

Therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie

Konsensus-Leitlinie der AGNP

Christoph Hiemke, Mainz, Pierre Baumann, Lausanne, Gerd Laux, Wasserburg a. Inn,
und Hans-Joachim Kuss, München*

Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) ist ein geeignetes Instrument zur Optimierung der Psychopharmakotherapie. In der Psychiatrie ist TDM bislang für Lithiumsalze und einige alte Antidepressiva und Antipsychotika etabliert. Trotz offenkundiger Vorteile ist es noch nicht optimal im klinischen Alltag integriert. Die interdisziplinäre TDM-Arbeitsgruppe der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) stellt hier Konsensus-Leitlinien für das TDM von Psychopharmaka vor. Es werden pharmakokinetische, pharmakogenetische und analytische Grundlagen und der Stand des Wissens über die Beziehungen zwischen Plasmakonzentration und klinischer Wirkung dargestellt. Der TDM-Prozess (Anforderung, Blutabnahme, Laborbestimmung, Befundinterpretation) wird erläutert und eine Übersicht über Plasmakonzentrationen gegeben, bei denen mit höchster Wahrscheinlichkeit mit Therapieansprechen gerechnet werden kann. Für Ärzte und Labors werden praktische Hinweise zur Anwendung von TDM, zur Interpretation der Befunde und zur klinischen Umsetzung der Ergebnisse gegeben. Für die Einschätzung des Nutzens von Routine-TDM für die Psychopharmakotherapie ohne spezifische Fragestellung werden fünf empirische Empfehlungsgrade für 65 verschiedene Psychopharmaka vorgeschlagen: (1) sehr empfohlen, (2) empfohlen, (3) sinnvoll, (4)

wahrscheinlich sinnvoll und (5) nicht empfohlen. Compliance-Kontrolle, Nichtansprechen, unerwartete Nebenwirkungen in therapeutischen Dosen, Arzneimittelwechselwirkungen, genetische Metabolisierungsvarianten, spezielle Populationen wie Kinder und Jugendliche, Risikopatienten und Ältere sowie Pharmakovigilanz-Programme sind wichtige Gründe für TDM mit spezifischer, einzelfallbezogener Fragestellung. Auf Indikationen für pharmakogenetische Untersuchungen in Verbindung mit TDM wird hingewiesen. Ziel der Empfehlungen ist es, die Psychopharmakotherapie durch optimale Anwendung von TDM zu verbessern.

Schlüsselwörter: Therapeutisches Drug-Monitoring, Plasmaspiegel, Pharmakokinetik, Konsensus

Psychopharmakotherapie 2005;12: 166–82.

Die moderne Psychopharmakotherapie begann vor gut 50 Jahren mit Chlorpromazin, dem ersten antipsychotisch wirksamen Arzneistoff. Es folgten rasch weitere Psychopharmaka: Antipsychotika, Antidepressiva, Arzneistoffe zur Behandlung bipolarer affektiver Störungen, Anxiolytika, Antidementiva. Heute stehen mehr als 100 wirksame Arzneistoffe für die Behandlung psychiatrischer Syndrome und Symptome zur Verfügung. Trotz des enormen Fortschritts der Psychopharmakologie ist das Erreichte bei weitem noch nicht zufriedenstellend. Eine signifikante Anzahl von Patienten spricht nicht oder ungenügend auf die Pharmakotherapie

an [32, 50]. Daher ist es notwendig, die Effizienz der vorhandenen Arzneimittel maximal auszuschöpfen. Unzureichendes oder fehlendes Ansprechen kann pharmakokinetische und pharmakodynamische Ursachen haben. Es gibt keinen objektiven pharmakodynamischen Test, mit dem vorhersagbar ist, ob ein psychiatrischer Patient auf das gewählte Arzneimittel in der vorgesehenen Dosis ansprechen oder ob er Nebenwirkungen entwickeln wird. Der pharmakokinetische Phänotyp eines individuellen Patienten lässt sich jedoch durch Messung der Arzneistoffkonzentration im Blut erfassen.

Erste Hinweise, dass Blutspiegelmessungen, das heißt therapeutisches Drug-Monitoring (TDM), zur Therapieoptimierung in der Psychiatrie geeignet sind, gaben Berichte aus Schweden. Åsberg und Mitarbeiter fanden einen Zusammenhang zwischen Nebenwirkungen beziehungsweise klinischer Effizienz und Nortriptylin-Konzentrationen im Plasma [3, 4]. Bei Zwillingen unter Therapie mit Nortriptylin wurde beobachtet, dass die Plasmakonzentrationen teilweise genetisch beeinflusst waren [1]. Bertilsson und Mitarbeiter [16] waren die Ersten, die eine klinische Relevanz einer Kombination von TDM

***Weitere Konsensus-Gruppenmitglieder:**
G. Eckermann, I. Gaertner (†), M. Gerlach,
P. Riederer, B. Müller-Oerlinghausen, M. L. Rao,
S. Ulrich, G. Zernig

Prof. Dr. Christoph Hiemke, Psychiatrische Klinik der Universität, Untere Zahlbacher Straße 8, 55131 Mainz

Prof. Dr. Pierre Baumann, Department Univ. de Psychiatrie Adulte, Site de Cery, 1008 Prilly-Lausanne, Schweiz

Prof. Dr. Gerd Laux, Bezirksklinikum Gabersee, 83512 Wasserburg a. Inn

Dr. Hans-Joachim Kuss, Klinik für Psychiatrie der Universität, Nussbaumstraße 7, 80336 München

mit einem pharmakogenetischen Test nachgewiesen haben: Bei einem Patienten mit einem genetischen Defekt der Debrisoquin-Hydroxylierung, die durch das Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzym CYP2D6 katalysiert wird, fanden sie bei normaler Dosis von Nortriptylin ungewöhnlich hohe Plasmakonzentrationen, die mit schweren Nebenwirkungen assoziiert waren.

TDM wurde inzwischen für viele Psychopharmaka eingeführt, in erster Linie für Lithiumsalze, Antidepressiva und Antipsychotika. Doch sein Einsatz beschränkt sich nach wie vor auf wenige Patienten und wenige Indikationen. Die meisten Patienten werden ohne TDM behandelt. Weiterhin gibt es unterschiedliche Vorstellungen, wie die Psychopharmakotherapie durch TDM verbessert werden kann. So arbeiten verschiedene Labors und Kliniken mit unterschiedlichen Plasmakonzentrationen als Zielspiegel. Mit Ausnahme eines Berichts der Projektgruppe für die Benutzung von Labortests in der Psychiatrie aus dem Jahr 1985 [40], der sich auf das TDM von trizyklischen Antidepressiva beschränkte, und einer Aktualisierung 1989 von Orsulak [70] fehlen valide Empfehlungen. Laux und Riederer haben 1992 einen ersten deutschen Zustandsbericht über TDM in der Psychiatrie herausgegeben [59]. Literaturbasierte Leitlinien zur Benutzung von TDM in der Psychiatrie fehlten bis jetzt. Die TDM-Gruppe der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP), eine interdisziplinäre Expertengruppe bestehend aus Psychiatern, Chemikern, klinischen Biochemikern und klinischen Pharmakologen, hat deshalb aus der Literatur Informationen zusammengetragen und Konsensus-Leitlinien ausgearbeitet [11]. Damit soll den behandelnden Ärzten und Labors, die sich mit Psychopharmakotherapie beschäftigen, eine Hilfestellung zum optimalen Einsatz von TDM gegeben werden. Die vorliegenden Leitlinien repräsentieren den aktuellen Wissensstand von TDM in der Psychiatrie. Sie schildern den pharmakologischen Hintergrund und den Ablauf von TDM, mit dem die

Psychopharmakotherapie optimiert werden kann.

Ziel des Konsensus-Dokuments

In diesen Konsensus-Leitlinien wird dargestellt, wie TDM in der Psychopharmakotherapie nach Stand der Literatur eingesetzt werden sollte. Weiterhin werden Empfehlungen über die Kombination von TDM und Genotypisierungen gegeben. Im Mittelpunkt stehen Antidepressiva, Antipsychotika und Arzneistoffe zur Behandlung von bipolaren affektiven Störungen und von Sucht- und Abhängigkeitserkrankungen und folgende Aspekte:

- Definition von Indikationen für TDM
- Mitteilung von „Zielbereichen“, also Steady-State-Plasmakonzentrationen, bei denen mit höchster Wahrscheinlichkeit mit Therapieansprechen gerechnet werden kann („therapeutisches Fenster“)
- Definition einer literaturbasierten Graduierung des Einsatzes von TDM für einzelne Psychopharmaka
- Mitteilung von „Erwartungsbereichen“, also Steady-State-Plasmakonzentrationen bei klinisch wirksamen Dosen
- Empfehlungen zur praktischen Durchführung von TDM in der Psychiatrie

Das Konsensus-Dokument soll die Anwendung von TDM verbessern mit dem Ziel, die Therapie zu optimieren. Durch Aufzeigen von Wissenslücken werden darüber hinaus Schwachstellen aufgezeigt und notwendige Weiterentwicklungen angeregt.

Pharmakokinetik

Psychopharmaka sind eine strukturchemisch heterogene Gruppe. Mit Ausnahme von einigen Antipsychotika, Lithiumsalzen und Hypericum-Bestandteilen besitzen die meisten Psychopharmaka hohe Lipophilie, eine relative Molekülmasse zwischen 200 und 500 und basisches Verhalten. Psychopharmaka mit ähnlichen physikochemischen Eigen-

schaften ähneln sich in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften [5, 12, 35, 44]. Dazu gehören:

- Gute Absorption aus dem Magen-Darm-Trakt mit einer relativ kurzen Zeit, um die maximale Plasmakonzentration zu erreichen (t_{max} 0,5 bis zu 4 h)
- Ausgeprägter First-Pass-Metabolismus (systemische Verfügbarkeit 10 bis 70 %)
- Schnelle Verteilung vom Plasma in das Zentralnervensystem mit 10- bis 40fach höheren Konzentrationen im Gehirn als im Blut
- Hohe Plasmaproteinbindung (>90 %)
- Hohes scheinbares Verteilungsvolumen (10 bis 50 l/kg)
- Geringe Plasmakonzentrationen (Talspiegel) im Steady State (0,5 bis 500 ng/ml)
- Die Metabolisierung ist Vorbedingung für die Ausscheidung
- Langsame Elimination aus dem Plasma (Halbwertszeit 12 bis 36 h) hauptsächlich durch hepatische Metabolisierung
- Lineare Pharmakokinetik bei therapeutischen Dosierungen
- Geringe renale Ausscheidung und geringer Effekt einer Niereninsuffizienz auf die Muttersubstanz und die aktiven Metaboliten
- Cytochrom-P450-Enzyme und UDP-Glucuronyltransferasen sind wichtige metabolische Enzyme

Ausnahmen sind Citalopram, welches eine Bioverfügbarkeit von etwa 90 % hat, Venlafaxin, Trazodon, Tranylcypromin, Moclobemid, Quetiapin und Ziprasidon mit kurzen Halbwertszeiten von 2 bis 10 h und Fluoxetin mit einer sehr langen Halbwertszeit von 3 bis 15 Tagen, wenn man seinen aktiven Metaboliten mitberücksichtigt. Sulpirid und Amisulprid werden nur wenig metabolisiert und hauptsächlich renal ausgeschieden.

