Therapeutisches Drug Monitoring von Psychopharmaka
Laboranalyse und Befundung

Univ.-Prof. Dr. C. Hiemke
Gudrun Hefner
Neurochemisches Labor

10.05.2012

Inhalt der Vorlesung

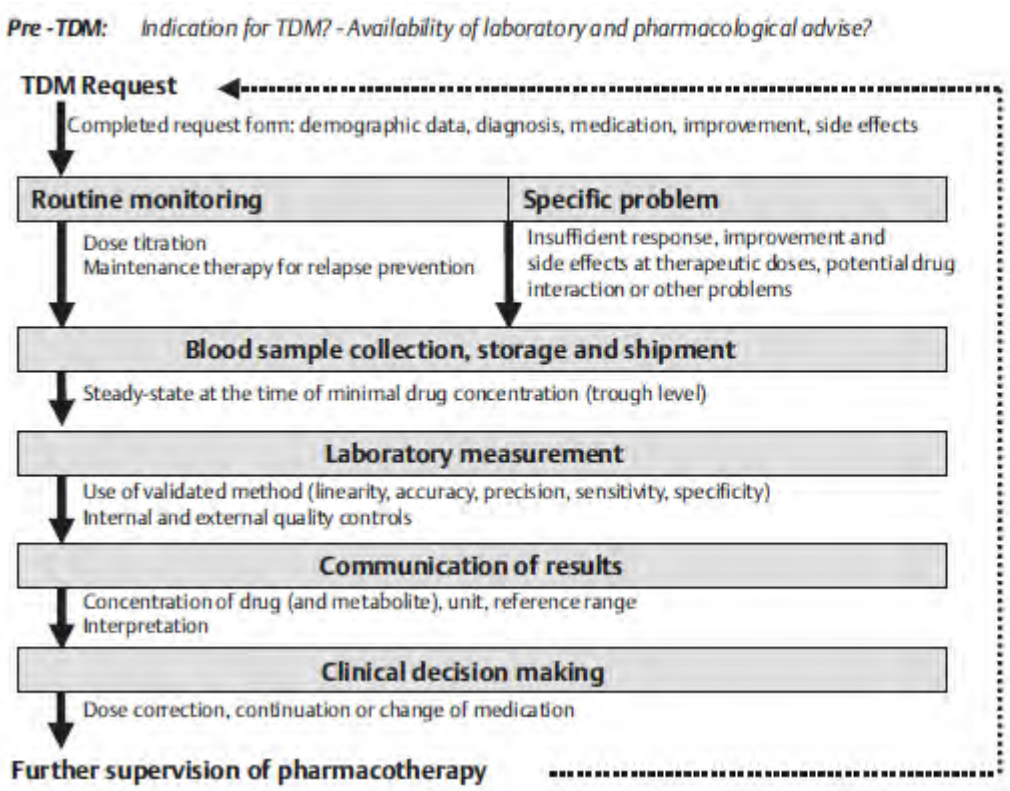
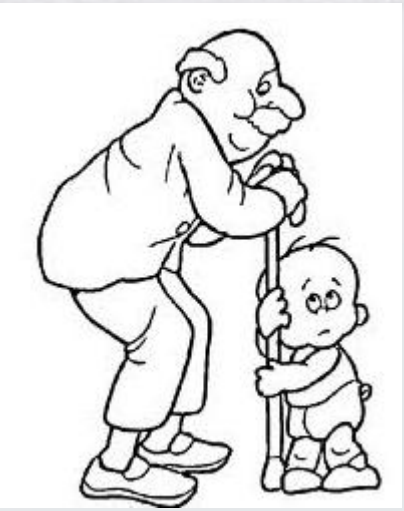
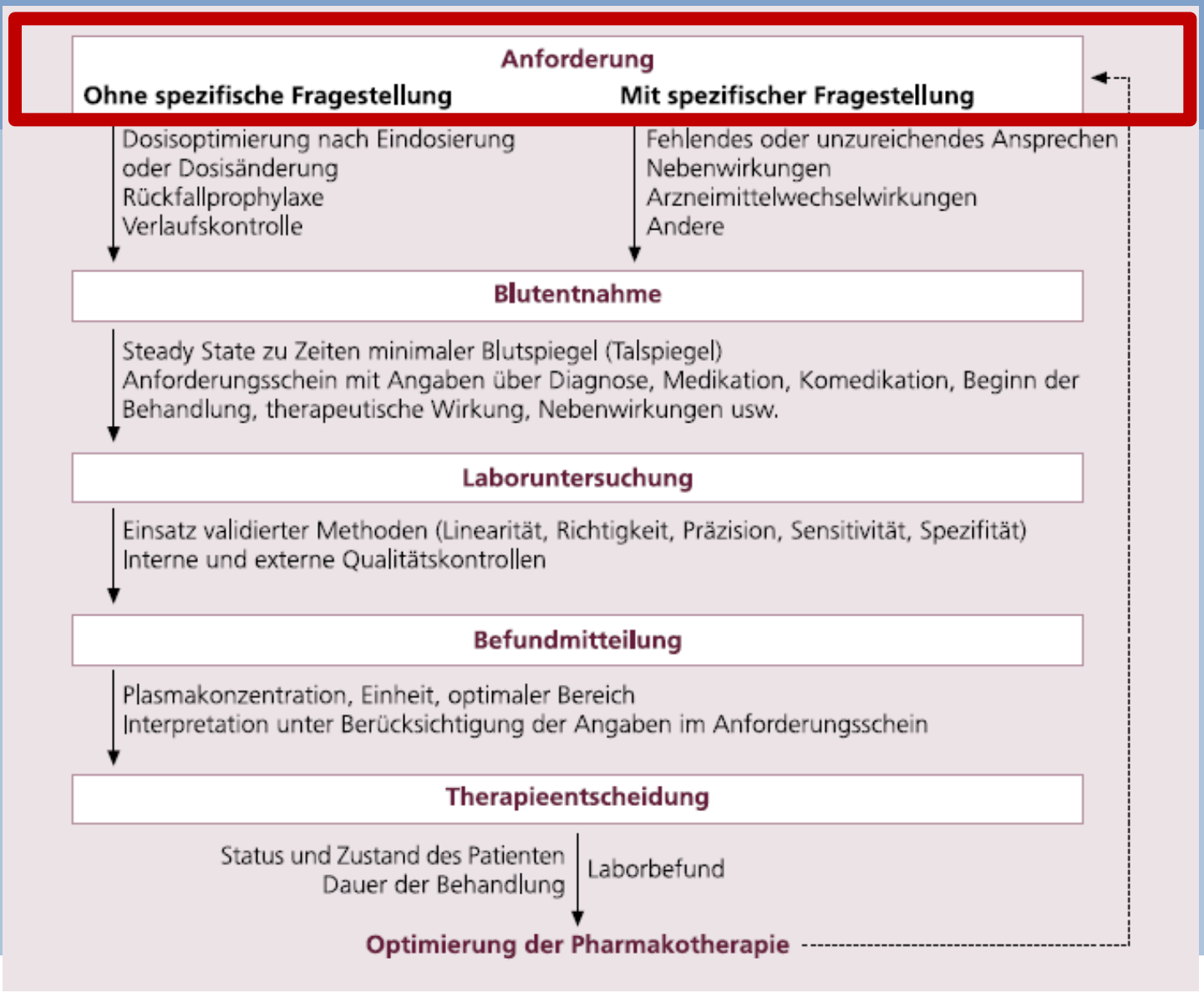


Fig. 1 Schematic overview of the TDM process as a guide for psychopharmacotherapy. Routine TDM is primarily applied to drugs with a narrow therapeutic index and a well-defined therapeutic reference range. However, TDM is useful for any psychotropic drug when addressing special therapeutic problems such as "therapy refractoriness" or side effects under recommended dosage.



Hiemke et al.;AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011; Pharmacopsychiatry 2011; 44: 195–235


Anforderung
Ohne spezifische Fragestellung
Mit spezifischer Fragestellung
Dosisoptimierung nach Eindosierung
oder Dosisänderung
Rückfallprophylaxe
Verlaufskontrolle
Fehlendes oder unzureichendes Ansprechen
Nebenwirkungen
Arzneimittelwechselwirkungen
Andere
Blutentnahme
Steady State zu Zeiten minimaler Blutspiegel (Talspiegel)
Anforderungsschein mit Angaben über Diagnose, Medikation, Komedikation, Beginn der Behandlung, therapeutische Wirkung, Nebenwirkungen usw.
Laboruntersuchung
Einsatz validierter Methoden (Linearität, Richtigkeit, Präzision, Sensitivität, Spezifität)
Interne und externe Qualitätskontrollen
Befundmitteilung
Plasmakonzentration, Einheit, optimaler Bereich
Interpretation unter Berücksichtigung der Angaben im Anforderungsschein
Therapieentscheidung
Status und Zustand des Patienten
Dauer der Behandlung
Laborbefund
Optimierung der Pharmakotherapie

Indikationen für TDM

Table 6 Typical indications for measuring plasma concentrations of medications in psychiatry.

– Dose optimization after initial prescription or after dose change
– Drugs, for which TDM is mandatory for safety reasons (e.g., lithium)
– Suspected complete or partial non-adherence (non-compliance) to medication
– Lack of clinical improvement under recommended doses
– Adverse effects and clinical improvement under recommended doses
– Combination treatment with a drug known for its interaction potential or suspected drug interaction
– TDM in pharmacovigilance programs
– Relapse prevention under maintenance treatment
– Recurrence under adequate doses
– Presence of a genetic particularity concerning drug metabolism (genetic deficiency, gene multiplication)
– Pregnant or breast feeding patient
– Children and adolescent patient
– Elderly patient (>65 y)
– Individuals with intellectual disabilities
– Patients with pharmacokinetically relevant comorbidities (hepatic or renal insufficiency, cardiovascular disease)
– Forensic patient
– Problems occurring after switching from an original preparation to a generic form (and vice versa)

Hiemke et al.;AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011; Pharmacopsychiatry 2011; 44: 195–235

1. Anforderung: Indikationen für TDM

UNIVERSITÄTSmedizin. MAINZ
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie / Neurochemisches Labor

TDM-Indikationen: Compliancekontrolle

Eckermann G, Maurer A, Heinze M, et al. 2006

- Forensischer Patient (48 Jahre)
  - § 63 StGB (Tötungsdelikt)
  - derzeit ausgesetzt
  - starker Raucher (≥ 10 Zigaretten/Tag)
  - Diagnose nach ICD-10: F20.0 - Paranoide Schizophrenie

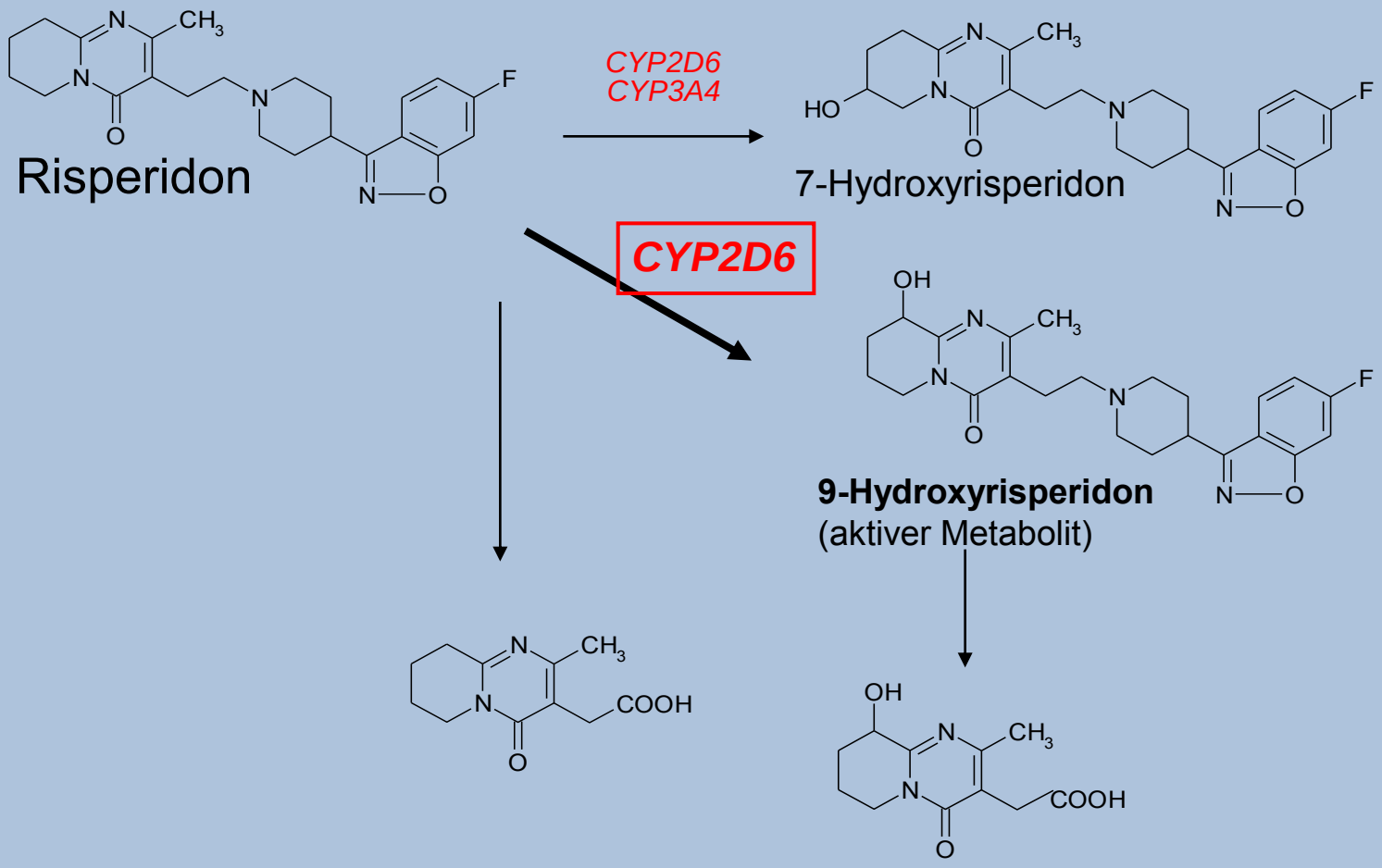
- Medikation
  - Risperidon (oral) 4 - 0 - 0 - 4 mg (kein Depot)
  - Keine Komedikation
- In der Vergangenheit regelmäßige TDM-Kontrolle der Blutspiegel
- Therapeutischer Bereich Risperidon: 20 – 60 ng/ml

TDM-Indikationen: Compliancekontrolle

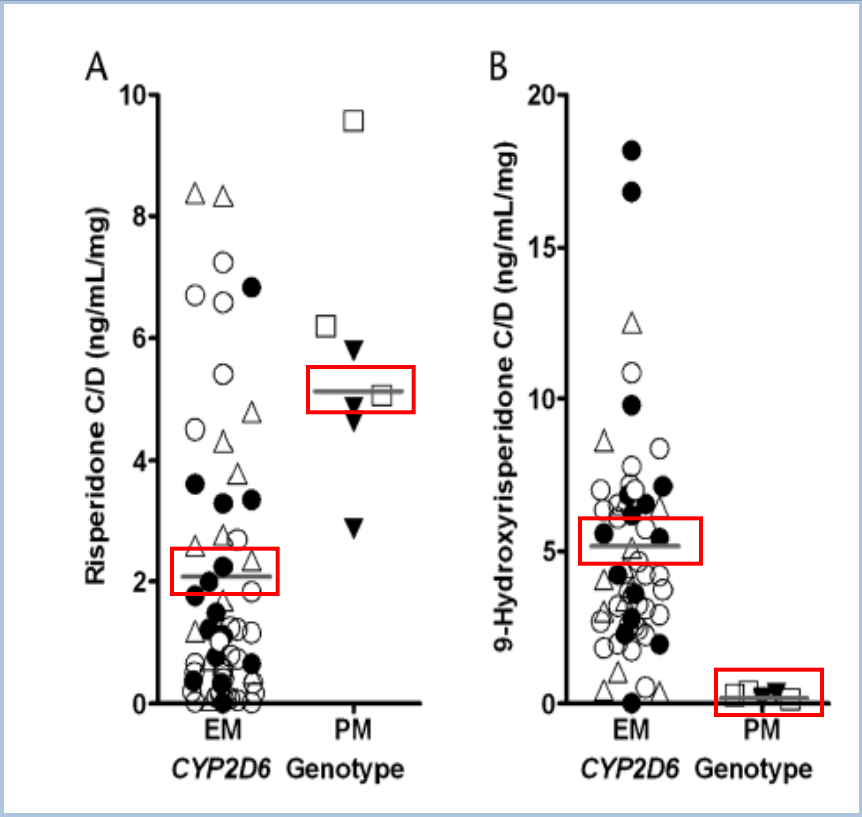
Datum	RIS Dosis (mg/d)	Spiegel (ng/ml)	Risperidon (Muttersubstanz) (ng/ml)	9 OH-RIS (akt. Metabolit) (ng/ml)
17.08.98	3 – 0 – 0	12	1	11
12.01.00	3 – 0 – 3	43	4	39
13.01.04	4 – 0 – 4 + Lorazepam 4mg	43	4	39
14.02.04	4 – 0 – 4	< 23	< 1	22
27.07.04	4 – 0 – 4	79	10	69
03.11.04	4 – 0 – 4	35	2	33
03.11.04	4 – 0 – 4	29	2	27
17.02.06	4 – 0 – 4	< 58	57	< 1
06.03.06	4 – 0 – 4	< 38	< 1	37

10.05.2012

TDM-Indikationen: Compliancekontrolle



Metabolische Ratio bei Risperidon



Kang et al.2009

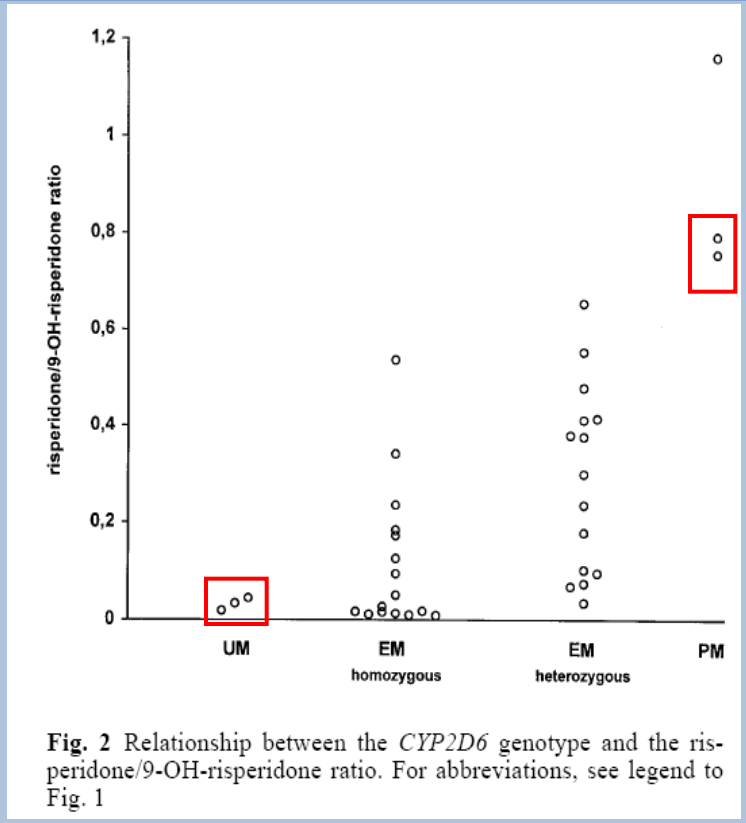


Fig. 2 Relationship between the *CYP2D6* genotype and the risperidone/9-OH-risperidone ratio. For abbreviations, see legend to Fig. 1

Scordo et al. 1999

Metabolische Ratio bei Risperidon

Table 2 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.

Drug	Metabolite	Ratios of concentrations metabolite: parent drug (Mean − SD – Mean + SD)	Reference
Perphenazine	N-Dealkylperphenazine	0.6–2.8 (n = 54)	[637]
Quetiapine	Norquetiapine	0.1–3.8 (n = 25) (calculated for 400 mg)	[723]
Reboxetine	O-Desethylreboxetine	< 0.1	[484]
Risperidone	9-Hydroxyrisperidone*	EM or IM CYP2D6: 1.5–10.0 PM CYP2D6: ≤ 1	[159, 677]
Risperidone depot	9-Hydroxyrisperidone*	EM: 1.2–4.3	[469]
Sertindole	Dehydrosertindole	1.1–2.7 (n = 6) 1.0 in PM of CYP2D6	[729]
Sertraline	Norsertraline	1.7–3.4 (n = 348)	[546]
Trazodone	m-Chlorophenylpiperazine (mCPP)	0.04–0.22 (total range)	[328]
Trimipramine	Nortrimipramine*	0–12.0 (n = 17)	[142]
Venlafaxine	O-Desmethylvenlafaxine*	EM or IM CYPD26: 0.3–5.2 PM CYP2D6: ≤ 0.3 UM CYP2D6: > 5.2	[592]
	N-Desmethylvenlafaxine	0.46–1.48	

*pharmacologically active metabolite, (*) active metabolite in vitro but unclear under in vivo conditions

When SD values of ranges of ratios (SD ratio) were not reported in the literature, SD ratios were calculated in accordance with Gaussian's law for the propagation of errors: SD ratio = [(SD parent drug x mean metabolite)+(SD metabolite x mean parent drug)]/(mean metabolite)^2

Prepared by CH, reviewed by Sonja Brünen, Christiane Knoth, Elnaz Ostad Haji and Viktoria Stieffenhofer

Hiemke et al.;AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011; Pharmacopsychiatry 2011; 44: 195–235

TDM-Indikationen: Compliancekontrolle

Datum	RIS Dosis (mg/d)	Spiegel (ng/ml)	Risperidon (Muttersubstanz) (ng/ml)	9 OH-RIS (akt. Metabolit) (ng/ml)
17.08.98	3 – 0 – 0	12	1	11
12.01.00	3 – 0 – 3	43	4	39
13.01.04	4 – 0 – 4 + Lorazepam 4mg	43	4	39
14.02.04	4 – 0 – 4	< 23	< 1	22
27.07.04	4 – 0 – 4	79	10	69
03.11.04	4 – 0 – 4	35	2	33
03.11.04	4 – 0 – 4	29	2	27
17.02.06	4 – 0 – 4	< 58	57	< 1
06.03.06	4 – 0 – 4	< 38	< 1	37

10.05.2012

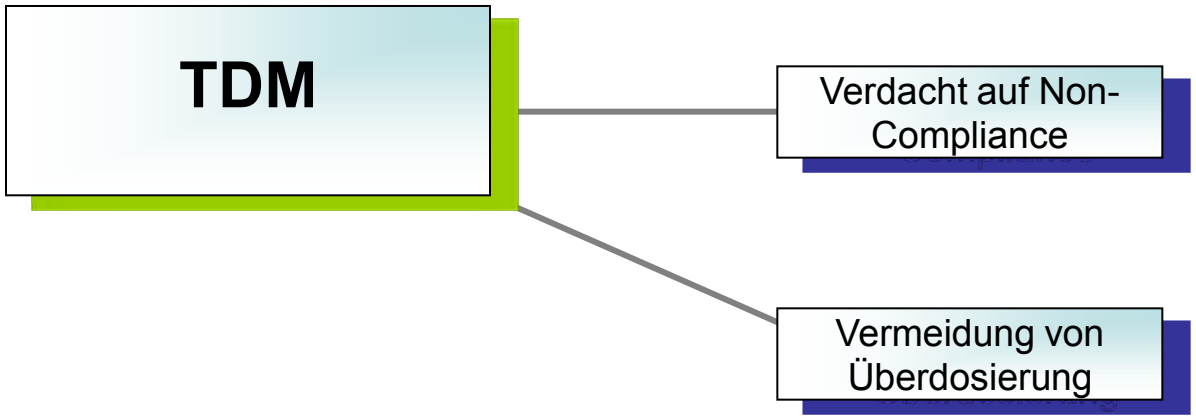
TDM-Indikationen: Compliancekontrolle

Datum	RIS Dosis (mg/d)	Spiegel (ng/ml)	Risperidon (Muttersubstanz) (ng/ml)	9 OH-RIS (akt. Metabolit) (ng/ml)
17.08.98	3 – 0 – 0	12	1	11
12.01.0[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
13.01.04	4 – 0 – 4 + Lorazepam 4mg	43	4	39
14.02.0[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
27.07.0[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
03.11.0[illegible]	[illegible]	35	2	33
03.11.04	4 – 0 – 4	29	2	27
17.02.06	4 – 0 – 4	< 58	57	< 1
06.03.06	4 – 0 – 4	< 38	< 1	37

CAVE: Der Patient ist **NICHT** compliant und hat somit seine Bewährungsauflagen nicht erfüllt → er muss zurück in die forensische Psychiatrie

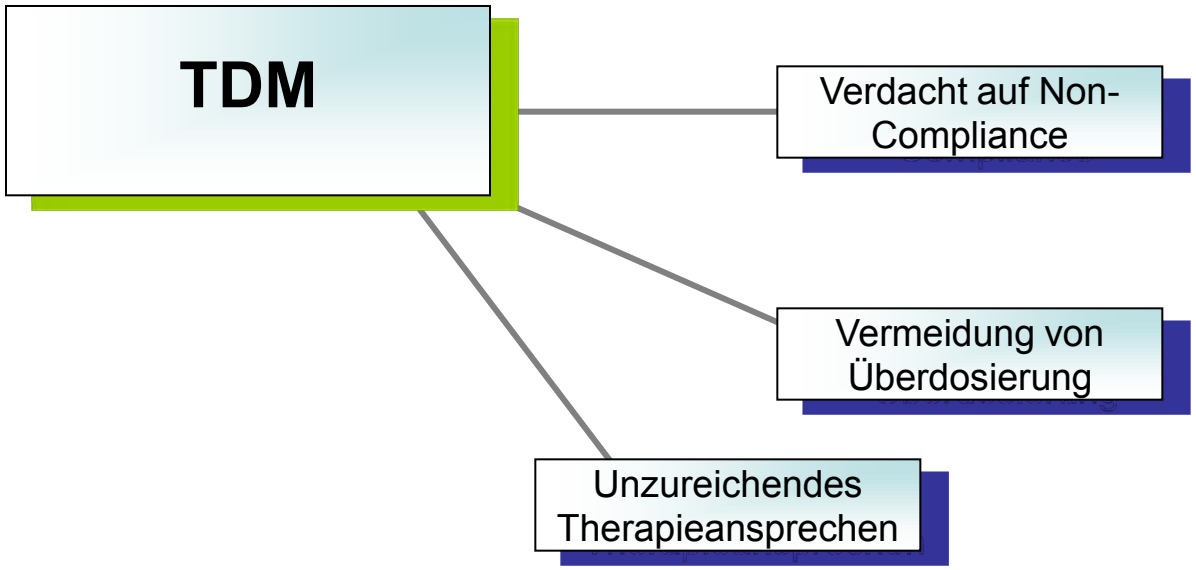
1. Anforderung: Indikationen für TDM

UNIVERSITÄTSmedizin. MAINZ
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie / Neurochemisches Labor



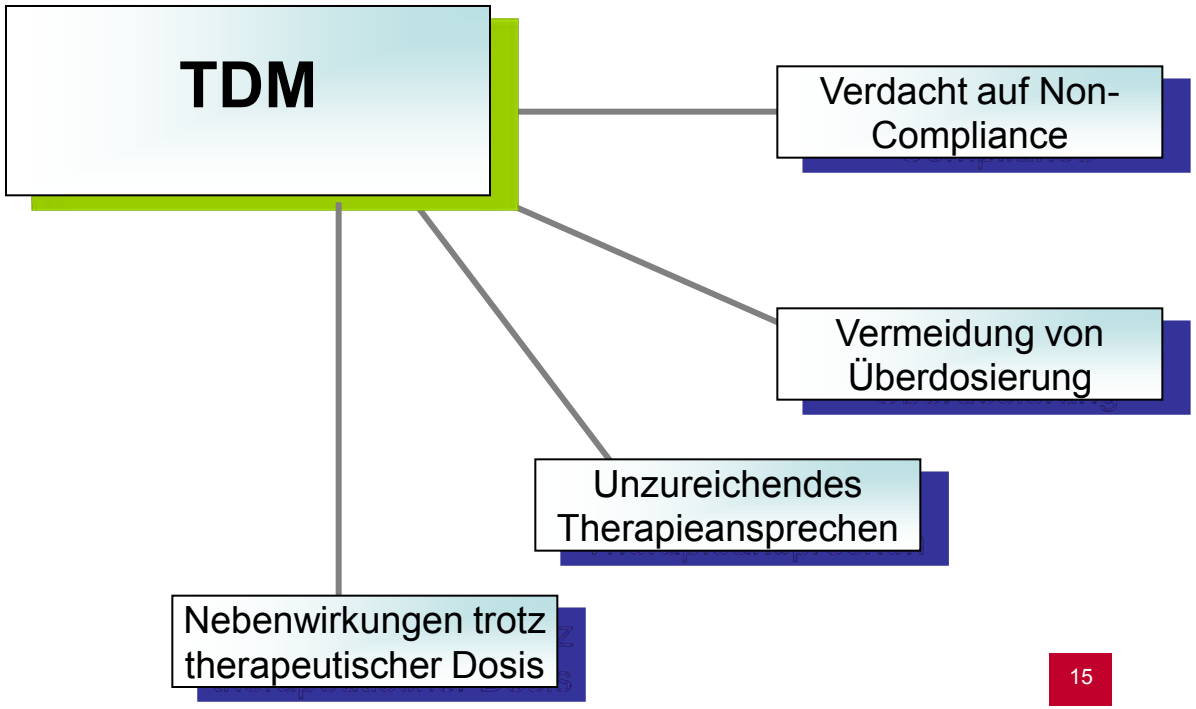
1. Anforderung: Indikationen für TDM

UNIVERSITÄTSmedizin. MAINZ
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie / Neurochemisches Labor



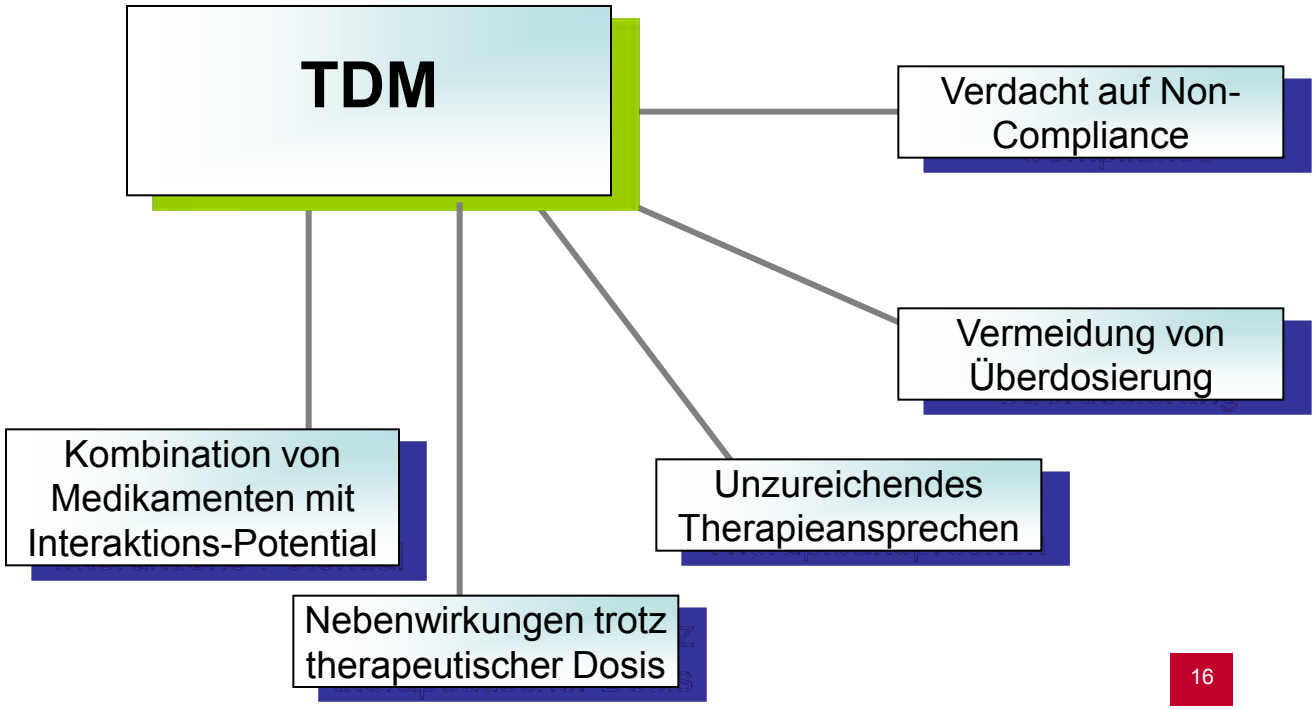
1. Anforderung: Indikationen für TDM

UNIVERSITÄTSmedizin. MAINZ
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie / Neurochemisches Labor



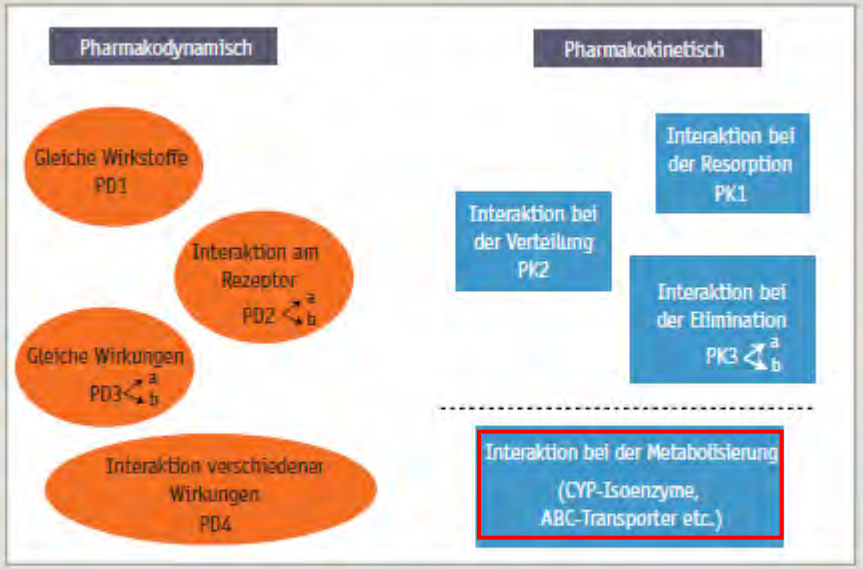
1. Anforderung: Indikationen für TDM

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie / Neurochemisches Labor



AM-Interaktion

Schematische Darstellung pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Arzneitmittelinteraktionen (nach Haen)



PD = pharmakodynamisch; PK = pharmakokinetisch; PD2a beziehungsweise PD2b = agonistische beziehungsweise antagonistische Interaktion am Rezeptor; PD3a beziehungsweise PD3b = Addition/Potenzierung beziehungsweise Abschwächung/Aufhebung gleicher Wirkungen durch unterschiedliche Wirkstoffe; PK3a beziehungsweise PK3b = Förderung beziehungsweise Hemmung der Elimination durch Interaktion

Greiner et al.;Interaktionen;NeuroTransmitter _ 11.2009

AM-Interaktion

Table 1 Psychopharmacologic medications and enzymes involved in their metabolism.

