum oder Plasma, Beschriftung der

Proben, Versandbedingungen) müssen beachtet werden.

- Unbedingt mitbestimmt werden müssen pharmakologisch aktive Metaboliten. Auch die Bestimmung inaktiver Metaboliten kann sinnvoll sein, um die Compliance des Patienten abzuschätzen oder Hinweise für die Geschwindigkeit des Metabolismus zu erhalten.
- Beim Vergleich von Ergebnissen unterschiedlicher Labore sind die Empfindlichkeit und Robustheit verschiedener Messmethoden zu berücksichtigen.
- Beim Vergleich von Ergebnissen unterschiedlicher Labore oder mit Referenztabellen ist auf die Maßeinheiten (ng/ml, $\mu\text{mol/l}$, $\mu\text{g/l}$, nmol/l) zu achten.
- Pharmakogenetische Tests bieten sich im Zusammenhang mit Zytochrom-P-450-Polymorphismen als eine wertvolle Ergänzung zum TDM an.
- Grundsätzlich sollten mit TDM zuerst pharmakokinetische Daten erhoben werden. Darauf basierend und abhängig von im Metabolismus der Medikamente implizierten Mechanismen kann dann ein pharmakogenetischer Test empfehlenswert sein.

Indikationen für das TDM

Das Konsensuspapier der TDM-Gruppe der AGNP gliedert die Empfehlung für ein TDM in die in **Tab. 1** aufgeführten vier Kategorien (nach [7]):

Die Empfehlung der *Kategorie 1* umfasst 15 Substanzen, nämlich

- die trizyklischen Antidepressiva Amitriptylin (plus dessen Metabolit Nortriptylin), Clomipramin (plus dessen Metabolit Norclomipramin), Imipramin (plus dessen Metabolit Desipramin) und Nortriptylin,
- die Antipsychotika Amisulprid, Clozapin, Fluphenazin, Haloperidol, Olanzapin, Perazin, Perphenazin und Thioridazin,
- den Stimmungsstabilisierer Lithium,
- und die Antikonvulsiva Phenobarbital und Phenytoin.

Für Lithium ist ein TDM nicht nur „dringend empfohlen“, sondern wegen der geringen therapeutischen Breite obligat.

In die *Kategorie 2* wurden 51 Arzneimittel eingruppiert, weitere 39 in die *Kategorie 3*. Für 22 Medikamente wurde ein TDM als potenziell nützlich gemäß *Kategorie 4* erachtet.

Unabhängig von der Einstufung einer Substanz ist ein TDM immer dann sinnvoll, wenn trotz üblicherweise ausreichender Dosis einer Substanz keine Besserung der Psychopathologie eintritt, oder umgekehrt, wenn bei einer üblicherweise gut verträglichen Dosierung ausgeprägte unerwünschte Wirkungen zu beobachten sind. Dies können Hinweise für (genetisch determinierte) Besonderheiten im Arzneimittelmetabolismus sein. Auch die Überprüfung der Zuverlässigkeit der Medikamenteneinnahme (Compliance) ist eine sinnvolle Anwendung des TDM, insbesondere bei speziellen Patientenkollektiven wie z. B. forensisch untergebrachten Patienten. Bei Gabe bestimmter Medikamentenkombinationen ist ein TDM nicht nur empfehlenswert, sondern sogar obligat, z. B. wenn eine relativ schlecht verträgliche Substanz mit einem Enzyminhibitor kombiniert wird (z. B. Clozapin mit Fluvoxamin, s. o., [sonst „nur“ Empfehlungsniveau 2!]). Die Behandlung älterer Patienten mit üblicherweise verlangsamtem Arzneimittelmetabolismus, von Kindern und Jugendlichen, von Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, insbesondere aber auch von schwangeren oder stillenden Frauen, stellen klinische Situationen dar, in denen ein TDM unter Aspekten der Arzneimittelsicherheit grundsätzlich als sinnvoll bis dringend empfohlen gelten muss.

Therapeutische Referenzbereiche

Die therapeutischen Referenzbereiche für 128 Neuropsychopharmaka gemäß dem Konsensuspapier sind in **Tab. 2** zusammengestellt. Hier finden sich auch die Eliminationshalbwertszeiten ($t_{1/2}$), die neu eingeführten Warnschwellen für das Labor (s. unten) sowie die Empfehlungsgrade gemäß der o. g. Einstufung. Der therapeutische Referenzbereich ist wie in **Infobox 1** aufgeführt definiert.