Depotpräparate einiger Antipsychotika, wie Haloperidol-Decanoat sind durch eine extrem langsame Absorption nach i. m. Applikation charakterisiert. Die maximale Plasmakonzentration ist nach etwa einer Woche erreicht und die Eli-

minationshalbwertszeit liegt im Bereich von 2 bis 3 Wochen.

Viele Psychopharmaka werden als racemisches Gemisch verwendet, aber die Enantiomeren können sich beträchtlich in Pharmakologie, Metabolismus und Pharmakokinetik unterscheiden [10].

Metabolismus

Die wesentlichen Schritte der Metabolisierung von Psychopharmaka umfassen Phase-I-Reaktionen durch Oxidation, Reduktion oder hydrolytische Reaktionen wie aromatische und aliphatische Hydroxylierung, N- und O-Dealkylierung, Bildung von N-Oxiden, Carbonyl-Reduktion zu sekundären Alkoholen und S-Oxidation zu Sulfoxiden oder Sulfonen (www.mrw.interscience.wiley.com/bmccdd/).

Psychopharmaka werden hauptsächlich in der Leber metabolisiert und nur zu einem geringeren Teil in extrahepatischem Gewebe, wie Darmmukosa oder Gehirn [63]. Die pharmakokinetische Variabilität von Psychopharmaka, also die inter- und intraindividuelle Unterschiede in den Plasmakonzentrationen, wird wesentlich durch die unterschiedliche Aktivität der metabolisierenden Enzyme verursacht. Deshalb sind Variablen relevant, die vom Patienten und dessen Morbidität und Behandlung abhängen. Enzymaktivitäten können mit dem Alter abnehmen oder durch Nieren- oder Leberkrankheiten modifiziert werden. Es werden auch Geschlechtsunterschiede in der Pharmakokinetik von Psychopharmaka berichtet, aber die Ergebnisse sind inkonsistent und die klinische Relevanz ist unklar [64, 82]. Die enzymatische Aktivität kann bei gleichzeitiger Einnahme von mehreren Arzneimitteln oder durch Rauchen induziert und damit beschleunigt werden. Komedikation oder Nahrungsmittel können die Aktivität vermindern.

Wenn Metaboliten zum pharmakologischen Effekt beitragen [22, 79], dann muss TDM die aktiven Metaboliten mit erfassen, beispielsweise bei Clomipramin Desmethylclomipramin, bei Fluoxetin Norfluoxetin und bei Risperidon 9-Hydroxyrisperidon. Bei Psychopharmaka wie Sertralin oder Clozapin ist

die klinische Relevanz der Messung von Metaboliten gering, da sie in keinem relevanten Umfang zur pharmakologischen Wirkung beitragen. Trotzdem können aus ihrer Miterfassung wichtige Informationen über den metabolischen Status des Patienten und seine Compliance abgeleitet werden. Bei manchen Arzneistoffen wie Amisulprid oder Methadon ist die Bestimmung von Metaboliten überflüssig.

Pharmakogenetik

Die individuelle genetische Disposition determiniert, mit welchen Enzymen der Organismus ausgestattet ist, um Arzneistoffe abzubauen. Wenn genetische Varianten in einer Häufigkeit von mindestens 1 % der Population vorkommen, wird dies als genetischer Polymorphismus betrachtet. Individuen mit einer geringen Aktivität eines bestimmten Enzyms werden „poor metabolizer“ (PM), mit normaler Aktivität „extensive metabolizer“ (EM) und mit hoher Aktivität „ultra rapid metabolizer“ (UM) genannt. Der genetische Polymorphismus Arzneistoff-metabolisierender Enzyme ist klinisch bedeutsam, weil bei PM unter Normdosen erhöhte Plasmakonzentrationen und daraus folgend toxische Effekte vorkommen können, umgekehrt können UM wegen zu raschem Abbau des Arzneistoffs nicht ansprechen [19, 28, 71].

Die meisten Enzyme, die Psychopharmaka abbauen, gehören zur Cytochrom-P450-Familie. Der Mensch besitzt 39 CYP-Gene, die für funktionelle Enzyme kodieren. Die Isoenzyme CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4/5 sind die wichtigsten Isoenzyme für Phase-I-Reaktionen von Psychopharmaka. Trotz einer Enantioselektivität bei racemischen Arzneistoffen wie Citalopram und Fluoxetin haben diese Enzyme eine breite Substratspezifität. Die Spezifität kann konzentrationsabhängig sein (überlappende Substratspezifität), wie im Fall von Haloperidol, das bei geringen Plasmakonzentrationen hauptsächlich von CYP2D6, bei hohen Plasmakonzentrationen bevorzugt

von CYP3A4 metabolisiert wird [78]. Für CYP2D6, welches die Hydroxylierung von trizyklischen Antidepressiva und die Metabolisierung von vielen anderen Psychopharmaka katalysiert, gibt es in der mitteleuropäischen Bevölkerung 5 bis 8 % PM und 1 bis 7 % UM [80]. CYP3A4 zeigt beträchtliche interindividuelle Unterschiede in seiner Expression und CYP3A5 wird nur bei einem Drittel der Mitteleuropäer exprimiert [57]. Klinisch bedeutsam ist auch die Induzierbarkeit von CYP1A2, beispielsweise durch Rauchen. Bei diesem Polymorphismus sind regulatorische Genabschnitte betroffen, die Relevanz ist für Clozapin belegt [69, 85], bei dessen Abbau CYP1A2 eine wichtige Rolle spielt.

Andere Enzymsysteme, wie UDP-Glucuronyltransferasen, sind ebenfalls genetisch polymorph und am Metabolismus von Psychopharmaka beteiligt, aber eine klinische Bedeutung ist bis jetzt für die Pharmakopsychiatrie nicht belegt [30].

Jüngst wird die Bedeutung von Transportern wie dem P-Glykoprotein für die pharmakokinetische Variabilität untersucht [60]. Aber dessen klinische Bedeutung für die Psychopharmakotherapie ist derzeit unklar.

Genotypisierungstests sind teuer und es gibt bisher keinen Nachweis, dass eine Anwendung kosteneffektiv ist. Es sollte allerdings beachtet werden, dass viele Psychopharmaka Substrate von CYP2D6 sind und hohe Behandlungskosten infolge von Nebenwirkungen bei Patienten mit einem UM- oder PM-Genotyp von CYP2D6 anfallen können [15, 23, 26, 33, 66].

Dosis, Plasmakonzentration und klinische Wirkung

Dosisabhängige Plasmakonzentrationen

Plasmakonzentrationen von Psychopharmaka und ihren Metaboliten sind abhängig von der verabreichten Dosis und von den pharmakokinetischen Gegebenheiten, die intra- und interindividuell stark variieren können. Die bei einer therapeutischen Dosis zu erwar-

tenden Steady-State-Konzentrationen werden zunächst in Studien ermittelt, in denen sie im Plasma von gesunden Versuchspersonen oder von hoch selektionierten Patienten gemessen werden, die eine fixe Arzneistoffdosis erhalten haben. Häufig werden bei diesen pharmakokinetischen Studien wegen der kleinen Fallzahlen keine klinischen Variablen, also therapeutisch erwünschte und unerwünschte Effekte, erhoben. Für das TDM können die Daten von solchen pharmakokinetischen Untersuchungen für die Behandlung eines Patienten trotzdem genutzt werden, um zu prüfen, ob die Plasmakonzentration bezogen auf die im Verlauf der Behandlung gewählte Dosis plausibel ist.

Plasmakonzentrationen und therapeutischer Effekt: „das therapeutische Fenster“

TDM geht von der Annahme aus, dass es einen Zusammenhang zwischen Plasmakonzentration und klinischer Wirkung gibt, sowohl für therapeutisch erwünschte und unerwünschte als auch für toxische Effekte. Ob diese Annahme zutreffend ist, wurde mit uneinheitlichen Ergebnissen hauptsächlich für Lithiumsalze, trizyklische Antidepressiva und typische Antipsychotika untersucht [s. Übersichten 6, 70]. Für Antipsychotika wurde von Baldessarini und Mitarbeitern [7] berichtet, dass es keine überzeugende Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Konzentration im Blut und klinischen Effekten gibt. Methodische Unzulänglichkeiten dieser und anderer Studien sind ein Grund, warum kein signifikanter Zusammenhang gefunden wurde [31, 42, 73]. Demgegenüber belegen systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen [40, 48, 72] aus adäquat geplanten Studien, dass Wirkungen und Nebenwirkungen mit Wirkstoffkonzentrationen korrelieren, so gezeigt für Nortriptylin, Imipramin oder Desipramin. Dabei war die Effektstärke bei kleinen und mittleren Konzentrationen proportional zur Plasmakonzentration des Arzneistoffs, bei hohen und sehr hohen Plasmakonzentrationen fand sich kein weiterer Anstieg oder ein Abfall des Effekts.

Ulrich und Mitarbeiter [83, 84] haben Kriterien festgelegt, die zur Einschätzung der Qualität von TDM-Studien für die Erstellung eines therapeutischen Fensters verschiedener Arzneistoffe in Betracht gezogen werden sollten:

- Valide chemisch-analytische Methode
- Valide psychopathologische Rating-Skala
- Ausreichender Schweregrad der Krankheit bei Behandlungsbeginn
- Geeignete Registrierung der psychopathologischen Veränderungen
- Ausschluss von bekannten Nonrespondern
- Bericht über Einschlusskriterien
- Bericht über Ausschlusskriterien
- Adäquater Bereich der untersuchten Plasmakonzentrationen
- Mitteilung des Dosisregimes
- Angabe der Vormedikation
- Ausreichend lange Auswaschperiode vor der Randomisierung
- Angabe der Zusatzmedikation
- Ausreichend große Zahl von Patienten

Bei Anwendung dieser Kriterien fanden die Autoren in einer sorgfältig kontrollierten Metaanalyse einen U-förmigen Zusammenhang zwischen Plasmakonzentration und Therapieeffekt für Haloperidol und Amitriptylin, die für diese Analysen als Modellsubstanzen ausgewählt worden waren. Des Weiteren wurde Folgendes festgestellt:

- Der therapeutische Index ist relativ klein bei der Behandlung von akut und schwer kranken Patienten.
- Die Plasmakonzentrationen können 25 bis 35 % der Variabilität des therapeutischen Effekts erklären.
- Aus Studien mit adäquatem Design findet man einen signifikanten Zusammenhang zwischen Plasmakonzentration und Wirkung.
- Aus Studien mit inadäquatem Design findet man keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Plasmakonzentration und Wirkung.
- Wenn die Power einer Studie unter 80 % lag, war die Chance gering, einen Zusammenhang zu finden.
- Studien mit einer Power von mehr als 80 % zeigten einen Zusammen-

hang zwischen Plasmakonzentration und Wirkung.