Drug (active metabolite)	Enzymes	Reference
Acamprosate	not involved (not metabolized)	[578]
Agomelatine	**CYP1A2**, CYP2C19	[78]
Amantadine	merely involved (90% excreted unmetabolized)	[24]
Alprazolam	**CYP3A4/5**	[17, 496]
Amisulpride	merely involved (more than 90% is excreted unmetabolized via the kidney)	[566]
Amitriptyline and amitriptyline oxide (amitriptyline, nortriptyline)	CYP1A2, CYP2C9, **CYP2C19**, **CYP2D6**, CYP3A4	[90, 650, 713]
Aripiprazole (dehydroaripiprazole)	**CYP2D6**, **CYP3A4**	[306, 701]
Asenapine	Glucuronosyltransferase and CYP1A2	[707]
Atomoxetine	**CYP2D6**	[446]
Benperidol	**unclear**	[589]
Benserazide	**hydroxylation**, COMT	[347]
Biperiden	**hydroxylation**	[628]
Bromocriptine	**CYP3A4**	[513]
Bromperidol	**CYP3A4**	[230, 633, 645, 736]
Brotizolam	**CYP3A4**	[655]
Buprenorphine (norbuprenorphine)	CYP2C8, **CYP3A4**	[79, 454]
Bupropion (hydroxybupropion)	**CYP2B6**	[309]
Buspirone	**CYP3A4**	[416]
Cabergoline	**hydrolysis**, CYP3A4	[167]
Carbidopa	unknown metabolic pathways 1/3 unmetabolized	[575]
Carbamazepine, CBZ (CBZ-10,11-epoxide)*	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, **CYP3A4/5**	[360, 497]

Hiemke et al.;AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011; Pharmacopsychiatry 2011; 44: 195–235

AM-Interaktion

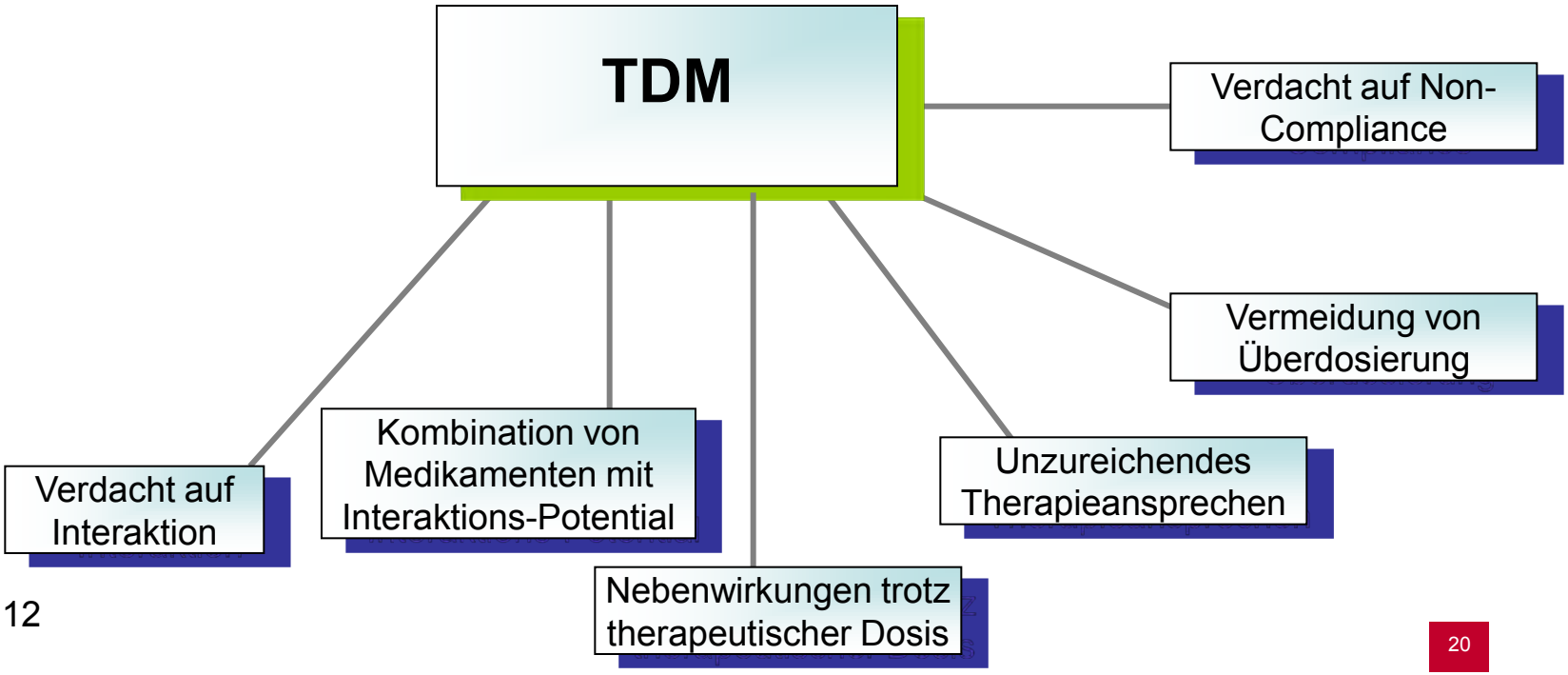
Table 3 Inhibitors and inducers of enzymes involved in the metabolism of drug.

Inhibiting drugs	Inhibited enzymes	Inducing drugs	Induced enzymes
Amiodarone	CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4	Carbamazepine	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4
Bupropion	CYP2D6	Dexamethason	CYP2C9, CYP3A4
Bromocriptine	CYP3A4	Efavirenz	CYP2B6, CYP3A4
Chinidine	CYP2D6	Ethanol	CYP2E1
Cimetidin	CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4	Ginkgo biloba	CYP2C19
Ciprofloxacin	CYP1A2	Isoniazide	CYP2E1
Clarithromycin	CYP3A4	St. John's wort	CYP2C19, CYP3A4
Clopidogrel	CYP2B6	Oxybutynin	CYP3A4
Disulfiram	CYP2E1	Phenobarbital	CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4
Duloxetine	CYP2D6	Phenytoin	CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4
Enoxacin	CYP1A2	Primidon	CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4
Erythromycin	CYP3A4	Smoke	CYP1A2
Esomeprazole	CYP2C19	Rifabutin	CYP3A4
Felbamate	CYP2C19	Rifampicin	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19
Fluconazole	CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4	Ritonavir	CYP3A4, CYP2C9, CYP3A4 (high dose)
Fluoxetine and norfluoxetine	CYP2D6, CYP2C19		
Fluvoxamine	CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4		
Indinavir	CYP3A4		
Isoniazid	CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP3A4		
Itraconazol	CYP2B6, CYP3A4		
Ketoconazol	CYP3A4		
Levomepromazine	CYP2D6		
Melperone	CYP2D6		
Metoclopramide	CYP2D6		
Metoprolol	CYP2D6		
Miconazol	CYP2C9, CYP2C19		
Mifepriston	CYP3A4		
Moclobemide	CYP2C19, CYP2D6		
Nelfinavir	CYP3A4		

Hiemke et al.;AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011; Pharmacopsychiatry 2011; 44: 195–235

1. Anforderung: Indikationen für TDM

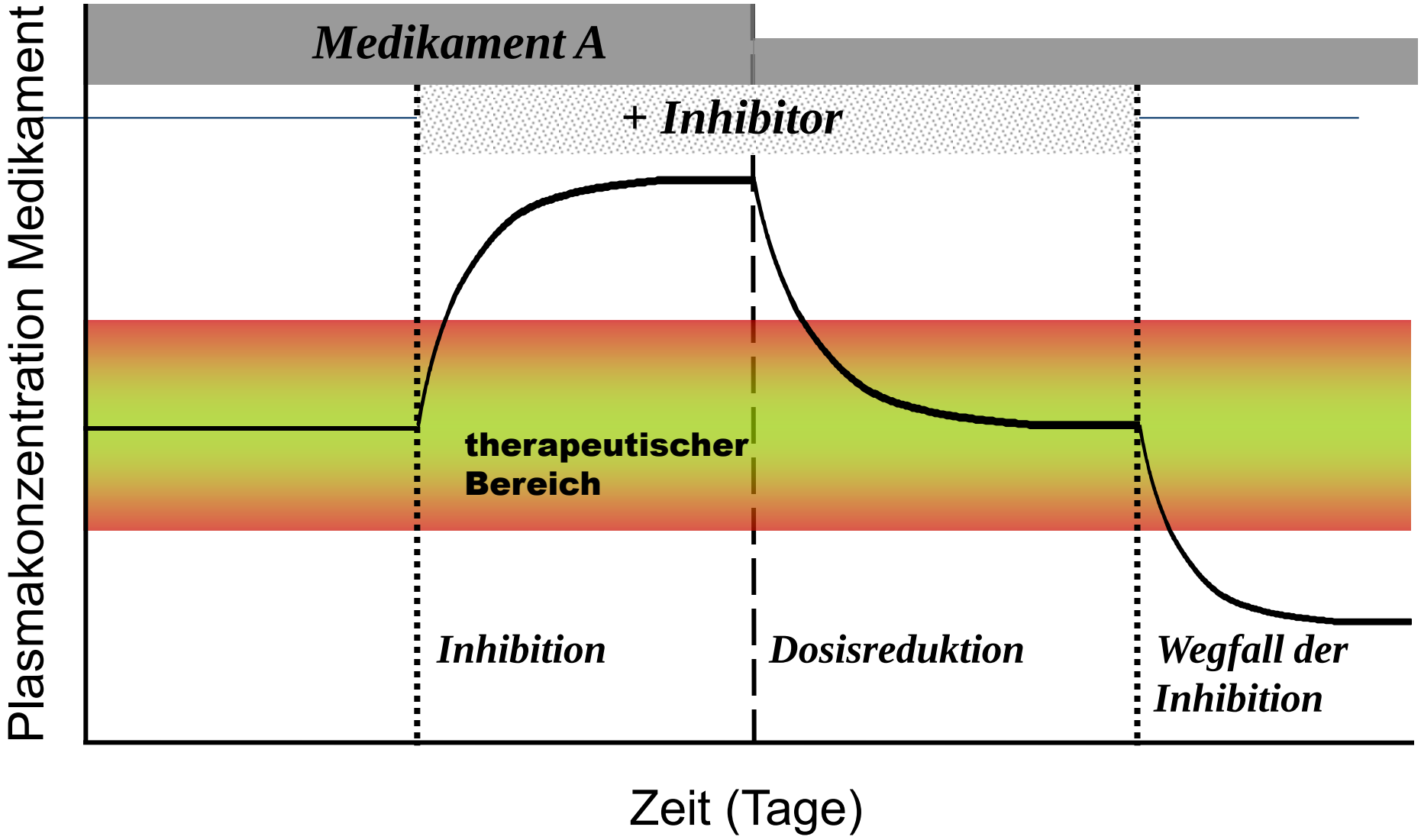
UNIVERSITÄTSmedizin. MAINZ
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie / Neurochemisches Labor



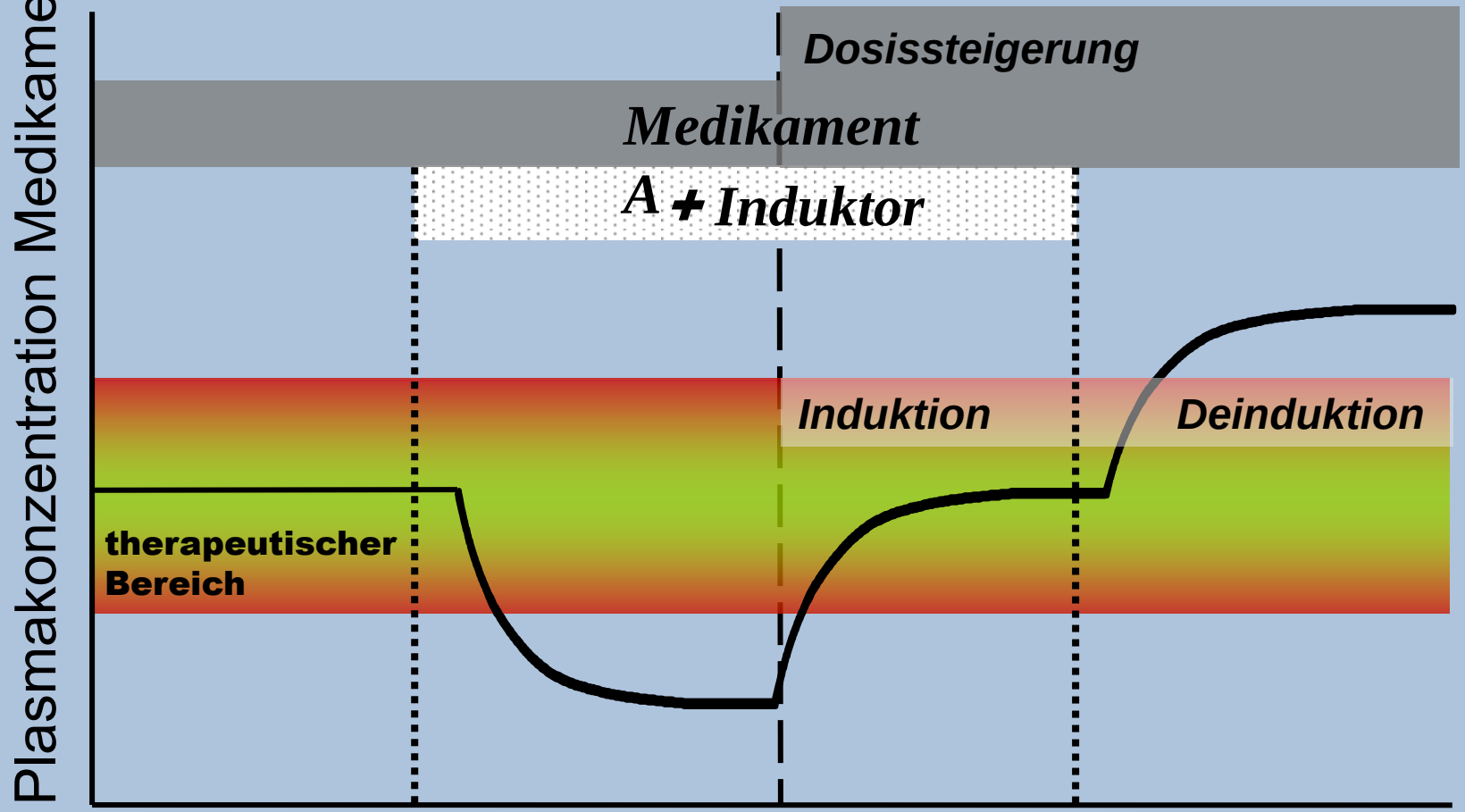
Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Inhibition - Desinhibition

UNIVERSITÄTSmedizin. MAINZ
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie / Neurochemisches Labor



Pharmakokinetische Wechselwirkungen
Induktion - Deinduktion

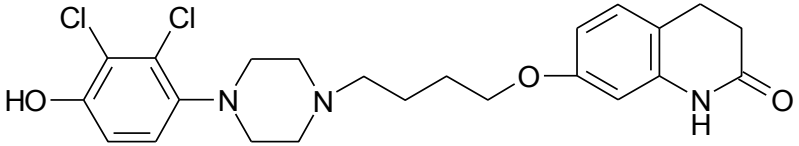


Polypharmazie: Kombination mit Carbamazepin

	CYP2D6	CYP3A4
Aripip		

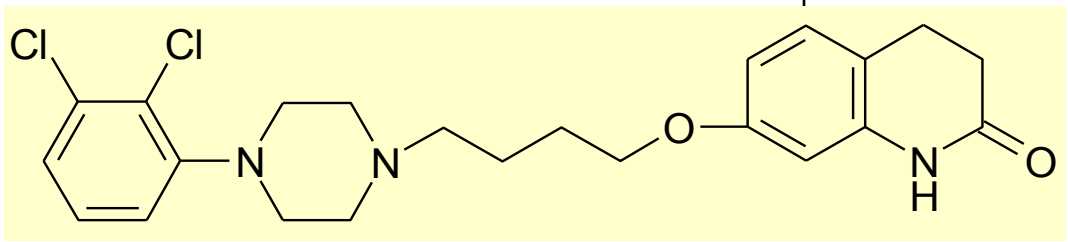
- Kombination nützlich?
- Kombination riskant?
- Was passiert?
- Was ist klinisch relevant?
- Was tun?

- Exte… …nd CYP…



Hydroxylation
CYP3A4, CYP2D6

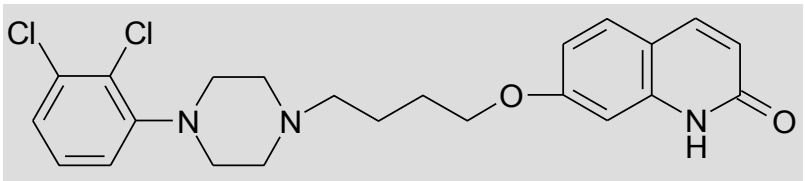
Hydroxylation
CYP3A4, CYP2D6

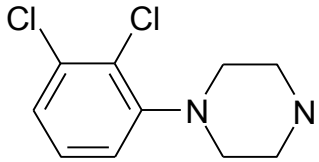


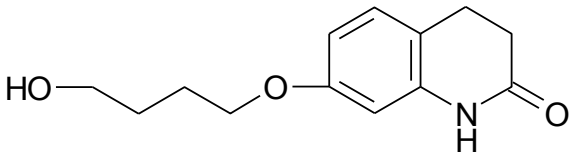
Aripiprazole

Dehydrogenation
CYP2D6, **CYP3A4**

N-Dealkylation
CYP3A4







10.05.2012 **Dehydroaripiprazole**

(*Ther Drug Monit* 2009;31:575–578)

Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions Between Carbamazepine and Aripiprazole in Patients With Schizophrenia

Akifumi Nakamura, MD, PhD, Kazuo Mihara, MD, PhD, Goyo Nagai, MD, Takeshi Suzuki, MS, Pharm, and Tsuyoshi Kondo, MD, PhD

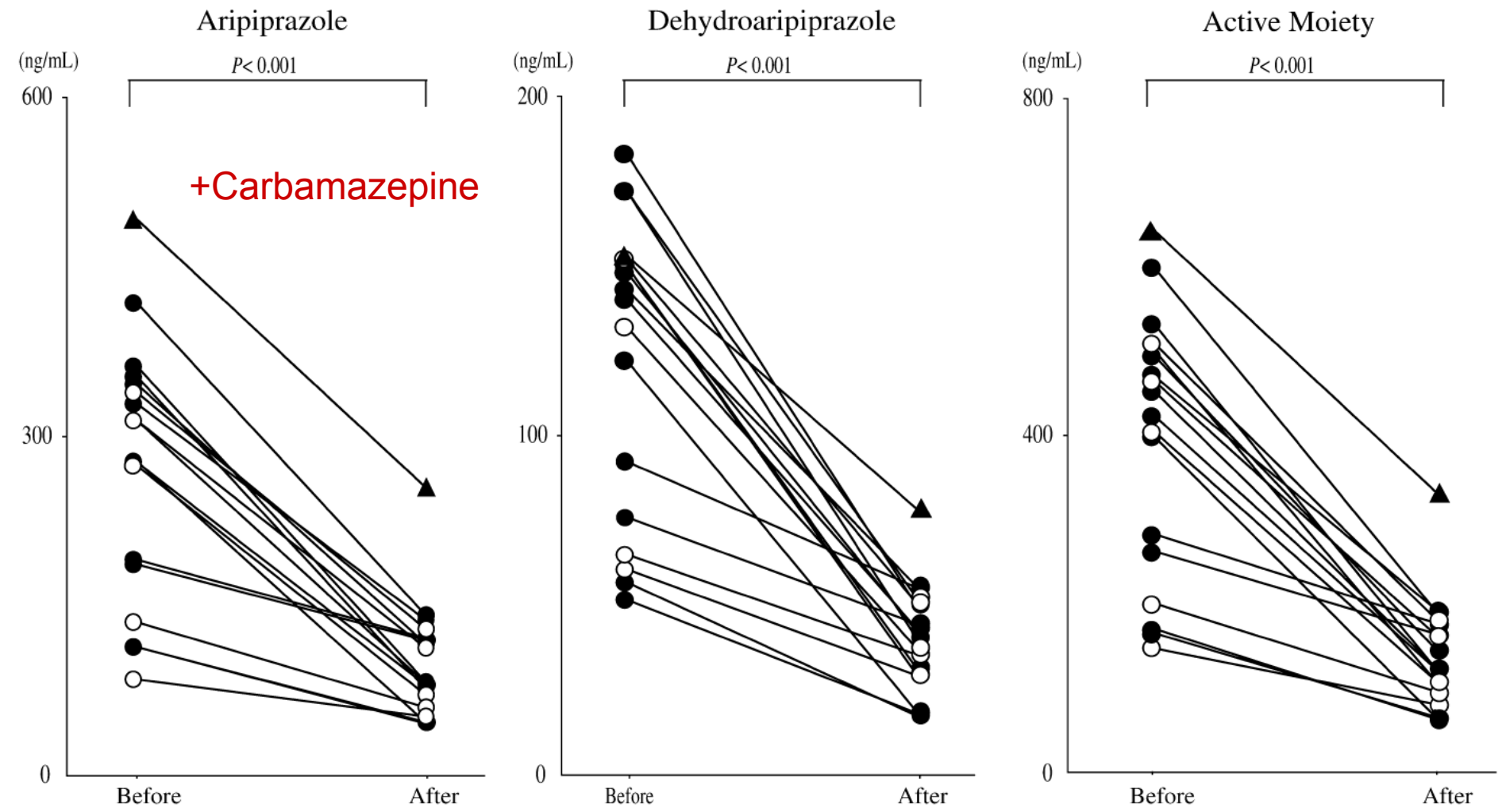


FIGURE 1. Intraindividual changes in plasma concentrations of aripiprazole, dehydroaripiprazole, and the active moiety before and after carbamazepine coadministration. *CYP2D6* genotypes are expressed as follows: clear circle *wt/wt*, solid circle **10*/wt, solid triangle **5/*10*.

(*Ther Drug Monit* 2009;31:575–578)

Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions Between Carbamazepine and Aripiprazole in Patients With Schizophrenia

Akifumi Nakamura, MD, PhD, Kazuo Mihara, MD, PhD, Goyo Nagai, MD, Takeshi Suzuki, MS, Pharm, and Tsuyoshi Kondo, MD, PhD

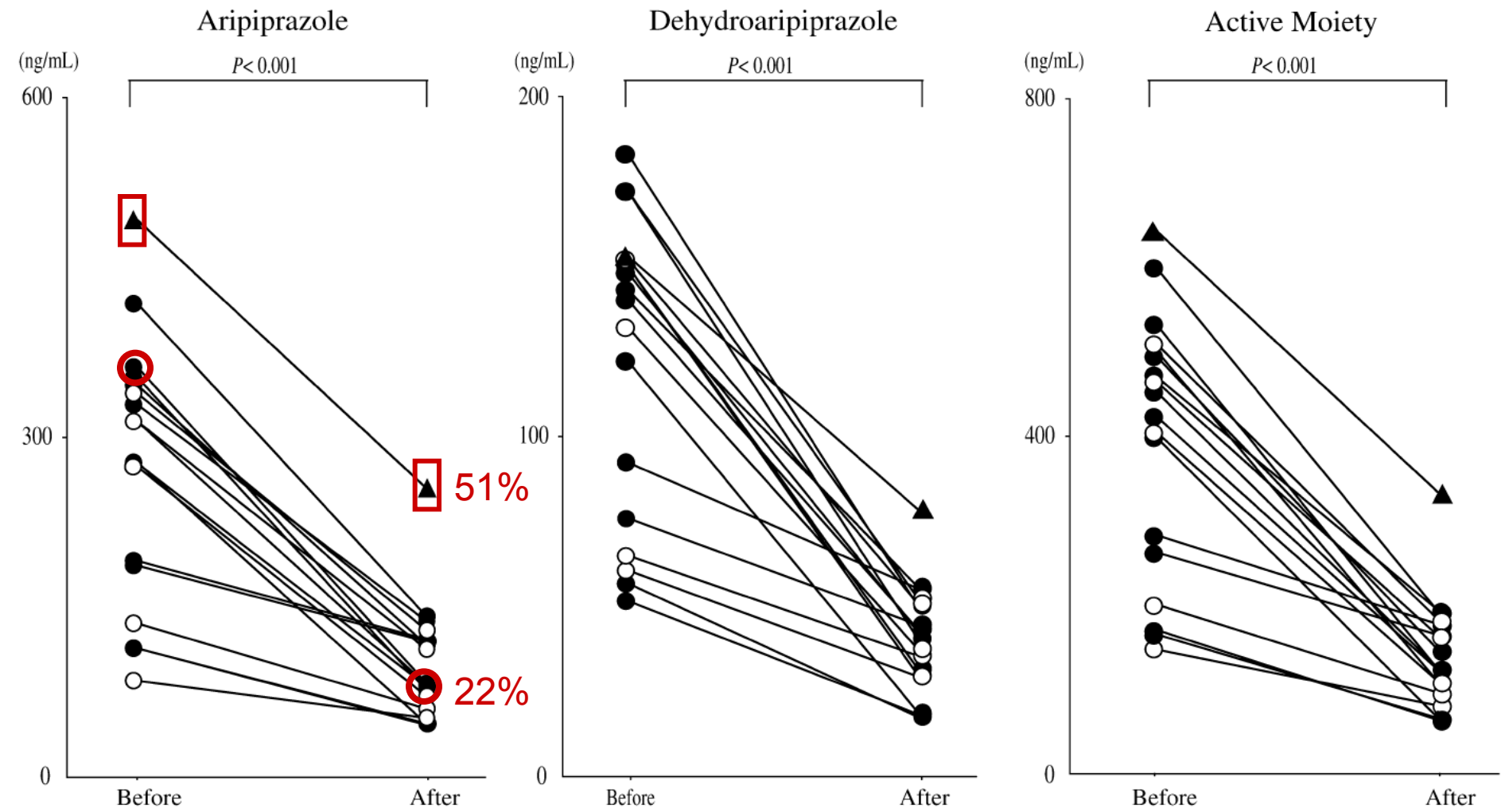


FIGURE 1. Intraindividual changes in plasma concentrations of aripiprazole, dehydroaripiprazole, and the active moiety before and after carbamazepine coadministration. *CYP2D6* genotypes are expressed as follows: clear circle *wt/wt*, solid circle **10*/wt, solid triangle **5/*10*.