Die therapeutischen Referenzbereiche in **Tab. 2** wurden von einzelnen Mitgliedern der TDM-Gruppe der AGNP im ersten Schritt auf der Basis der aktuell verfügbaren Literatur erstellt, im zweiten Schritt von anderen Mitgliedern überprüft und schließlich von der TDM-Gruppe im Konsensus abgestimmt. Sie beziehen sich auf die primäre Indikation, also z. B. für Antidepressiva in der Indikation „Depression“ oder für Antipsychotika in der Indikation „Schizophrenie“. Gerade für diese beiden Substanzklassen existieren jedoch inzwischen zahlreiche weitere Indikationen. So sind viele Antidepressiva auch z. B. bei Angst- oder Zwangsstörungen zugelassen, Antipsychotika bei affektiven Störungen. Daten über optimale Serumkonzentrationen bei diesen Indikationen existieren jedoch bisher praktisch nicht. Das beste Beispiel für diese Zusammenhänge ist Quetiapin, das je nach Indikation sehr unterschiedlich dosiert wird. Bei schizophrenen Störungen und Manien werden bis zu 800 mg täglich gegeben, bei bipolaren Depressionen 300–600 mg und bei unipolaren Depressionen sogar nur 75–150 mg. Ein therapeutischer Referenzbereich ist bisher jedoch nur für die Anwendung bei Schizophrenien definiert. Es ist auch unklar, ob die Referenzbereiche aus **Tab. 2** auch für Kinder und Jugendliche oder ältere Patienten gelten.

Die Bestimmung eines oberen Schwellenwertes des therapeutischen Referenzbereiches ist in der Regel schwieriger als die Definition des unteren Schwellenwertes. Der obere Schwellenwert stellt für die meisten Substanzen einen Grenzwert dar, oberhalb dessen unerwünschte Wirkungen zunehmen. Er kann für viele Antipsychotika gut bestimmt werden, weil oberhalb dieses Wertes die Inzidenz von extrapyramidalen Nebenwirkungen deutlich zunimmt. In PET(Positronenemissionstomographie)-Studien ist dieser Wert für die meisten Antipsychotika mit der Blockade von mehr als 80% der striatalen D₂-Dopaminrezeptoren assoziiert [3]. Für Substanzen mit einer großen therapeutischen Breite, z. B. selektive Serotoninrücknahmehemmer (SSRI), fällt die Angabe eines oberen Schwellenwertes schwerer. Bei Benzodiazepinen und Z-Substanzen (Zaleplon, Zolpidem,

Nervenarzt 2014 · 85:847–855
DOI 10.1007/s00115-013-3925-2
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

G. Gründer · P. Baumann · A. Conca ·
G. Zernig · C. Hiemke · für die TDM-
Gruppe der AGNP

Therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie. Kurze Zusammenfassung des neuen Konsensuspapiers der Arbeitsgruppe TDM der AGNP

Zusammenfassung

Im Oktober 2011 veröffentlichte die Arbeitsgruppe „Therapeutisches Drug Monitoring“ der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) ein Update ihres 2004 erstmals veröffentlichten Konsensuspapiers zum therapeutischen Drug-Monitoring. Hier sollen die wesentlichen Aussagen nochmals zusammengefasst werden, um sie einem breiteren Leserkreis im deutschsprachigen Raum zugänglich zu machen.

Schlüsselwörter

Therapeutisches Drug-Monitoring ·
Therapeutischer Referenzbereich ·
Plasmakonzentration · Pharmakogenetik ·
Zytochrom P-450

Therapeutic drug monitoring in psychiatry. A brief summary of the new consensus paper by the task force on TDM of the AGNP

Summary

In October 2011 the Task Force Therapeutic Drug Monitoring of the Association for Neuropsychopharmacology and Pharmacopsychiatry (AGNP) published an update (Pharmacopsychiatry 2011, 44: 195–235) of the first version of the consensus paper on therapeutic drug monitoring (TDM) published in 2004. This article summarizes the essential statements to make them accessible to a wider readership in German speaking countries.

Keywords

Therapeutic drug monitoring ·
Therapeutic reference range ·
Plasma concentration · Pharmacogenetics ·
Cytochrome P-450

Zopiclon) kommt zur großen therapeutischen Breite hinzu, dass bei fortgesetzter Einnahme Toleranzphänomene zu beobachten sind, die den therapeutischen Re-

Tab. 2 Empfohlene therapeutische Referenzbereiche, Warnschwellen für das Labor und literaturbasierte Empfehlungen zur Anwendung von TDM^a