Analytische Verfahren

Für TDM haben sich Konzentrationsmessungen der wirksamen Arzneistoffe in Blutplasma oder -serum bewährt. Es gibt kein Einvernehmen über die Benutzung von Serum oder Plasma, weil experimentelle Daten fehlen, die beachtenswerte Unterschiede aufzeigen. Die Analyse von Psychopharmaka in anderen Materialien wie Vollblut, Urin, Liquor, Tränenflüssigkeit, Haaren oder Muttermilch ist für TDM nicht üblich. Es sind keine validierten Daten verfügbar, die sich mit therapeutischen Konzentrationen befassen.

Im Vergleich zu vielen internistischen Arzneistoffen sind die Konzentrationen von Psychopharmaka gering. Deshalb müssen analytische Methoden für den quantitativen Nachweis von Psychopharmaka sehr empfindlich und selektiv sein. Die Richtigkeit und Präzision sollten bei therapeutischen Konzentrationen über 85 % liegen [20, 24, 43].

Immunologische Methoden sind attraktiv, weil sie schnell und einfach sind. Sie erfordern in der Regel keine Trennung des Arzneistoffs von der Matrix. Sie unterscheiden allerdings oft nicht zwischen dem aktiven Arzneistoff und ähnlichen Molekülen, wie Metaboliten oder Komedikation. Kreuzreaktivität ist deshalb ein Problem von Immunoassays für das TDM von Psychopharmaka [8, 75]. Meist wird die Konzentration von Muttersubstanz und aktivem Metaboliten als Summe angegeben. Im Fall von Risperidon wird beispielsweise die Summe der Konzentrationen von Risperidon und 9-Hydroxyrisperidon als „aktiver Anteil“ mitgeteilt. Einzelergebnisse für Risperidon und seinen Metaboliten liefern jedoch wichtige Informationen über den pharmakogenetischen Status des Patienten oder über eine pharmakokinetische Interaktion [17].

Chromatographische Techniken wie Gaschromatographie (GC) und Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) sind für die meisten Psychopharmaka ausreichend selektiv und

sensitiv. Die Verfahren können für die Analyse einer Vielzahl von Arzneistoffen angewandt werden. Ein Nachteil ist die Notwendigkeit der Probenvorbereitung vor der chromatographischen Trennung und dadurch ein begrenzter Probendurchsatz der klassischen chromatographischen Verfahren. Einige Labors haben HPLC mit Säulenschaltung eingeführt, wobei Plasma oder Serum direkt in das HPLC-System injiziert wird. Solche Verfahren sind inzwischen für zahlreiche Antidepressiva und Antipsychotika [8, 29, 45, 49, 56, 88] verfügbar.

Eine chromatographische Hochdurchsatzmethode ist Flüssigkeitschromatographie gekoppelt mit Massenspektroskopie (LC/MS). Fast jedes Psychopharmakon einschließlich seiner Metaboliten kann mit LC/MS gemessen werden [57]. Die Methoden sind höchst sensitiv und selektiv, benötigen keine zeitaufwändigen Probenvorbereitungsschritte und sind in der Lage, viele Verbindungen mit der gleichen Methode zu analysieren. Steigend ist auch der Einsatz der sehr teuren Flüssigchromatographie mit Tandem-Massenspektrometrie (LC/MS/MS). Dieses Verfahren ist anderen Methoden bezüglich Selektivität und Analysegeschwindigkeit überlegen. Bei der Quantifizierung ist allerdings die Unterdrückung der Ionisierung durch gleichzeitig vorhandene Analyte, so genannte „Ionsuppression“, ein bisher nicht ausreichend beachtetes Problem. Weitere Nachteile der massenspektroskopischen Verfahren sind hohe Anschaffungs- und Betriebskosten und die Notwendigkeit, dass hoch qualifiziertes Personal die Systeme betreiben muss.

Medizinischer und ökonomischer Nutzen von TDM

Die Bestimmung eines einzelnen Psychopharmakons kostet zwischen 10 und 80 €. Die Ausgaben für die Analysen umfassen Kosten für Personal, Geräte, Chemikalien und Kleinmaterialien. Diese variieren von Labor zu Labor, abhängig vom benutzten analytischen System und von der Zahl der täglich durchgeführten Analysen.

Es gibt einige wenige Studien zur Kosteneffektivität von TDM in der Psychiatrie. Bei Psychopharmaka wurde der erste Nachweis einer Kosteneffizienz in einer prospektiven Studie für Nortriptylin geführt, bei der in einer pharmakokinetischen Vorstudie die Enddosis von Nortriptylin berechnet wurde [81]. Ein Nutzen wird daraus abgeleitet, dass Patienten mit TDM früher aus der Klinik entlassen wurden und früher zu ihrer Arbeit zurückkehren konnten als Patienten, die empirisch dosiert wurden. Preskorn und Fast [74] berechneten für trizyklische Antidepressiva, dass durch TDM eine signifikante Kostenersparnis erzielt wird, weil Nebenwirkungen vermieden werden konnten. Eine schwedische Gruppe [63] zeigte einen Netto-Einspareffekt durch TDM bei älteren Patienten, die mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) behandelt wurden. TDM führte zu einer Dosisreduktion und damit zu niedrigeren Arzneimittelkosten.

Zur Kosteneffektivität von TDM bei Antipsychotika oder anderen Psychopharmaka gibt es bisher keine Daten.

Das größte Einsparpotenzial ist beim Einsatz von TDM bei der Rückfallprophylaxe zu erwarten. Für Clozapin wurde von Gaertner und Mitarbeitern [38] eindrucksvoll nachgewiesen, dass der Abfall der optimalen Blutspiegel um mehr als 40 % mit einem hohen Rückfallrisiko verbunden ist. Dies kann durch TDM verhindert werden. Ein einziger Rückfall eines schizophrenen Patienten hat im Mittel einen fünfwöchigen Krankenhausaufenthalt zur Folge. Wenn ein solcher Aufenthalt eingespart werden kann, entspricht das den Kosten von etwa 500 Plasmaspiegelmessungen.

Damit eine diagnostische oder therapeutische Maßnahme greift, muss sie allerdings auch adäquat benutzt werden, TDM von Psychopharmaka also entsprechend den hier beschriebenen Leitlinien. Eine Untersuchung der Anwendung von TDM bei trizyklischen Antidepressiva durch die Gruppe von Baumann in Lausanne zeigte, dass zwischen 25 und 40 % der Anfragen inadäquat waren und die Interpretation der Ergebnisse bei etwa 20 % zu einer fal-

schon Dosisanpassung führte [87]. Zu den Fehlern zählten unpassende Indikationen für TDM, Fehlen von Steady-State-Bedingungen sowie falsche Angaben auf dem Anforderungsformular. Ein häufiges Problem ist vor allem die nicht durchgeführte Dosisanpassung. Eine kürzlich unter naturalistischen Bedingungen durchgeführte Studie [65] konnte keine signifikante Auswirkung von TDM bei einer Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva finden, weil die Dosisanpassung zu oft ohne Berücksichtigung der Laborergebnisse stattfand. Wenn berechnet wurde, ob Patienten auf optimale Plasmakonzentrationen eingestellt waren oder nicht, zeigte sich ein deutlich besseres Ansprechen der Patienten mit optimalen Spiegeln im Vergleich zu Patienten, deren Plasmaspiegel außerhalb des therapeutischen Fensters lagen [65]. Ähnliche Erfahrungen berichten Zernig und Mitarbeiter [89]. Kosteneffektivitätsstudien für TDM müssen deshalb auch die Compliance der behandelnden Ärzte beachten. Ein Test ohne therapeutische Konsequenzen ist teuer und nutzlos.

Konsensus

Empfehlungen und Indikationen für das TDM von Psychopharmaka

Wie bei jedem diagnostischen Test sollte TDM nur dann angefordert werden, wenn Aussicht besteht, dass damit eine klinische Frage beantwortet werden kann. Es gibt eine Reihe von einzelfallbezogenen Indikationen für die Anforderung einer Plasmaspiegelkontrolle (**Tab. 1**).

Grundsätzlich ist TDM immer zu empfehlen bei Verdacht auf Non-Compliance, bei fehlendem Ansprechen unter klinisch üblicher Dosierung und bei Verträglichkeitsproblemen. Auch bei multimedizierten Patienten ist TDM wegen des Risikos von Arzneimittelwechselwirkungen in der Regel sinnvoll.

Ob und unter welchen Voraussetzungen TDM bei einer psychopharmakologischen Behandlung ohne spezifische Fragestellung zu rechtfertigen ist, ist in Abhängigkeit vom Arzneimittel und vom Einzelfall unterschiedlich zu be-

Tab. 1. Indikationen für TDM von Psychopharmaka

Verdacht auf Non-Compliance
Arzneimittel mit obligatorischem TDM aus Sicherheitsgründen (z. B. Lithiumsalze)
Kein/ungenügendes Ansprechen trotz adäquater Dosierung
Nebenwirkungen in empfohlener Dosis
Vermutete Interaktionen
TDM in Pharmakovigilanz-Programmen
Kombinationstherapie mit Arzneimitteln, die ein bekanntes Interaktionspotenzial haben, bei Komorbidität, bei Augmentation
Rückfallprävention in der Langzeittherapie
Rezidiv trotz guter Compliance und adäquater Dosierung
Genetische Besonderheiten im Metabolismus (genetischer Defekt, Genmultiplikation)
Kinder und Heranwachsende
Alte Patienten (>65 Jahre)
Pharmakokinetisch relevante Komorbidität (Leber-/Niereninsuffizienz, Herz-/Kreislaufkrankung)
Forensische Fragestellung
Probleme nach Arzneimittelumstellung auf Generikum

urteilen. TDM ist bei einer Behandlung mit Lithiumsalzen obligat. Für einige trizyklische Antidepressiva, verschiedene Antipsychotika, Antikonvulsiva und für Methadon gibt es ausreichende Evidenz, dass TDM eigentlich immer zu empfehlen ist, wenn ein Patient mit einem dieser Arzneistoffe behandelt wird. Denn durch Eindosierung auf wirksame Plasmakonzentrationen dieser Psychopharmaka steigt die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens und sinkt das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen. Dies setzt voraus, dass therapeutisch wirksame und toxische Plasmakonzentrationen bekannt sind.