(*Ther Drug Monit* 2009;31:575–578)

Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions Between Carbamazepine and Aripiprazole in Patients With Schizophrenia

Akifumi Nakamura, MD, PhD, Kazuo Mihara, MD, PhD, Goyo Nagai, MD, Takeshi Suzuki, MS, Pharm, and Tsuyoshi Kondo, MD, PhD

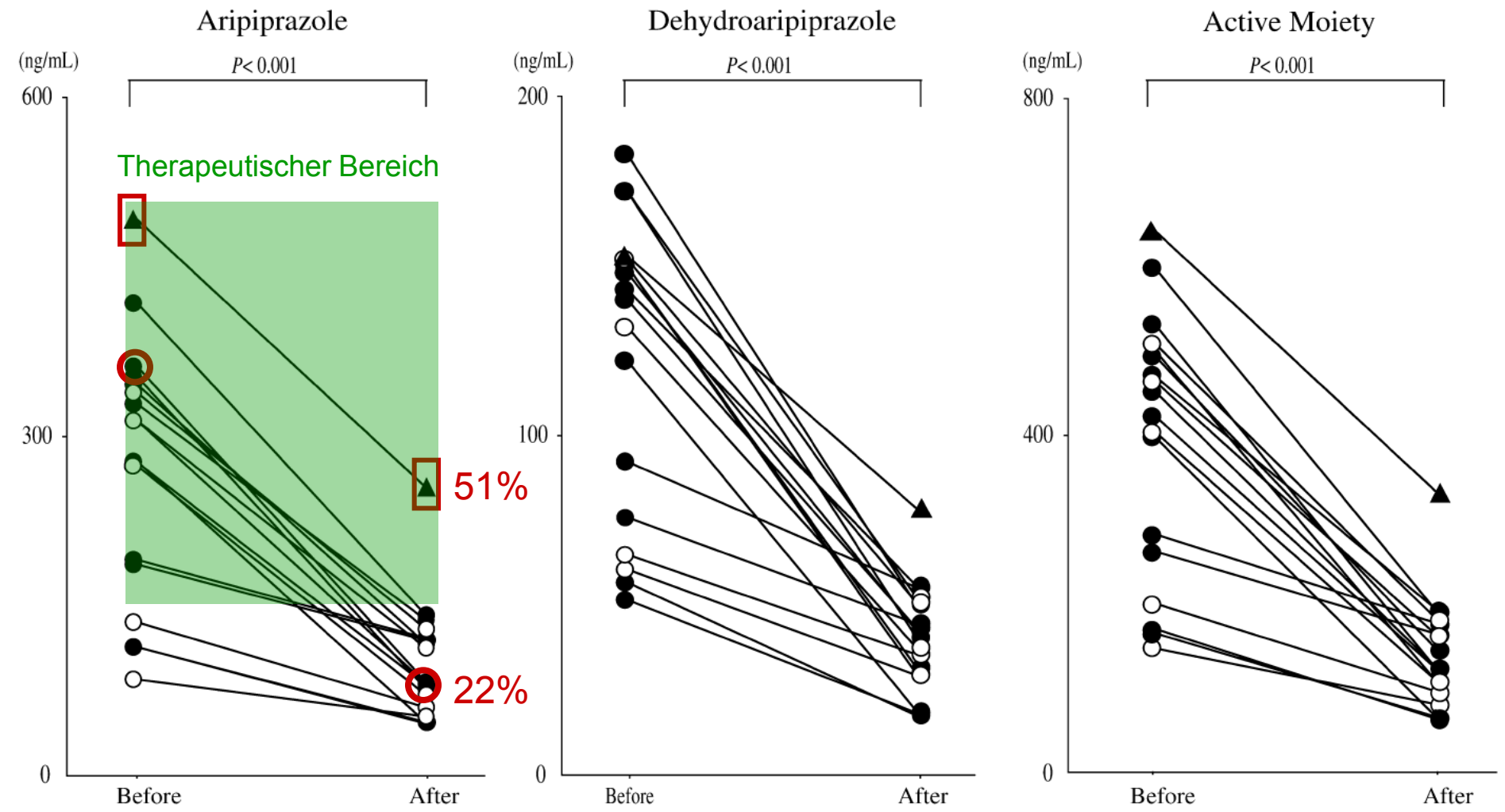


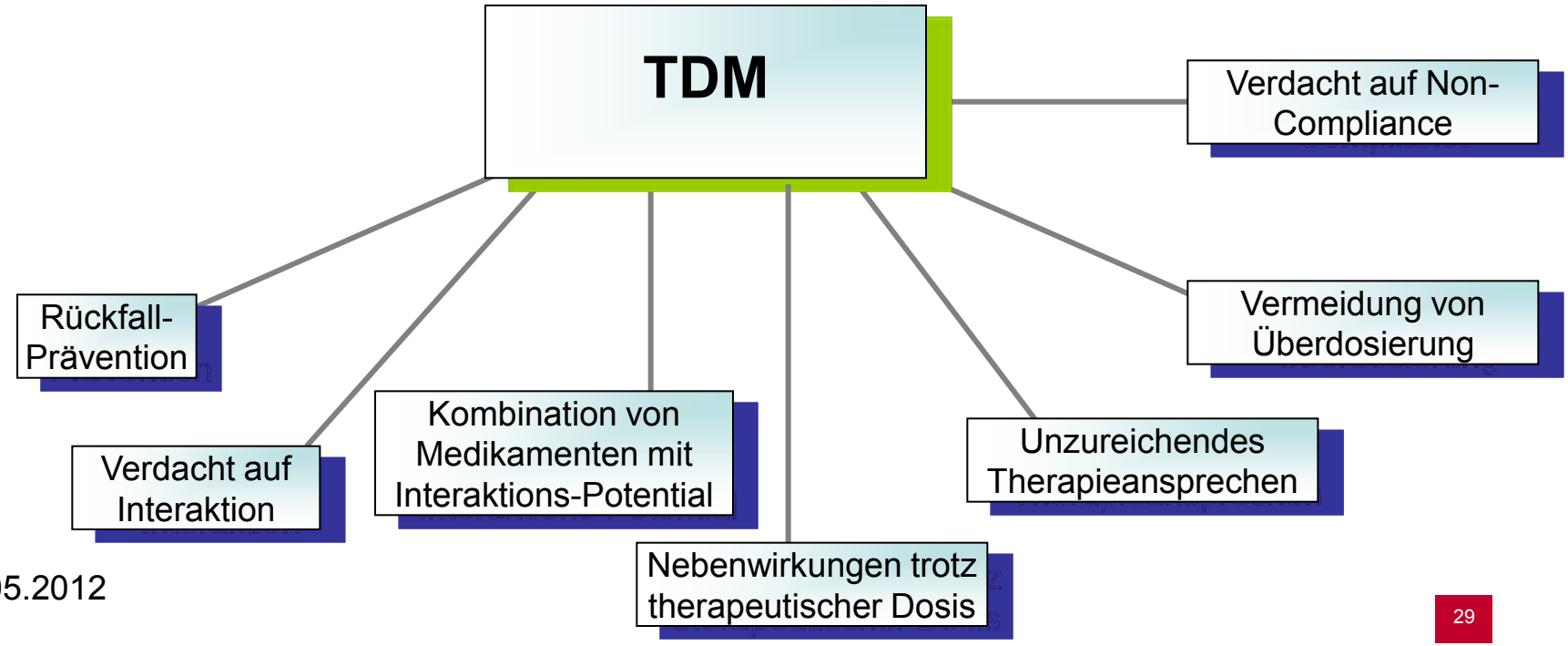
FIGURE 1. Intraindividual changes in plasma concentrations of aripiprazole, dehydroaripiprazole, and the active moiety before and after carbamazepine coadministration. *CYP2D6* genotypes are expressed as follows: clear circle *wt/wt*, solid circle **10*/wt, solid triangle **5/*10*.

Polypharmazie: Kombinationen mit Carbamazepin

	Blutspiegel-veränderung	Klinische Relevanz
Aripiprazol	Abfall der Wirkspiegel von Aripiprazol und seinem Metaboliten Dehydroaripiprazol um knapp 70%	Interaktion zu erwarten, jedoch bislang keine evidenzbasierten Daten zur klinischen Relevanz. Im Einzelfall kann eine Dosisanpassung notwendig sein.
Was tun?	Klinisch überwachen mit TDM-Kontrolle	

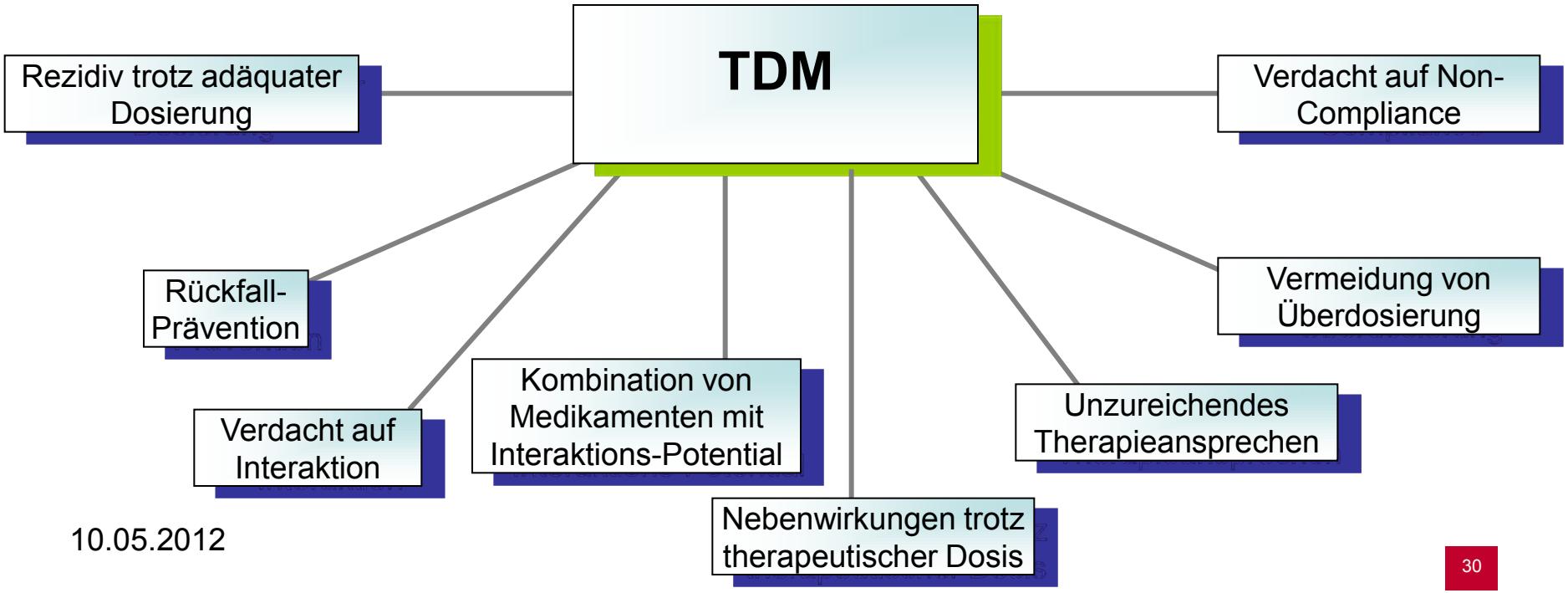
1. Anforderung: Indikationen für TDM

UNIVERSITÄTSmedizin. MAINZ
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie / Neurochemisches Labor



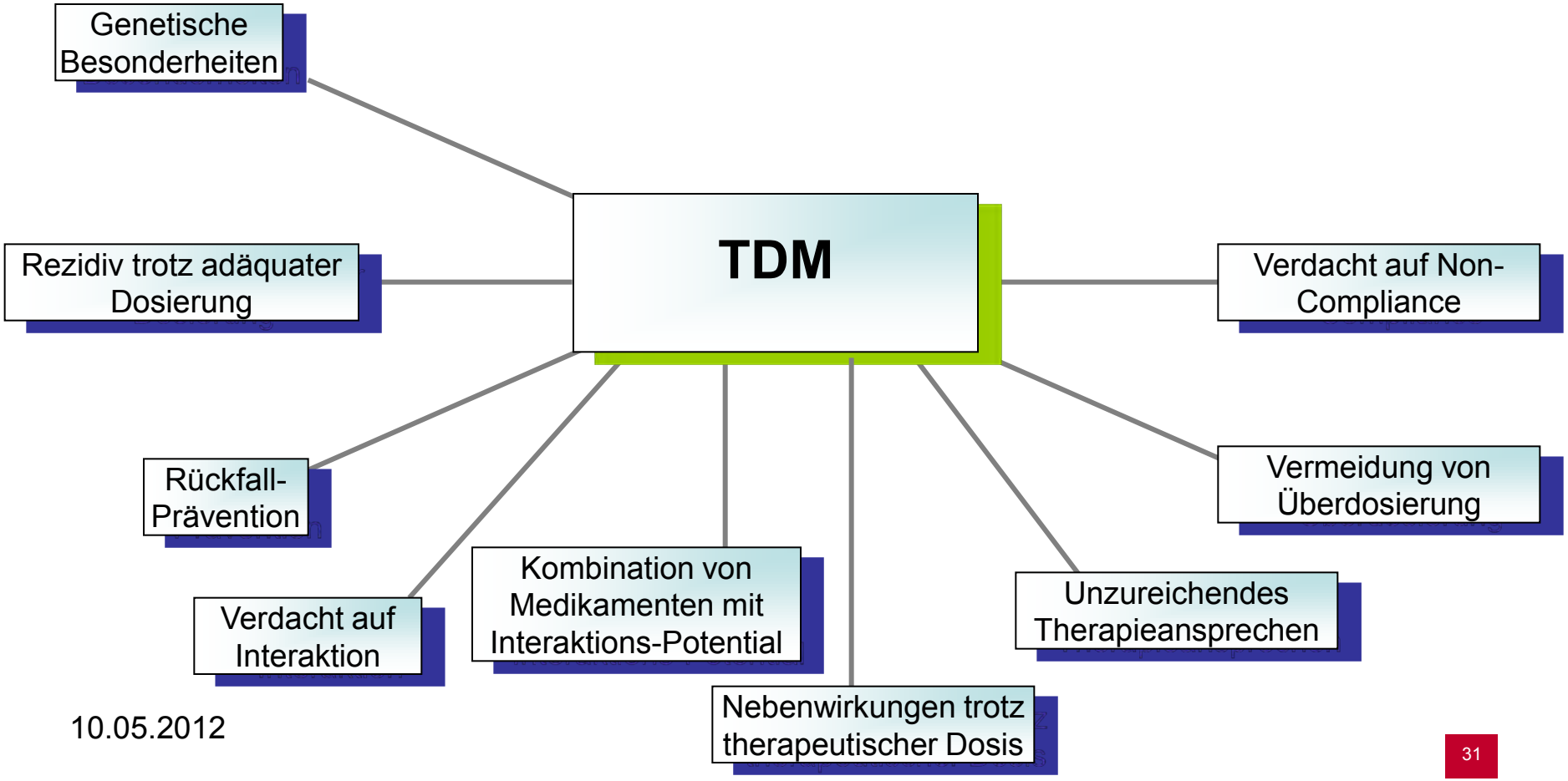
1. Anforderung: Indikationen für TDM

UNIVERSITÄTSmedizin. MAINZ
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie / Neurochemisches Labor



1. Anforderung: Indikationen für TDM

UNIVERSITÄTSmedizin. MAINZ
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie / Neurochemisches Labor



Genetische Besonderheiten

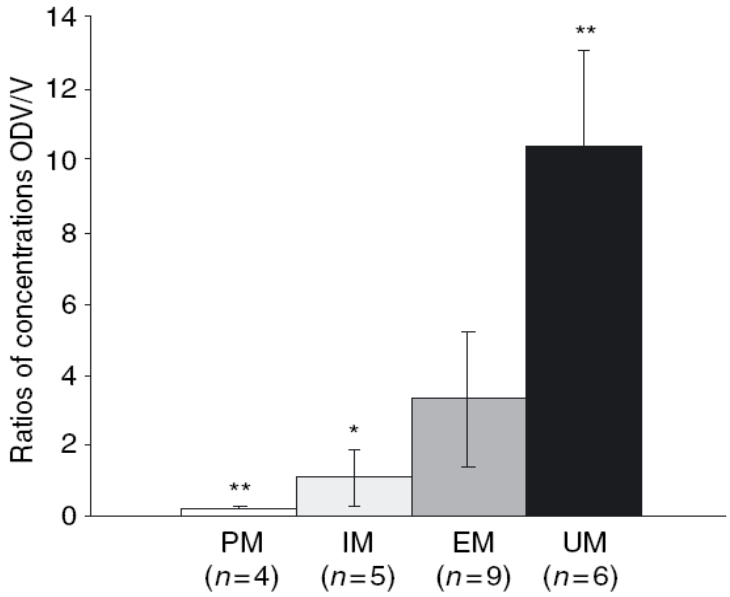


Fig. 3. Relationship between CYP2D6 genotype and ratios of concentrations *O*-desmethylvenlafaxine (ODV)/venlafaxine (V) under steady-state treatment with venlafaxine. PM, poor metabolizers who had two mutant alleles of CYP2D6; IM, intermediate metabolizers who had one active and one mutant allele (*1/*4); EMs, extensive metabolizers who had two active alleles (*1/*1); UMs, ultra rapid metabolizers who had one active and one duplicated active allele (2x*1)/*1. $^{**}P < 0{\cdot}01$, PM vs. EM and UM vs. EM, $^{*}P < 0{\cdot}05$, IM vs. EM.

Verhältnis von VEN/OD-VEN zur Beurteilung des Metabolisierungsstatus

- > 1/1 → Poor metabolizer
- 1/3 bis 1/6 → Extensive metabolizer
- 1/9 bis 1/11 → Ultrarapid metabolizer

Shams, Hiemke et al.;CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine,Journal of clinical pharmacy and therapeutics, Volume 31, Issue 5, 493-502, 2006

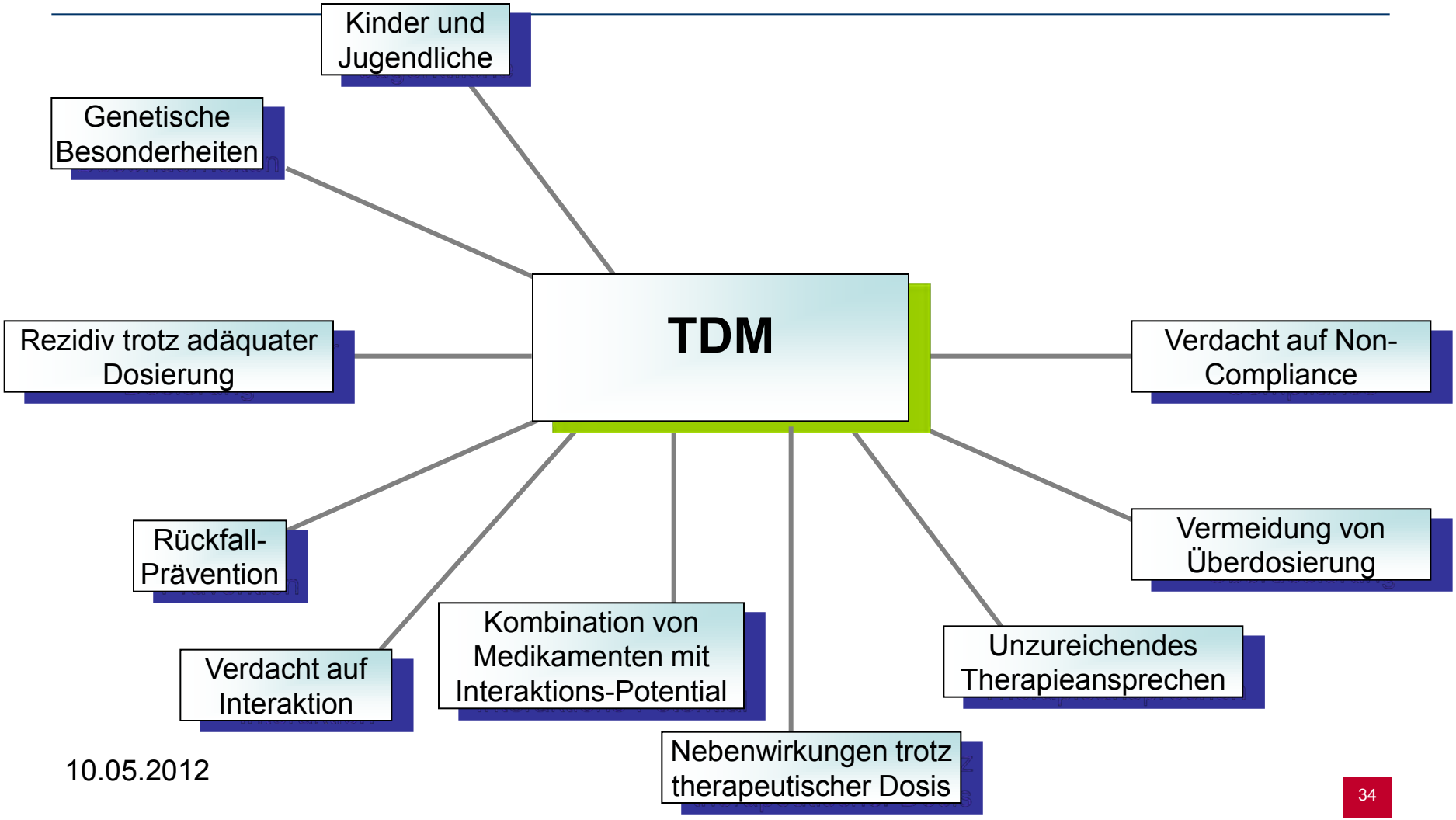
Genetische Besonderheiten

Drug	Metabolite	Ratio: of concentrations metabolite: parent drug (Mean – SD – Mean + SD)	Reference
Sertraline	Norsertraline	1.7–3.4 (n = 348)	[546]
Trazodone	m-Chlorophenylpiperazine (mCPP)	0.04–0.22 (total range)	[328]
Trimipramine	Nortrimipramine*	0–12.0 (n = 17)	[142]
Venlafaxine	O-Desmethylvenlafaxine*	EM or IM CYPD26: 0.3–5.2 PM CYP2D6: ≤ 0.3 UM CYP2D6: > 5.2	[592]
	N-Desmethylvenlafaxine	0.46–1.48	

Hiemke et al.;AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011; Pharmacopsychiatry 2011;44: 195–235

1. Anforderung: Indikationen für TDM

UNIVERSITÄTSmedizin. MAINZ
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie / Neurochemisches Labor



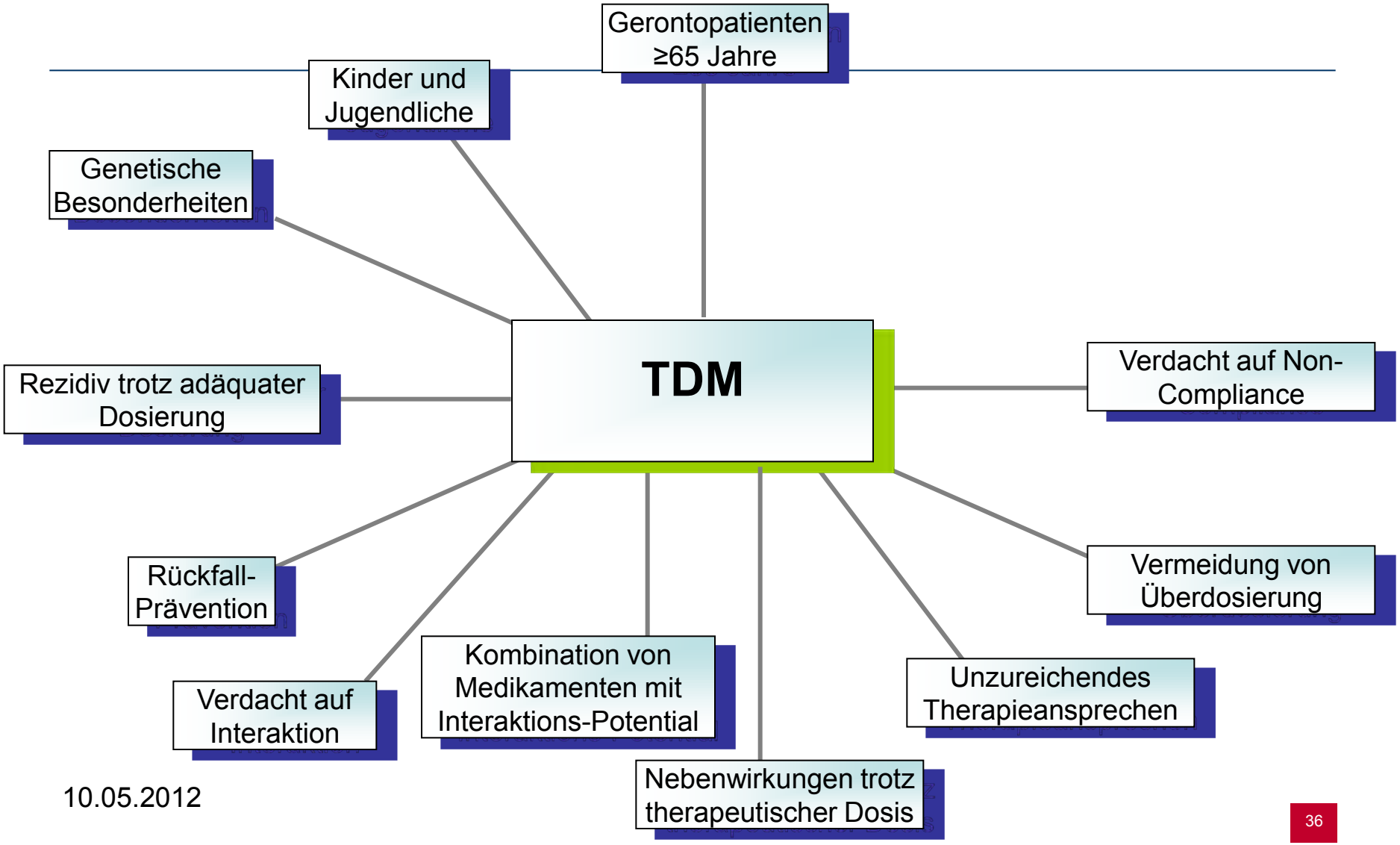
Kinder und Jugendliche

- Kinder sind keine kleinen Erwachsenen!!!

- Wassermenge pro kg Körpergewicht ist bei einem Neugeborenen ca. 15 Prozent höher
- Neugeborene und besonders Frühgeborene verfügen noch nicht über alle metabolischen Enzyme
- Im Alter von 1 bis 8 Jahren zeigt sich bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen eine erhöhte Verstoffwechselungsrate
- In den ersten Monaten ist das Magenmilieu neutral; in den ersten drei Jahren ist der Magen-pH höher als bei Erwachsenen
- Passage von Nahrungsmitteln durch den Magen-Darm-Trakt ist bei Neugeborenen und Kleinkindern verlangsamt
- Ausscheidungsmechanismus über die Nieren ist in den ersten Lebensmonaten noch nicht vollständig ausgereift

1. Anforderung: Indikationen für TDM

UNIVERSITÄTSmedizin. MAINZ
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie / Neurochemisches Labor



TDM bei Alterspatienten

International Psychogeriatric Association

Deutsche Akademie für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie e.V.

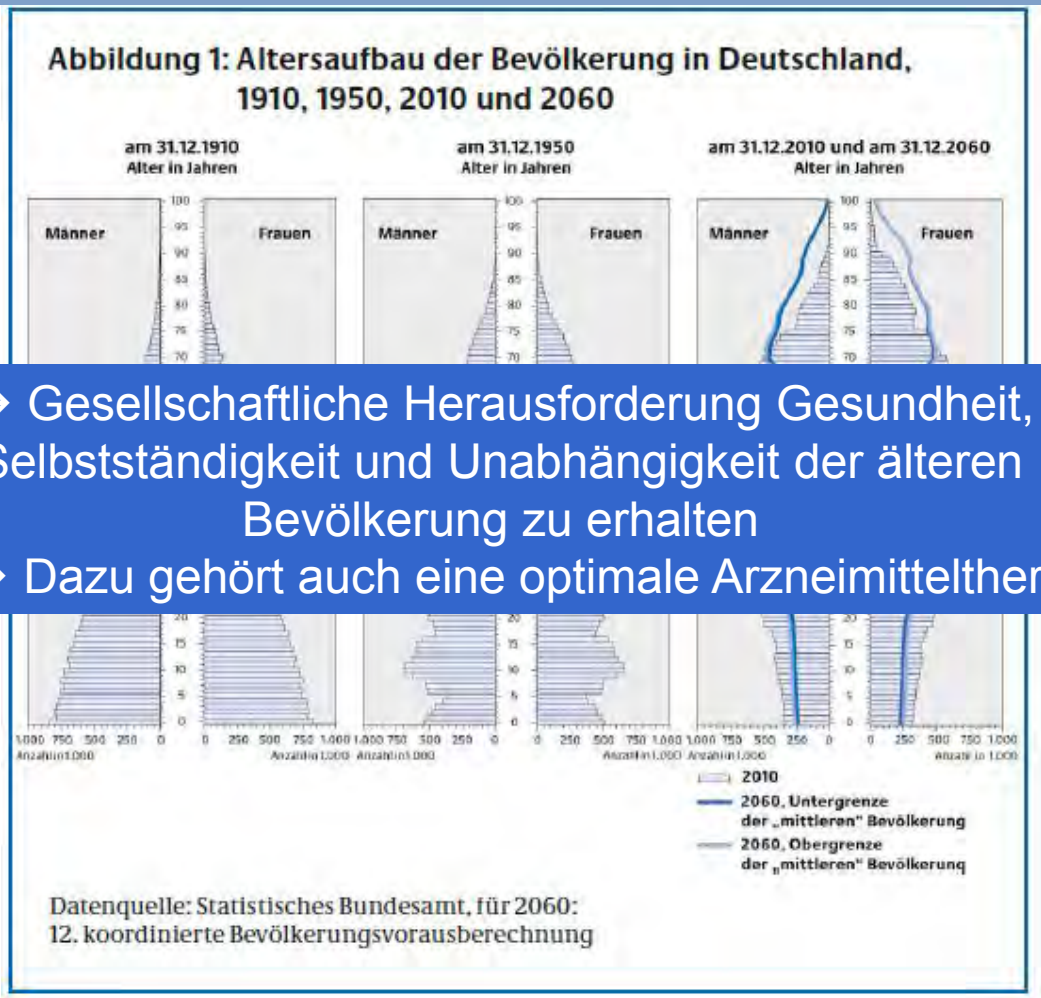
Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie e.V. (DGGPP)

AGS THE AMERICAN GERIATRICS SOCIETY
Geriatrics Health Professionals.
Leading change. Improving care for older adults.

Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V.
Selbsthilfe Demenz

EUROPEAN ASSOCIATION OF GERIATRIC PSYCHIATRY EAGP

Demographischer Wandel



→ Gesellschaftliche Herausforderung Gesundheit, Selbstständigkeit und Unabhängigkeit der älteren Bevölkerung zu erhalten
→ Dazu gehört auch eine optimale Arzneimitteltherapie

10.05.2012

Quelle: Demografiebericht Bundesministerium des Innern; Oktober 2011

Gerontopsychiatrie

- Erschwerende Umstände in der medizinischen Versorgung
  - Verminderte Kompensationsreserve (Homöostase)
  - Chronische, somatische Erkrankungen
  - Mangelnde Compliance → Non-Compliance mindert den therapeutischen Erfolg und verursacht Kosten
  - Multimorbidität und Polypharmazie
  - Bewegungs- und Kommunikationseinbußen
  - Hör- und Sehminderung

  - Änderung der Pharmakodynamik und Pharmakokinetik aufgrund komplexer, altersspezifischer Veränderungen

Interaktionen

- Polypharmazie inkl. Selbstmedikation, Komorbiditäten, Alkoholk… pharmak… Verände… …eigern die Komplex… …ei Alterspa…

Polypharmazie und daraus resultierende UAW sind eine häufige Ursache für eine stationäre Aufnahme

	Example	Mechanism of action	Outcome
Drug–drug, PK	Gatifloxacin+calcium and antacid	Decrease in absorption of gatifloxacin	Treatment failure[26]
			Rigidity, falls
Drug–drug			Profound hypoglycaemia[27]
			Decreased effect of donepezil
Drug–nutritional status	Low albumin+phenytoin	Increase in free phenytoin concentration	Confusion, somnolence, ataxia[28]
Drug–herbal product	Gingko+aspirin	Decrease in platelet function and adhesion	Increased risk of bleeding[29]
Drug–alcohol	Alcohol+chronic use of bromazepam	Synergy	Increased risk of falls
Drug–disease or drug–patient	Metoclopramide for gastric dysmotility in a patient with Parkinson's disease	Increase in dopamine receptor blockade	Worsening Parkinson's disease[30]

Cp=plasma concentration. CYP=cytochrome P450. PD=pharmacodynamic. PK=pharmacokinetic.

Table: Examples of different types of drug interactions in elderly patients

Mallet et al.; The challenge of managing drug interactions in elderly People; *Lancet* 2007; 370: 185–91

AM-Interaktion

Table 1 Continued.

Drug (active metabolite)	Enzymes	Reference
Mirtazapine	CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6	[397,630]
Moclobemide	**CYP2C19**, CYP2D6	[255]
Modafinil	Amide hydrolysis, CYP3A4	[561]
Naltrexone	Aldoketoreductase AKR1C4	[92]
Nortriptyline	**CYP2D6**	[385,485,687]
Olanzapine	N-Glucuronosyltransferase, Flavin monoxigenase,	[107]
Opipramol		
Paliperidone (=9-Hydroxyris		[161]
Paroxetine		[209,349,691]
Perazine		[629,725]
Pergolide		[731]
Perphenazine		[12,77,168,486]
Pregabalin		[77]
Piripedil		[168]
Pimozide		[171]
Pramipexole		[62]
Promazine		[726]
Promethazine	**CYP2D6**	[465]
Quetiapine	**CYP3A4**, CYP2D6	[38]
Rasagiline	**CYP1A2**	[277]
Reboxetine	CYP3A4	[307,716]
Risperidone (9-Hydroxyrisperidone)	**CYP2D6**, CYP3A4	[732]
Ropinirole	**CYP1A2**	[357]
Rotigotine	Glucuronosyltransferase, several other unknown pathways	[115]
Selegiline	**CYP2B6**	[60]
Sertindole	**CYP3A4, CYP2D6**	[729]

Wechselwirkungen sind klinisch relevant, wenn die therapeutische Aktivität und/oder Toxizität eines Arzneistoffes in dem Maße verändert wird, dass eine Anpassung der Dosis oder ein medizinisches Einschreiten notwendig wird

10

Hiemke et al.;AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011; Pharmacopsychiatry 2011; 44: 195–235

Pharmakokinetik

Table 1. Age-related physiological changes and their pharmacokinetic consequences.

Physiological changes in the elderly	Pharmacokinetic consequences
Increased gastric pH	Slightly decreased absorption (rarely clinically significant)
Delayed gastric emptying	
Reduced splanchnic blood flow	
Decreased absorption surface	
Decreased gastrointestinal motility	
Increased body fat	Increased V and t½ of lipophilic drugs
Decreased lean body mass	
Decreased total body water	Increased plasma concentration of hydrophilic drugs
Decreased serum albumin	Increased free fraction in plasma of some highly protein-bound acidic drugs
Increased α_1-acid glycoprotein	Decreased free fraction of basic drugs
Decreased hepatic blood flow	First-pass metabolism can be less effective.
Decreased hepatic mass	Phase I metabolism of some drugs might be slightly impaired.
Decreased renal blood flow and glomerular filtration rate	Renal elimination of drugs can be impaired.

P-gp-Aktivität ⬇
→ BHS wird höheren Medikamenten- bzw. Toxindosen ausgesetzt.

Gesamtkörperclearance (GKC, weiß) und Gesamtkörpervolumen (GKV, schwarz) in unterschiedlichen Lebensalter. GKC und GKV sind relativ zu denen des Erwachsenen (hier 18–20 Jahre) dargestellt. Das Verteilungsvolumen übersteigt die GKC im Neugeborenenalter (1–15 Tage, Verteilungsvolumen für die meisten Arzneistoffe groß!) und dann wieder im höheren Alter (70–95 Jahre).

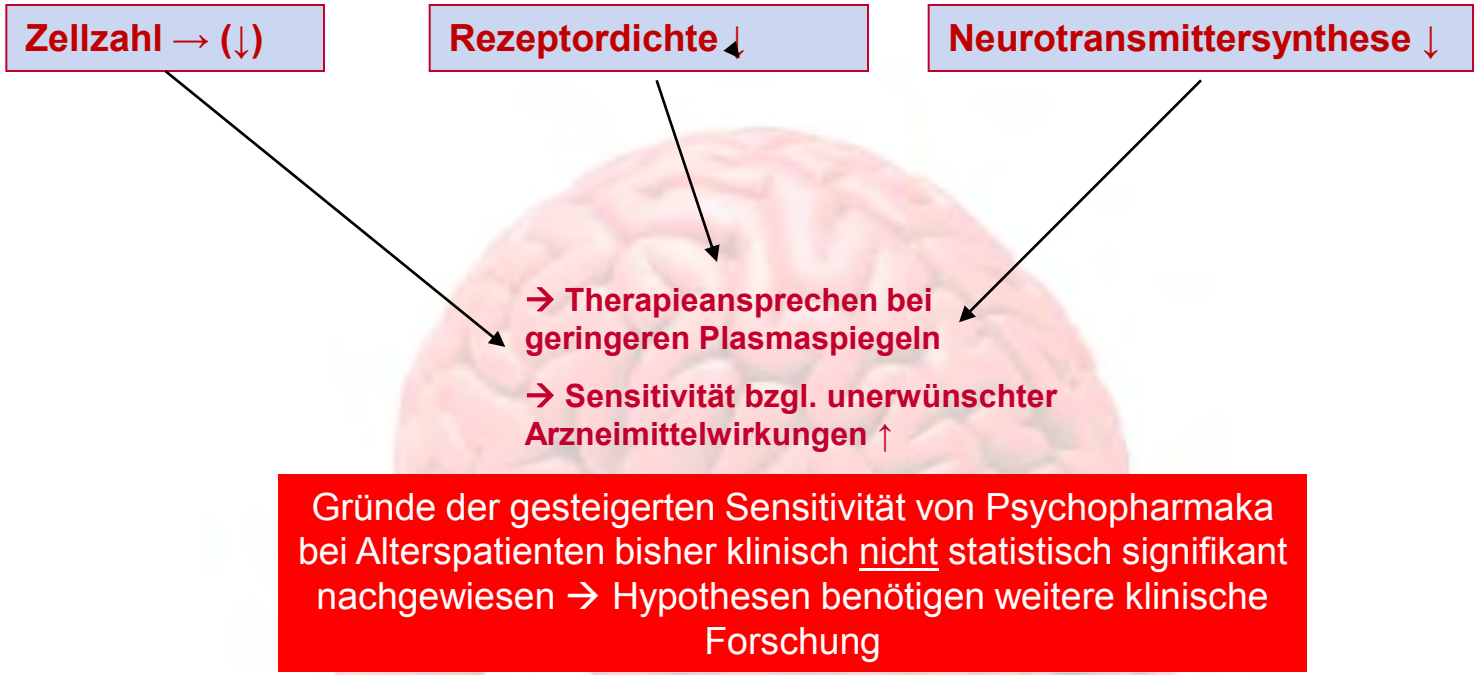
Klotz et al.; Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly; Drug Metabolism Reviews, 2009; 41 (2): 67-76

Altersbedingte, pharmakokinetische Veränderungen können einen praxisrelevanten Einfluss auf die Plasmaspiegel haben, das Ausmaß der Veränderungen ist jedoch innerhalb der Patientengruppe sehr verschieden und individuell zu berücksichtigen

→Mit steigendem Alter zunehmender Einfluss aufgrund fortschreitendem „körperlichen Abbau"

Betrifft v.a. High-Clearance AS → BV ↑

Pharmakodynamik



Gründe der gesteigerten Sensitivität von Psychopharmaka bei Alterspatienten bisher klinisch nicht statistisch signifikant nachgewiesen → Hypothesen benötigen weitere klinische Forschung

Typische UAW von Psychopharmaka, die bei älteren Patienten gehäuft auftreten, sind Verwirrtheit, Delir, Sedierung, gastrointestinale Störungen oder extrapyramidal-motorische Störungen

Pharmakodynamik

Altersbedingte, pharmakodynamische Veränderungen können einen praxisrelevanten Einfluss auf die Wirkung eines Psychopharmakons haben, das Ausmaß der Veränderungen ist jedoch innerhalb der Patientengruppe sehr verschieden und individuell zu berücksichtigen

→ Mit steigendem Alter zunehmder Einfluss aufgrund fortschreitendem „körperlichen Abbau“

Richtlinien für die Psychopharmakotherapie

- Beginn der Medikation mit etwa 50% d… assung der Dosis („start low – go slow“) →
- Dosis kurzfristig und regelmäßig überprüfen, Weiterbehandlung mit der niedrigst möglichen Dosis („minimale effektive Dosis“)
- Engmaschige Kontrollen der Serumspiegel („Drug Monitoring“)
- Vor jeder Therapie: Bestimmung der Nierenfunktion (GFR)
- Pharmakogen bedingte Symptombilder beachten, z.B. Exsikkose, Synkopen, Stürze, EPS
- Kritische Therapiekontrolle - insofern möglich Auslass- und Reduktionsversuche
- Möglichst nebenwirkungsarme Medikamente wählen
- Tabletten, Tropfen oder Saft bevorzugen → werden von Älteren besser geschluckt und im Verdauungstrakt besser transportiert als Kapseln

Pauschalisierung: Risiko einer Unterdosierung und der Non-Response, bzw. langsamerer Therapieeffekt

TDM in der Gerontopsychiatrie

- Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) erlaubt eine optimale Dosiseinstellung gemäß der Bedürfnisse d
  Gerontopatier
- Optimale Dos
- Risikoreduktio
  Überdosierun
- Compliancekontrolle
- Senkung der Behandlungs- und Medikamentenkosten

- Optimierung der Psychopharmakotherapie

Aufgrund zunehmender Heterogenität des Patientenkollektivs ist eine zunehmend individualisierte Therapie vonnöten

In **elderly patients**, who frequently are hypersensitive to medication, TDM is helpful to distinguish between pharmacokinetic and pharmacodynamic factors when adverse effects occur [666]. ressive impairments of the functional ans [407], especially renal excretion, and anges significantly [361,374]. Hepatic ced by up to 30%. Phase I reactions are ired than phase II reactions. On the other e-dependent changes in CYP isoenzyme ted changes in physiologic and pharmawell as the comorbidity and polypharmacy complicate pharmacotherapy in the elderly [125]. Therefore, TDM should be used for these patients to improve safety and tolerability of psychopharmacotherapy.

Hiemke et al.;AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011; Pharmacopsychiatry 2011; 44: 195–235

Klassifizierung der anticholinergen Aktivität von Psychopharmaka

Tabelle 2 Wirkstoffe mit Risiko für die Entwicklung eines Delirs (AGATE-Liste).

Basis der Tabelle ist die Klassifikation von Chew et al. nach der anticholinergen Aktivität der Wirkstoffe [11] und die Identifizierung eines hohen delirogenen Potentials nach Ancelin et al. [12]. Ferner wurden die Wirkstoffe der PRISCUS-Liste in die Tabelle aufgenommen, die dort mit einem Risiko für die Entwicklung eines Delirs bei älteren Patienten genannt werden [16].

Spalte (1) keine anticholinerge Aktivität in therapeutischen Dosen; in höheren Dosen tritt jedoch eine geringe anticholinerge Aktivität auf.
Spalte (2) geringe anticholinerge Aktivität in therapeutischen Dosen vergleichbar einer Atropinkonzentration von 0,5 – 5 pmol/mL
Spalte (3) mittelmäßige anticholinerge Aktivität in therapeutischen Dosen vergleichbar einer Atropinkonzentration von 5 – 15 pmol/mL
Spalte (4) hohe anticholinerge Aktivität in therapeutischen Dosen vergleichbar einer Atropinkonzentration von über 15 pmol/mL

Die normal geschriebenen Wirkstoffe der Spalten (1) – (4) wurden von Chew et al., die unterstrichenen Wirkstoffe wurden von Ancelin et al. klassifiziert. Amitriptylin weist in beiden Zusammenstellungen eine hohe anticholinerge Aktivität auf.

Substanzklasse	(1) keine oder minimale anticholinerge Aktivität	(2) geringe anticholinerge Aktivität	(3) mittelmäßige anticholinerge Aktivität	(4) hohe anticholinerge Aktivität	delirogenes Potential laut PRISCUS-Liste [16]	nicht in diesen Listen enthalten
Analgetika und antiinflammatorisch wirkende Mittel	Celecoxib Fentanyl Hydrocodon Propoxyphen			Colchicin	Pethidin	Oxycodon [10]
Antidepressiva	Duloxetin	Escitalopram Fluoxetin Mirtazapin	Paroxetin	Amitriptylin Doxepin Trimipramin Opipramol Maprotilin Imipramin Clomipramin Amoxapin		
Antidiabetika	Metformin					
Antihistaminika (H_1)			Diphenhydramin	Alimenazin Chlorphenamin Dexchlorpheniramin	Clemastin Dimetinden Hydroxyzin Triprolidin	
Antiinfektiva	Amoxicillin Cephalexin Levofloxacin					
Antipsychotika		Quetiapin	Chlorpromazin Olanzapin	Clozapin Thioridazin Levomepromazin		

CAVE: anticholinerges Syndrom

C. Back, M. Wittmann, E. Haen; Therapeutische Umschau 2011;68 (1)

Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit einer QTc-Zeit-Verlängerung/TdP von Psychopharmaka

TABLE

Effects of psychotropic drugs on QTc and the occurrence of torsade de pointes (TdP)

Drug	QTc prolongation	QTc (Bazett) prolongation compared to baseline in ms (n); reference no.	Reported cases of TdP	TdP risk (Arizona CERT)	DDD in Germany, 2009 (millions)	References
Typical high-potency antipsychotic drugs						
Thioridazine[1]	+++	+28 to 36.6 (n = 60); 10	+++	1	1.3	2, 4–6, 10, 12–14, 23, 24, e6
Haloperidol[1]	+	+3.8 to 8.9 (n = 147; 4–15 mg); 4	+++	1	18.4	2, 4–6, 8, 10, 12–15, 19, 23, 24, e1, e6
Pimozide[1]	+++	+19 to 24 (n = 97); 10	+	1	1.0	2, 5, 6, 10, 19, 23, 24, e29
Perphenazine[1]	+	-55 to -16.6 (-35.7; n = 4); 7	+		0.5	5, 7
Fluphenazine[1]	+		+		8.2	5–7, 24, 25
Flupentixole[1]	+		N.R.		9.6	5, 6, 25
Tri-and tetrayclic antidepressants						
Amitriptyline[1]	+++	+1 to 21 (n = 117); 10	++	3	94.5	7, 10, 18, 23, 24, e21, e23
Doxepine	+++	+8 to 22 (n = 20); 10	++	3	54.2	7, 10, 18, 23, 24, e24
Imipramine[1]	+++	+4 to 20 (n = 76); 10	+	3	2.6	7, 10, 23, 24, e25
Clomipramine[1]	++	-1.6 to 14.7 (+6,6; n = 19); 7	++	3	8.1	7, 10, 18, 23, 24
Desipramine[1]	+++	+11 to 24 (n = 74); 10	+	3	N.R.	10, 18, 23, 24

K. Wenzel-Seifert, M.Wittmann, E. Haen; Dtsch Arztebl Int 2011; 108(41): 687–93

Potenziell inadäquate Medikation (PIM)

Potenziell inadäquate Medikation für ältere Patienten

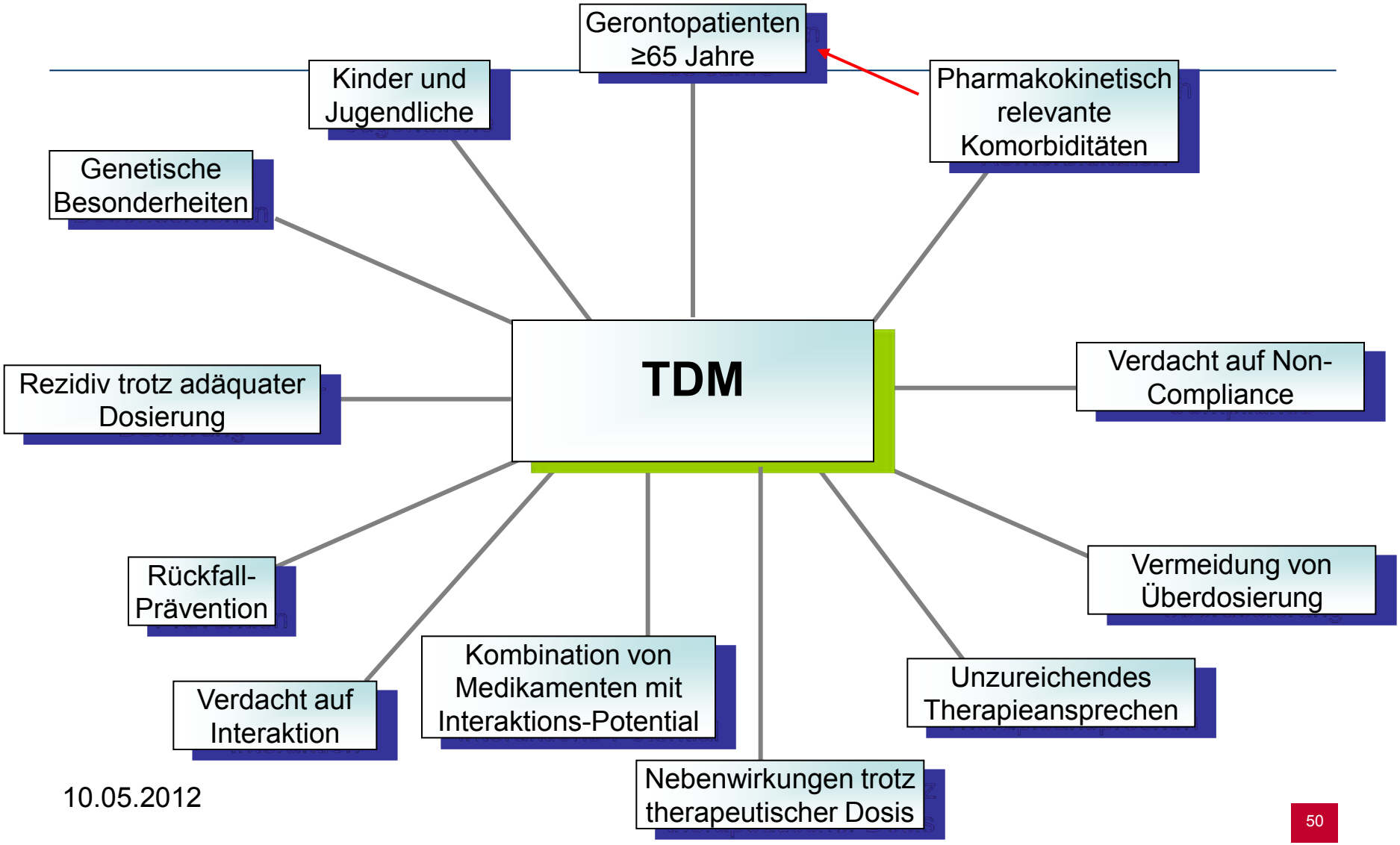
	Ergebnis der Delphi-Befragung (Likert-Skala, MW [95% KI], Median)	Begründung	Therapie-Alternativen	Maßnahmen, falls das Arzneimittel trotzdem verwendet werden soll:	Das Arzneimittel sollte, wenn möglich, nicht bei den genannten Begleiterkrankungen verwendet werden (zu vermeidende Komorbiditäten)
		Originaltitel *Liste 1 - Beers MH 1997* *Liste 2 - Fick DM et al. 2003* *Liste 3 - McLeod et al. 1997* *Liste 4 - Laroche ML et al. 2007*			
Antidepressiva (n = Anzahl der Antworten)					
Klassische Antidepressiva		Auf der Liste 3 als Gruppe aufgeführt. *May aggravate glaucoma, cause urinary retention in patients with BPH or worsen heart block, may cause anticholinergic side effects.* *May worsen postural hypotension and cause falls[1].* *Muscarinic-blocking agents with cardiotoxicity when overdosed.* *Tricyclics at times more active than SSRIs, but their benefit/risk ratio is less favourable in the elderly. Second choice drugs[4].*			
Amitriptylin (n = 17)	2.12 [1.49 - 2.74] 2.00	Es besteht für ältere Patienten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von delirianten Syndromen (Fachinformation). Amitriptylin steht bei älteren Patienten im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für Hüftfrakturen (Ray et al. 1987). Es führt häufiger zu Nebenwirkungen, insbesondere anticholinerge Nebenwirkungen, auch im Vergleich zu SSRI (Hutchinson et al. 1990, Kyle et al. 1998). Aktueller Amitriptylin-Gebrauch steht bei Patienten ≥ 70 Jahre mit einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien im Zusammenhang, wobei das Risiko mit mit zunehmender Dosis ansteigt (Jick et al 2008). Auf den Listen 1, 2 und 4. *Because of its strong anticholinergic and sedation properties, Amitriptyline is rarely the antidepressant of choice for elderly patients[1,2].*	SSRI (z.B. Cit Mirtazap	EKG- Dosisanpassung/ Dosisreduktion (Hälfte der üblichen Tagesdosis, einschleichend dosieren)	Risikoerkrankungen in Bezug auf periphere anticholinerge Effekte (Glaukom, Miktionsstörungen, Obstipation usw.) Kardiale Erkrankungen: Schenkelblockbilder im EKG, schwere Herzerkrankungen, insbesondere mit Vorliegen von Erregungsleitungsstörungen, höhergradiger AV-Block, KHK, Herzinsuffizienz ZNS-Funktionsstörungen (Demenz, Delir, Hirnorganische Störungen) Niereninsuffizienz Leberfunktionsschäden Urologische Störungen/ Probleme (Benigne Prostatahyperplasie mit Restharnbildung, Harnverhalt) Hypotonie, Kollaps, Schock Exsikkose Intoxikationen Blutdyskrasien (Vorsicht bei) Epilepsie (Vorsicht bei) Leukopenie (Vorsicht bei) Phäochromozytom

Die Wahl des für den individuellen Alterspatienten am besten geeigneten Psychopharmakons steigert zusätzlich die Arzneimitteltherapiesicherheit

riscus

1. Anforderung: Indikationen für TDM

UNIVERSITÄTSmedizin. MAINZ
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie / Neurochemisches Labor



Pharmakokinetisch relevante Komorbiditäten

Nierenfunktion

Table 1. Typical classification of renal function. Groups 1–5 defined according to the creatinine clearance value.

Group	Description	Creatinine clearance (mL/min)
1	Normal renal function	>80 mL/min
2	Mild renal impairment	50–80 mL/min
3	Moderate renal impairment	30–50 mL/min
4	Severe renal impairment	<30 mL/min
5	ESRD	Requiring dialysis

The renal function groups 1–5 should be comparable to each other with respect to age, gender, and weight. The Cockroft-Gault formula is one way of estimating creatinine clearance based on serum creatinine levels (Kasper et al., 2005), See also Table 11.
ESRD, end-stage renal disease.

Table 11. Cockroft-Gault equation for creatinine clearance (Cockroft and Gault, 1976).

Males

$$CL_{CR} = \frac{(140 - age) \cdot TBW}{72 \cdot CR}$$

Females

$$CL_{CR} = \frac{(140 - age) \cdot 0.85 \cdot TBW}{72 \cdot CR}$$

Age is expressed in years.
TBW, total body weight in kg; Ht, height in m; CR, serum creatinine in mg/dL. CL_{CR}, creatinine clearance in mL/min.

Besonders wichtig ist eine Dosisanpassung, insofern
- die Kreatinin-Clearance des Patienten < 50 ml/min
- der Q0-Wert (extrarenaler Ausscheidungsbruchteil bei normaler Nierenfunktion) des Arzneimittels <0,5 ist

Aymanns et al.: Review on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics and the aging kidney; *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 314–327, 2010

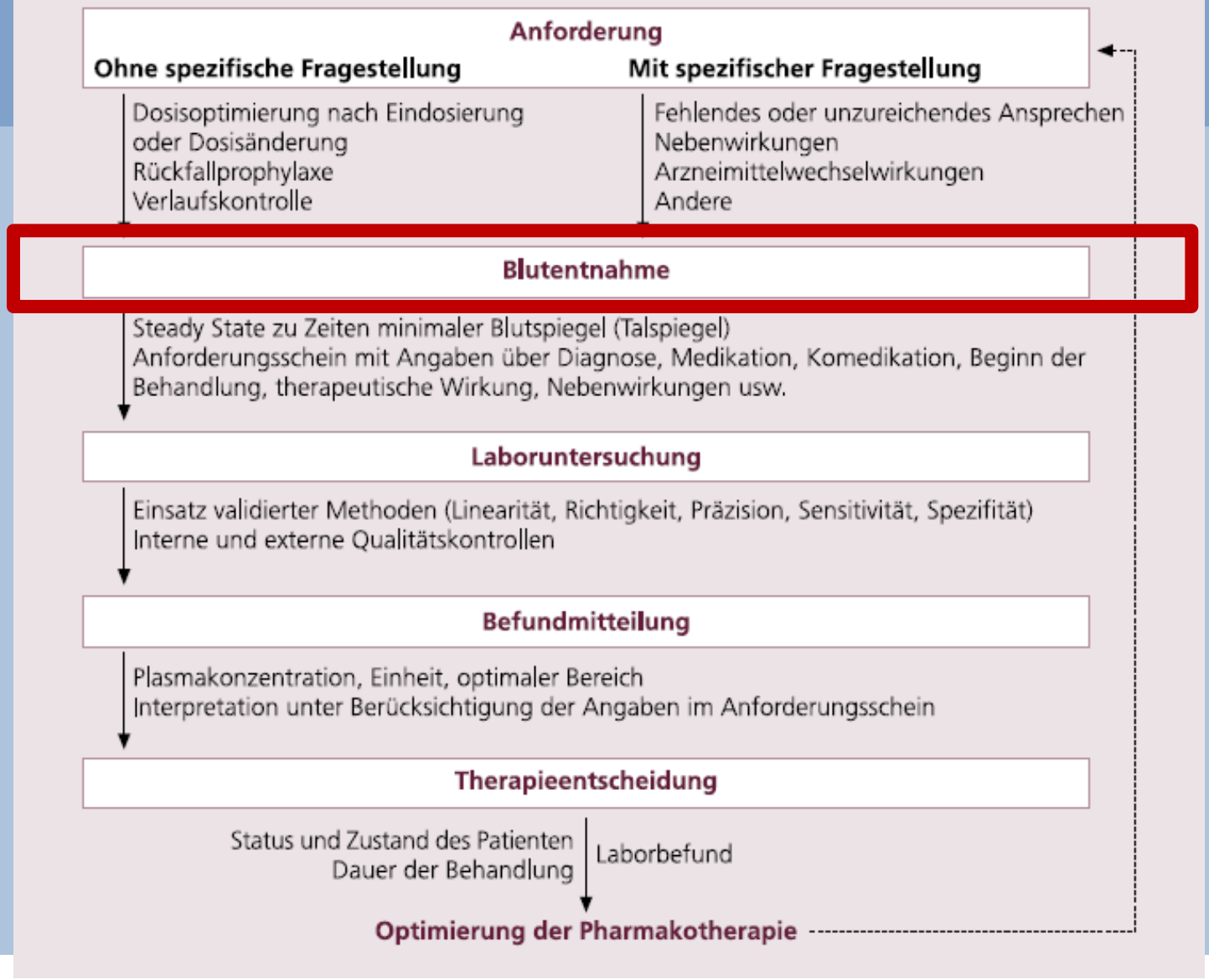
Pharmakokinetisch relevante Komorbiditäten

Leberfunktion

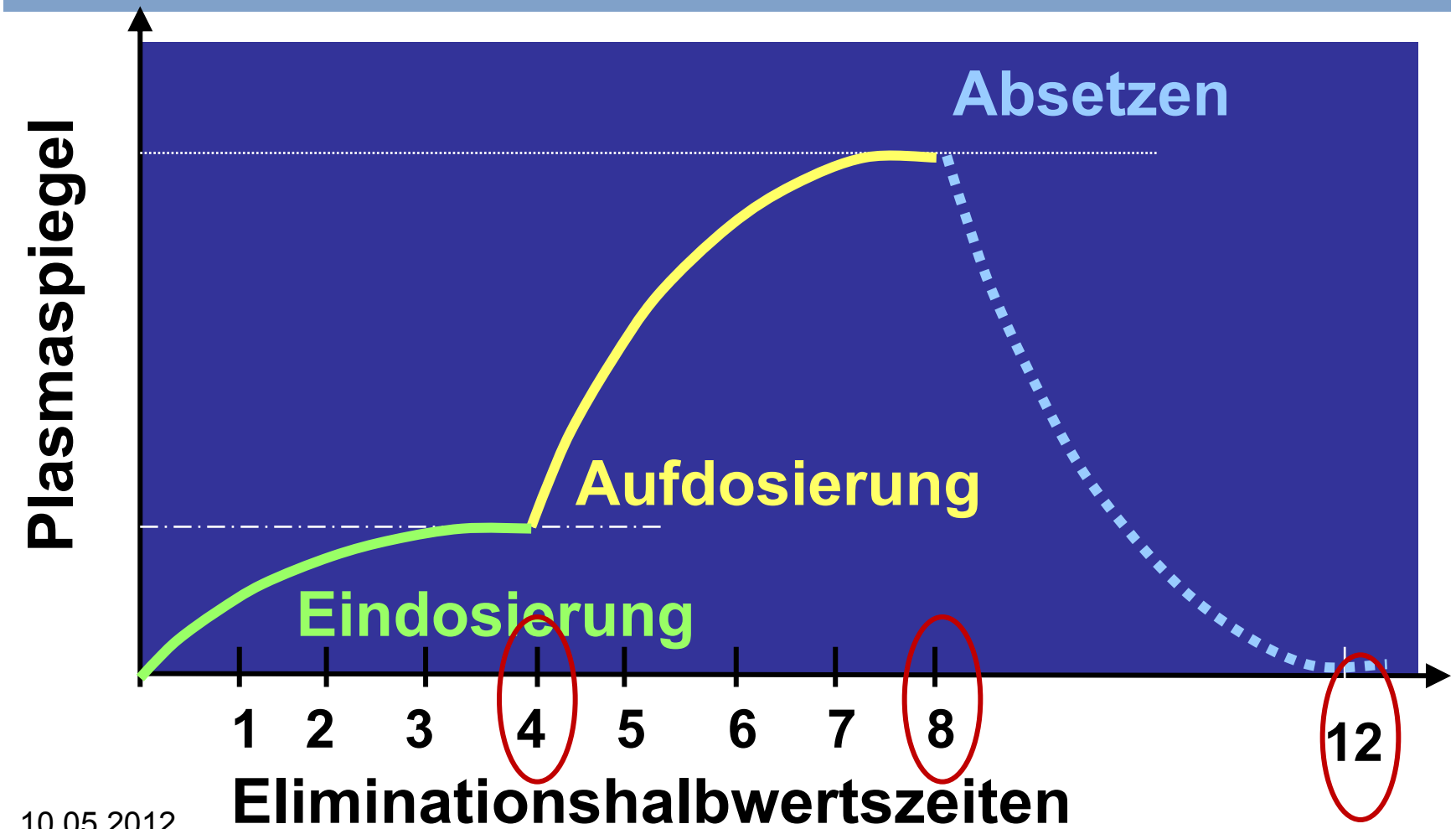
CHILD-PUGH CLASSIFICATION OF SEVERITY OF LIVER DISEASE

Parameter	Points Assigned		
	1	2	3
Ascites	Absent	Slight	Moderate
Bilirubin (mg/dL)	≤ 2	2 to 3	> 3
Albumin (g/dL)	> 3.5	2.8 to 3.5	< 2.8
Prothrombin Time			
Seconds over control	1 to 3	4 to 6	>6
INR	< 1.7	1.8 to 2.3	> 2.3
Encephalopathy	None	Grade 1 to 2	Grade 3 to 4

Modified Child-Pugh Classification of the severity of liver disease according to the degree of ascites, the plasma concentrations of bilirubin and albumin, the Prothrombin time, and the degree of encephalopathy. A total score of 5 to 6 is considered Grade A (well-compensated disease); 7-9 is Grade B (significant functional compromise); and 10 to 15 is Grade C (decompensated disease). These grades correlate with one and two year survival; Grade A – 100% and 65%; Grade B: 80% and 60%; and Grade C – 45% and 35%.