Arzneimittel und aktive Metaboliten	Therapeutischer Referenzbereich	t _{1/2}	Warnschwelle für das Labor	Empfehlungsgrad zur Anwendung von TDM ^b
Antidepressiva				
Agomelatin	7–300 ng/ml 1–2 h nach Einnahme von 50 mg	1–2 h	600 ng/ml	4
Amitriptylin plus Nortriptylin	80–200 ng/ml	10–28 h 30 h	300 ng/ml	1
Bupropion plus Hydroxbupropion	850–1500 ng/ml	8–26 h 17–47	2000 ng/ml	3
Citalopram	50–110 ng/ml	33 h	220 ng/ml	2
Clomipramin plus Norclomipramin	230–450 ng/ml	16–60 h 36 h	450 ng/ml	1
Desipramin	100–300 ng/ml	15–18 h	300 ng/ml	2
Desvenlafaxin	100–400 ng/ml	11 h	800 ng/ml	2
Dosulepin (= Dothiepin)	45–100 ng/ml	18–21 h	200 ng/ml	2
Doxepin plus Nordoxepin	50–150 ng/ml	15–20 h	300 ng/ml	2
Duloxetin	30–120 ng/ml	9–19 h	240 ng/ml	2
Escitalopram	15–80 ng/ml	30 h	160 ng/ml	2
Fluoxetin plus Norfluoxetin	120–500 ng/ml	4–6 Tage 4–16 Tage	1000 ng/ml	2
Fluvoxamin	60–230 ng/ml	20 h	>500 ng/ml	2
Imipramin plus Desipramin	175–300 ng/ml	11–25 h 15–18 h	300 ng/ml	1
Maprotilin	75–130 ng/ml	20–58 h	220 ng/ml	2
Mianserin	15–70 ng/ml	14–33 h	140 ng/ml	3
Milnacipran	50–110 ng/ml	5–8 h	220 ng/ml	2
Mirtazapin	30–80 ng/ml	20–40 h	160 ng/ml	2
Moclobemid	300–1000 ng/ml	2–7 h	2000 ng/ml	3
Nortriptylin	70–170 ng/ml	30 h	300 ng/ml	1
Paroxetin	30–60 ng/ml	12–44 h	120 ng/ml	3
Reboxetin	60–350 ng/ml	13–30 h	700 ng/ml	3
Sertralin	10–150 ng/ml	26 h	300 ng/ml	2
Tianeptin	30–80 ng/ml	2,5–3 h	160 ng/ml	3
Tranlycypromin	≤50 ng/ml	1–3 h	100 ng/ml	4
Trazodon	700–1000 ng/ml	4–11 h	1200 ng/ml	2
Trimipramin	150–300 ng/ml	23 h	600 ng/ml	2
Venlafaxin plus O-Desmethyl-Venlafaxin	100–400 ng/ml	5 h 11 h	800 ng/ml	2
Antipsychotika				
Amisulprid	100–320 ng/ml	12–20 h	640 ng/ml	1
Aripiprazol	150–500 ng/ml	60–80 h	1000 ng/ml	2
Asenapin	2–5 ng/ml	24 h	10 ng/ml	4
Benperidol	1–10 ng/ml	5 h	20 ng/ml	3
Bromperidol	12–15 ng/ml	20–36 h	30 ng/ml	2
Chlorpromazin	30–300 ng/ml	15–30 h	800 ng/ml	2
Chlorprothixen	20–300 ng/ml	8–12 h	400 ng/ml	3
Clozapin	350–600 ng/ml	12–16 h	1000 ng/ml	1
Flupenthixol	0,5–5 ng/ml (Cis-Isomer)	20–40 h	15 ng/ml	2
Fluphenazin	1–10 ng/ml	16 h	15 ng/ml	1
Fluspirilen	0,1–2,2 ng/ml	7–14 Tage	4,4 ng/ml	2
Haloperidol	1–10 ng/ml	12–36 h	15 ng/ml	1
lloperidon	5–10 ng/ml	18–33 h	20 ng/ml	3

Tab. 2 Empfohlene therapeutische Referenzbereiche, Warnschwellen für das Labor und literaturbasierte Empfehlungen zur Anwendung von TDM^a (Fortsetzung)