Für viele Psychopharmaka fehlen valide Studien über therapeutische Bereiche, oftmals ist die Datenlage unvollständig oder inkonsistent. Daher wurde die verfügbare Literatur für insgesamt 65 Psychopharmaka gesichtet und bewertet (**Tab. 2**).

Aus der Bewertung wurde eine Kategorisierung vorgenommen und daraus eine gestufte Empfehlung für oder gegen die Anwendung von TDM ohne spezifische Fragestellung (**Tab. 1**) abgeleitet. Dazu wurde geprüft, ob Therapieleitlinien TDM Evidenz-basiert empfehlen (z. B.

bei Lithiumsalzen), ob in Metaanalysen (z. B. für Haloperidol oder Amitriptylin) oder prospektiven Studien klinisch wirksame Plasmakonzentrationen nachgewiesen wurden oder ob Daten nur aus pharmakokinetischen Studien vorliegen. Unter Anwendung dieser Strategie und auf der Grundlage empirischer Evidenz wurden fünf Empfehlungsgrade für TDM definiert, die von „sehr empfohlen“ bis „nicht empfohlen“ reichen. In einem zweiten Schritt wurden die Empfehlungsgrade den einzelnen Arzneistoffen zugeordnet. Wir schlagen die folgenden fünf Empfehlungsstufen vor:

1 = Sehr empfohlen

Etabliertes therapeutisches Fenster
Evidenzgrad: In kontrollierten klinischen Studien wurden therapeutisch wirksame Plasmakonzentrationen und ein positiver Effekt von TDM nachgewiesen. Es gibt Berichte über toxische Effekte bei hohen Plasmakonzentrationen.

Klinische Konsequenzen: Bei therapeutischen Plasmakonzentrationen ist die Wahrscheinlichkeit des Therapieansprechens am höchsten, bei zu niedrigen Plasmakonzentrationen ist die Ansprechrate ähnlich wie unter Placebo, bei Plasmakonzentrationen oberhalb des therapeutischen Bereichs steigt das Risiko von Nebenwirkungen.

2 = Empfohlen

Es gibt therapeutische Richtwerte für Plasmakonzentrationen bei therapeutisch effektiven Dosierungen (Fixdosis-Studien).

Evidenzgrad: Mindestens eine gut geplante prospektive Studie mit klar definierten Besserungskriterien und Berichte über Intoxikationen bei hohen Plasmakonzentrationen.

Klinische Konsequenzen: Mit großer Wahrscheinlichkeit kann TDM das Ansprechen von Nonrespondern optimieren: Bei niedrigen Plasmakonzentrationen besteht das Risiko unzureichenden Ansprechens; bei zu hohen Plasmakonzentrationen besteht das Risiko von Nebenwirkungen und/oder vermindertem Therapieerfolg.

3 = Sinnvoll

Therapeutische Richtwerte sind Plasmakonzentrationen bei therapeutisch effektiven Dosierungen, die aus pharmakokinetischen Studien im Steady State abgeleitet wurden.

Evidenzgrad: Klinische Daten aus retrospektiven Analysen von TDM-Daten, Berichte über Einzelfälle oder nicht systematische klinische Erfahrung.

Klinische Konsequenzen: TDM ist nützlich, um zu kontrollieren, ob die gemessenen Plasmakonzentrationen bei gegebener Dosis plausibel sind. Optimierung des klinischen Ansprechens ist möglich bei Nonrespondern mit niedrigen Plasmakonzentrationen.

4 = Wahrscheinlich sinnvoll

Therapeutische Richtwerte sind Plasmakonzentrationen aus pharmakokinetischen Studien im Steady State in therapeutisch effektiven Dosen.

Evidenzgrad: Valide klinische Daten fehlen oder die bisherigen Ergebnisse sind inkonsistent.

Klinische Konsequenzen: TDM ist nützlich, um zu kontrollieren, ob die gemessenen Plasmakonzentrationen bei gegebener Dosis plausibel sind.

5 = Nicht empfohlen

Wegen besonderer pharmakologischer Eigenschaften des Arzneistoffs ist eine Plasmakonzentrationsmessung nicht sinnvoll, beispielsweise bei irreversibler Blockade eines Enzyms oder flexibler Dosierung nach klinischen Symptomen.

Evidenzgrad: Pharmakologisches Basiswissen

Klinische Konsequenz: TDM sollte nicht angewendet werden.

TDM hilft dem behandelnden Arzt, die Pharmakotherapie zu steuern. Dies funktioniert optimal, wenn validierte therapeutische Fenster bekannt sind. In **Tabelle 2** sind empfohlene therapeutische Bereiche für Antidepressiva, Antipsychotika, Anxiolytika, Hypnotika, Antidementiva und Arzneistoffe zur Behandlung von bipolaren affektiven Störungen und von Abhängigkeitserkrankungen angegeben.

Tab. 2. Empfohlene Plasmakonzentrationen von Psychopharmaka und literaturbasierte Empfehlungen zur Anwendung von therapeutischem Drug-Monitoring für die Dosisoptimierung ohne spezifische Fragestellung (* s. Literatur zu dieser Arbeit, nicht [11])

Arzneistoff und aktiver Metabolit	Empfohlene Plasmakonzentration (Konsensus) ¹	Empfehlung zur Anwendung von TDM ²	Literatur (s. Baumann et al. [11])	
			Berichte über therapeutische Bereiche	Berichte über Intoxikationen
Antidepressiva				
Amitriptylin plus Nortriptylin	80–200 ng/ml	1	Ulrich & Läuter 2002 [260], Pedersen et al. 1982 [201]	Preskorn & Jerkovich 1990 [209]
Citalopram	30–130 ng/ml	3	Bjerkenstedt et al. 1985 [38], Leinonen et al. 1996 [148]	Jonasson & Saldeen 2002 [131]
Clomipramin plus Norclomipramin	175–450 ng/ml	1	DUAG 1999 [70], Gex-Fabry et al. 1999 [169], Mavissakalian et al. [169]	McIntyre et al. 1994, [171]
Desipramin	100–300 ng/ml	2	Pedersen et al. 1982 [201], Perry et al. 1994 [207]	Preskorn & Jerkovich 1990 [209]
Doxepin plus Nordoxepin	50–150 ng/ml	3	Leucht et al. 2001 [150], de la Torre et al. 2001 [225]	Preskorn & Fast 1992 [212]
Duloxetin*	20–80 ng/ml	4	Müller et al. 2004 [68]*	
Escitalopram	15–80 ng/ml	4	Fachinformation	
Fluoxetin plus Norfluoxetin	120–300 ng/ml	3	Amsterdam et al. 1997 [7], Lundmark et al. 2001 [161]	
Fluvoxamin	150–300 ng/ml	4	Gerstenberg et al. 2003 [104], Goodnick 1994 [110]	Kasper et al. 1993 [136]
Imipramin plus Desipramin	175–300 ng/ml	1	Perry et al. 1994 [205]	Pedersen et al. 1982 [201]
Maprotilin	125–200 ng/ml	3	Fachinformation, Kasper et al. 1993 [134]	Pedersen et al. 1982 [201]
Mianserin	15–70 ng/ml	3	Montgomery et al. 1978 [181]	Isacsson et al. 1997 [128]
Mirtazapin	40–80 ng/ml	3	Timmer et al. 2000 [253]	Velazquez et al. 2001 [130]
Moclobemid	300–1 000 ng/ml	4	Fritze et al. 1989 [99], Gex-Fabry et al. 1995 [105]	Hernandez et al. 1995 [19]
Nortriptylin	70–170 ng/ml	1	Åsberg et al. 1971 [10], Perry et al. 1994 [207]	Åsberg et al. 1970 [9]
Paroxetin	70–120 ng/ml	3	Lundmark et al. 2000a [160], Tasker et al. 1989 [248]	
Reboxetin	10–100 ng/ml	4	Ohman et al. 2001 [194]	
Sertralin	10–50 ng/ml	3	Lundmark et al. 2000b [158]	Milner et al. 1998 [178]
Tranlycypromin	0–50 ng/ml	5	Burke & Preskorn, 1999 [56]	Iwersen & Schmoltdt 1996 [129]
Trazodon	650–1 500 ng/ml	3	Goeringer et al. 2000 [109], Monteleone et al. 1989 [180]	
Trimipramin	150–350 ng/ml	3	Cournoyer et al. 1987 [65], Isacsson et al. 1997 [128]	
Venlafaxin plus O-Desmethylenlafaxin	195–400 ng/ml	2	Veefkind et al. 2000 [269], Levine et al. 1996 [153]	
Viloxazin	20–500 ng/ml	3	Altamura et al. 1986 [3], Norman et al. 1980 [193]	Falcy et al. 1983 [93]
Antipsychotika				
Amisulprid	100–400 ng/ml	3	Moulin et al. 1991 [182], Müller et al. 2003 [183]	
Aripiprazol*	150–250 ng/ml	4	Kirschbaum et al. 2005 [56]*	
Benperidol	2–10 ng/ml	3	Furlanut et al. 1987 [100], Seiler et al. 1994 [238]	
Chlorpromazin	30–300 ng/ml	2	Rivera-Calimlim et al. 1976 [221], van Putten et al. 1991 [266]	Rivera-Calimlim et al. 1973 [221]
Chlorprothixen	20–200 ng/ml	3	Schulz & Schmoltdt 1997 [235]	
Clozapin	350–600 ng/ml	1	Perry et al. 1991 [205], Van der Zwaag et al. 1996 [267]	Broich et al. 1998 [51]
Fluphenazin	0,5–2 ng/ml	1	van Putten et al. 1991 [266]	
Flupentixol	> 2 ng/ml	2	Balant-Georgia et al. 1985 [15]	
Haloperidol	5–17 ng/ml	1	Ulrich et al. 1998a [263], Ulrich et al. 1998b [261], van Putten et al. 1991 [266]	Bjorndal et al. 1980 [39]
Melperon	50 ng/ml	4	Molander & Bergstrom 1983 [179]	Stein et al. 1980 [246]
Levomepromazin	15–60 ng/ml	3	Fachinformation, Tokunaga et al. 1997 [255]	
Olanzapin	20–80 ng/ml	1	Kapur et al. 1998 [135], Perry et al. 2001 [204]	Zullino et al. 2002 [278]
Perazin	100–230 ng/ml	2	Breyer-Pfaff et al. 1983 [45]	Käferstein et al. 2000 [133]
Perphenazin	0,6–2,4 ng/ml	2	Hansen & Larsen 1985 [118], van Putten et al. 1991 [167]	