Anforderung
Ohne spezifische Fragestellung
Mit spezifischer Fragestellung
Dosisoptimierung nach Eindosierung
oder Dosisänderung
Rückfallprophylaxe
Verlaufskontrolle
Fehlendes oder unzureichendes Ansprechen
Nebenwirkungen
Arzneimittelwechselwirkungen
Andere
Blutentnahme
Steady State zu Zeiten minimaler Blutspiegel (Talspiegel)
Anforderungsschein mit Angaben über Diagnose, Medikation, Komedikation, Beginn der Behandlung, therapeutische Wirkung, Nebenwirkungen usw.
Laboruntersuchung
Einsatz validierter Methoden (Linearität, Richtigkeit, Präzision, Sensitivität, Spezifität)
Interne und externe Qualitätskontrollen
Befundmitteilung
Plasmakonzentration, Einheit, optimaler Bereich
Interpretation unter Berücksichtigung der Angaben im Anforderungsschein
Therapieentscheidung
Status und Zustand des Patienten
Dauer der Behandlung
Laborbefund
Optimierung der Pharmakotherapie

Blutentnahme: Talspiegel & Steady State



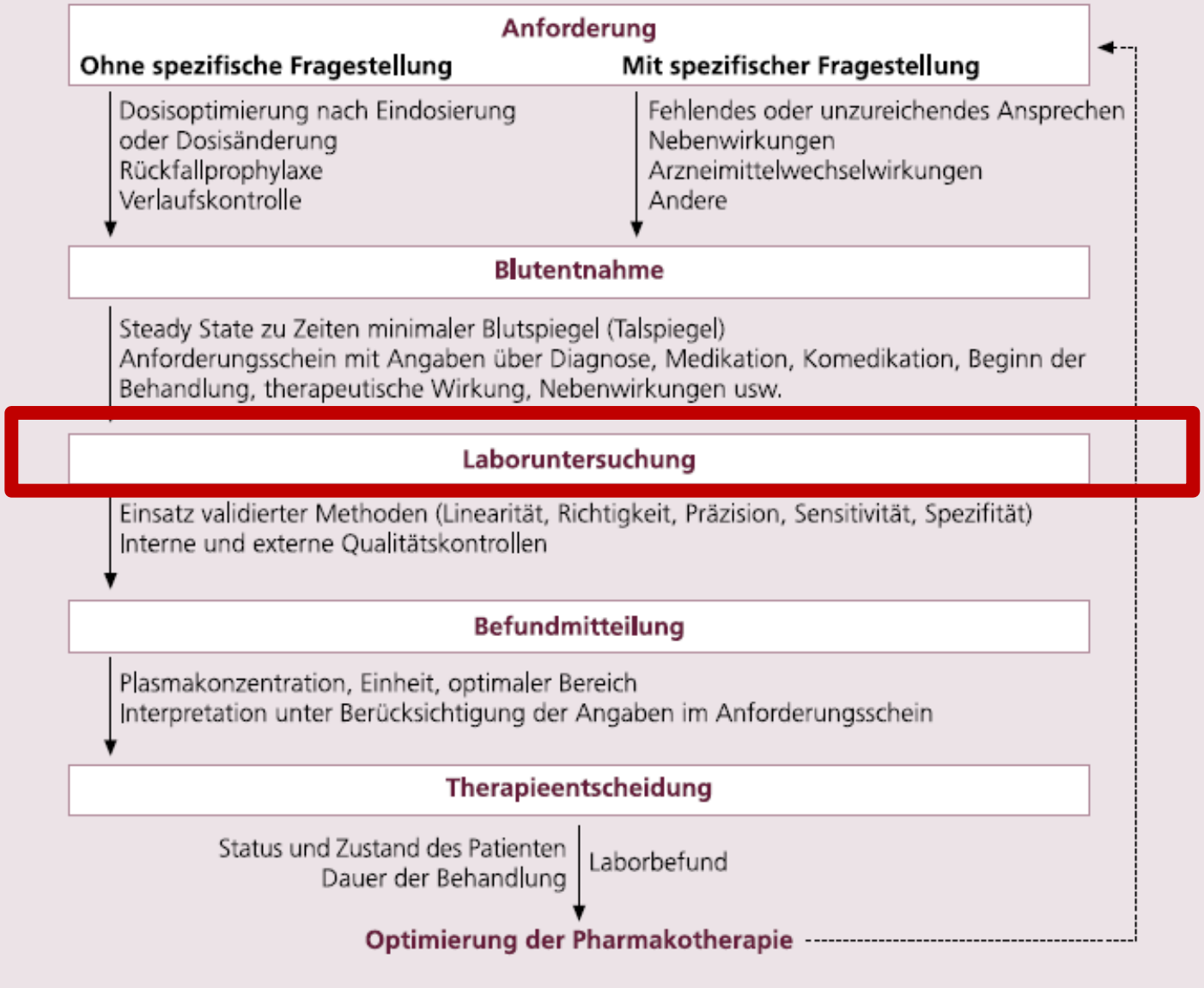
Blutentnahme → Probenversand

- Serum o. Plasma
- Lagerung bis Versand
  - bei 4°C ≤ 24h
  - bei -20°C > 24h

Ausnahme: Olanzapin

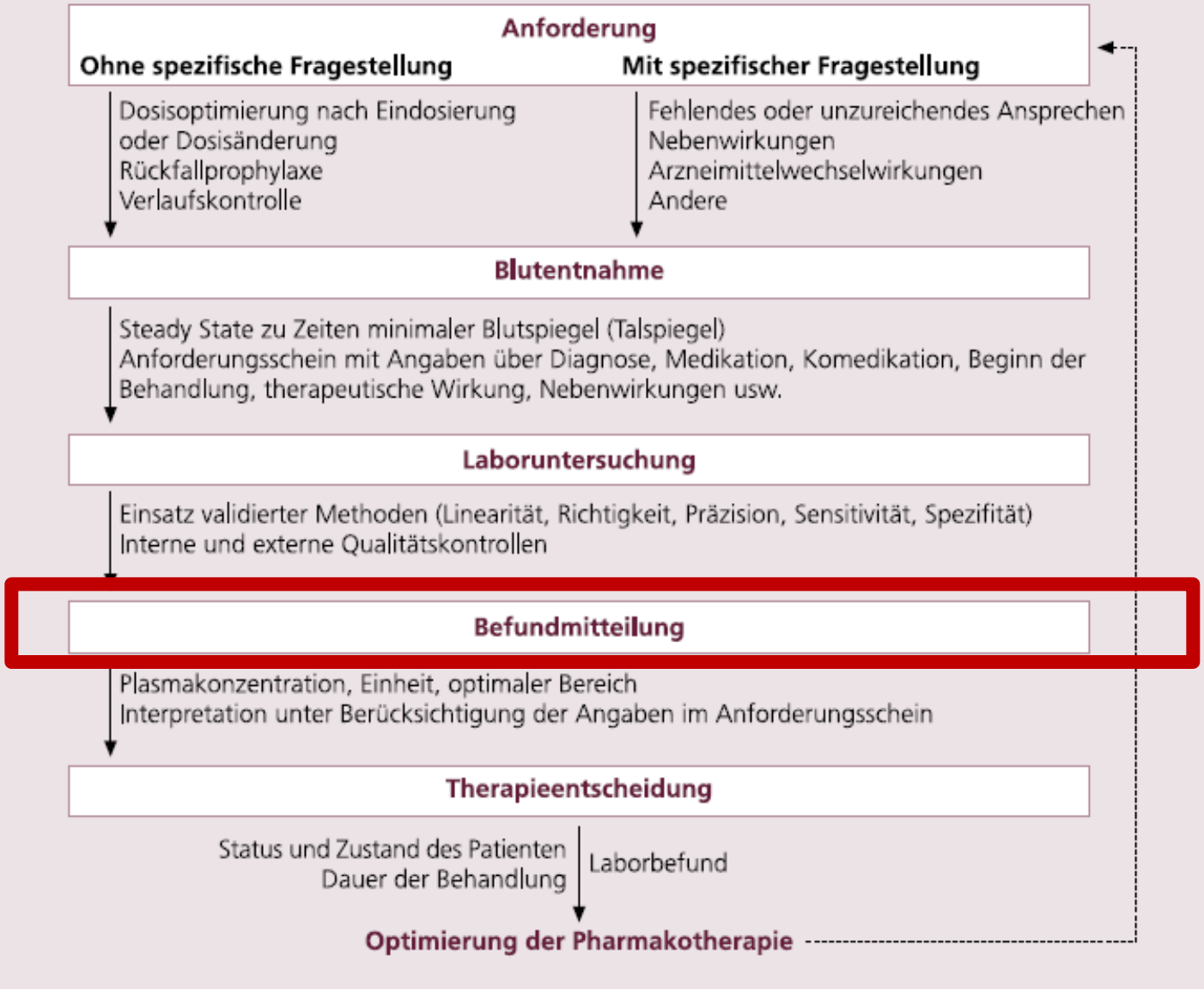
- begleitend dazu:

Anforderungsschein

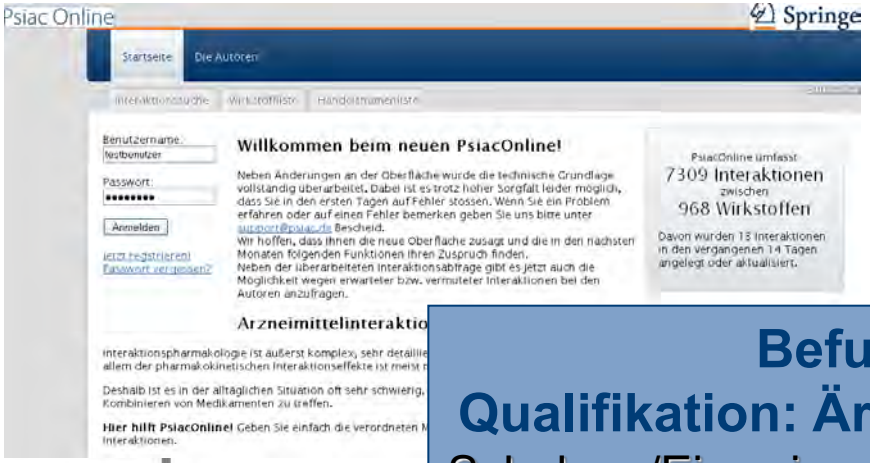

Anforderung
Ohne spezifische Fragestellung
Mit spezifischer Fragestellung
Dosisoptimierung nach Eindosierung
oder Dosisänderung
Rückfallprophylaxe
Verlaufskontrolle
Fehlendes oder unzureichendes Ansprechen
Nebenwirkungen
Arzneimittelwechselwirkungen
Andere
Blutentnahme
Steady State zu Zeiten minimaler Blutspiegel (Talspiegel)
Anforderungsschein mit Angaben über Diagnose, Medikation, Komedikation, Beginn der Behandlung, therapeutische Wirkung, Nebenwirkungen usw.
Laboruntersuchung
Einsatz validierter Methoden (Linearität, Richtigkeit, Präzision, Sensitivität, Spezifität)
Interne und externe Qualitätskontrollen
Befundmitteilung
Plasmakonzentration, Einheit, optimaler Bereich
Interpretation unter Berücksichtigung der Angaben im Anforderungsschein
Therapieentscheidung
Status und Zustand des Patienten
Dauer der Behandlung
Laborbefund
Optimierung der Pharmakotherapie

RILIBÄK 2008

- Ein Labor muss die RiliBäk (Richtlinien der Bundesärztekammer) Anforderungen erfüllen
- Die eingesetzten Methoden müssen validiert sein und die Kontrollproben innerhalb vorgeschriebener Fehlergrenzen liegen
- Wichtig für eine Empfehlung ist das Wissen über den therapeutischen Bereich sowie über pharmakokinetische und pharmakodynamische Daten


Anforderung
Ohne spezifische Fragestellung
Mit spezifischer Fragestellung
Dosisoptimierung nach Eindosierung
oder Dosisänderung
Rückfallprophylaxe
Verlaufskontrolle
Fehlendes oder unzureichendes Ansprechen
Nebenwirkungen
Arzneimittelwechselwirkungen
Andere
Blutentnahme
Steady State zu Zeiten minimaler Blutspiegel (Talspiegel)
Anforderungsschein mit Angaben über Diagnose, Medikation, Komedikation, Beginn der Behandlung, therapeutische Wirkung, Nebenwirkungen usw.
Laboruntersuchung
Einsatz validierter Methoden (Linearität, Richtigkeit, Präzision, Sensitivität, Spezifität)
Interne und externe Qualitätskontrollen
Befundmitteilung
Plasmakonzentration, Einheit, optimaler Bereich
Interpretation unter Berücksichtigung der Angaben im Anforderungsschein
Therapieentscheidung
Status und Zustand des Patienten
Dauer der Behandlung
Laborbefund
Optimierung der Pharmakotherapie

Befundung



Befundung
Qualifikation: Ärzte und Apotheker
Schulung/Einweisung
Tägliche Befundung der Laborergebnisse

Arzneistoff-Infoblätter

NCBI PubMed A service of the U and www.pubmed.gov

ICD-Code

UNIVERSITÄTSmedizin. MAINZ

Therapeutisches Drug Monitoring von Psychopharmaka

Neurochemisches Labor
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsmedizin Mainz
Untere Zahlbacher Str. 8

D-55131 MAINZ

EINSENDER
(Stempel mit Fax-Nr. für die Befundmitteilung):

Pat.-Name _____ Vorname _____ Geb. _____
☐ stationär ☐ privat stationär ☐ ambulant ☐ privat ambulant

Medikament(e) .....
Dosis .....
Seit wann: .....
Letzte Einnahme: .....

BLUTENTNAHME (in der Regel nüchtern im Steady state, mind. 12 Stunden nach der letzten Medikamenteneinnahme, 5 bis 10 ml Vollblut in Serum-Monovette, weiß

Begleitmedikamente (bitte alle angeben)

.....
.....

☐ **Nichtraucher** ☐ **Raucher (mäßig, < 10 Zig/Tag)** ☐ **Raucher (stark, > 10 Zig/Tag)**

Anforderung (bitte vollständig ausfüllen und Hinweise auf Seite 2 beachten)

BLUTENTNAHME nüchtern, mind. 12 Stunden nach der letzten Medikamenteneinnahme, 5 bis 10 ml Vollblut in Serum-Monovette, weiß (gewünschte Bestimmung ankreuzen)

Phasenprophylaktika
☐ Lithium (Li 0,5-0,8 mmol/l)

Antidepressiva
☐ Amitriptylin (AMI, 80-200 ng/ml)*
☐ Bupropion (BUP, 300-800 ng/ml)*
☐ Citalopram (CIT, 50-130 ng/ml)
☐ Clomipramin (CI, 175-450 ng/ml)*
☐ Doxepin (DOX, 50-150 ng/ml)*
☐ Duloxetin (DLX, 60-120 ng/ml)
☐ Escitalopram (ESC, 25-80 ng/ml)
☐ Fluvoxamin (FLV, 60-230 ng/ml)
☐ Fluoxetin (FLUOX, 120-300 ng/ml)*
☐ Imipramin (IMI, 175-300 ng/ml)*
☐ Maprotilin (MAP, 75-130 ng/ml)*
☐ Mirtazapin (MIR, 40-80 ng/ml)
☐ Nortriptylin (NOR, 70-170 ng/ml)
☐ Paroxetin (PAROX, 40-120 ng/ml)
☐ Reboxetin (REB, 10-100 ng/ml)
☐ Sertralin (SER, 20-50 ng/ml)
☐ Venlafaxin (VEN, 200-400 ng/ml)*

Antipsychotika
☐ Amisulprid (AMS, 100-320 ng/ml)
☐ Aripiprazol (ARI 150-250 ng/ml)
☐ Clozapin (CLZ, 350-600 ng/ml)
☐ Flupentixol (FPX, 2-15 ng/ml)
☐ Haloperidol (HAL, 5-17 ng/ml)
☐ Olanzapin (OLZ, 20-80 ng/ml)
☐ Paliperidon (Pali, 20-60 ng/ml)
☐ Perazin (PER, 100-230 ng/ml)
☐ Quetiapin (QUE, 70-300 ng/ml)
☐ Risperidon (RIS, 20-60 ng/ml)*
☐ Sertindol (SERT, 50-250 ng/ml)
☐ Ziprasidon (ZIP, 50-120 ng/ml)
☐ Zucolpenthixol (ZPX, 4-50 ng/ml)

Andere
☐ Donepezil (DON, 30-75 ng/ml)
☐ Naltrexon (NAL, 20-100 ng/ml)*
.....

** Summe Muttersubstanz plus pharmakologisch aktiver Metabolit*

GRUND DER ANFORDERUNG (Zutreffendes bitte ankreuzen, siehe auch Hinweise für Einsender)
☐ Ersteinstellung ☐ Dosisänderung ☐ Umstellung der Medikation
☐ Nichtansprechen ☐ Compliance-Kontrolle ☐ Nebenwirkung (bitte unten spezifizieren)
☐ Verlaufskontrolle ☐ anderer Grund (bitte spezifizieren)
☐ Sonderuntersuchung (bitte spezifizieren)

SCHWEREGRAD DER ERKRANKUNG (nach CGI, siehe Hinweise für Einsender)
☐ nicht beurteilbar ☐ nicht krank ☐ Grenzfall ☐ leicht krank ☐ mäßig krank
☐ deutlich krank ☐ schwer krank ☐ extrem schwer krank

THERAPIE-EFFEKT (nach CGI, siehe Hinweise für Einsender)
☐ sehr gut ☐ mäßig ☐ gering ☐ unverändert oder verschlechtert ☐ nicht beurteilbar

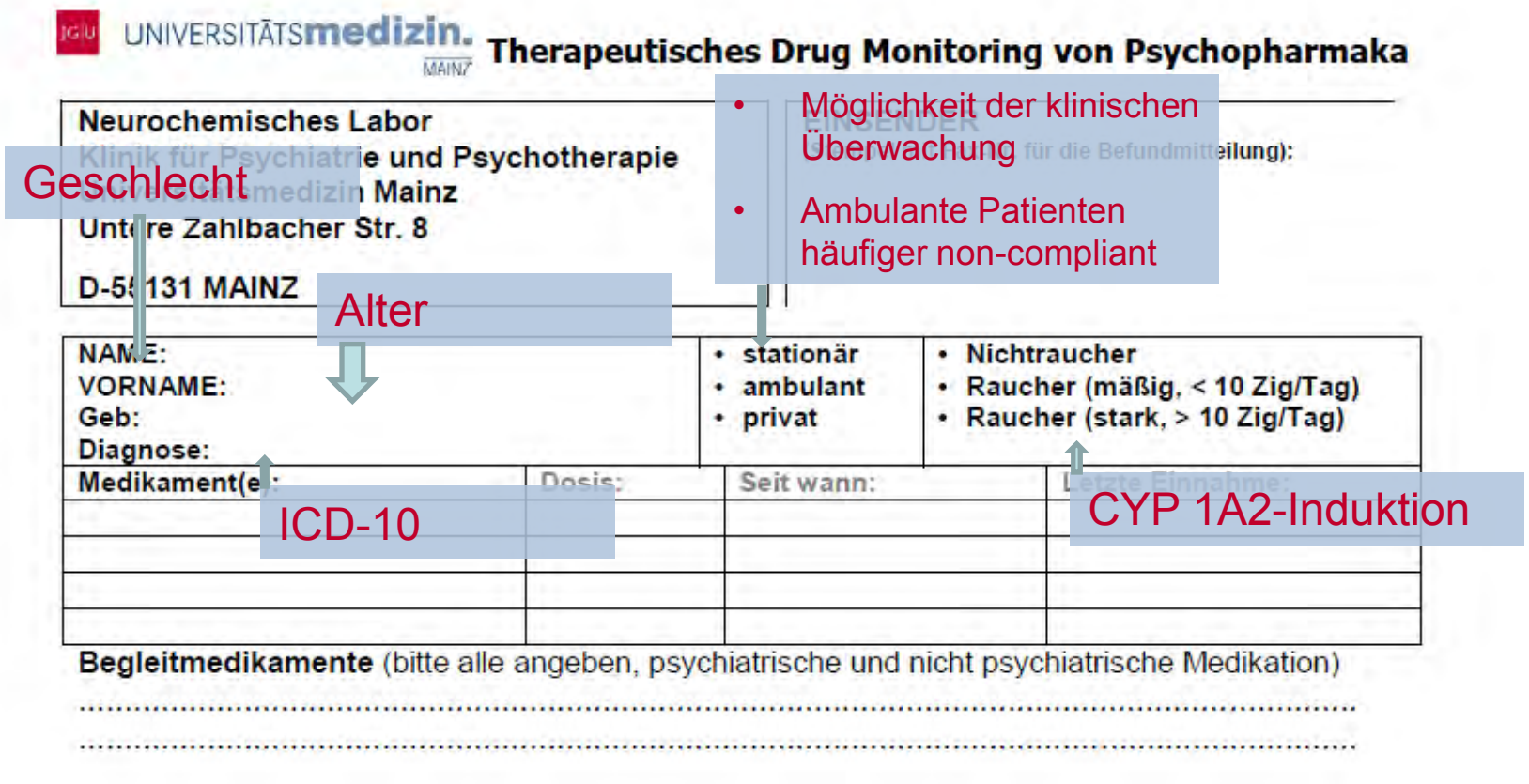
NEBENWIRKUNGEN (nach UKU): ☐ keine ☐ leicht ☐ mittel ☐ schwer
☐ Schläfrigkeit/Sedierung ☐ Spannung/innere Unruhe ☐ Akkomodationsstörungen
☐ Hauterscheinungen ☐ Speichelfluss (erhöht/verringert) ☐ Polydipsie
☐ EPS-Nebenwirkungen (Dystonie/Rigidität/Hypokinese/Akinese) ☐ Tremor ☐ Akathisie
☐ kardiovaskuläre Störung (orthostatische Dysregulation/Tachykardie)
☐ gastrointestinale Störungen (Übelkeit/Erbrechen/Nausea/Diarrhoe/Obstipation) ☐ Gewichtszunahme
☐ urogenitale Störungen (Miktionsstörung/sexuelle Dysfunktion/Polyurie)-
☐ andere Nebenwirkung (bitte spez.)
Zusammenhang mit dem zu analysierenden Medikament: ☐ wahrscheinlich ☐ möglich ☐ unwahrscheinlich

Datum Behandelnde/r Arzt/ Ärztin

ERGEBNISSE (ng/ ml) und BEURTEILUNG
Blutspiegel: ☐ im therapeutisch üblichen Bereich ☐ zu niedrig ☐ zu hoch
Empfehlung: Dosis ☐ beibehalten ☐ erhöhen ☐ reduzieren auf mg/Tag

Datum Unterschrift (Labor)

Befundung: Anforderungsschein - Patientendaten



ICD Code – International Classification of Diseases

- ICD-10-GM (Version 2009)
  → Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten

www.icd-code.de

Herausgegeber: Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information, (DIMDI)

Kapitel I	A00-B99	Bestimmte infektiöse und parasitäre Krankheiten_
Kapitel II	C00-D48	Neubildungen_
Kapitel III	D50-D90	Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe sowie bestimmte Störungen mit Beteiligung des Immunsystems_
Kapitel IV	E00-E90	Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten_
Kapitel V	F00-F99	Psychische und Verhaltensstörungen_
Kapitel VI	G00-G99	Krankheiten des Nervensystems_
Kapitel VII	H00-H59	Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde_
Kapitel VIII	H60-H95	Krankheiten des Ohres und des Warzenfortsatzes_
Kapitel IX	I00-I99	Krankheiten des Kreislaufsystems_
Kapitel X	J00-J99	Krankheiten des Atmungssystems_
Kapitel XI	K00-K93	Krankheiten des Verdauungssystems_
Kapitel XII	L00-L99	Krankheiten der Haut und der Unterhaut_
Kapitel XIII	M00-M99	Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes_
Kapitel XIV	N00-N99	Krankheiten des Urogenitalsystems_
Kapitel XV	O00-O99	Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett_
Kapitel XVI	P00-P96	Bestimmte Zustände, die ihren Ursprung in der Perinatalperiode haben_
Kapitel XVII	Q00-Q99	Angeborene Fehlbildungen, Deformitäten und Chromosomenanomalien_
Kapitel XVIII	R00-R99	Symptome und abnorme klinische und Laborbefunde, die anderenorts nicht klassifiziert sind_
Kapitel XIX	S00-T98	Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen_
Kapitel XX	V01-Y84	Äußere Ursachen von Morbidität und Mortalität_
Kapitel XXI	Z00-Z99	Faktoren, die den Gesundheitszustand beeinflussen und zur Inanspruchnahme des Gesundheitswesens führen_
Kapitel XXII	U00-U99	Schlüsselnummern für besondere Zwecke_

Befundung: Anforderungsschein - Diagnose

F00-F99 **Kapitel V**
Psychische und Verhaltensstörungen

Inkl.: Störungen der psychischen Entwicklung.

Exkl.: Symptome und abnorme klinische und Laborbefunde, die anderenorts nicht klassifiziert sind (R00-R99)

Info.: Dieses Kapitel gliedert sich in folgende Gruppen:

F00-F09 Organische, einschließlich symptomatischer psychischer Störungen
F10-F19 Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen
F20-F29 Schizophrenie, schizotype und wahnhafte Störungen
F30-F39 Affektive Störungen
F40-F48 Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen
F50-F59 Verhaltensauffälligkeiten mit körperlichen Störungen und Faktoren
F60-F69 Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen
F70-F79 Intelligenzstörung
F80-F89 Entwicklungsstörungen
F90-F98 Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend
F99-F99 Nicht näher bezeichnete psychische Störungen

Dieses Kapitel enthält die folgenden Sternschlüsselnummern:

F00* Demenz bei Alzheimer-Krankheit
F02* Demenz bei anderenorts klassifizierten Krankheiten

Befundung: Anforderungsschein – Klinische Angaben

Diagnose:

Medikament(e):	Dosis:	Seit wann:	Letzte Einnahme:

Begleitmedikamente (bitte alle angeben, psy

.....

.....

Interaktionen

Anforderung (bitte vollständig ausfüllen u

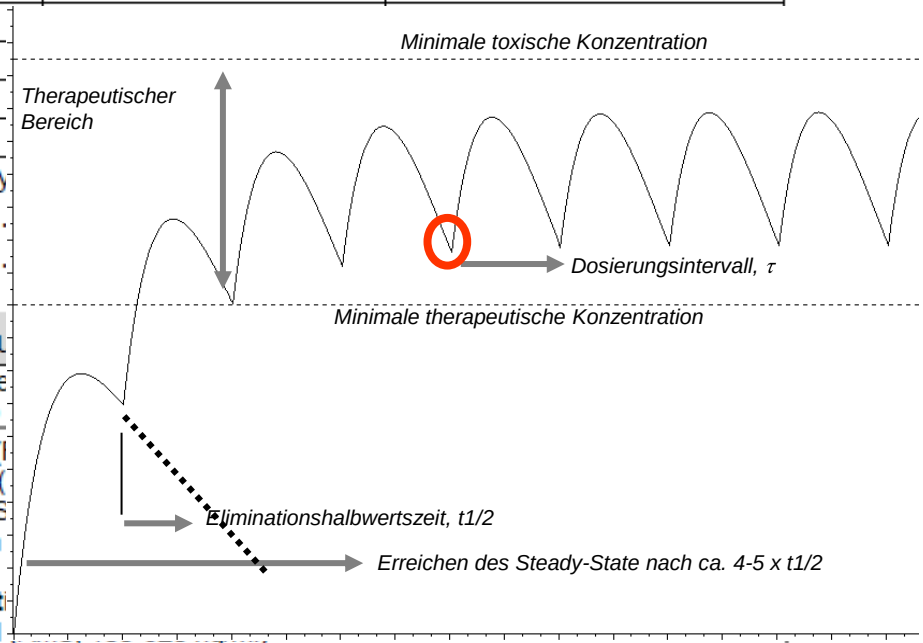
BLUTENTNAHME nüchtern, mind. 12 Stunden nach de
Monovette, weiß (gewünschte Bestimmung ankreuzen)

Antidepressiva
- Amitriptylin (AMI, 80-200 ng/ml)*
- Citalopram (CIT, 50-130 ng/ml)
- Clomipramin (CI, 175-450 ng/ml)*
- Doxepin (DOX, 50-150 ng/ml)*
- Duloxetin (DLX, 60-120 ng/ml)
- Escitalopram (ESC, 25-80 ng/ml)
- Fluvoxamin (FLV, 60-230 ng/ml)
- Fluoxetin (
- Paroxetin (
- Sertralin (S
- Venlafaxin

Antipsychot
- Amisulprid
- Aripiprazol (ARI 150-250 ng/ml)
- .....