Arzneimittel und aktive Metaboliten	Therapeutischer Referenzbereich	t _{1/2}	Warnschwellen für das Labor	Empfehlungsgrad zur Anwendung von TDM ^b
Levomepromazin	30–160 ng/ml	16–78 h	320 ng/ml	3
Melperon	30–100 ng/ml	4–6 h	200 ng/ml	3
Olanzapin	20–60 ng/ml	30–60 h	120 ng/ml	1
Paliperidon	20–60 ng/ml	23 h	120 ng/ml	2
Perazin	100–230 ng/ml	8–16 h	460 ng/ml	1
Perphenazin	0,6–2,4 ng/ml	8–12 h	5 ng/ml	1
Pimozid	15–20 ng/ml	23–43 h	20 ng/ml	3
Pipamperon	100–400 ng/ml	17–22 h	500 ng/ml	3
Prothipendyl	5–10 ng/ml	2–3 h	20 ng/ml	4
Quetiapin	100–500 ng/ml	7 h	1000 ng/ml	2
Risperidon plus 9-Hydroxy-Risperidon	20–60 ng/ml	3 h 24 h	120 ng/ml	2
Sertindol	50–100 ng/ml	55–90 h	200 ng/ml	2
Sulpirid	200–1000 ng/ml	8–14 h	1000 ng/ml	2
Thioridazin	100–200 ng/ml	30 h	400 ng/ml	1
Ziprasidon	50–200 ng/ml	6 h	400 ng/ml	2
Zotepin	10–150 ng/ml	13–16 h	300 ng/ml	3
Zuclopentixol	4–50 ng/ml	15–25 h	100 ng/ml	3
Stimmungsstabilisierer				
Carbamazepin ^c	4–10 µg/ml	10–20 h	20 µg/ml	2
Lamotrigin	3–14 µg/ml	7–23 h	30 µg/ml	2
Lithium	0,5–1,2 mmol/l (4–8 µg/ml)	24 h	1,2 mmol/l (8 µg/ml)	1
Valproinsäure	50–100 µg/ml	18 h	120 µg/ml	2
Antikonvulsiva				
Carbamazepin	4–12 µg/ml	10–20 h	20 µg/ml	2
Clobazam und N-Desmethyloclobazam	30–300 ng/ml 300–3000 ng/ml	18–42 h	500 ng/ml 5000 ng/ml	2
Clonazepam	20–70 ng/ml	40 h	80 ng/ml	2
Ethosuximid	40–100 µg/ml	33–55 h	120 µg/ml	2
Felbamat	30–60 µg/ml	15–23 h	100 µg/ml	2
Gabapentin	2–20 µg/ml	6 h	25 µg/ml	3
Lacosamid	1–10 µg/ml	13 h	20 µg/ml	
Lamotrigin	3–14 µg/ml	7–23 h	20 µg/ml	2
Levetiracetam	10–40 µg/ml	6–8 h	100 µg/ml (Morgenspiegel)	2
Methsuximid plus N-Desmethyl- Methsuximid	10–40 µg/ml	1–3 h 36–45 h	45 µg/ml	2
Oxcarbazepin plus 10-Hydroxy- Carbazepin	10–35 µg/ml	5 h 10–20 h	40 µg/ml	2
Phenobarbital	10–40 µg/ml	80–120 h	50 µg/ml	1
Phenytoin	10–20 µg/ml	20–60 h	25 µg/ml	1
Pregabalin	2–5 µg/ml	6 h	10 µg/ml	3
Primidon	5–10 µg/ml	14–15 h	25 µg/ml	2
Rufinamid	5–30 µg/ml	7 h	40 µg/ml	2
Stiripentol	1–10 µg/ml	4–13 h	15 µg/ml	2
Sultiam	2–8 µg/ml	3–30 h	12 µg/ml	2
Tiagabin	20–200 ng/ml	7–9 h	300 ng/ml	2
Topiramata	2–8 µg/ml (Morgenspiegel)	21 h	16 µg/ml	3

Tab. 2 Empfohlene therapeutische Referenzbereiche, Warnschwellen für das Labor und literaturbasierte Empfehlungen zur Anwendung von TDM^a (Fortsetzung)

Arzneimittel und aktive Metaboliten	Therapeutischer Referenzbereich	t _{1/2}	Warnschwellen für das Labor	Empfehlungsgrad zur Anwendung von TDM ^b
Valproinsäure	50–100 µg/ml	18 h	120 µg/ml	2
Vigabatrin	2–10 µg/ml	5–8 h	20 µg/ml	4
Zonisamid	10–40 µg/ml	60 h	40 µg/ml	2
Anxiolytika/Hypnotika				
Alprazolam ^c	5–50 ng/ml	12–15 h	100 ng/ml	4
Bromazepam ^c	50–200 ng/ml	15–35 h	300 ng/ml	4
Brotizolam	4–10 ng/ml (C _{max})	3–6 h	20 ng/ml	4
Buspiron ^c	1–4 ng/ml	2–3 h	8 ng/ml	3
Chlordiazepoxid	400–3000 ng/ml	5–30 h	3500 ng/ml	4
Clonazepam	4–80 ng/ml	19–30 h	100 ng/ml	4
Diazepam und Metabolite	200–2500 ng/ml	24–48 h	3000 ng/ml	4
Flunitrazepam	5–15 ng/ml	10–30 h	50 ng/ml	4
Lorazepam	10–15 ng/ml	12–16 h	30 ng/ml	4
Lormetazepam	2–10 ng/ml	8–14 h	100 ng/ml	4
Midazolam	6–15 ng/ml C _{max} : 60–80 ng/ml	1–3 h	1000 ng/ml	4
Nitrazepam	30–100 ng/ml	18–30 h	200 ng/ml	4
Nordazepam	20–800 ng/ml	50–90 h	1500 ng/ml	4
Opipramol	50–500 ng/ml	11 h	1000 ng/ml	3
Oxazepam	200–1500 ng/ml	4–15 h	2000 ng/ml	4
Pregabalin	2–5 µg/ml	6 h	10 µg/ml	3
Temazepam	20–900 ng/ml	5–13 h	1000 ng/ml	4
Triazolam ^c	2–20 ng/ml	1–5 h	40 ng/ml	4
Zolpidem	80–150 ng/ml	1–4 h	300 ng/ml	4
Zopiclon	10–50 ng/ml	5 h	150 ng/ml	4
Antidementiva				
Donepezil	30–75 ng/ml	70–80 h	75 ng/ml	2
Galantamin	30–60 ng/ml	8 h	90 ng/ml	3
Memantin	90–150 ng/ml	60–100 h	300 ng/ml	3
Rivastigmin	Oral 8–20 ng/ml (1–2 h nach Einnahme) Patch 5–13 ng/ml (1 h vor dem Aufbringen eines neuen Pflasters)	1–2 h	Unklar	3
Arzneimittel zur Behandlung substanzbezogener Störungen				
Acamprosat	250–700 ng/ml	13 h	1000 ng/ml	3
Buprenorphin	0,7–1,6 ng/ml C _{max} : <9 ng/ml nach 24 mg	2–5 h	10 ng/ml (C _{max})	2
Bupropion plus Hydroxybupropion	550–1500 ng/ml	20 h 20 h	2000 ng/ml	2
Clomethiazol ^c	100–5000 ng/ml	2–5 h	300 ng/ml	4
Disulfiram	50–400 ng/ml	7 h	500 ng/ml	3
Levomethadon	250–400 ng/ml	14–55 h	400 ng/ml	2
Methadon ^d	400–600 ng/ml	24–48 h	600 ng/ml 300 ng/ml	2
Naltrexon plus 6β-Naltrexol	25–100 ng/ml	4 h 13 h	200 ng/ml	2
Vareniclin	4–5 ng/ml	24 h	10 ng/ml	3
Antiparkinsonmedikamente				
Amantadin	0,3–0,6 µg/ml	10–14 h	1,2 µg/ml	3
Biperiden	1–6,5 ng/ml C _{max} 0,5–2 h nach 4 mg	18–24 h	13 ng/ml	3