Tab. 2. (Fortsetzung)

Arzneistoff und aktiver Metabolit	Empfohlene Plasmakonzentration (Konsensus) ¹	Empfehlung zur Anwendung von TDM ²	Literatur (s. Baumann et al. [11])	
			Berichte über therapeutische Bereiche	Berichte über Intoxikationen
Pimozid	15–20 ng/ml	4	The Scottish first Episode Schizophrenia Study 1987 [249]	
Quetiapin	70–170 ng/ml	3	Small et al. 1997 [242]	Belen et al. 2001 [32]
Risperidon plus 9-Hydroxyrisperidon	20–60 ng/ml	2	Olesen et al. 1998 [195]	Nishikage et al. 2002 [192]
Sulpirid	200–1 000 ng/ml	3	Fachinformation, Müller et al. 2001 [184], Tokunaga et al. 1997 [255]	Nishikage et al. 2002 [192]
Thioridazin	200–2 000 ng/ml	2	van Putten et al. 1991 [266]	
Zotepin	12–120 ng/ml	3	Kondo et al. 1994 [142], Tokunaga et al. 1997 [255]	
Ziprasidon	50–120 ng/ml	4	Wilner et al. 2000 [276]	
Zuclopentixol	4–50 ng/ml	3	Kjolbye et al. 1994 [140]	
Arzneistoffe zur Behandlung bipolarer affektiver Störungen				
Carbamazepin	6–12 µg/ml	2	Petit et al. 1991 [208]	Tibballs 1992 [251]
Lithiumsalze	0,5–1,2 mmol/l	1	APA Guidelines 2000 [5]	Bailey & McGuigan 2000 [15], Dyson et al. 1987 [80]
Valproinsäure	50–100 µg/ml	2	Bowen et al. 1996 [46], Vasudev et al. 2000 [268]	Ingels et al. 2002 [127]
Anxiolytika/Hypnotika				
Alprazolam	20–40 ng/ml	3	Greenblatt et al. 1993 [115], Wincor et al. 1991 [277]	
Buspiron	3 ng/ml	4	Fachinformation	
Clonazepam	20–40 ng/ml	3	Beauclair et al. 1994 [30]	
Diazepam plus Metaboliten	300–400 ng/ml	3	Dasberg et al. 1974 [71]	Divoll et al. 1981 [77]
Lorazepam	10–15 ng/ml	4	Ellinwood et al. 1985 [89]	
Midazolam	6–15 ng/ml	4	Garzone et al. 1989 [102]	
Zolpidem	90–325 ng/ml	5	Salva & Costa 1995 [232]	
Zopiclon	60–75 ng/ml	5	Houghton et al. 1985 [125]	
Antidementiva				
Donepezil	30–75 ng/ml	2	Rogers & Friedhoff 1996 [226], Tiseo et al. 1998 [254]	
Galantamin	30–100 ng/ml	3	Fachinformation	
Memantin	7–159 ng/ml	4	Kornhuber & Quack 1995 [143]	
Tacrin	7–30 ng/ml	2	Roberts et al. 2000 [222]	Ford et al. 1993 [97]
Arzneistoffe zur Behandlung von Sucht- und Abhängigkeitserkrankungen				
Acamprosat	30–75 ng/ml	3	Mason et al. 2002 [166]	
Bupropion	< 100 ng/ml	4	Preskorn et al. 1990 [213]	
Clomethiazol	100–5 000 ng/ml	5	Ulrich et al. 2002 [260]	
Disulfiram	2 400 ng/ml	5	Johansson 1992 [130]	
Methadon	400–800 ng/ml	2	Eap et al. 2000 [84], Torrens et al. 1998 [256]	
Levomethadon	> 250 ng/ml		Eap et al. 2000 [84]	
Naltrexon	< 9 ng/ml	4	Fachinformation, Comer et al. 2002 [64]	

¹ „Empfohlene Plasmakonzentrationen“ bezeichnen Arzneimittelkonzentrationen in Serum oder Plasma von Patienten im Steady State, bei denen nach derzeitigem Stand des Wissens mit höchster Wahrscheinlichkeit mit Therapieansprechen gerechnet werden kann.

² Die Graduierung beziffert die Einschätzung des Nutzens von TDM für die Dosisoptimierung nach Stand der Literatur (weitere Erläuterungen siehe Text):

1: Sehr empfohlen: Verschiedene Studien belegen den Nutzen von TDM.

2: Empfohlen: Mindestens eine prospektive Studie belegt, dass bei den empfohlenen Plasmakonzentrationen mit Therapieansprechen gerechnet werden kann, und es gibt Berichte über Intoxikationen bei zu hohen Plasmakonzentrationen.

3: Nützlich: Retrospektive Untersuchungen und Einzelfallberichte machen wahrscheinlich, dass bei den empfohlenen Plasmakonzentrationen mit Therapieansprechen gerechnet werden kann.

4: Wahrscheinlich nützlich: Pharmakokinetische Studien (im Steady State) berichten Plasmakonzentrationen bei therapeutisch wirksamen Dosen.

5: Nicht empfohlen: Aus pharmakologischer Sicht ist TDM nicht sinnvoll.

Tab. 3. Dosisabhängige Steady-State-Plasmakonzentrationen von Antidepressiva (* s. Literatur zu dieser Arbeit, nicht [11])

Antidepressivum	Aktiver Metabolit (oder Metabolit, der gemessen werden sollte)	Dosis [mg/Tag]	Dosisabhängige Steady-State-Plasmakonzentrationen*		
			Muttersubstanz [ng/ml]	Metabolit [ng/ml]	Literatur (s. Baumann et al. [11])
Amitriptylin	Nortriptylin	150	102 ± 59 (34–278)	85 ± 60 (16–326)	Baumann et al. 1986 [24]
		150	122 ± 62	84 ± 48	Jungkunz and Kuss 1980 [132]
		150	76 ± 30	84 ± 38	Breyer-Pfaff et al. 1982a [48]
		150	100 ± 41	71 ± 38	Breyer-Pfaff et al. 1982b [47]
		200	146 ± 21 (s. e. m.)	129 ± 23 (s. e. m.)	Kupfer et al. 1977 [147]
Citalopram	Desmethylcitalopram	40	86 ± 38	35 ± 11	Baumann et al. 1996 [28]
		40 i. v.	70 ± 23	30 ± 12	Baumann et al. 1998 [27]
Clomipramin	Desmethylclomipramin	75 b. i. d.	63 md (22–230) ¹	148 md (51–331) ¹	Kramer Nielsen et al. 1992 [144]
		50	24 md (5–69) ¹	15 md (6–78) ¹	DUAG 1999 [70]
		75	38 md (9–78) ¹	43 md (5–102) ¹	DUAG 1999 [70]
		125	83 md (31–224) ¹	105 md (41–335) ¹	DUAG 1999 [70]
		200	202 md (50–340) ¹	283 md (138–446) ¹	DUAG 1999 [70]
		100 i. v.	122 ± 73	145 ± 118	Müller-Oerlinghausen, Fährdrich 1985 [185]
Desipramin		150	74–310	69–267	Burch et al. 1982 [54]
		200	173 (28–882)		Friedel et al. 1979 [98]
		186 ± 24	188 ± 152		Amsterdam et al. 1985 [6]
Dothiepin	Dothiepinsulfat	75–250	16–502		Nelson et al. 1985 [191]
		150	95 ± 67	323 ± 191	Maguire et al. 1982 [164]
		150		16 ± 12	Maguire et al. 1982 [164]
		3,22 ± 0,99 mg/kg	67 (4–258)	352 (45–953)	Ilett et al. 1993 [126]
Doxepin	Dothiepinsulfat	3,22 ± 0,99 mg/kg		37 (0–230)	Ilett et al. 1993 [126]
		250	484 ± 251 nmol/l ²		Adler et al. 1997 [1]
Duloxetin*	Desmethyldoxepin	250	130 ± 113	132 ± 94	Deuschle et al. 1997 [75]
		250		72 ± 60	Deuschle et al. 1997 [75]
		250		60 ± 45	Deuschle et al. 1997 [75]
		143 ± 30	89 ± 75 ²		Leucht et al. 2001 [152]
Escitalopram ³	S-Desmethylcitalopram	60	20–80		Müller et al. [68]*
Fluoxetin	Norfluoxetin	10 ³	27 ± 14	14 ± 5	Bondolfi et al. 1996 [40]
		10 ³	28 ± 9	11 ± 3	Bondolfi et al. 2000 [42]
		20	80 (9–265) md	126 (30–300) md	Lundmark et al. 2001 [161]
Fluvoxamin		40	195 (40–496) md	221 (20–449) md	
		20	97 ± 51	128 ± 49	Amsterdam et al. 1997
		100	90 ± 29 (f)		Härtter et al. 1998 [120]
		100	59 ± 22 (m)		Härtter et al. 1998 [120]
		200	274 ± 73 (f)		Härtter et al. 1998 [120]
Imipramin	Desipramin	200	237 ± 90 (m)		Härtter et al. 1998 [120]
		229 ± 47	142 ± 108 (20–417)		Kasper et al. 1993 [136]
		200	162 ± 144 (13–833)		Gerstenberg et al. 2003 [104]
Maprotilin	(Desmethylmaprotilin)	225	(6–268)	(18–496)	Reisby et al. 1977 [220]
		150	116 ± 47		Gabris et al. 1985 [101]
		236 ± 32	202 ± 134 (12–428)		Kasper et al. 1993 [136]

Auf die Dosis bezogene zu erwartende Steady-State-Konzentrationen sind für die verschiedenen Antidepressiva und Antipsychotika und ihre aktiven Metaboliten in den **Tabellen 3** und **4** zusammengestellt.

Die Tabellen machen deutlich, dass es für neuere Arzneistoffe keine oder fast keine veröffentlichten Studien zu den wirksamen Plasmakonzentrationen gibt.