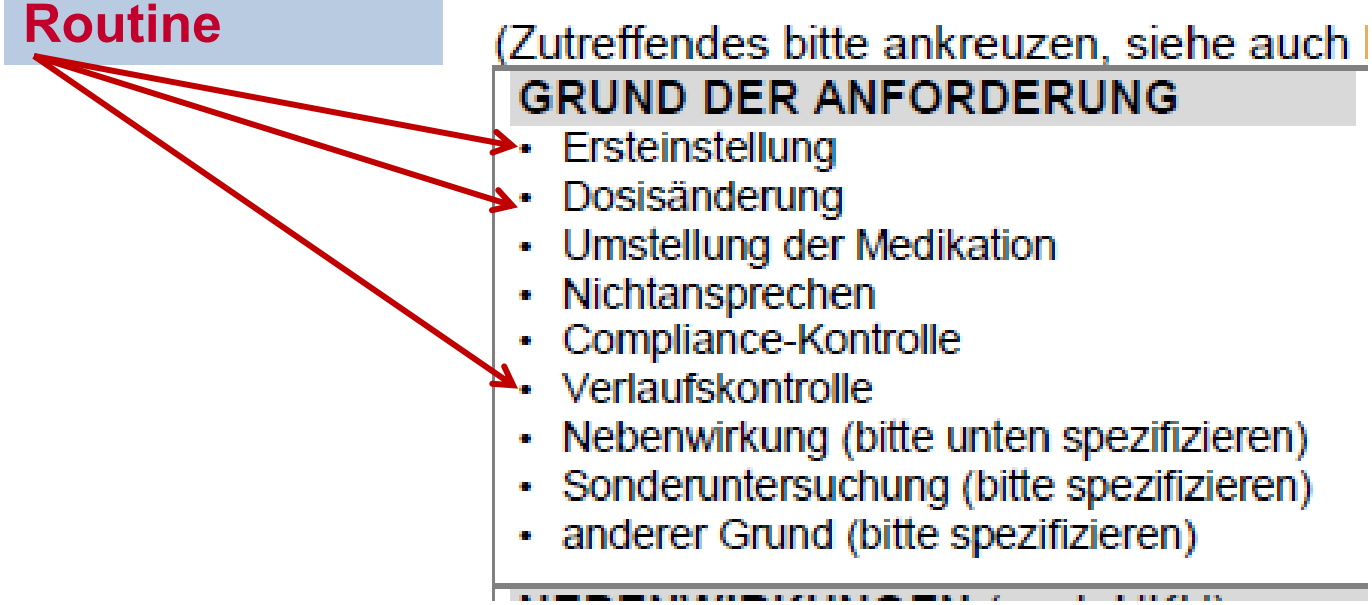
** Summe Muttersubstanz plus pharmakologisch aktiver Metabolit*

(Zutreffendes bitte ankreuzen, siehe auch Hinweise für Einsender)



Befundung: Anforderungsschein

Routine



Befundung: Anforderungsschein – Klinische Angaben

abhängig von der

Hinweise für Einsender)

SCHWEREGRAD DER ERKRANKUNG *(nach CGI)*	THERAPIE-EFFEKT *(nach CGI)*
• nicht beurteilbar • nicht krank • Grenzfall • leicht krank • mäßig krank • deutlich krank • schwer krank • extrem schwer krank	• sehr gut • mäßig • gering • unverändert oder verschlechtert • nicht beurteilbar

Bezieht sich auf Beginn der medikamentösen Behandlung

sollte möglichst für die vorausgehende Behandlungswoche angegeben werden - wenn dies nicht möglich ist, sollte der Tag der Blutentnahme erfasst werden

→ **Der CGI (Clinical Global Impression Index) ist unabhängig von der Erkrankung einsetzbar und schnell im Routinealltag umsetzbar**

Befundung: Anforderungsschein – Ergebnis & Beurteilung

NEBENWIRKUNGEN (nach UKU): • keine • leicht • mittel • schwer

- Schläfrigkeit/Sedierung
- Spannung/innere Unruhe
- Akkomodationsstörungen
- Hauterscheinungen
- Speichelfluss (erhöht/verringert)
- Polydipsie
- EPS-Nebenwirkungen (Dystonie/Rigidität/Hypokinese/Akinese)
- Tremor
- Akathisie
- kardiovaskuläre Störung (orthostatische Dysregulation/Tachykardie)
- gastrointestinale Störungen (Übelkeit/Erbrechen/Nausea/Diarrhoe/Obstipation)
- Gewichtszunahme
- urogenitale Störungen (Miktionsstörung/sexuelle Dysfunktion/Polyurie)-
- andere Nebenwirkung (bitte spez.)

Zusammenhang mit dem zu analysierenden Medikament: • wahrscheinlich • möglich • unwahrscheinlich

Datum Behandelnde/r Arzt/ Ärztin

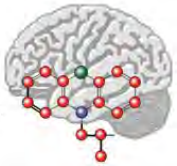
ERGEBNISSE (ng/ ml) und BEURTEILUNG

..... ng/ml **..... ng/ml** **Summe: ..... ng/ml**

Blutspiegel: • im therapeutisch üblichen Bereich • zu niedrig • zu hoch

Empfehlung: Dosis • beibehalten • erhöhen • reduzieren

Datum Unterschrift (Labor)



Konsensusleitlinien

- Definition von Indikationen für TDM
- Mitteilung von Steady-State Plasmakonzentrationen (bei klinisch wirksamen Dosen), bei denen mit höchster Wahrscheinlichkeit mit Therapieansprechen gerechnet werden kann
- Definition einer literaturbasierten Graduierung des Einsatzes von TDM für einzelne Psychopharmaka
- Darstellung pharmakokinetischer, pharmakogenetischer und analytischer Grundlagen
- Darstellung der Beziehung von Plasmakonzentrationen und klinischer Wirkung
- Empfehlungen zur praktischen Durchführung von TDM in der Psychiatrie

- interdisziplinäre TDM-Arbeitsgruppe der AGNP (www.agnp.de)

Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie

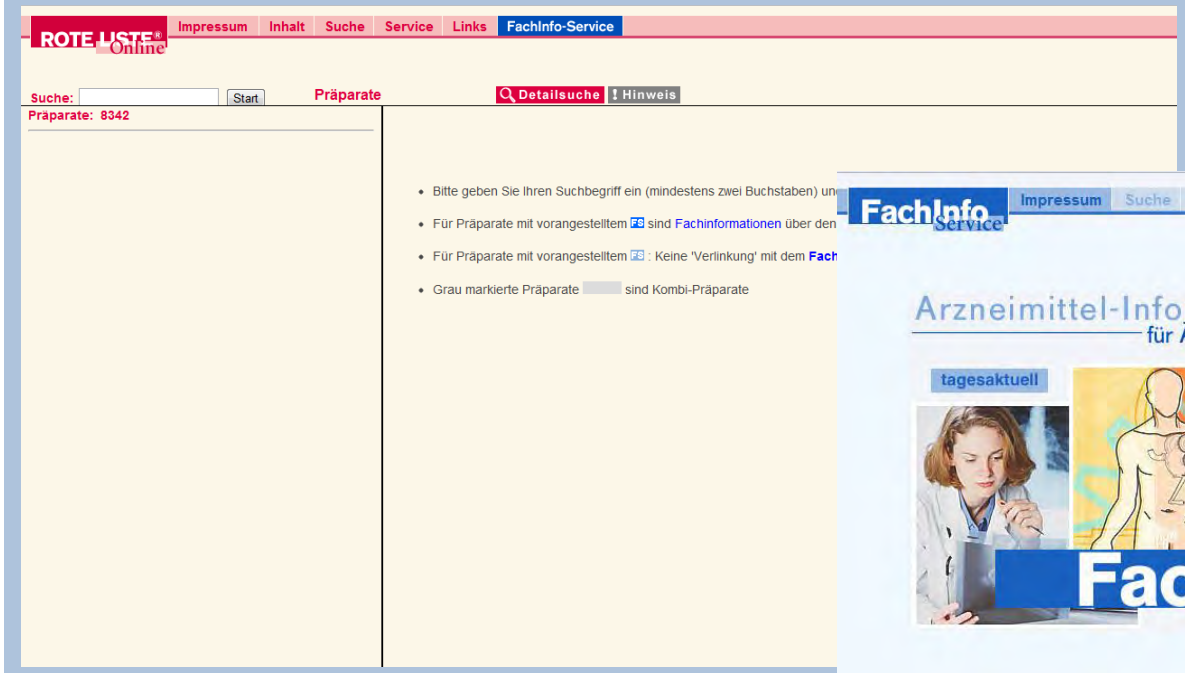
- Kenntnisse der klinischen Praxis und psychopharmakologischen Wissenschaft
- Neue Ergebnisse der Wissenschaft werden gesichtet und kritisch hinterfragt
- Wertung von Therapiestrategien

PsiacOnline

- Interaktionscomputer der Psychiatrie
- Interaktionen von Psychopharmaka untereinander und mit nicht-psychiatrischer Medikation
- Online verfügbar
- 7356 Interaktionen zwischen 971 Wirkstoffen
  - Davon wurden 8 Interaktionen in den vergangenen 14 Tagen angelegt oder aktualisiert (Stand: 01.05.2012)
- www.psiac.de

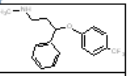
Rote Liste / Fachinformation

- Online Service
- Arzneimittelinformationen des Herstellers



Arzneistoff-Infoblätter

UNIVERSITÄTSmedizin. MAINZ

Fluoxetin	(R,S) 	
Arzneistoffgruppe	selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer	
Indikation	Major Depression, Zwangsstörung, Bulimie	FI-2009-02
Fertigarzneimittel	Fluctin 20 mg; einige Generika 10-40 mg	FI-2009-02
	Kaps., Tabl., Lsg.; mit oder unabhängig von Mahlzeiten	FI-2009-02
Dosierung	Einzeldosis oder geteilt; max. Dosis: 60 mg	FI-2009-02
Pharmakodynamik	selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer	FI-2009-02
	praktisch keine Affinität zu alpha1, alpha2, beta, 5HT, D, H, M, GABA Rezeptoren	FI-2009-02
Pharmakokinetik		
t_{max}	6-8 h	FI-2009-02 Altamura et al. 1994 Clin Pharmacokinet. 26(3):201
BV	85%	
Pb	95%	
$t_{½}$	FLUOX: 4-6Tage, Nor-FLUOX: 4-16 Tage (Steady State: 4-6 Wochen)	
Cl	6-42 l/h kg	
V	20-40 l/kg	
Metabolisierung	CYP2D6, 2C19 und 2C9	FI-2009-02
Polymorphismus	CYP2D6, 2C19	Wang et al. 2001 Clin Pharmacol Ther. 70(1):42
Metabolite	Norfluoxetin (aktiv)	FI-2009-02
Ratio	FLUOX: NFLUOX = 1:1 (Altere); 1:2 (<65 J)	Reis et al. 2009 Ther Drug Monit. 31(1):42
Therap. Bereich	120-300 ng/ml	
Dosisbezogener Bereich	**Faktor untere Grenze**: 0,84 **Faktor obere Grenze**: 5,90	Berechnung aus kinet. Daten
Interaktionen (pharmakodyn.)	- KI: serotonerge Substanzen zB MAO-Hemmer, Lithium - NSAID, Thrmbozytenaggregationshemmer, orale Antikoagulantien: veränderte Gerinnung - mögliche EPS-Verstärkung in Kombi mit AP	FI-2009-02
Interaktion (pharmakokinet.)	- FLUOX hemmt CYP2D6 und 3A4 - Benzodiazepin Plasmaspiegelerhöhung durch verzögerte Elimination	FI-2009-02
Nebenwirkungen	Albträume, Schlaflosigkeit, Krampfanfälle, GI- Blutung Halluzinationen, Angst, Suizidgedanken, 0,01-0,1% Hyponatriämie, Pharyngitis, 0,1-1% Leberenzym-Erhöhung, 1-10% Leukozytose, 0,1-1% Leukopenie, Spontanberichte über erniedrigte Thrombozytenaggregation, anapl. Anämie und Panzytopenie	FI-2009-02
Schwangerschaft	keine teratogene Wirkung, geht in die Muttermilch über; keine Hinweise auf Entwicklungsstörungen im 1. Trimester, danach kann das Geburtsgewicht sinken	Comitte on Drugs 2000; Pediatrics 105:880
Gerontopatient	im Mittel um 61% erhöhte Spiegel	Reis et al. 2009 Ther Drug Monit. 31(1):42
Kinder/Jugend	wenn die Depression nach 4-6 Sitzungen nicht auf psychologische Behandlung anspricht; der Spiegel ist bei Kindern etwa doppelt so hoch wie bei Adoleszenten	FI-2009-02 Pichini et al. 2009, Ther Drug Monit 31(3):283
Besondere TDM Hinweise	- nicht-lineare Kinetik (Autoinhibition) - Diabetiker: häufiger Hypoglycämie - Kontrolle	Altamura et al. 1994 Clin Pharmacokinet. 26(3):201

PubMed - Primärliteratur

- Wissenschaftsdatenbank
- mehr als 5.200 biomedizinische Zeitschriften
- Artikel online bereits vor dem Erscheinen erhältlich
- Neue und ältere Veröffentlichungen
- Abstract, Volltexte (teilw. Lizenz)

www.pubmed.gov

NCBI PubMed A service of the U and www.pubmed.gov

EZB - Primärliteratur

Elektronische Zeitschriftenbibliothek
Bibliothekssystem der Universität Mainz
Universitätsbibliothek Mainz

Unser Angebot | Einstellungen

Zeitschriften
- nach Fächern
- alphabetisch
- suchen

- schnelle Suche
suchen

Kontakt
Ansprechpartner
Titelvorschlag

Volltextzeitschriften alphabetisch geordnet

Der Volltext der Zeitschrift ist...
frei zugänglich
zugänglich für Nutzer innerhalb des Campusnetzes der Universität Mainz
nicht zugänglich (aber i.d.R. Zugang zu den Inhaltsverzeichnissen)
Informationen zur Zeitschrift (u.a. zu den Zugangsbedingungen)
Bitte beachten Sie die Nutzungsbedingungen des Verlages/Herausgebers.

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V

1-800 FLOWERS.COM, Inc. SWOT Analysis (via EBSCO Host)...
1-800 FLOWERS.COM, Inc. SWOT Analysis (via EBSCO Host)
1. Mose 2, 25
10/90 Report on Health Research, The
1000 und 1 Buch: Das österreichische Magazin für Kinder und Jugendli
Морфология
1585 - Business Journal Deutsche Börse Group
16 de Abril: Revista Cubana de los Estudiantes de las Ciencias Médica
16 Renford Road
1611: Revista de Historia de la Traducción
1750 Krónur Gefins
1833: Ou L' Année de la Mère
1895: Revue de l'Association Française de Recherche sur l'Histoire du
19&20
19. Júní
19th (Nineteenth) Century Music (ältere Jahrgänge via JSTOR)
19th (Nineteenth) Century Music (aktuelle Jahrgänge)
1st Colonial Bancorp, Inc. SWOT Analysis (via EBSCO Host)
1stein

20 Century British History (via ProQuest)
20th Century Women: The E-Journal of First Person Biography

Dosisbezogener Referenzbereich

Haen et al. 2008, Brünen et al. 2008

$$C = \frac{D \times F}{T \times Cl_t}$$

c = Konzentration
D = Dosierung
F = Bioverfügbarkeit
T = Dosierungsintervall
Cl_t = totale Clearance

- Plausibilität der Spiegel zur Dosis
- Individuelle Veränderung des Arzneimittelmetabolismus
- Compliance-Überprüfung

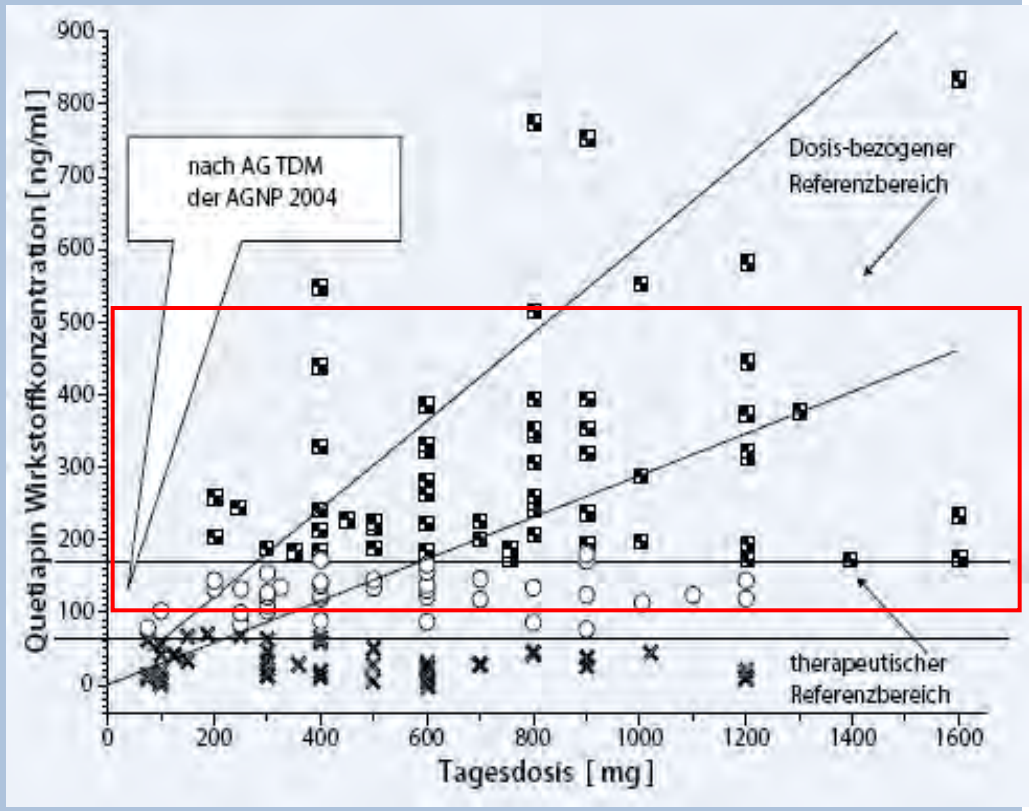


Table 4 Total clearance (Cl_t), bioavailability (F), dosing intervals (τ) and factors (C/D_{low} and C/D_{high}) for calculation of dose-related plasma concentrations (C/D) for psychotropic drugs.

Drug	n	$Cl_t - SD - Cl_t + SD$ [mL/min]	F	τ [h]	C/D_{low} [ng/mL/mg]	C/D_{high} [ng/mL/mg]	Reference
Antidepressant drugs							
Amitriptyline	8	198–373	0.5	24	1.03	1.68	[165]
Amitriptyline oxide	12	331–539	0.8	24	0.93	1.75	[384]
Bupropion	17	2500–11300	1.0	24	0.06	0.28	[665]
Citalopram	8	367–545	0.8	24	1.02	1.51	[616]
Clomipramine	9	583–933	0.5	24	0.37	0.60	[198]
Desipramine	12	1633–2333	0.5	24	0.15	0.21	[2]
Desvenlafaxine	7	233–396	1.0	24	1.75	2.98	[520]
Dothiepin = Dosulepin	22	674–3960	0.3	24	0.05	0.31	[740]
Doxepin	85	769–2644	1.0	24	0.18	0.27	[100]
Duloxetine	12	610–1733	0.5	24	0.20	0.57	[600]
Escitalopram	24	360–960	0.8	24	0.58	1.54	[607]
Fluoxetine	n.r.	600–833	0.7	24	0.60	0.83	[18]
Fluvoxamine	6	807–1960	1.0	24	0.35	0.86	[163]
Imipramine	n.r.	791–1029	0.4	24	0.28	0.37	[100]
Maprotiline	6	503–1747	0.8	24	0.32	1.10	[415]
Mianserin	n.r.	843–1948	0.3	24	0.11	0.25	[137]
Mirtazapine	10	455–945	0.5	24	0.37	0.85	[651]
Nordoxepin	85	504–2738	1.0	24	0.25	1.38	[445]
Nortriptyline	n.r.	300–1117	0.5	24	0.31	1.16	[664]
Paroxetine	30	1561–10856	1.0	24	0.06	0.44	[213]
Reboxetine	n.r.	22–51	1.0	24	12.55	31.10	[141]
Sertraline	11 (m)	1313–2213 (m)	1.0	24	0.31	0.53	[565]
	11 (f)	793–2357 (f)	1.0	24	0.29	0.88	
Trazodone	8	73–103	1.0	24	6.72	9.47	[473]
Trimipramine	12	898–1215	0.40	24	0.23	0.31	[165, 364]
Venlafaxine	18	747–1540	1.0	24	0.45	0.93	[372]
O-Desmethylvenlafaxine		315–618	1.0	24	1.12	2.2	

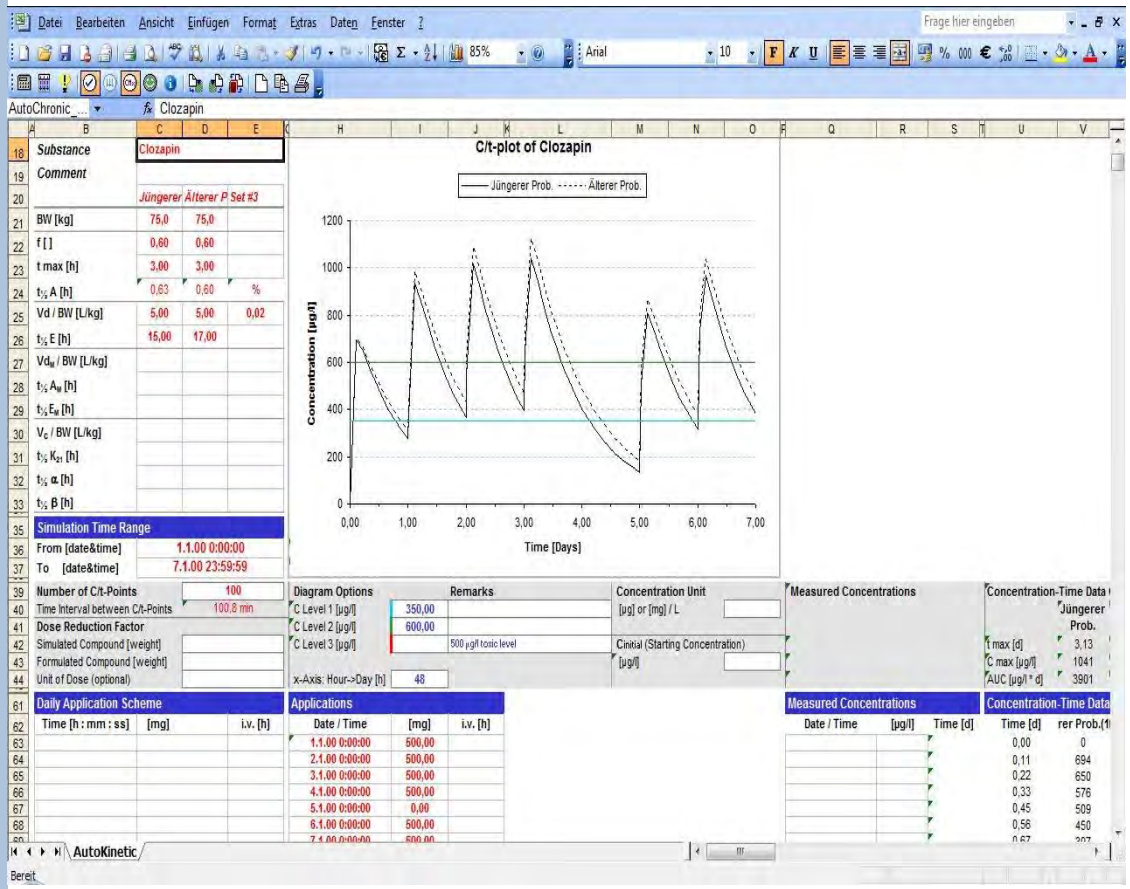
Dosisbezogener Referenzbereich

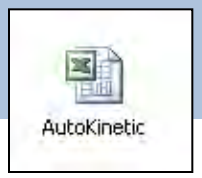
Haen et al. 2008, Brünen et al. 2008

Wirkstoff	Faktor u	Faktor o	Dosis	untere Grenze	obere Grenze
Amisulprid	0,5	0,67		0	0
Amitriptylin	0,93	1,75		0	0
Amitriptylin-Oxid	1,03	1,68		0	0
Aripiprazol	8,63	12,85		0	0
Citalopram	1,02	1,51		0	0
Clomipramin	0,37	0,6		0	0
Clozapin	0,48	1,35		0	0
Desipramin	0,15	0,21		0	0
Doxepin	0,08	0,27		0	0
Duloxetin	0,2	0,57		0	0
Escitalopram	0,58	1,54		0	0
Haloperidol	0,61	0,99		0	0
Imipramin	Datenlage unzureichend			Datenlage unzureichend	
Lamotrigin	14,09	31,28		0	0
Maprotilin	0,32	1,1		0	0
MHD (10-OH-Carbazepin)	7,26	17,66		0	0
Mirtazapin	0,37	0,76		0	0
Nordoxepin	0,08	0,41		0	0
Nortriptylin	0,31	1,16		0	0
O-Desmethylvenlafaxin	1,12	2,2		0	0
Olanzapin	0,87	2,38		0	0
Oxcarbazepin	0,14	0,41		0	0
Perazin	Datenlage unzureichend			Datenlage unzureichend	
Quetiapin	0,29	0,61		0	0
Risperidon oral (akt. Fraktio	2,68	5,04		0	0
Risperidon Depot (akt. Frak	0,29	0,55		0	0
Trimipramin	0,17	0,55		0	0
Venlafaxin	0,45	0,93	375	168,75	348,75
Ziprasidon	0,55	1,36		0	0
Fluoxetin	0,84	5,90		0	0
Fluvoxamin	0,30	0,61		0	0
Paroxetin	0,41	2,50		0	0
Sertralin	0,23	0,38		0	0
Reboxetin	9,92	20,833		0	0

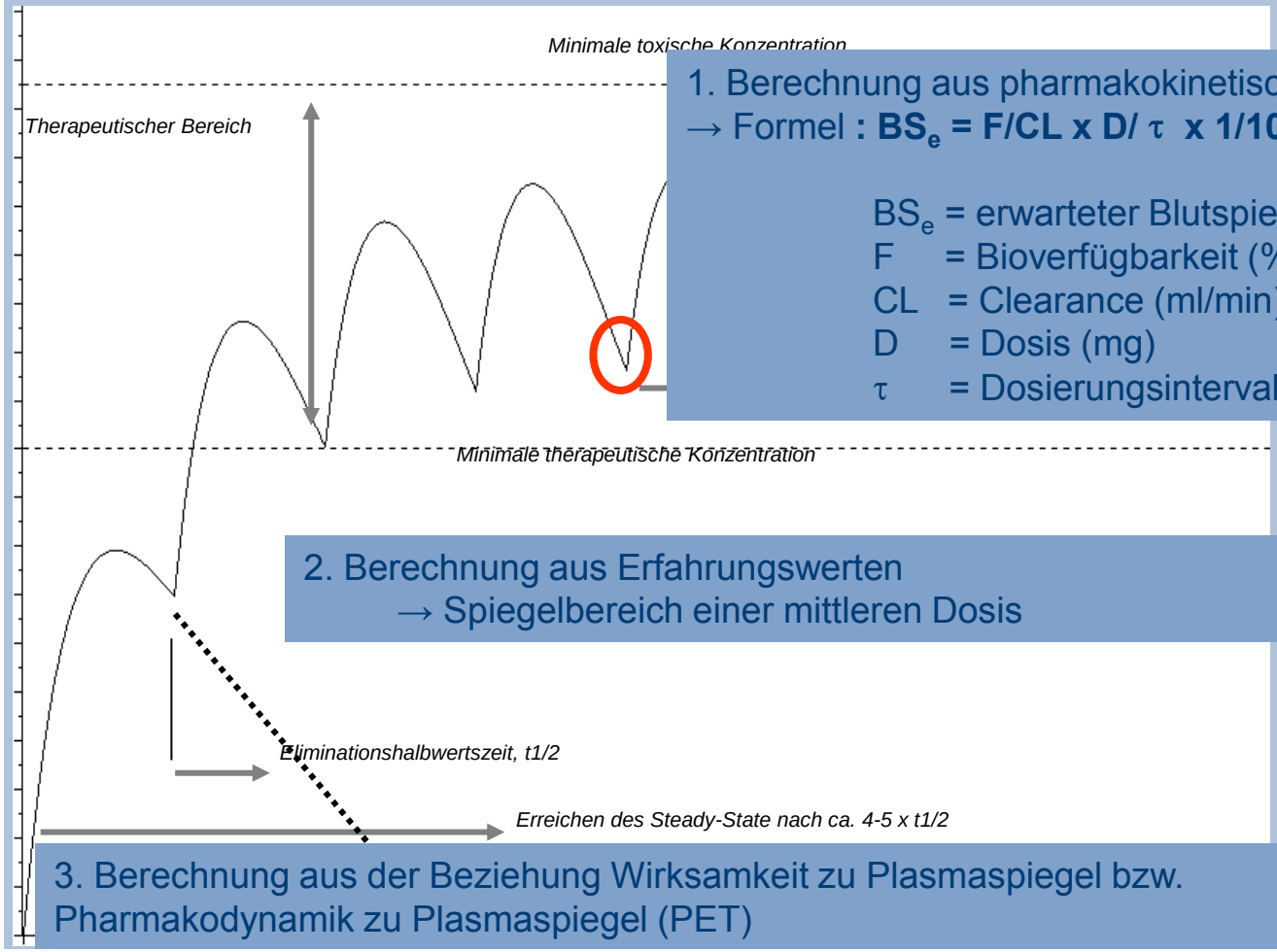
Pharmakokinetik-Software

- Visualisierung des zeitlichen Verlaufs
- Hintergründe verstehen
- Verstehen individueller Unterschiede
- Bioverfügbarkeit, Verteilung, Clearance,…
- Programme visualisieren Plasmakonzentrations-zeitverlauf