Tab. 2 Empfohlene therapeutische Referenzbereiche, Warnschwellen für das Labor und literaturbasierte Empfehlungen zur Anwendung von TDM^a (Fortsetzung)

Arzneimittel und aktive Metaboliten	Therapeutischer Referenzbereich	t _{1/2}	Warnschwelle für das Labor	Empfehlungsgrad zur Anwendung von TDM ^b
Bornaprin	Max. 0,7–7,2 ng/ml 1–2 h nach 4 mg	30 h	14 ng/ml	3
Bromocriptin	“Low dose“ (2,5 mg): 0,1–0,3 ng/ml Max. Dosis (25 mg): max. 1,0–4,0 ng/ml	38 h	8 ng/ml	3
Cabergolin	58–144 pg/ml C _{max} : 0,5–4 h Einnahme seit mindestens 4 Wochen	63–68 h	390 pg/ml	3
Carbidopa	20–200 ng/ml 2 h nach Einnahme von 50 mg kombiniert mit 200 mg Levodopa	2 h	400 ng/ml	3
Levodopa O-Methyl-Dopa (aktiver Metabolit)	C _{max} : 0,9–2,0 µg/ml 0,6–0,9 h nach 250 mg kombiniert mit 25 mg Carbidopa 0,7–10,9 µg/ml	1–3 h	5 µg/ml	3
Entacapon	C _{max} : 0,4–1,0 µg/ml	0,5 h	2 µg/ml	3
Pramipexol	0,39–7,17 ng/ml	8–12 h	15 ng/ml	3
Ropinirol	0,4–6,0 ng/ml	3–10 h	12 ng/ml	3
Tiaprid	C _{max} : 1–2 µg/ml	3–4 h	4 µg/ml	3
Tolcapon	C _{max} : 3–6 µg/ml	2 h	12 µg/ml	3
Andere				
Atomoxetin	200–1000 ng/ml 60–90 min nach Einnahme von 1,2 mg/kg/Tag	4 h	2000 ng/ml	3
Dex-Methylphenidat	13–23 ng/ml 4 h nach 20 mg	2	44	2
Methylphenidat	13–22 ng/ml d-Methylphenidate 2 h nach 20 mg „immediate release“ oder 6–8 h nach 40 mg „extended release“	2 h	44 ng/ml	2
Modafinil	1000–1700 ng/ml nach 200 mg/Tag	10–12 h	3400 ng/ml	3

TDM therapeutisches Drug-Monitoring.

^aErstellt nach [7] und aktualisiert auf der Basis der seit 2011 erschienen Literatur. Die zitierte Literatur findet sich in der Originalarbeit und ist bei den Verfassern erhältlich. Die Plasmakonzentrationen sind in Masseneinheiten angegeben. ^bEmpfehlungsgrade siehe **Tab. 1**. ^cDer aktive Metabolit trägt zu erwünschten und unerwünschten Wirkungen bei. Die angegebenen therapeutischen Referenzbereiche und die Warnschwellen für das Labor beziehen sich nur auf die Muttersubstanz. Für Bupropion, Carbamazepin, Lamotrigin und Valproinsäure sind entsprechend der beiden unterschiedlichen Indikationen zwei therapeutische Referenzbereiche angegeben. ^dIn Patienten ohne Opiatabhängigkeit sind effektive oder toxische Plasmakonzentrationen deutlich niedriger. Bei chronischem Gebrauch können im Einzelfall „toxische“ Plasmakonzentrationen notwendig sein, um das Auftreten von Entzugssymptomen zu verhindern.

ferenzbereich für den individuellen Patienten nach oben verschieben können.