Viele Arzneimittel sind darüber hinaus nicht nur für eine einzelne Indikation zugelassen. Beispielsweise sind manche Antidepressiva auch für die Behandlung von Angstzuständen und einige Antipsychotika zur Manie-Therapie

Tab. 3. (Fortsetzung)

Antidepressivum	Aktiver Metabolit (oder Metabolit, der ge- messen werden sollte)	Dosis [mg/Tag]	Dosisabhängige Steady-State-Plasmakonzentrationen*		
			Muttersubstanz [ng/ml]	Metabolit [ng/ml]	Literatur (s. Baumann et al. 2004)
Mianserin	Desmethylnianserin	30	22 (12–48)	9 (3–24)	Otani et al. 1991 [198]
(MIA)	(DMIA)	30	14 (6–37) (S-MIA)		Mihara et al. 1997 [177]
		30	9 (4–18) (R-MIA)		Mihara et al. 1997 [177]
		60	37 ± 19 (14–67) (S-MIA)	10 ± 5 (6–23) (S-DMIA)	Eap et al. 1999 [87]
		60	19 ± 11 (10–51) (R-MIA)	21 ± 15 (10–52) (R-DMIA)	Eap et al. 1999 [87]
Mirtazapin	(Desmethylnortazapin)	15	7,3 ± 3,2		Timmer et al. 1995 [252]
		30	18 ± 7		Timmer et al. 1995 [252]
		45	28 ± 12		Timmer et al. 1995 [252]
		60	38 ± 16		Timmer et al. 1995 [252]
		70	46 ± 16		Timmer et al. 1995 [252]
Moclobemid		100 t. i. d.	216 ± 55		Schoerlin et al. 1987 [233]
Nortriptylin		150	141 ± 48 (48–238)		
		75–225	90 ± 40 (32–164)		Åsberg et al. 1971 [10]
Paroxetin		30	36,3 (1,7–60,8)		Lundmark et al. 1989 [162]
		30	27 md (12–45) ¹		Sindrup et al. 1992 [241]
		30	36 (9–70)		Kaye et al. 1989 [137]
Reboxetin		4	50 ± 20		Pellizzoni et al. 1996 [202]
Sertralin	(Norsertralin)	50	12 ± 17 gm (3–134)	30 ± 24 gm (7–143)	Lundmark et al. 2000 [160]
		100	19 ± 18 gm (3–109)	45 ± 35 gm (10–273)	Lundmark et al. 2000 [160]
		150	31 ± 29 gm (8–145)	65 ± 47 gm (7–138)	Lundmark et al. 2000 [160]
		200	29 ± 18 gm (9–82)	87 ± 43 gm (40–189)	Lundmark et al. 2000 [160]
		50	12 ± 8 (4–32)		Axelson et al. 2002 [12]
Trazodon	m-CPP	150	624 (271–1 062)	65 (34–108)	Otani et al. 1998 [199]
		150	680 ± 257 ⁴	65 ± 21 (4)	Mihara et al. 2001 [176]
		150	541 ± 277 ⁵	56 ± 21 (5)	Mihara et al. 2001 [176]
Trimipramin	Desmethyltrimipramin	200	277 ± 67	169 ± 51	Cournoyer et al. 1987 [65]
(TRI)	(DTRI)		21 ± 11 (7–47) (L-TRI) ⁶	7 ± 6 (1–23) (L-DTRI) ⁶	Eap et al. 2000 [82]
			18 ± 6 (8–32) (D-TRI) ⁶	10 ± 7 (2–29) (D-DTRI) ⁶	Eap et al. 2000 [82]
Venlafaxin	O-Desmethylvenlafaxin	75 b. i. d. ⁷	56 ± 31	194 ± 75	Troy et al. 1995 [257]
		75	75 ± 93 (5–427)	116 ± 65 (16–260)	Reis et al. 2002 [219]
		150	109 ± 232 (4–1 903)	186 ± 94 (16–411)	Reis et al. 2002 [219]
		225	178 ± 283 (9–1 421)	232 ± 132 (63–736)	Reis et al. 2002 [219]
		300	155 ± 109 (21–438)	249 ± 121 (104–516)	Reis et al. 2002 [219]
Viloxazin		300	1 200 (ca. 400–1 600)		Müller-Oerlinghausen, Rüther 1979 [186]

*In der Regel arithmetische Mittelwerte ± SD; md: Median; gm: geometrischer Mittelwert; Angaben in Klammern Bereiche

m: männlich; f: weiblich

¹ Extensive Metabolizer (CYP2D6)

² Doxepin + Desmethyldoxepin

³ Patienten erhielten 20 mg Citalopram/Tag (entspricht 10 mg S-Citalopram)

⁴ Nichtraucher, ⁵ Raucher

⁶ Konzentrationen in ng x kg/(ml x mg), in EM (CYP2D6)

⁷ Die Konzentrationen schwanken nur geringfügig, wenn 50 mg/Tag t. i. d. gegeben werden

zugelassen. Für diese Zusatz-Indikationen gibt es so gut wie keine Daten zu den anzustrebenden optimalen Plasmakonzentrationen. Deshalb beziehen sich die therapeutischen Bereiche in **Tabelle 2** auf die Hauptindikation.

Arzneistoffspezifische Empfehlungen

TDM von Antidepressiva

Die meisten Antidepressiva wirken durch Verstärkung der serotonergen

und/oder der noradrenergen Neurotransmission. Dies wird durch Wiederaufnahmemehemmung oder durch Hemmung des enzymatischen Abbaus von Monoamin-neurotransmittern erreicht. TDM ist für trizyklische Antidepressiva gut etabliert,

Tab. 4. Dosisabhängige Steady-State-Plasmakonzentrationen von Antipsychotika

Antipsychotikum	Aktiver Metabolit (oder Metabolit, der gemessen werden sollte)	Dosis [mg/Tag]	Dosisabhängige Steady-State-Plasmakonzentrationen		
			Muttersubstanz [ng/ml]	Metabolit [ng/ml]	Literaturangabe (s. Baumann et al. 2004)
Amisulprid		100	55,8 ± 3,6 ¹		Puech et al. 1998 [214]
		400	212,7 ± 21,7 ¹		Puech et al. 1998 [214]
		800	536,2 ± 61,9 ¹		Puech et al. 1998 [214]
		1 200	655,4 ± 51,1 ¹		Puech et al. 1998 [214]
		679 ± 229	317 ± 270		Müller et al. 2003 [183]
Clozapin	Norclozapin	384 ± 42	374 ± 233 (84–1 088)	116 ± 65 (25–272)	Perry et al. 1991 [205]
	Norclozapin	451 ± 200	348 ± 244 ²	245 ± 176 ²	Hasegawa et al. 1993 [121]
	Norclozapin	410 ± 133	437 ± 290 ³	346 ± 221 ³	Hasegawa et al. 1993 [121]
	Norclozapin	202 ± 36	188 ± 71	101 ± 41	Wetzel et al. 1998 [275]
	(Clozapin-N-oxid)	202 ± 36		26 ± 11	Wetzel et al. 1998 [275]
Haloperidol	(reduziertes Haloperidol)	16	7,1 ± 3,7 ¹		Puech et al. 1998 [214]
		12 ± 12	7,3 ± 5,5 ⁴	2 ± 2 ⁴	Brockmöller et al. 2002 [50]
		40	20,6 ± 8,9 (6,2–43,7)		Ulrich et al. 1999 [262]
Olanzapin		10	20,2 ± 16,9		Perry et al. 1997 [206]
		16 ± 7	34 ± 21		Weigmann et al. 2001 [274]
		10 md (2,5–30)	27,7 md (1,6–122)		Gex-Fabry et al. 2003 [107]
Perazin	(Desmethylperazin)	100–1 000	34–397		Müller-Oerlinghausen and Schley 1988 [187]
		200–600	78–383	92–1 119	Breyer-Pfaff et al. 1983 [45]
Quetiapin		600 md	93 md (41; 170) ⁵		Sachse et al. 2003 [230]
		3 x 150	147 ± 61		Strakowski et al. 2002 [247]
		209 (50–267)	42 (17–90)		Small et al. 1997 [242]
		360 (50–566)	68 (22–169)		Small et al. 1997 [242]
Risperidon	9-Hydroxyrisperidon	6	10,7 ± 19,8	40,1 ± 24,7	Aravagiri et al. 1998 [8]
		6	7,3 ± 7,6	42,4 ± 7,7	Lane et al. 2000 [148]
		4	3,21 ± 2,95	26,3 ± 9,23	Bondolfi et al. 2002 [41]
		6,3 ± 1,2 (4–8)	6,6 ± 7,4 (0,8–27)	52 ± 27 (10,7–138)	Spina et al. 2001 [244]
Sulpirid		531 ± 279	376 ± 246		Müller et al. 2001 [184]
Thioridazin	Mesoridazin	400	383 ± 200 (92–803)	458 ± 201 (132–873)	Baumann et al. 1992 [26]
	Sulforidazin	400		137 ± 59 (64–242)	Baumann et al. 1992 [26]
		100	308 ± 193 (80–670) ⁴		Eap et al. 1996 [86]

¹ Mittelwert ± Standardfehler² Raucher; ³ Nichtraucher⁴ Patienten wurden als Extensive Metabolizer (EM; CYP2D6) phänotypisiert oder genotypisiert⁵ 25. und 75. Perzentil

da für viele von ihnen ein Zusammenhang zwischen Plasmakonzentrationen und klinischer Effektivität nachgewiesen wurde und bei Überdosierung mit Intoxikationen zu rechnen ist.

Weil die Toxizität neuer Antidepressiva gering ist, wurde argumentiert, dass TDM für diesen Arzneistofftyp geringe klinische Bedeutung hat. Evidenz für einen signifikanten Zusammenhang zwischen Arzneistoffkonzentration und therapeutischem Erfolg ist nicht oder nur schwach belegt für die Antidepressiva Maprotilin und Mianserin, Trazodon

und Reboxetin, für selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer [9, 41, 47, 76] und die Monoaminoxidasehemmer Moclobemid und Tranylcypromin [41].

TDM von Antipsychotika

Antipsychotisch wirksame Arzneistoffe blockieren Dopamin-D₂-Rezeptoren. Ein Nutzen von TDM ist für typische Antipsychotika wie Haloperidol, Perphenazin und Fluphenazin nachgewiesen, aber auch für die atypischen Antipsychotika Clozapin, Olanzapin und Risperidon (**Tab. 2**). Trotz möglicher

toxischer Effekte von alten und neuen Antipsychotika wird TDM für nicht so wichtig gehalten. Eine Überdosierung kann aber irreversible extrapyramidalmotorische Störungen und plasmaspiegelkorreliert epileptische Anfälle (s. Clozapin) auslösen. Für die meisten Patienten bedeutet daher die Vermeidung einer Überdosierung vor allem eine erhöhte Lebensqualität. Mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) wurde gezeigt, dass Plasmakonzentrationen sehr gut mit der Besetzung von D₂-Rezeptoren korrelieren [36], meist

deutlich besser als mit der Dosis. Aus den Plasmakonzentrationen der Antipsychotika kann daher auf die Rezeptorblockierung rückgeschlossen werden [51]. Optimales Ansprechen scheint bei 60 bis 80 % Rezeptorbesetzung gegeben zu sein, während bei einer Blockierung von über 80 % der Rezeptoren mit motorischen Nebenwirkungen zu rechnen ist [36]. PET-Studien in Verbindung mit pharmakokinetischen Messungen liefern daher wichtige Hinweise, welches die optimalen Plasmakonzentrationen eines Antipsychotikums sein könnten [48]. Allerdings muss bei dieser Überlegung die Art und die Bindungscharakteristik des Radioliganden berücksichtigt werden [37]. TDM von Antipsychotika ist besonders dann bedeutsam, wenn von oraler Einnahme auf eine Depotform umgestellt wird oder umgekehrt.