Therapeutischer Referenzbereich



1. Berechnung aus pharmakokinetischen Daten
→ Formel : **BS_e = F/CL x D/ τ x 1/100**

BS_e = erwarteter Blutspiegel (ng/ml)
F = Bioverfügbarkeit (%)
CL = Clearance (ml/min)
D = Dosis (mg)
τ = Dosierungsintervall (min)

2. Berechnung aus Erfahrungswerten
→ Spiegelbereich einer mittleren Dosis

3. Berechnung aus der Beziehung Wirksamkeit zu Plasmaspiegel bzw. Pharmakodynamik zu Plasmaspiegel (PET)

Die Neunfeldertafel

Darstellu
Referenzl

Konzentration in Relation zum dosisbezogenen Referenzbereich

zu niedrig 1

passend 2

zu hoch 3

Drugs and active metabolites	Therapeutic reference range/recommended drug concentration	t1/2	Laboratory alert level	Level of recommendation to use TDM (consensus)
Antidepressant drugs				
Agomelatine	7–300 ng/mL 1–2 h after 50 mg	1–2 h	600 ng/mL	4
Amitriptyline plus nortriptyline	80–200 ng/mL	10–28 h 30 h	300 ng/mL	1
Bupropion plus hydroxybupropion	225–1500 ng/mL	8–26 h 17–47 h	2000 ng/mL	3
Citalopram	50–110 ng/mL	33 h	220 ng/mL	2
Clomipramine plus norclomipramine	230–450 ng/mL	16–60 h 36 h	450 ng/mL	1
Desipramine	100–300 ng/mL	15–18 h	300 ng/mL	2
Desvenlafaxine	100–400 ng/mL	11 h	600 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
Duloxetine	30–120 ng/mL	9–19 h	240 ng/mL	2
Escitalopram	15–80 ng/mL	30 h	160 ng/mL	2
Fluoxetine plus norfluoxetine	120–500 ng/mL	4–6 days 4–16 days	1000 ng/mL	2
Fluvoxamine	60–230 ng/mL	20 h	500 ng/mL	2
Imipramine plus desipramine	175–300 ng/mL	11–25 h 15–18 h	300 ng/mL	1
Maprotiline	75–130 ng/mL	20–58 h	220 ng/mL	2
Mianserine	15–70 ng/mL	14–33 h	140 ng/mL	3
Milnacipran	50–110 ng/mL	5–8 h	220 ng/mL	2
Mirtazapine	30–80 ng/mL	20–40 h	160 ng/mL	2
Moclobemide	300–1000 ng/mL	2–7 h	2000 ng/mL	3

Fallbeispiel 1

Patienten/Auftrags.-Nr. Geschlecht: weiblich Geb.:24.02.1962

Medikament(e): Venlafaxin
Dosis: 150 mg/d
Seit wann: seit Wochen
Letzte Einnahme: vor 12h
Begleitmedikamente: Elontril 150 mg/d

X **Nichtraucher** • **Raucher (mäßig, < 10 Zig/Tag)** • **Raucher (stark, > 10 Zig/Tag)**

GRUND DER ANFORDERUNG (Zutreffendes bitte ankreuzen, siehe auch Hinweise für Einsender)
- • Ersteinstellung • Dosisänderung • Umstellung der Medikation
- • Nichtansprechen • Compliance-Kontrolle • Nebenwirkung (bitte unten spezifizieren)
- *X* Verlaufskontrolle • anderer Grund (bitte spezifizieren)
- • Sonderuntersuchung (bitte spezifizieren)

SCHWEREGRAD DER ERKRANKUNG (nach CGI, siehe Hinweise für Einsender)
- • nicht beurteilbar • nicht krank • Grenzfall • leicht krank • mäßig krank
- • deutlich krank *X* schwer krank • extrem schwer krank

THERAPIE-EFFEKT (nach CGI, siehe Hinweise für Einsender)
- • sehr gut *X* mäßig • gering • unverändert oder verschlechtert • nicht beurteilbar

NEBENWIRKUNGEN (nach UKU): *X* keine • leicht • mittel • schwer
- • Schläfrigkeit/Sedierung • Spannung/innere Unruhe • Akkomodationsstörungen
- • Hauterscheinungen • Speichelfluss (erhöht/verringert) • Polydipsie
- • EPS-Nebenwirkungen (Dystonie/Rigidität/Hypokinese/Akinese) • Tremor • Akathisie
- • kardiovaskuläre Störung (orthostatische Dysregulation/Tachykardie)
- • gastrointestinale Störungen (Übelkeit/Erbrechen/Nausea/Diarrhoe/Obstipation) • Gewichtszunahme
- • urogenitale Störungen (Miktionsstörung/sexuelle Dysfunktion/Polyurie)-
- • andere Nebenwirkung (bitte spez.)

Zusammenhang mit dem zu analysierenden Medikament: • wahrscheinlich • möglich • unwahrscheinlich

Datum Behandelnde/r Arzt/ Ärztin

ERGEBNISSE (ng/ ml) und BEURTEILUNG
Blutspiegel: • im therapeutisch üblichen Bereich • zu niedrig • zu hoch
Empfehlung: Dosis • beibehalten • erhöhen • reduzieren auf mg/Tag

Datum Unterschrift (Labor)

VEN: 715 ng/ml

OD-VEN: 104 ng/ml

Summe: 819 ng/ml

Therapeutischer Bereich:

100-400 ng/ml

Dosisbezogener Bereich:

68-140 ng/ml

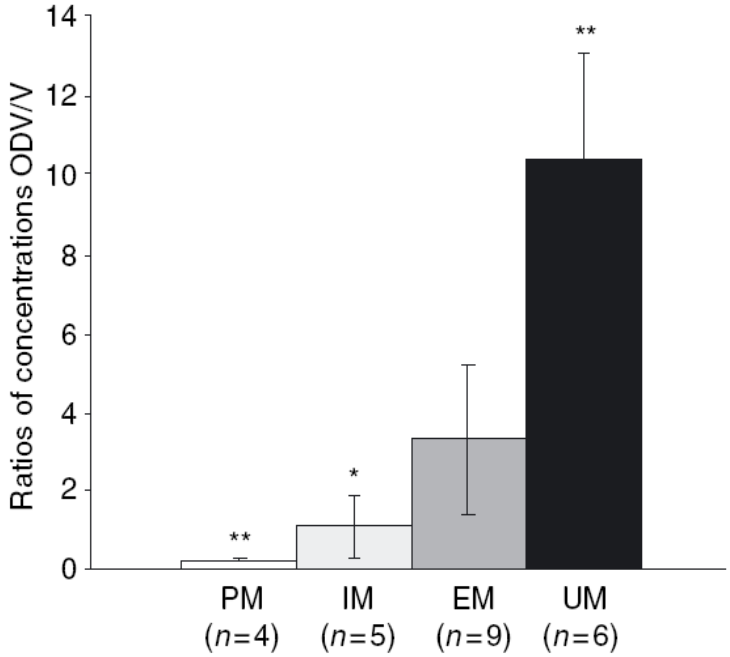


Fig. 3. Relationship between CYP2D6 genotype and ratios of concentrations *O*-desmethylvenlafaxine (ODV)/venlafaxine (V) under steady-state treatment with venlafaxine. PM, poor metabolizers who had two mutant alleles of CYP2D6; IM, intermediate metabolizers who had one active and one mutant allele (*1/*4); EMs, extensive metabolizers who had two active alleles (*1/*1); UMs, ultra rapid metabolizers who had one active and one duplicated active allele (2x*1)/*1. $^{**}P < 0{\cdot}01$, PM vs. EM and UM vs. EM, $^{*}P < 0{\cdot}05$, IM vs. EM.

Shams et al. 2006

Verhältnis von VEN/OD-VEN zur Beurteilung des Metabolisierungsstatus

- > 1/1 → Poor metabolizer ???
- 1/3 bis 1/6 → Extensive metabolizier
- 1/9 bis 1/11 → Ultrarapid metabolizer

Inhibiting drugs	Inhibited enzymes
Amiodarone	CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4
Bupropion	CYP2D6

Hiemke et al.;AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011; Pharmacopsychiatry 2011;44: 195–235

Bupropion (Psychopharmakon) Venlafaxin (Psychopharmakon) - PsiacOnline - Interaktionscomputer f□r die Psychiatrie - Mozilla Firefox
Datei Bearbeiten Ansicht Chronik Lesezeichen Extras Hilfe
http://www.psiac.de/index.php?page=InteractionPage&interactionID=6765
Google
Uniklinik Mainz Email Psychiatrie intern Elektronische Zeitsch... Rote Liste 2008 Psiac ICD-10 FachInfo Google Scholar Laborlexikon

Bupropion (Psychopharmakon) ↔ Venlafaxin (Psychopharmakon)

Effekt:

Pharmakodynamische Interaktion:

Erwünschte additive Wirkung:
mögliche Verbesserung der antidepressiven Wirksamkeit durch die Kombination aus einem selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Venlafaxin) mit einem selektiven Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Bupropion).

Risiken:
Die jeweiligen unerwünschten Arzneimittelwirkungen, (s. die aktuellen Fachinformationen), die bei beiden Substanzen gemeinsam auftreten können wie Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Schlafstörungen, Agitiertheit, Unruhe, Angst, Hypertonie, gastrointestinale Störungen einschließlich Übelkeit und Erbrechen, Schwitzen, cerebrale Krampfanfälle (v.a. potenziell ausgelöst durch Bupropion), können sich additiv verstärken. Dieser pharmakodynamische Additionseffekt wird potenziert durch den Hemmeffekt, den das Bupropion auf den Abbau von Venlafaxin ausübt (s.u.).

Pharmakokinetische Interaktion:
Eine kleine klinische Studie (8 Patienten) zeigte eine Verdoppelung der Venlafaxinkonzentration mit dieser Kombination (150-375 mg Venlafaxin plus 150 mg Bupropion); eine signifikante Veränderung des metabolischen Quotienten:
Venlafaxin/O-Desmethylvenlafaxin wurde gemessen.

Mechanismus:

Pharmakodynamisch handelt es sich um mögliche synergistisch additive Effekte.

Pharmakokinetisch ist der starke Hemmeffekt von Bupropion auf den Abbau von Venlafaxin bedeutsam. Bupropion ist ein potenter Inhibitor von CYP2D6, Venlafaxin ist in seiner Metabolisierung von CYP2D6 relevant abhängig.

Bewertung:

Kritische Kombination bei Risikopatienten
Die Kombination kann hilfreich sein bei Therapieresistenz, auch eine Verringerung von eventuellen sexuellen Funktionsstörungen unter Venlafaxin ist möglich (das konnten Kennedy SH et al, 2002, zeigen).

Es handelt sich aber dennoch v.a. bei hohen Venlafaxindosen (v.a > 225 mg/d) und bei UAW-empfindlichen bzw. somatisch vorgeschädigten Patienten um eine Risikokombination, die nur durch sorgfältige klinische Beobachtung und Überwachung des Venlafaxinspiegels suffizient kontrolliert werden kann.

Vorgehensweise:

Kombination unter Kontrolle der Blutspiegel anwenden
Eine sorgfältige Dosisanpassung von Venlafaxin ist erforderlich. Kombination unter Spiegelkontrolle von Venlafaxin (empfohlener Referenzbereich: Venlafaxin + O-Desmethylvenlafaxin 195-400 ng/ml).

Patienten/Auftrags.-Nr. Geschlecht: weiblich Geb.:24.02.1962

Medikament(e): Venlafaxin
Dosis: 150 mg/d
Seit wann: seit Wochen
Letzte Einnahme: vor 12h
Begleitmedikamente: Elontril 150 mg/d

X **Nichtraucher** • **Raucher (mäßig, < 10 Zig/Tag)** • **Raucher (stark, > 10 Zig/Tag)**

GRUND DER ANFORDERUNG (Zutreffendes bitte ankreuzen, siehe auch Hinweise für Einsender)
- Ersteinstellung • Dosisänderung • Umstellung der Medikation
- Nichtansprechen • Compliance-Kontrolle • Nebenwirkung (bitte unten spezifizieren)
- X Verlaufskontrolle • anderer Grund (bitte spezifizieren)
- Sonderuntersuchung (bitte spezifizieren)

SCHWEREGRAD DER ERKRANKUNG (nach CGI, siehe Hinweise für Einsender)
- nicht beurteilbar • nicht krank • Grenzfall • leicht krank • mäßig krank
- deutlich krank • X schwer krank • extrem schwer krank

THERAPIE-EFFEKT (nach CGI, siehe Hinweise für Einsender)
- sehr gut • X mäßig • gering • unverändert oder verschlechtert • nicht beurteilbar

NEBENWIRKUNGEN (nach UKU): X keine • leicht • mittel • schwer
- Schläfrigkeit/Sedierung • Spannung/innere Unruhe • Akkomodationsstörungen
- Hauterscheinungen • Speichelfluss (erhöht/verringert) • Polydipsie
- EPS-Nebenwirkungen (Dystonie/Rigidität/Hypokinese/Akinese) • Tremor • Akathisie
- kardiovaskuläre Störung (orthostatische Dysregulation/Tachykardie)
- gastrointestinale Störungen (Übelkeit/Erbrechen/Nausea/Diarrhoe/Obstipation) • Gewichtszunahme
- urogenitale Störungen (Miktionsstörung/sexuelle Dysfunktion/Polyurie)-
- andere Nebenwirkung (bitte spez.)

Zusammenhang mit dem zu analysierenden Medikament: • wahrscheinlich • möglich • unwahrscheinlich

Datum Behandelnde/r Arzt/ Ärztin

ERGEBNISSE (ng/ ml) und BEURTEILUNG
Blutspiegel: • im therapeutisch üblichen Bereich • zu niedrig • zu hoch
Empfehlung: Dosis • beibehalten • erhöhen • reduzieren auf mg/Tag

Datum Unterschrift (Labor)

VEN: 715 ng/ml

OD-VEN: 104 ng/ml

Summe: 819 ng/ml

Therapeutischer Bereich:

100-400 ng/ml

Dosisbezogener Bereich:

68-140 ng/ml

Befund:

- Spiegel zu hoch, auch für die Dosis
- VEN im Verhältnis zum Metaboliten viel zu hoch
- Interaktion: Bupropion hemmt den Abbau über CYP2D6
- CAVE: Na-Entgleisung möglich → regelmäßige Na und EKG-Kontrollen
- Insofern NW auftreten Dosis reduzieren

Fallbeispiel 2

UNIVERSITÄTSmedizin. MAINZ
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie / Neurochemisches Labor

Patienten/Auftrags.-Nr. Geschlecht: männlich Geb.:21.08.1949
Diagnose: F25.0
stationär

Medikament(e): **Seroquel prolong 800 mg/d**
Seit wann: 2 Wochen
Letzte Einnahme: 12h
Begleitmedikamente: Timonil 2*300 mg
• **Nichtraucher** • **Raucher (mäßig, < 10 Zig/Tag)** • **R aucher (stark, > 10 Zig/Tag)**

GRUND DER ANFORDERUNG (Zutreffendes bitte ankreuzen, siehe auch Hinweise für Einsender)
• Ersteinstellung • Dosisänderung • Umstellung der Medikation
• Nichtansprechen • Compliance-Kontrolle • Nebenwirkung (bitte unten spezifizieren)
X Verlaufskontrolle • anderer Grund (bitte spezifizieren)
• Sonderuntersuchung (bitte spezifizieren)

SCHWEREGRAD DER ERKRANKUNG (nach CGI, siehe Hinweise für Einsender)
• nicht beurteilbar • nicht krank • Grenzfall • leicht krank • mäßig krank
• deutlich krank X schwer krank • extrem schwer krank

THERAPIE-EFFEKT (nach CGI, siehe Hinweise für Einsender)
• sehr gut • mäßig X gering • unverändert oder verschlechtert • nicht beurteilbar

NEBENWIRKUNGEN (nach UKU): X keine • leicht • mittel • schwer
• Schläfrigkeit/Sedierung • Spannung/innere Unruhe • Akkomodationsstörungen
• Hauterscheinungen • Speichelfluss (erhöht/verringert) • Polydipsie
• EPS-Nebenwirkungen (Dystonie/Rigidität/Hypokinese/Akinese) • Tremor • Akathisie
• kardiovaskuläre Störung (orthostatische Dysregulation/Tachykardie)
• gastrointestinale Störungen (Übelkeit/Erbrechen/Nausea/Diarrhoe/Obstipation) • Gewichtszunahme
• urogenitale Störungen (Miktionsstörung/sexuelle Dysfunktion/Polyurie)-
• andere Nebenwirkung (bitte spez.)
Zusammenhang mit dem zu analysierenden Medikament: • wahrscheinlich • möglich • unwahrscheinlich

Datum Behandelnde/r Arzt/ Ärztin

ERGEBNISSE (ng/ ml) und BEURTEILUNG
Blutspiegel: • im therapeutisch üblichen Bereich • zu niedrig • zu hoch
Empfehlung: Dosis • beibehalten • erhöhen • reduzieren auf mg/Tag

Datum Unterschrift (Labor)

QUE: 200 ng/ml

Therapeutischer Bereich:

100-500 ng/ml

Dosisbezogener Bereich:

230-490 ng/ml

Pharmakodynamik

- In erster Linie Blockade von H_1-Rezeptoren, schwächer von 5-HT_2-, 5-HT_1-, D_1-, D_2-, D_3- und α_1-Rezeptoren; keine klinisch relevante Affinität zu D_4-, α_2- und mACh-Rezeptoren.
- Der aktive Metabolit *N-Desalkylquetiapin* (*Norquetiapin*) blockiert neben D_2-artigen Rezeptoren nach neueren Studien auch den Noradrenalintransporter (NA-Wiederaufnahmehemmung) sowie 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren. Muttersubstanz und Metabolit zeigen zumindest schwache partialagonistische Effekte an 5-HT_{1A}-Rezeptoren.

Pharmakokinetik

- Extensive hepatische Metabolisierung nahezu ausschließlich über CYP3A4 (▶ Kap. 17) mit etwa 20 zumeist pharmakologisch inaktiven und 3 wahrscheinlich aktiven Metaboliten (v. a. *N-Desalkylquetiapin* mit möglicher Wirksamkeit). Weniger als 5% der Muttersubstanz werden unverändert mit dem Urin oder den Faeces ausgeschieden.
- *N-Desalkylquetiapin* wird primär über CYP3A4 gebildet und abgebaut.
- T_{max} = ca. 1,5 h (Retardtablette 6 h); $t_{½}$ = ca. 7 h (*N-Desalkylquetiapin* ca. 12 h; bei älteren Patienten verlängert); orale Bioverfügbarkeit nur ca. 9%; Plasmaproteinbindung 83%.

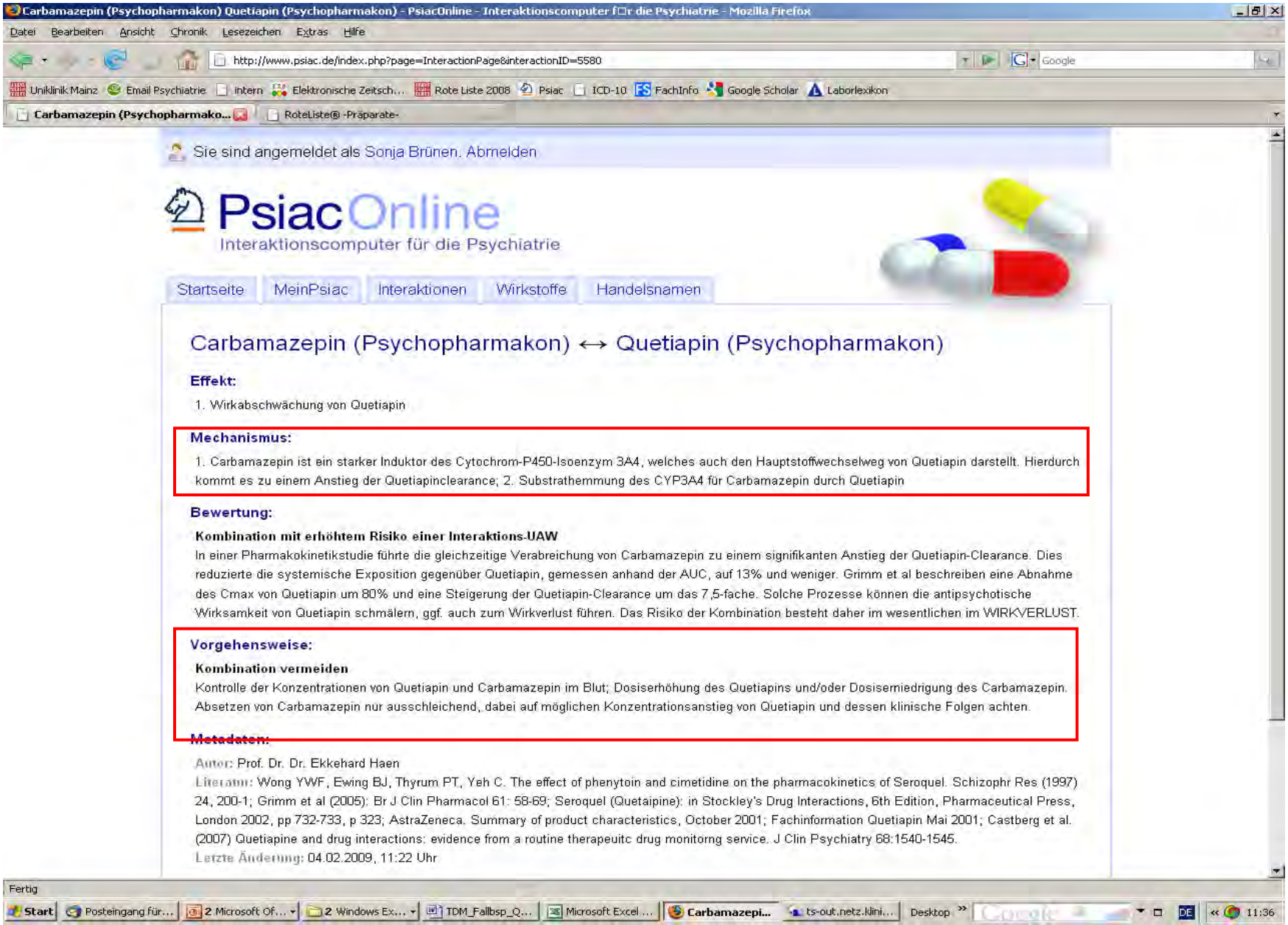
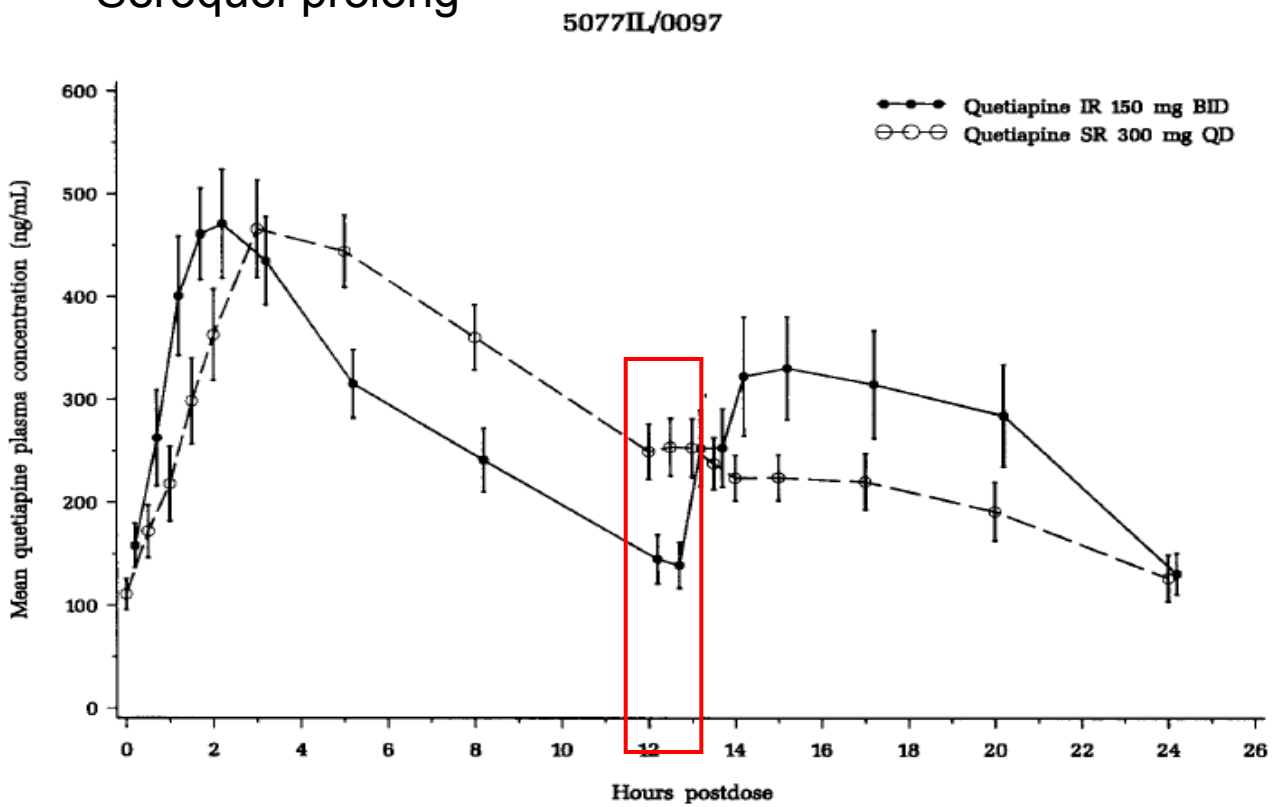

Carbamazepin (Psychopharmakon) Quetiapin (Psychopharmakon) - PsiacOnline - Interaktionscomputer für die Psychiatrie - Mozilla Firefox
Datei Bearbeiten Ansicht Chronik Lesezeichen Extras Hilfe
http://www.psiac.de/index.php?page=InteractionPage&interactionID=5580
Uniklinik Mainz Email Psychiatrie intern Elektronische Zeitsch... Rote Liste 2008 Psiac ICD-10 FachInfo Google Scholar Laborlexikon
Carbamazepin (Psychopharmako... RoteListe® -Präparate-
Sie sind angemeldet als Sonja Brünen. Abmelden
PsiacOnline
Interaktionscomputer für die Psychiatrie
Startseite MeinPsiac Interaktionen Wirkstoffe Handelsnamen
Carbamazepin (Psychopharmakon) ↔ Quetiapin (Psychopharmakon)
Effekt:
1. Wirkabschwächung von Quetiapin
Mechanismus:
1. Carbamazepin ist ein starker Induktor des Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4, welches auch den Hauptstoffwechselweg von Quetiapin darstellt. Hierdurch kommt es zu einem Anstieg der Quetiapinclearance; 2. Substrathemmung des CYP3A4 für Carbamazepin durch Quetiapin
Bewertung:
Kombination mit erhöhtem Risiko einer Interaktions-UAW
In einer Pharmakokinetikstudie führte die gleichzeitige Verabreichung von Carbamazepin zu einem signifikanten Anstieg der Quetiapin-Clearance. Dies reduzierte die systemische Exposition gegenüber Quetiapin, gemessen anhand der AUC, auf 13% und weniger. Grimm et al beschreiben eine Abnahme des Cmax von Quetiapin um 80% und eine Steigerung der Quetiapin-Clearance um das 7,5-fache. Solche Prozesse können die antipsychotische Wirksamkeit von Quetiapin schmälern, ggf. auch zum Wirkverlust führen. Das Risiko der Kombination besteht daher im wesentlichen im WIRKVERLUST.
Vorgehensweise:
Kombination vermeiden
Kontrolle der Konzentrationen von Quetiapin und Carbamazepin im Blut; Dosiserhöhung des Quetiapins und/oder Dosiserniedrigung des Carbamazepin. Absetzen von Carbamazepin nur ausschleichend, dabei auf möglichen Konzentrationsanstieg von Quetiapin und dessen klinische Folgen achten.
Metadaten:
Autor: Prof. Dr. Dr. Ekkehard Haen
Literatur: Wong YWF, Ewing BJ, Thyrum PT, Yeh C. The effect of phenytoin and cimetidine on the pharmacokinetics of Seroquel. Schizophr Res (1997) 24, 200-1; Grimm et al (2005): Br J Clin Pharmacol 61: 58-69; Seroquel (Quetaipine): in Stockley's Drug Interactions, 6th Edition, Pharmaceutical Press, London 2002, pp 732-733, p 323; AstraZeneca. Summary of product characteristics, October 2001; Fachinformation Quetiapin Mai 2001; Castberg et al. (2007) Quetiapine and drug interactions: evidence from a routine therapeuitc drug monitorng service. J Clin Psychiatry 68:1540-1545.
Letzte Änderung: 04.02.2009, 11:22 Uhr
Fertig
Start Posteingang für... 2 Microsoft Of... 2 Windows Ex... TDM_Fallbsp_Q... Microsoft Excel ... Carbamazepi... ts-out.netz.klini... Desktop DE 11:36

Figure 1 **Mean (±SEM) plasma quetiapine concentrations**

Seroquel prolong



IR: immediate–release quetiapine 150 mg twice daily
SR: sustained–release quetiapine 300 mg once daily

Patienten/Auftrags.-Nr. Geschlecht: männlich Geb.:21.08.1949
Diagnose: F25.0
stationär

Medikament(e): Seroquel prolong 800 mg/d
Seit wann: 2 Wochen
Letzte Einnahme: 12h
Begleitmedikamente: Timonil 2*300 mg
• **Nichtraucher** • **Raucher (mäßig, < 10 Zig/Tag)** • **R aucher (stark, > 10 Zig/Tag)**

GRUND DER ANFORDERUNG (Zutreffendes bitte ankreuzen, siehe auch Hinweise für Einsender)
• Ersteinstellung • Dosisänderung • Umstellung der Medikation
• Nichtansprechen • Compliance-Kontrolle • Nebenwirkung (bitte unten spezifizieren)
X Verlaufskontrolle • anderer Grund (bitte spezifizieren)
• Sonderuntersuchung (bitte spezifizieren)

SCHWEREGRAD DER ERKRANKUNG (nach CGI, siehe Hinweise für Einsender)
• nicht beurteilbar • nicht krank • Grenzfall • leicht krank • mäßig krank
• deutlich krank X schwer krank • extrem schwer krank

THERAPIE-EFFEKT (nach CGI, siehe Hinweise für Einsender)
• sehr gut • mäßig X gering • unverändert oder verschlechtert • nicht beurteilbar