Labor-Warnschwelle

Mit der Neuauflage des Konsensuspapiers wurden auch „Warnschwellen für das Labor“ eingeführt, die ebenfalls der **Tab. 2** zu entnehmen sind. Diese stellen Serumkonzentrationen oberhalb des therapeutischen Referenzbereiches dar, oberhalb derer das analysierende Labor den behandelnden Arzt unverzüglich zu verständigen hat. In der Regel ist dies der obere Schwellenwert des therapeutischen Referenzbereiches multipliziert mit dem Faktor 2. Auch die Warnschwelle stellt nur einen Orientierungswert dar. Die Dosis muss bei deren Erreichen bzw. Überschreiten nicht zwangsläufig reduziert werden, wenn sie wirksam ist und tole-

riert wird und bei Dosisreduktion eine psychopathologische Verschlechterung zu erwarten ist. Dies gilt gerade für Arzneimittel mit großer therapeutischer Breite, die auch bei hohen Serumkonzentrationen oft ohne unerwünschte Wirkungen vertragen werden. Bei Benachrichtigung durch das Labor sollten die getroffenen Maßnahmen sorgfältig in der Akte des Patienten dokumentiert werden.

Dosisbezogene Referenzbereiche

Kennt man die Gesamclearance CL_t und die Bioverfügbarkeit F eines Wirkstoffs, so kann man daraus die mittlere Wirkstoffkonzentration im Blut berechnen, die bei einer bestimmten Dosis im „steady state“ zu erwarten ist. Der sog. „dosisbezogene Referenzbereich“ C/D ist laut Konsensus

der Konzentrationsbereich, „der für ein Arzneimittel bei einer bestimmten Dosis im Blut zu erwarten ist“ (Details finden sich in [6]). In diesem Referenzbereich sollten 68% aller Arzneimittelkonzentrationen liegen, die man unter Standardbedingungen misst. In Tabelle 4 des Konsensuspapiers finden sich für alle relevanten Neuropsychopharmaka aus den Werten für CL_t und F berechnete C/D_{low}- und C/D_{high}-Werte. Diese Werte stellen die unteren bzw. die oberen Erwartungswerte für die Plasmakonzentration pro Milligramm der gegebenen Substanz dar. Liegt die gemessene Plasmakonzentration bei der gegebenen Dosierung deutlich unter- oder oberhalb des dosisabhängigen Referenzbereiches, so muss Incompliance, die Interaktion mit einer Komedikation oder eine genetische Anomalie im Arzneimittelmetabolismus vermutet werden.

Infobox 1 Definition
therapeutische Referenzbereiche

Therapeutische Referenzbereiche (Synonyme: therapeutischer Bereich, therapeutisches Fenster) definieren Bereiche von Wirkstoffkonzentrationen im Blut mit einer unteren Grenze, unterhalb derer eine durch das Medikament induzierte therapeutische Reaktion relativ unwahrscheinlich ist, und einer oberen Grenze, ab der die Verträglichkeit abnimmt oder oberhalb derer es relativ unwahrscheinlich ist, dass eine therapeutische Verbesserung erreicht werden kann.

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

Beispiel 1. Für Citalopram wird der C/D_{low} -Wert mit 1,02 ng/ml/mg und der C/D_{high} -Wert mit 1,51 ng/ml/mg angegeben. Bei einer Dosis von 20 mg läge somit der dosisbezogene Referenzbereich zwischen 20,4 ng/ml ($20 \times 1,02$) und 30,2 ng/ml ($20 \times 1,51$). Da der therapeutische Referenzbereich mit 50–110 ng/ml angegeben wird, sind viele Patienten mit einer Dosis von 20 mg/Tag nicht ausreichend behandelt.

Beispiel 2. Für Aripiprazol liegt der C/D_{low} -Wert bei 8,63 ng/ml/mg und der C/D_{high} -Wert bei 12,85 ng/ml/mg. Eine Tagesdosis von 10 mg der Substanz führt somit bei 68% der behandelten Patienten zu einer Plasmakonzentration zwischen 86,3 ng/ml ($10 \times 8,63$) und 128,5 ng/ml ($10 \times 12,85$). Der therapeutische Referenzbereich wird im Konsensuspapier mit 150–500 ng/ml angegeben. Dies deckt sich sehr gut mit den Erfahrungen aus klinischen Studien, nach denen erst Dosierungen ab 15 mg Aripiprazol täglich mit einer sicheren antipsychotischen Wirkung assoziiert sind. Wird bei einer Dosis von 30 mg Aripiprazol/Tag (dosisbezogener Referenzbereich: 258,9–385,5 ng/ml) eine Plasmakonzentration von z. B. nur 120 ng/ml gemessen, so liegt dieser Wert deutlich unterhalb des Erwartungsbereichs.