TDM von Arzneistoffen zur Behandlung bipolarer affektiver Störungen

Zur Behandlung bipolarer affektiver Störungen werden Lithiumsalze, Valproinsäure und Carbamazepin und inzwischen auch andere Antikonvulsiva und atypische Antipsychotika eingesetzt [52]. Für diese Arzneistoffe reicht der Nutzen von TDM von „sehr gut“ bis „nicht belegt“ (**Tab. 2**). Therapeutischer und toxischer Bereich von Lithiumsalzen sind gut dokumentiert, TDM ist obligater Bestandteil der Therapie. Bei der Langzeitmedikation werden Plasmakonzentrationen zwischen 0,5 und 0,8 mmol/l empfohlen, aber manchmal kann es gerechtfertigt sein, die Konzentration bis auf 1,2 mmol/l zu erhöhen [39]. Für die klassischen Antikonvulsiva Valproinsäure und Carbamazepin sind die therapeutischen Bereiche unklar (Valproinsäure) oder nicht untersucht. Die für die antiepileptische Behandlung etablierten Konzentrationen werden als Richtgrößen für die Behandlung von Patienten mit bipolaren Störungen verwendet.

TDM von Antidementiva

Arzneistoffe zur Behandlung von Demenzen mit Wirksamkeitsnachweis sind Tacrin, Donepezil, Rivastigmin, Galan-

tamin und Memantin. Antidementiva sind Inhibitoren der Acetylcholinesterase mit Ausnahme von Memantin, welches ein schwacher Glutamat-Rezeptor-Antagonist ist. TDM ist bei der Behandlung der Demenz nicht üblich. Es gibt aber durchaus Evidenz, dass TDM nützlich sein kann. Für Donepezil wurde gezeigt, dass das Ansprechen bei Plasmakonzentrationen über 50 ng/ml signifikant besser war als bei Konzentrationen unter 50 ng/ml [77].

TDM von Anxiolytika und Hypnotika

Die meisten anxiolytisch und hypnotisch wirksamen Arzneistoffe gehören zur Gruppe der Benzodiazepine. Sie wirken durch eine Erhöhung des inhibitorischen Effekts von Gamma-Aminobuttersäure (GABA). Die anxiolytischen und hypnotischen Effekte setzen schnell ein und korrelieren mit den Plasmakonzentrationen. Der Metabolismus dieser Arzneistoffe ist interindividuell ebenso variabel, wie bei anderen Psychopharmaka. Wegen des schnellen Wirkungseintritts können die anxiolytischen und hypnotischen Arzneistoffe allerdings nach klinischen Anzeichen dosiert werden. TDM ist daher auf wenige Fälle zu beschränken, beispielsweise für Alprazolam, um Panikattacken zu unterdrücken [44].

TDM von Arzneistoffen zur Behandlung von Sucht- und Abhängigkeitserkrankungen

Methadon, Levomethadon, Buprenorphin und Levacetylmethadol (LAAM) sowie langsam freisetzen Darreichungen von Morphin werden zur Behandlung der Opiatabhängigkeit verwendet. TDM ist bei Patienten unter Behandlung mit Methadon oder Levomethadon indiziert [34]. Es ist theoretisch auch nützlich für Acamprosat und andere Arzneistoffe, die zur Behandlung von Abhängigkeitserkrankungen eingesetzt werden, da bei der betreffenden Patientengruppe mit einer hohen Rate von Non-Compliance zu rechnen ist.

TDM für spezifische Patientengruppen

TDM kann für spezifische Patientengruppen nützlich sein, weil keine Daten über die Pharmakokinetik der Arzneistoffe vorhanden sind. Dies ist beispielsweise bei Kindern und älteren Patienten, insbesondere sehr alten Patienten, der Fall. Bei Alterspatienten, die häufig eine besondere Empfindlichkeit auf Arzneistoffe zeigen, kann TDM helfen, pharmakokinetische und pharmakodynamische Faktoren beim Auftreten von Nebenwirkungen zu unterscheiden.

TDM in der forensischen Psychiatrie ist ebenfalls eine spezielle Indikation, die meist nicht für therapeutische Zwecke, sondern für einzelfallbezogene Fragen angefordert wird.

TDM von Psychopharmaka im Blut von schwangeren oder stillenden Frauen kann helfen, die Arzneistoffexposition des Fötus oder des Neugeborenen zu begrenzen [2, 21, 25, 61].

Plasmaspiegelkontrollen sind unbedingt bei Phase-III- und Phase-IV-Studien zu fordern. Von der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) wird festgestellt, dass eine nachgewiesene Konzentrations-Wirkungs-Beziehung die Voraussetzung dafür ist, um vorhersagen zu können, ob aus pharmakokinetischen Gründen mit toxischen Effekten zu rechnen ist oder ob erkrankungsbedingt Risiken bestehen. Kontrollierte und randomisierte Wirksamkeitsstudien, bei denen unterschiedliche fixe Dosen eingesetzt wurden, mit Messung von Blutspiegeln zu verbinden, wäre sehr hilfreich, um therapeutische Plasmakonzentrationen in einer frühen Phase der Arzneimittelführung zu kennen. Ebenso sollten die pharmakokinetischen Daten, die bei der Registrierung von Arzneimitteln der Zulassungsbehörde eingereicht werden, Wissenschaftlern und verordnenden Ärzten zugänglich sein.

TDM und pharmakogenetische Tests

Auch pharmakogenetische Tests können für die Therapieoptimierung in der

Schwerpunktthema TDM

Psychiatrie wertvoll sein [14, 28, 53–55, 66, 80]. Manche Autoren vertreten sogar die Meinung, dass pharmakogenetische Tests TDM ablösen werden. Bislang fehlen Daten, die den Effekt einer Genotypisierung auf die Effizienz des therapeutischen Ansprechens und die Vermeidung von Intoxikationen zeigen. Doch es gibt bei einigen Psychopharmaka gute pharmakologische Gründe für eine Genotypisierung. Sie ist sinnvoll, wenn

- das Arzneimittel oder sein Metabolit bevorzugt durch ein Enzym mit bekanntem genetischem Polymorphismus abgebaut werden,
- das Arzneimittel eine enge therapeutische Breite hat,
- wegen des genetischen Polymorphismus das Risiko besteht, dass das Arzneimittel bei PM zu hoch (Gefahr einer Intoxikation) und bei UM zu niedrig (Nichtansprechen) dosiert wird oder
- durch TDM unerwartet hohe oder niedrige Plasmakonzentrationen bei klinisch üblichen Dosen gefunden werden.

Am besten etabliert ist derzeit die Genotypisierung von CYP2D6. Es gibt zahl-

reiche Arzneistoffe, für die eine Genotypisierung von CYP2D6 sinnvoll sein kann, beispielsweise bei Behandlung mit Antidepressiva [55], Antipsychotika [27] oder Methadon [34]. Da die Wirkstärke eines Arzneistoffs von der Konzentration am Wirkort abhängig ist und Plasmakonzentrationen nach derzeitiger Kenntnis sehr gut mit Hirnkonzentrationen korrelieren, sollte ein genetischer Test immer in Verbindung mit einer Konzentrationsmessung des verabreichten Arzneistoffs im Plasma angewandt werden.

Praktische Aspekte von TDM

TDM ist ein komplexer Prozess (Abb. 1). Er beginnt mit der Entscheidung des Arztes, eine Blutspiegelmessung anzufordern, und endet mit einer (oder keiner) Änderung der Pharmakotherapie.

Empfehlungen für die behandelnden Ärzte

1. Vorbereitungen. TDM ist nicht für alle psychotropen Arzneimittel möglich. Deshalb sollte dem Patienten ein Arzneimittel verschrieben werden, bei dem TDM durchführbar ist, um

Nebenwirkungen zu minimieren und die klinische Wirksamkeit zu optimieren. Ein definiertes „therapeutisches Fenster“ (s. Tab. 2) oder zumindest bekannte Plasmaspiegelbereiche sind optimale Voraussetzungen. Es sollte beachtet werden, dass einzelne Laboratorien unterschiedliche Kapazitäten haben und deshalb verzögerte Resultatmitteilungen möglich sind.

TDM basiert auf „Tal-Plasmakonzentrationen im Steady State“. Blut sollte deshalb mindestens 5 Halbwertszeiten nach Dosisanpassung und während der terminalen Beta-Eliminationsphase entnommen werden. Die Halbwertszeit der meisten psychotropen Substanzen beträgt 12 bis 36 Stunden (Fluoxetin und Norfluoxetin sind Beispiele für besonders lange Halbwertszeiten, Viloxazin und Quetiapin für besonders kurze).

Im klinischen Alltag erfolgt die Probenentnahme meist eine Woche nach Erreichen einer stabilen täglichen Dosierung unmittelbar vor Einnahme der morgendlichen Medikation, also 12 bis 16 Stunden nach der letzten Einnahme (oder 24 Stunden bei einmaliger Gabe). Falls es aus organisatorischen Gründen zu einer späteren Blutabnahme kommt, sollte der Patient erst nach der Blutentnahme die neue Tagesdosis erhalten. Bei ambulanten Patienten kann es schwierig sein, den Mindestspiegel zu bestimmen. Unter diesen Bedingungen ist es wichtig den letzten Einnahmezeitpunkt eindeutig festzuhalten, um eine Interpretation zu ermöglichen. Bei Patienten unter Depotbehandlung sollte die Blutentnahme unmittelbar vor der nächsten Injektion erfolgen.

Nach Dosisanpassungen und bei Komedikationen sollte ein TDM erst dann durchgeführt werden, wenn wieder Steady-State-Bedingungen erreicht sind. Wenn unerwartete Nebenwirkungen auftreten, ist TDM für die Einstellung des Steady State in der Regel ohne Bedeutung.