NEBENWIRKUNGEN (nach UKU): X keine • leicht • mittel • schwer
• Schläfrigkeit/Sedierung • Spannung/innere Unruhe • Akkomodationsstörungen
• Hauterscheinungen • Speichelfluss (erhöht/verringert) • Polydipsie
• EPS-Nebenwirkungen (Dystonie/Rigidität/Hypokinese/Akinese) • Tremor • Akathisie
• kardiovaskuläre Störung (orthostatische Dysregulation/Tachykardie)
• gastrointestinale Störungen (Übelkeit/Erbrechen/Nausea/Diarrhoe/Obstipation) • Gewichtszunahme
• urogenitale Störungen (Miktionsstörung/sexuelle Dysfunktion/Polyurie)-
• andere Nebenwirkung (bitte spez.)
Zusammenhang mit dem zu analysierenden Medikament: • wahrscheinlich • möglich • unwahrscheinlich

Datum Behandelnde/r Arzt/ Ärztin

ERGEBNISSE (ng/ ml) und BEURTEILUNG
Blutspiegel: • im therapeutisch üblichen Bereich • zu niedrig • zu hoch
Empfehlung: Dosis • beibehalten • erhöhen • reduzieren auf mg/Tag

Datum Unterschrift (Labor)

Quetiapin 200 ng/ml

Therapeutischer Bereich:
100-500 ng/ml

Dosisbezogener Bereich:
230-490 ng/ml

- Spiegel im therapeutischen Bereich
- Bei Quetiapin prolong ist der Talspiegel erst nach 24h erreicht, der errechnete Talspiegel liegt im unteren therapeutischen Bereich
- Der Spiegel ist zu niedrig für die Dosis
- Carbamazepin ist ein potenter Induktor von CYP3A4, welches auch den Hauptstoffwechselweg von Quetiapin darstellt
- Wenn möglich einen anderen Mood-Stabilizer wählen: Absetzen von Carbamazepin nur ausschleichend, dabei auf möglichen Konzentrationsanstieg von Quetiapin und dessen klinische Folgen achten

Fallbeispiel 3

UNIVERSITÄTSmedizin. MAINZ
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie / Neurochemisches Labor

Patienten/Auftrags.-Nr. Geschlecht: weiblich Geb.:25.02.1967
Diagnose: F20.0
ambulant

Medikament(e): Amisulprid 800 mg/d
Seit wann: seit 6 Tagen
Letzte Einnahme: vor 12h
Begleitmedikamente:

• **Nichtraucher** • **Raucher (mäßig, < 10 Zig/Tag)** X **Raucher (stark, > 10 Zig/Tag)**

GRUND DER ANFORDERUNG (Zutreffendes bitte ankreuzen, siehe auch Hinweise für Einsender)
• Ersteinstellung • Dosisänderung • Umstellung der Medikation
• Nichtansprechen • Compliance-Kontrolle • Nebenwirkung (bitte unten spezifizieren)
X Verlaufskontrolle • anderer Grund (bitte spezifizieren)
• Sonderuntersuchung (bitte spezifizieren)

SCHWEREGRAD DER ERKRANKUNG (nach CGI, siehe Hinweise für Einsender)
• nicht beurteilbar • nicht krank • Grenzfall • leicht krank X mäßig krank
• deutlich krank • schwer krank • extrem schwer krank

THERAPIE-EFFEKT (nach CGI, siehe Hinweise für Einsender)
• sehr gut X mäßig • gering • unverändert oder verschlechtert • nicht beurteilbar

NEBENWIRKUNGEN (nach UKU): • keine • leicht • mittel • schwer
• Schläfrigkeit/Sedierung • Spannung/innere Unruhe • Akkomodationsstörungen
• Hauterscheinungen • Speichelfluss (erhöht/verringert) • Polydipsie
• EPS-Nebenwirkungen (Dystonie/Rigidität/Hypokinese/Akinese) • Tremor • Akathisie
• kardiovaskuläre Störung (orthostatische Dysregulation/Tachykardie)
• gastrointestinale Störungen (Übelkeit/Erbrechen/Nausea/Diarrhoe/Obstipation) • Gewichtszunahme
• urogenitale Störungen (Miktionsstörung/sexuelle Dysfunktion/Polyurie)-
• andere Nebenwirkung (bitte spez.)
Zusammenhang mit dem zu analysierenden Medikament: • wahrscheinlich • möglich • unwahrscheinlich

Datum Behandelnde/r Arzt/ Ärztin

ERGEBNISSE (ng/ ml) und BEURTEILUNG
Blutspiegel: • im therapeutisch üblichen Bereich • zu niedrig • zu hoch
Empfehlung: Dosis • beibehalten • erhöhen • reduzieren auf mg/Tag

Datum Unterschrift (Labor)

AMS: 756 ng/ml

Therapeutischer Bereich:

100-320 ng/ml

Dosisbezogener Bereich:

400-535 ng/ml

Pharmakodynamik

- Selektive Blockade von D_2-artigen Rezeptoren ($D_2 = D_3 > D_4$) mit überwiegender Anreicherung im mesolimbischen und tuberoinfundibulären, weniger im nigrostriatalen System. Keine nachweisbare Affinität zu D_1- und nichtdopaminergen Rezeptoren.
- Wirkung bei Negativsymptomatik und Depression unter niedriger Dosierung vermutlich durch Blockade präsynaptischer Dopaminrezeptoren mit Steigerung der dopaminergen Transmission.

Pharmakokinetik

- T_{max} = ca. 2 h mit biphasischem Verlauf bei Dosen über 100 mg; $t_{½}$ = 12–20 h; Bioverfügbarkeit 33–45%; Plasmaproteinbindung 17%.
- Keine pharmakologisch aktiven Metaboliten bei linearer Pharmakokinetik.
- Der Hauptanteil der Substanz wird unverändert renal ausgeschieden, daher Dosisreduktion bei verminderter Kreatinin-Clearance.
- Plasmakonzentration: 100–320 ng/ml[p].

Patienten/Auftrags.-Nr. Geschlecht: weiblich Geb.:25.02.1967
Diagnose: F20.0
ambulant

Medikament(e): Amisulprid 800 mg/d
Seit wann: seit 6 Tagen
Letzte Einnahme: vor 12h
Begleitmedikamente:

• **Nichtraucher** • **Raucher (mäßig, < 10 Zig/Tag)** X **Raucher (stark, > 10 Zig/Tag)**

GRUND DER ANFORDERUNG (Zutreffendes bitte ankreuzen, siehe auch Hinweise für Einsender)
• Ersteinstellung • Dosisänderung • Umstellung der Medikation
• Nichtansprechen • Compliance-Kontrolle • Nebenwirkung (bitte unten spezifizieren)
X Verlaufskontrolle • anderer Grund (bitte spezifizieren)
• Sonderuntersuchung (bitte spezifizieren)

SCHWEREGRAD DER ERKRANKUNG (nach CGI, siehe Hinweise für Einsender)
• nicht beurteilbar • nicht krank • Grenzfall • leicht krank X mäßig krank
• deutlich krank • schwer krank • extrem schwer krank

THERAPIE-EFFEKT (nach CGI, siehe Hinweise für Einsender)
• sehr gut X mäßig • gering • unverändert oder verschlechtert • nicht beurteilbar

NEBENWIRKUNGEN (nach UKU): • keine • leicht • mittel • schwer
• Schläfrigkeit/Sedierung • Spannung/innere Unruhe • Akkomodationsstörungen
• Hauterscheinungen • Speichelfluss (erhöht/verringert) • Polydipsie
• EPS-Nebenwirkungen (Dystonie/Rigidität/Hypokinese/Akinese) • Tremor • Akathisie
• kardiovaskuläre Störung (orthostatische Dysregulation/Tachykardie)
• gastrointestinale Störungen (Übelkeit/Erbrechen/Nausea/Diarrhoe/Obstipation) • Gewichtszunahme
• urogenitale Störungen (Miktionsstörung/sexuelle Dysfunktion/Polyurie)-
• andere Nebenwirkung (bitte spez.)
Zusammenhang mit dem zu analysierenden Medikament: • wahrscheinlich • möglich • unwahrscheinlich

Datum Behandelnde/r Arzt/ Ärztin

ERGEBNISSE (ng/ ml) und BEURTEILUNG
Blutspiegel: • im therapeutisch üblichen Bereich • zu niedrig • zu hoch
Empfehlung: Dosis • beibehalten • erhöhen • reduzieren auf mg/Tag

Datum Unterschrift (Labor)

AMS: 756 ng/ml

Therapeutischer Bereich:

100-320 ng/ml

Dosisbezogener Bereich:

400-535 ng/ml

Befund:

• Spiegel zu hoch, auch für die Dosis

• Insofern Talspiegelbedingungen gegeben, Nierenfunktion überprüfen, da Amisulprid renal abgebaut wird

• Dosis reduzieren und auf NW achten

Fallbeispiel 4

UNIVERSITÄTSmedizin. MAINZ
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie / Neurochemisches Labor

Patienten/Auftrags.-Nr. Geschlecht: weiblich Geb.:22.09.1966

Medikament(e): **Clomipramin 112,5 mg/d**
Fluoxetin Intoxikation mit 10-15 Tabletten (30 mg) vor 2 Tagen

Seit wann: **seit 3 Monaten**
Letzte Einnahme: **vor 12h**
Begleitmedikamente: **Lithium 1,5 Tabletten**

X **Nichtraucher** • **Raucher (mäßig, < 10 Zig/Tag)** • **Raucher (stark, > 10 Zig/Tag)**

GRUND DER ANFORDERUNG (Zutreffendes bitte ankreuzen, siehe auch Hinweise für Einsender)
- Ersteinstellung • Dosisänderung • Umstellung der Medikation
- Nichtansprechen • Compliance-Kontrolle • Nebenwirkung (bitte unten spezifizieren)
- *X* Verlaufskontrolle • anderer Grund (bitte spezifizieren)
- Sonderuntersuchung (bitte spezifizieren)

SCHWEREGRAD DER ERKRANKUNG (nach CGI, siehe Hinweise für Einsender)
- nicht beurteilbar • nicht krank • Grenzfall • leicht krank • *X* mäßig krank
- deutlich krank • schwer krank • extrem schwer krank

THERAPIE-EFFEKT (nach CGI, siehe Hinweise für Einsender)
- sehr gut • *X* mäßig • gering • unverändert oder verschlechtert • nicht beurteilbar

NEBENWIRKUNGEN (nach UKU): • keine • *X* leicht • mittel • schwer
- Schläfrigkeit/Sedierung • Spannung/innere Unruhe • Akkomodationsstörungen
- Hauterscheinungen • Speichelfluss (erhöht/verringert) • Polydipsie
- EPS-Nebenwirkungen (Dystonie/Rigidität/Hypokinese/Akinese) • Tremor • Akathisie
- kardiovaskuläre Störung (orthostatische Dysregulation/Tachykardie)
- *X* gastrointestinale Störungen (Übelkeit/Erbrechen/Nausea/Diarrhoe/Obstipation) • Gewichtszunahme
- urogenitale Störungen (Miktionsstörung/sexuelle Dysfunktion/Polyurie)-
- andere Nebenwirkung (bitte spez.)

Zusammenhang mit dem zu analysierenden Medikament: • wahrscheinlich • möglich • unwahrscheinlich

Datum Behandelnde/r Arzt/ Ärztin

ERGEBNISSE (ng/ ml) und BEURTEILUNG
Blutspiegel: • im therapeutisch üblichen Bereich • zu niedrig • zu hoch
Empfehlung: Dosis • beibehalten • erhöhen • reduzieren auf mg/Tag

Datum Unterschrift (Labor)

CLOM: 307 ng/ml

NCLOM: 465 ng/ml

Summe: 772 ng/ml

Im zuvorigen Verlauf Spiegel im oberen therapeutischen Bereich

Therapeutischer Bereich:

230-450 ng/ml

Dosisbezogener Bereich:

40-70 ng/ml

FLUOX: 313 ng/ml

DFLUOX: 111 ng/ml

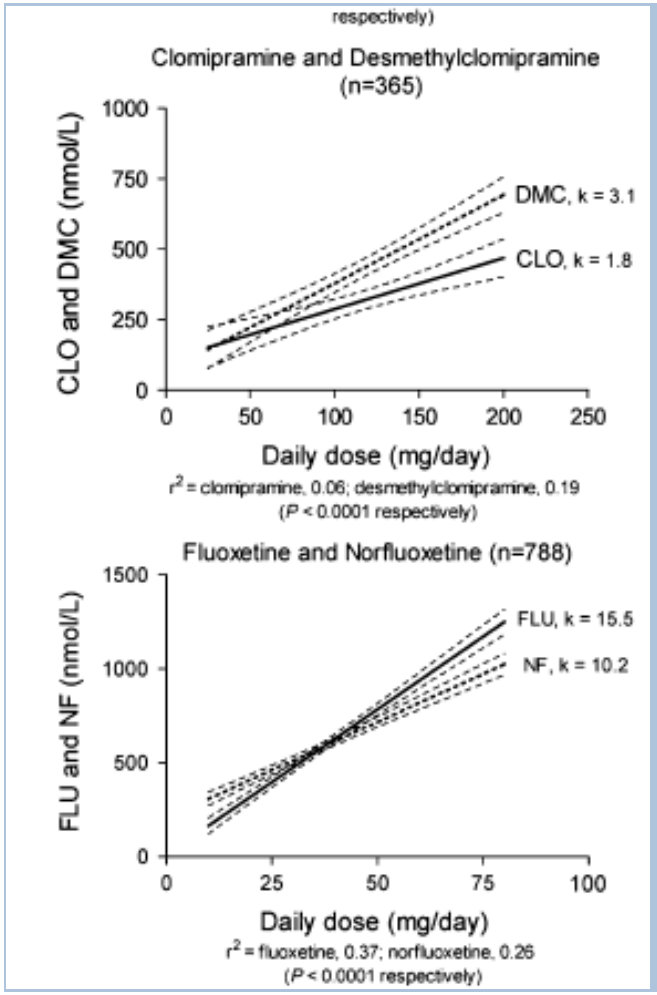
Summe: 424 ng/ml

Therapeutischer Bereich:

120-500 ng/ml

Dosisbezogener Bereich (Steady State):

250-1770 ng/ml



Clomipramin–Ratio

CLOM:DCLOM = 1:1,5

Fluoxetin-Ratio

Niedrige Dosis:

FLUOX:NFLUOX = 1:1,5 bis 1:1

Hohe Dosis:

FLUOX:NFLUOX = >1,5:1

Reis et al. 2009

Clomipramin (Psychopharmakon) Fluoxetin (Psychopharmakon) - PsiacOnline - Interaktionscomputer für die Psychiatrie - Mozilla Firefox
Datei Bearbeiten Ansicht Chronik Lesezeichen Extras Hilfe
http://www.psiac.de/index.php?page=InteractionPage&interactionID=1819
Uniklinik Mainz Email Psychiatrie intern Elektronische Zeitsch... Rote Liste 2008 Psiac ICD-10 FachInfo Google Scholar Laborlexikon
Sie sind angemeldet als Sonja Brünen. Abmelden
PsiacOnline
Interaktionscomputer für die Psychiatrie
Startseite MeinPsiac Interaktionen Wirkstoffe Handelsnamen
Clomipramin (Psychopharmakon) ↔ Fluoxetin (Psychopharmakon)
Effekt:
vermehrte anticholinerge Nebenwirkungen, Delir, migräneartige Anfälle (Einzelfallbericht) bis hin zur Intoxikation
Mechanismus:
Inhibition von CYP2D6 (Oxidation und N-Demethylierung) durch Fluoxetin oder Norfluoxetin, dadurch verminderter Abbau von Clomipramin: Anstieg des Clomipramin-Blutspiegels um ein Zwei bis Vierfaches
Bewertung:
CAVE, Kombination mit Risiko einer schwerwiegenden Interaktions-UAW
Vorgehensweise:
Kombination unter Kontrolle der Blutspiegel anwenden
besondere Beachtung der langen Halbwertszeit von Norfluoxetin (Metabolit): 7-15 Tage, so dass die Interaktion auch nach Absetzen von Fluoxetin fortbestehen kann
Metadaten:
Autor: Prof. Dr. Christoph Hiemke
Literatur: Balant-Gorgia et al. Pharmacopsychiatry (1996) 29, 38-41
Letzte Änderung: 16.12.2004, 00:00 Uhr
Kommentieren Drucken
Springer Verlag GmbH | Die Autoren | Impressum | AGB | Datenschutz | Kontakt
© PsiacOnline
Fertig
Start Posteingang für... Vorlesung ts-out.netz.klini... TDM_Fallbsp_V... 2009-12 Vorles... Microsoft Excel ... Clomipramin (... Desktop
DE 11:54

UNIVERSITÄTSmedizin. MAINZ
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie / Neurochemisches Labor

Patienten/Auftrags.-Nr. Geschlecht: weiblich Geb.:22.09.1966

Medikament(e): Clomipramin 112,5 mg/d
Fluoxetin Intoxikation mit 10-15 Tabletten (30 mg) vor 2 Tagen

Seit wann: seit 3 Monaten
Letzte Einnahme: vor 12h
Begleitmedikamente: Lithium 1,5 Tabletten

X **Nichtraucher** • **Raucher (mäßig, < 10 Zig/Tag)** • **Raucher (stark, > 10 Zig/Tag)**

GRUND DER ANFORDERUNG (Zutreffendes bitte ankreuzen, siehe auch Hinweise für Einsender)
- Ersteinstellung • Dosisänderung • Umstellung der Medikation
- Nichtansprechen • Compliance-Kontrolle • Nebenwirkung (bitte unten spezifizieren)
- X Verlaufskontrolle • anderer Grund (bitte spezifizieren)
- Sonderuntersuchung (bitte spezifizieren)

SCHWEREGRAD DER ERKRANKUNG (nach CGI, siehe Hinweise für Einsender)
- nicht beurteilbar • nicht krank • Grenzfall • leicht krank • X mäßig krank
- deutlich krank • schwer krank • extrem schwer krank

THERAPIE-EFFEKT (nach CGI, siehe Hinweise für Einsender)
- sehr gut • X mäßig • gering • unverändert oder verschlechtert • nicht beurteilbar

NEBENWIRKUNGEN (nach UKU): • keine • X leicht • mittel • schwer
- Schläfrigkeit/Sedierung • Spannung/innere Unruhe • Akkomodationsstörungen
- Hauterscheinungen • Speichelfluss (erhöht/verringert) • Polydipsie
- EPS-Nebenwirkungen (Dystonie/Rigidität/Hypokinese/Akinese) • Tremor • Akathisie
- kardiovaskuläre Störung (orthostatische Dysregulation/Tachykardie)
- X gastrointestinale Störungen (Übelkeit/Erbrechen/Nausea/Diarrhoe/Obstipation) • Gewichtszunahme
- urogenitale Störungen (Miktionsstörung/sexuelle Dysfunktion/Polyurie)-
- andere Nebenwirkung (bitte spez.)

Zusammenhang mit dem zu analysierenden Medikament: • wahrscheinlich • möglich • unwahrscheinlich

Datum Behandelnde/r Arzt/ Ärztin

ERGEBNISSE (ng/ ml) und BEURTEILUNG
Blutspiegel: • im therapeutisch üblichen Bereich • zu niedrig • zu hoch
Empfehlung: Dosis • beibehalten • erhöhen • reduzieren auf mg/Tag

Datum Unterschrift (Labor)

Befund:

Clomipramin:
CLOM: 307 ng/ml
NCLOM: 465 ng/ml
Summe: 772 ng/ml

- Spiegel sehr hoch, auch für die Dosis
- Verhältnis CLOM zu NCLOM liegt im Erwartungsbereich

Therapeutischer Bereich:
230-450 ng/ml

Dosisbezogener Bereich:
40-70 ng/ml

- CLOM-Abbau über CYP2D6 zum nicht bestimmten
- Hydroxymetabolit durch Fluoxetin gehemmt
- Dosis sollte reduziert werden
- Sorgfältige klinische Überwachung

Fluoxetin:
FLUOX: 313 ng/ml
DFLUOX: 111 ng/ml
Summe: 424 ng/ml

- Spiegel passt zur angegebenen Intoxikationsmenge

Therapeutischer Bereich:
120-500 ng/ml

- Aufgrund der langen HWZ und Autoinhibition kann der Abbau bis zu 6 Wochen dauern

Dosisbezogener Bereich (Steady State):
250-1770 ng/ml

Fallbeispiel 5

UNIVERSITÄTSmedizin. MAINZ
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie / Neurochemisches Labor

Patienten/Auftrags.-Nr. Geschlecht: männlich Geb.:14.10.1987
Diagnose: F20.0
stationär

Medikament(e): **Leponex 275 mg/d seit 5 Tagen**
Fevarin 50 mg/d seit 3 Tagen
Seit wann:
Letzte Einnahme: 12h
Begleitmedikamente: Metformin 100mg/d, Kalinor Btl. 1-0-0

• **Nichtraucher** *X* **Raucher (mäßig, < 10 Zig/Tag)** • **R aucher (stark, > 10 Zig/Tag)**

GRUND DER ANFORDERUNG (Zutreffendes bitte ankreuzen, siehe auch Hinweise für Einsender)
- Ersteinstellung • Dosisänderung *X* Umstellung der Medikation
- Nichtansprechen • Compliance-Kontrolle • Nebenwirkung (bitte unten spezifizieren)
- Verlaufskontrolle • anderer Grund (bitte spezifizieren)
- Sonderuntersuchung (bitte spezifizieren)

SCHWEREGRAD DER ERKRANKUNG (nach CGI, siehe Hinweise für Einsender)
- nicht beurteilbar • nicht krank • Grenzfall • leicht krank • mäßig krank
- *X* deutlich krank • schwer krank • extrem schwer krank

THERAPIE-EFFEKT (nach CGI, siehe Hinweise für Einsender)
- sehr gut *X* mäßig • gering • unverändert oder verschlechtert • nicht beurteilbar

NEBENWIRKUNGEN (nach UKU): *X* keine • leicht • mittel • schwer
- Schläfrigkeit/Sedierung • Spannung/innere Unruhe • Akkomodationsstörungen
- Hauterscheinungen • Speichelfluss (erhöht/verringert) • Polydipsie
- EPS-Nebenwirkungen (Dystonie/Rigidität/Hypokinese/Akinese) • Tremor • Akathisie
- kardiovaskuläre Störung (orthostatische Dysregulation/Tachykardie)
- gastrointestinale Störungen (Übelkeit/Erbrechen/Nausea/Diarrhoe/Obstipation) • Gewichtszunahme
- urogenitale Störungen (Miktionsstörung/sexuelle Dysfunktion/Polyurie)-
- andere Nebenwirkung (bitte spez.)

Zusammenhang mit dem zu analysierenden Medikament: • wahrscheinlich • möglich • unwahrscheinlich

Datum Behandelnde/r Arzt/ Ärztin

ERGEBNISSE (ng/ ml) und BEURTEILUNG
Blutspiegel: • im therapeutisch üblichen Bereich • zu niedrig • zu hoch
Empfehlung: Dosis • beibehalten • erhöhen • reduzieren auf mg/Tag

Datum Unterschrift (Labor)

CLZ: 426 ng/ml

NCLZ: 300 ng/ml

Therapeutischer Bereich:

350-600 ng/ml

Dosisbezogener Bereich:

130-370 ng/ml

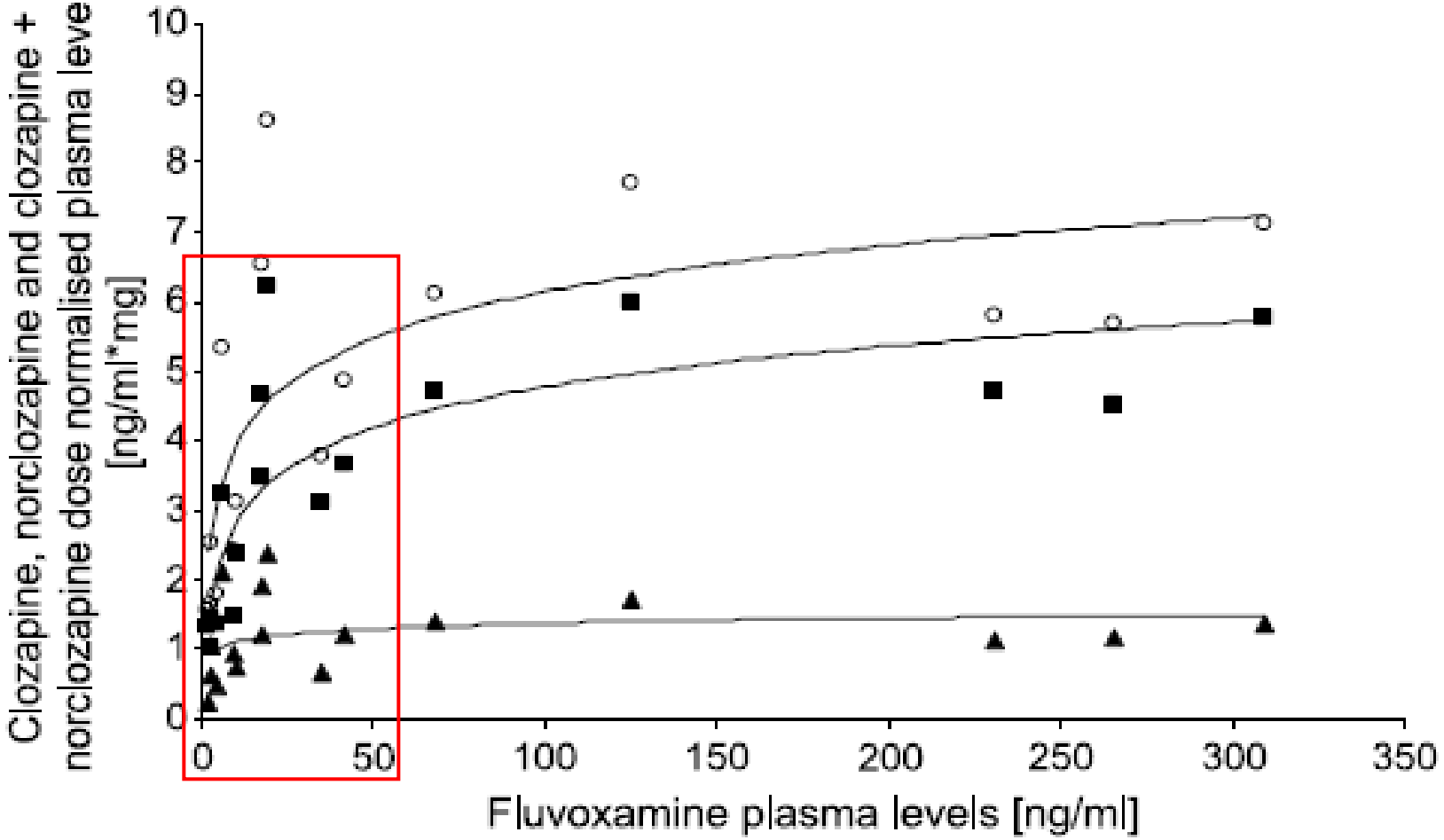
FLUV: 13 ng/ml

Therapeutischer Bereich:

60-230 ng/ml (Antidepressivum)

Dosisbezogener Bereich:

15-30 ng/ml



Jaquenoud Sirot et al. 2009

JG|U UNIVERSITÄTSmedizin. MAINZ
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie / Neurochemisches Labor

Patienten/Auftrags.-Nr. Geschlecht: männlich Geb.:14.10.1987
Diagnose: F20.0
stationär

Medikament(e): Leponex 275 mg/d seit 5 Tagen
Fevarin 50 mg/d seit 3 Tagen
Seit wann:
Letzte Einnahme: 12h
Begleitmedikamente: Metformin 100mg/d, Kalinor Btl. 1-0-0

- **Nichtraucher** **X Raucher (mäßig, < 10 Zig/Tag)** • **Raucher (stark, > 10 Zig/Tag)**

GRUND DER ANFORDERUNG (Zutreffendes bitte ankreuzen, siehe auch Hinweise für Einsender)
- Ersteinstellung • Dosisänderung X Umstellung der Medikation
- Nichtansprechen • Compliance-Kontrolle • Nebenwirkung (bitte unten spezifizieren)
- Verlaufskontrolle • anderer Grund (bitte spezifizieren)
- Sonderuntersuchung (bitte spezifizieren)

SCHWEREGRAD DER ERKRANKUNG (nach CGI, siehe Hinweise für Einsender)
- nicht beurteilbar • nicht krank • Grenzfall • leicht krank • mäßig krank
- X deutlich krank • schwer krank • extrem schwer krank

THERAPIE-EFFEKT (nach CGI, siehe Hinweise für Einsender)
- sehr gut X mäßig • gering • unverändert oder verschlechtert • nicht beurteilbar

NEBENWIRKUNGEN (nach UKU): X keine • leicht • mittel • schwer
- Schläfrigkeit/Sedierung • Spannung/innere Unruhe • Akkomodationsstörungen
- Hauterscheinungen • Speichelfluss (erhöht/verringert) • Polydipsie
- EPS-Nebenwirkungen (Dystonie/Rigidität/Hypokinese/Akinese) • Tremor • Akathisie
- kardiovaskuläre Störung (orthostatische Dysregulation/Tachykardie)
- gastrointestinale Störungen (Übelkeit/Erbrechen/Nausea/Diarrhoe/Obstipation) • Gewichtszunahme
- urogenitale Störungen (Miktionsstörung/sexuelle Dysfunktion/Polyurie)-
- andere Nebenwirkung (bitte spez.)

Zusammenhang mit dem zu analysierenden Medikament: • wahrscheinlich • möglich • unwahrscheinlich

Datum Behandelnde/r Arzt/ Ärztin

ERGEBNISSE (ng/ ml) und BEURTEILUNG
Blutspiegel: • im therapeutisch üblichen Bereich • zu niedrig • zu hoch
Empfehlung: Dosis • beibehalten • erhöhen • reduzieren auf mg/Tag

Datum Unterschrift (Labor)

Befund:

CLZ: 428 ng/ml

NCLZ: 300 ng/ml

Therapeutischer Bereich:

350-600 ng/ml

Dosisbezogener Bereich:

130-370 ng/ml

FLUV: 13 ng/ml

Therapeutischer Bereich:

60-230 ng/ml

Dosisbezogener Bereich:

15-30 ng/ml

Clozapin:

- Spiegel im therapeutischen Bereich
- Passend zur Augmentation ist der Spiegel zu hoch für die Dosis.
- Steady State noch nicht ganz erreicht → Spiegel wird voraussichtlich noch etwas ansteigen
- Dosis vorerst beibehalten und erneute Spiegelkontolle unter gesicherten Steady State Bedingungen (6-10 Tage unter konstanter Dosis)

Fluvoxamin: (Antidepressivum)

- Spiegel ausreichend zur Augmentation, aber etwas niedrig für die Dosis
- Steady State erst nach 4-6 Tagen bei konstanter Dosis erreicht
- Spiegel wird voraussichtlich noch etwas ansteigen mit Verstärkung des Augmentationseffekts

Ende

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!

Fragen???