Der beschleunigte Abbau der Substanz durch Komedikation mit dem Enzyminduktor Carbamazepin kann diesen Befund erklären.

Arzneimittelmetabolismus

In dem Konsensuspapier finden sich umfangreiche Tabellen zum Arzneimittelmetabolismus von Neuropsychopharmaka. Daraus lassen sich zunächst die Enzyme entnehmen, über die jede einzelne Substanz verstoffwechselt wird. Eine weitere Tabelle listet die zahlreichen Enzyminhibitoren und -induktoren auf, deren Kenntnis zum Teil von erheblicher klinischer Relevanz ist (Übersichten in [5, 8]). In einer weiteren Tabelle sind die Verhältnisse der Plasmakonzentrationen von Metaboliten und deren Muttersubstanzen aufgeführt. Obwohl diese von den meisten Klinikern kaum beachtet werden, erlauben sie im Einzelfall erhebliche klinische Aufschlüsse.

Beispiel. Für Risperidon liegt das Verhältnis der Konzentration seines aktiven Metaboliten 9-OH-Risperidon zu der Konzentration der Muttersubstanz normalerweise, d. h. bei „extensive“ oder „intermediate metabolizers“, zwischen 1,5 und 10. Das heißt, die Konzentration des Metaboliten ist in der Regel erheblich höher als die der Muttersubstanz. Ein Laborbefund von beispielsweise 2 ng/ml Risperidon und 15 ng/ml 9-OH-Risperidon (Ratio 7,5) wäre völlig erwartungsgemäß. Ist das Verhältnis jedoch kleiner oder gleich 1 (z. B. 12 ng/ml Risperidon und 8 ng/ml 9-OH-Risperidon), so deutet dies auf einen Poor-metabolizer-Status des Patienten hin. Allerdings kann dies auch ein Hinweis auf Noncompliance sein, da die Konzentration der Muttersubstanz auch regelmäßig höher ist als die des Metaboliten, wenn der Patient sein Medikament erst kurz vor der Blutentnahme eingenommen hat. Möglicherweise hat auch eine CYP2D6 hemmende Komedikation zu einer „CYP2D6-PM-Phänotypie“ geführt.

Das dargestellte Beispiel illustriert die Empfehlung, vor der Entscheidung, eine Genotypisierung vorzunehmen, zunächst alle anderen möglichen Ursachen für un-

erwartete Medikamentenplasmaspiegel zu erwägen.

Fazit für die Praxis

Das therapeutische Drug-Monitoring (TDM) stellt heute in der Psychiatrie – bei richtiger Anwendung und Interpretation – ein wichtiges Werkzeug der Qualitätssicherung der Therapie mit Neuropsychopharmaka dar. Zudem ist es die wahrscheinlich einzige Methode, die bereits heute in gewissen Grenzen eine Personalisierung der Psychopharmakotherapie erlaubt, wozu auch die in bestimmten Situationen empfohlenen pharmakogenetischen Tests beitragen. Das Konsensuspapier der Arbeitsgruppe „Therapeutisches Drug Monitoring“ der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) gibt in seiner international einzigartigen Zusammenschau aller vorliegenden Daten und Befunde jedem Kliniker das Rüstzeug für die angemessene, fachgerechte und ressourcenschonende Anwendung des TDM an die Hand.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. G. Gründer
Klinik für Psychiatrie,
Psychotherapie und Psychosomatik,
RWTH Aachen
Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen
ggruender@ukaachen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. G. Gründer war in den letzten zwei Jahren bzw. ist als Berater der folgenden Firmen tätig: Bristol-Myers Squibb (New York, NY, USA), Cheplapharm (Greifswald, Deutschland), Eli Lilly (Indianapolis, Ind, USA), Forest Laboratories (New York, NY, USA), Lundbeck (Kopenhagen, Dänemark), Otsuka (Rockville, Md, USA), Roche (Basel, Schweiz), Servier (Paris, Frankreich) und Takeda (Osaka, Japan). Er war als Sprecher tätig für die folgenden Firmen: Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Gedeon Richter (Budapest, Ungarn), Otsuka, Roche und Servier. Er hat Mittel für die Durchführung von Forschungsprojekten von folgenden Firmen erhalten: Alkermes, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly und Roche. Er ist Mitbegründer der Firmen PharmaImage – Molecular Imaging Technologies GmbH, Düsseldorf, und Brainfoods UG, Düsseldorf. P. Baumann erhält Honorare von den meisten pharmazeutischen Firmen, welche in der Schweiz psychotrope Pharmaka anbieten: Lundbeck, Servier, Eli Lilly, AstraZeneca, Servier, Janssen, Novartis/Sandoz, MSD, Vifor. Er ist Mitglied des Advisory Boards von Lundbeck, Takeda und

Janssen. A. Conca hat in den vergangenen zwei Jahren Symposien organisiert und Vorträge auf Fort- und Weiterbildungsveranstaltungen gehalten, die u.a. von den Firmen Lundbeck, AstraZeneca, Lilly, Otsuka, Janssen und Angelini unterstützt wurden. G. Zernig hat Vortrags- und/oder Beraterhonorare von den folgenden Firmen erhalten: AlcaSynn, AstraZeneca, Bio-Rad, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Kwizda, Janssen, Lundbeck, Mundipharma, Novartis, Nycomed, Pfizer und Wyeth. C. Hiemke ist Geschäftsführer und Gesellschafter der psiac GmbH, die ein internet-basiertes Wechselwirkungsprogramm über den Springer-Verlag vertreibt. Er hat in den vergangenen zwei Jahren ohne persönliche Honorierung die Firmen Janssen Research and Development, New Jersey, USA und Servier, München, Deutschland beraten und Vorträge auf Fort- und Weiterbildungsveranstaltungen gehalten, die von den Firmen Servier, München, AstraZeneca, Hamburg, Eli Lilly, Bad Homburg, und Pfizer, Berlin, unterstützt wurden.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Baumann P, Hiemke C, Ulrich S et al (2004) Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 37:243–265
- Bengtsson F (2004) Therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs. TDM „nouveau“. *Ther Drug Monit* 26:145–151
- Gründer G, Hiemke C, Paulzen M et al (2011) Therapeutic plasma concentrations of antidepressants and antipsychotics: lessons from PET imaging. *Pharmacopsychiatry* 44:236–248
- Gründer G, Benkert O (Hrsg) (2012) *Handbuch der Psychopharmakotherapie*, 2. Aufl. Springer, Berlin
- Gründer G, Veselinovic T, Paulzen M (2012) Grundprinzipien der Therapie mit Neuropsychopharmaka. [Basic principles of therapy with neuropsychotropic drugs]. *Nervenarzt* 83:1193–1208
- Haen E, Greiner C, Bader W, Wittmann M (2008) Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen zur Therapieleitung. Ergänzung therapeutischer Referenzbereiche durch dosisbezogene Referenzbereiche. [Expanding therapeutic reference ranges using dose-related reference ranges]. *Nervenarzt* 79:558–566
- Hiemke C, Baumann P, Bergemann N et al (2011) AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry* 44:195–235
- Hiemke C, Baumann P, Stingl J (2012) Pharmakokinetik, Pharmakogenetik und therapeutisches Drug Monitoring. In: Gründer G, Benkert O (Hrsg) *Handbuch der Psychopharmakotherapie*, 2. Aufl. Springer, Berlin, S 441–464



© Künstlerin: Sandra Obel, "Little Coffee" (Ausschnitt)
Fotograf: Klaus Rüschoff, Springer Medizin



Der Nervenarzt bietet Ihnen jeden Monat umfassende und aktuelle Beiträge zu interessanten Themenschwerpunkten aus allen Bereichen der Neurologie und Psychiatrie. Möchten Sie ein bereits erschienenes Heft nachbestellen? Einzelne Ausgaben können Sie direkt bei unserem Kundenservice zum Preis von je EUR 37,- zzgl. Versandkosten beziehen:

2014

- 1/14 Schlaf
- 2/14 Tiefe Hirnstimulation in Neurologie und Psychiatrie
- 3/14 Forensik
- 4/14 Multimorbidität
- 5/14 Das neue DSM-5 Klassifikationssystem
- 6/14 Bildgebung
- 7/14 Fahrerlaubnis bei psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen
- 8/14 Interdisziplinäre Neuromedizin
- 9/14 *Kein Leitthema*
- 10/14 Prädiktion
- 11/14 Demographischer Wandel
- 12/14 Lifestyle

2015

- 1/15 Krankheitsbegriff
- 2/15 Periphere Neurologie
- 3/15 Psychosomatik
- 4/15 Geriatrie/ Gerontopsychiatrie
- 5/15 Suchtstörungen
- 6/15 Bedeutung des Immunsystems bei neurodegenerativen Erkrankungen
- 7/15 Psychosoziales Trauma
- 8/15 Leitthema zum 88. DGN Kongress
- 9/15 *Kein Leitthema*
- 10/15 Onkologie
- 11/15 Leitthema zum DGPPN Kongress 2015
- 12/15 Nichtinvasive Hirnstimulation

(Änderungen vorbehalten)

So erreichen Sie unseren Kundenservice:

Springer Customer Service Center GmbH
Kundenservice Zeitschriften
Haberstr. 7
69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221 345-4303
Fax: +49 6221 345-4229
E-Mail: leserservice@springer.com

www.DerNervenarzt.de