Empfehlungen des Labors sollten bei der Blutentnahme beachtet werden (Antikoagulanzen, Einfluss von Licht und Temperatur, Transportbedingungen). Das bevorzugte Material ist Serum oder Plasma. Abgesehen von wenigen Aus-

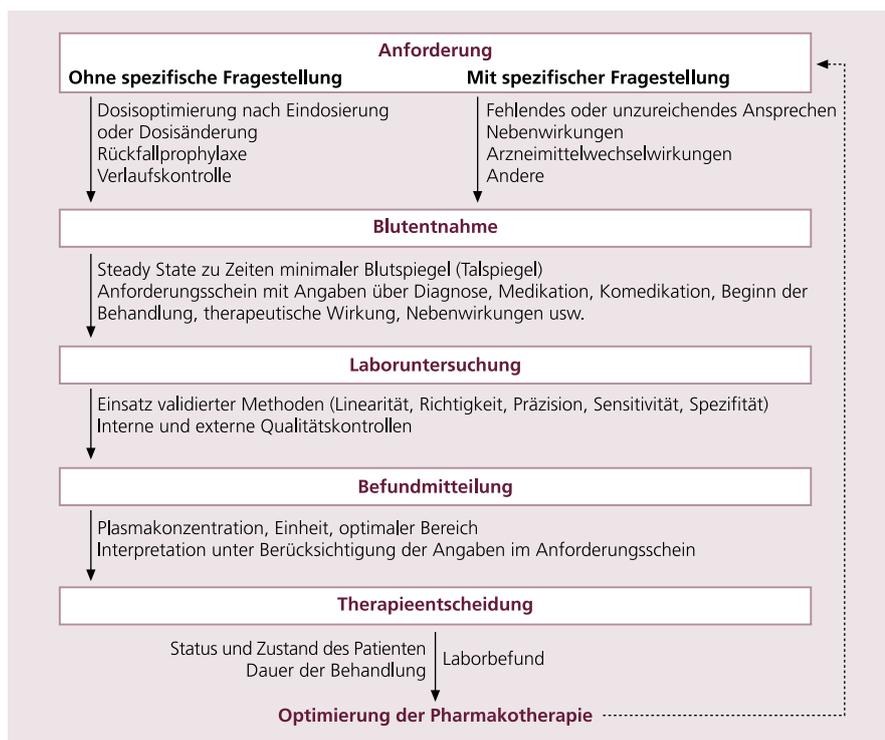


Abb. 1. Zusammenfassung des TDM-Prozesses zur Optimierung der Psychopharmakotherapie [11]

nahmen sind psychoaktive Arzneimittel mindestens 24 Stunden stabil [46]. Sollte ein Versand der Proben nötig sein, kann dies ohne zusätzliche Kühlung erfolgen, solange die Proben innerhalb von 2 Tagen im Labor vorliegen. Das Labor sollte auf dem Anforderungsbogen Empfehlungen über die Probenentnahme (Plasmavolumen, Probenbeschriftung), -lagerung und -versendung geben.

Die Qualität der Analyse kann durch Komedikationen (und deren Metaboliten) beeinflusst werden. Präzise Informationen über Komedikationen helfen analytische Probleme (Interferenzen) zu vermeiden. Wenn ein Labor die Interpretation der Ergebnisse anbietet, muss das Formular unbedingt komplett ausgefüllt werden (Diagnose, Komorbidität, Komedikation, Behandlungsdauer, Dosis, Alter, Geschlecht, Gründe für die Anfrage).

Diagnose und Dosis sind die wichtigsten Informationen, da sie dem Labor ermöglichen zu beurteilen, ob das Resultat plausibel ist oder nicht. Die meisten analytischen Methoden wurden entwickelt für Proben unter normalen klinischen Bedingungen. Bei ungewöhnlich hohen Dosen (Nonresponder, ultraschnelle Metabolisierung) können die Konzentrationen für die etablierte Kalibrierungskurve zu hoch ausfallen, was zu Zeitverlust aufgrund der Wiederholung mit verdünntem Plasma führt.

2. Bewertung der Ergebnisse. Ergänzend zu anderen Faktoren wie der Arzneimittelanamnese ist TDM ein nützliches Instrument für die Entscheidung, die begonnene Psychopharmakotherapie fortzusetzen oder zu ändern.

Labors benutzen unterschiedliche Methoden für ihre Analysen, was zu Qualitätsunterschieden führen kann (Sensitivität, Robustheit gegenüber Störfaktoren wie Komedikation). Außerdem sollte beachtet werden, dass manche Labors die Arzneistoffkonzentration nicht akkurat messen, wie sogar für Lithiumsalze gezeigt werden konnte [62]. Labors sind verpflichtet, die Qualität ihrer

Analysen durch interne und wenn möglich externe (Ringversuche) Kontrollen zu überwachen. Manche Labors sind zertifiziert oder akkreditiert (z. B. ISO 17025). Dennoch gibt es beträchtliche Variabilität zwischen einzelnen Laboren. Dies sollte beachtet werden, wenn ein Arzneistoff in verschiedenen Labors gemessen wird.

Labors unterscheiden sich auch in der Darstellung der Ergebnisse: Der Kliniker sollte auf die Einheit achten (ng/ml, µg/l, µmol/l, nmol/l), in der das Ergebnis angegeben ist. Dies wird vor allem für den Vergleich von TDM-Werten verschiedener Labors oder mit der Literatur empfohlen.

Bei Verdacht auf Non-Compliance, besonders wenn niedrige Plasmaspiegel unregelmäßige Arzneimittelaufnahme vermuten lassen, ist es sinnvoll, das TDM zu wiederholen. Bei CYP2D6-Substraten können niedrige Plasmakonzentrationen auch durch ultraschnellen Metabolismus hervorgerufen werden. Die Genotypisierung identifiziert hierbei lediglich 30 % der ultraschnellen Metabolisierer.

Schließlich kann es für den Kliniker von Vorteil sein, ein Labor zu beauftragen, das pharmakologische Beratung anbietet. Dies wird vor allem empfohlen, wenn auf Grund eines TDM-Resultats ein pharmakogenetischer Test empfohlen wird.

3. Interpretation und Patientenbehandlung. Die Interpretation der Ergebnisse durch Experten und der adäquate Gebrauch der Information sind essenziell, um größtmöglichen klinischen Nutzen von TDM zu gewährleisten. Ein TDM-Ergebnis ist eine Anleitung zur richtigen Dosierung eines einzelnen Patienten. Der Arzt sollte sich bewusst darüber sein, dass das Ergebnis mit seinen Empfehlungen und Kommentaren klinisch bewertet werden muss.

Für die Interpretation der Ergebnisse sollte der Arzt unter Umständen beachten, ob der Referenz-Plasmakonzentrationsbereich nur die Plasmakonzentration bei klinisch relevanter Dosis widerspiegelt (**Tab. 3** und **4**) oder den therapeutischen empfohlenen Bereich. Zusätz-

lich sollte auf den Empfehlungsgrad für TDM der betreffenden Substanz geachtet werden (**Tab. 2**). Außerdem sollte beachtet werden, dass bei den in **Tab. 3** und **4** wiedergegebenen Studiendaten unklar ist, ob die tägliche Dosierung als Einmal- oder Mehrfachgabe erfolgte. Wenn die Plasmakonzentration im therapeutischen Bereich liegt, ist eine Dosisanpassung natürlich nur bei entsprechenden klinischen Gründen wie Nebenwirkungen oder Non-Response erforderlich. Dies liegt allein im Ermessensspielraum des behandelnden Arztes.

Empfehlungen für das Labor

1. Analytisches Prozedere. Um die Qualität und Reliabilität der Bestimmungen zu gewährleisten, sind interne und externe Qualitätskontrollen vorgeschrieben. Hierbei kann es ein Vorteil sein, wenn das Labor akkreditiert ist (variiert von Land zu Land). Die Methoden sollten ausreichend präzise, genau und robust sein. Im therapeutischen Bereich sollte die Abweichung in der Präzision 15 % nicht übersteigen; gleiches gilt für die Genauigkeit, die nicht mehr als 15 % vom nominalen Wert abweichen sollte. Jede Untersuchung muss auf Linearität, Selektivität, Genauigkeit, Präzision, Sensitivität (LOD) und Quantifizierung (LOQ) überprüft werden. Dies muss dokumentiert und regelmäßig beurteilt werden. Jede Probenreihe sollte mit internen Kontrollen versehen werden, die von anderem Personal hergestellt worden ist. Sollten die Qualitätskontrollen außerhalb des erwarteten Bereichs liegen, muss die Ursache dafür dokumentiert und geklärt werden. Falls möglich sollte das Labor an externen Testprogrammen teilnehmen [20, 24].

Das Labor sollte nicht nur das Arzneimittel analysieren, sondern auch dessen aktive Metaboliten (z. B. Clo mipramin + Desmethylclomipramin; Fluoxetin + Norfluoxetin; Risperidon + 9-Hydroxyrisperidon). Bei manchen Substanzen kann die Bestimmung von Metaboliten, die wahrscheinlich wenig zum klinischen Effekt beitragen,

dennoch wichtig sein, beispielsweise um sich der Compliance des Patienten zu versichern oder um Informationen über die Metabolisierungskapazität zu erhalten.

2. Darstellung der Resultate. Die Konzentration der psychoaktiven Substanz und der aktiven Metaboliten, die zum therapeutischen Wirken beitragen, sollte mit geeigneten Zielwerten angegeben werden (Tab. 2, 3, 4). Sie werden in Massen- oder Mol-Einheiten angegeben (SI-Einheiten). Um Konzentrationen mit der Dosis in Beziehung setzen zu können, sind Masseneinheiten zu bevorzugen. Dennoch geben viele Journale molare Einheiten an. Wenn die Arzneistoffkonzentrationen unterhalb der Detektionsgrenze (LOD) oder Quantifizierungsgrenze (LOQ) liegen, sollten diese Grenzen angegeben werden. Der Gebrauch der Quantifizierungsgrenze sollte vorgezogen werden, da es das Ziel von TDM ist, Arzneistoffe zu quantifizieren. Zunehmend wird als Voraussetzung der Akkreditierung auch das Konfidenzintervall der gemessenen Parameter benötigt.

Die Ergebnisse sollten dem Kliniker innerhalb angemessener Zeiträume zur Verfügung stehen. Die Ergebnismitteilung innerhalb 48 Stunden reicht in den meisten Fällen aus, kürzere Intervalle sind bei Intoxikationen nötig.

Wir empfehlen, dass jedem Ergebnis eine Interpretation und klinisch-pharmakologische Ratschläge beigefügt werden. Dosisempfehlungen und andere Kommentare müssen die größtmögliche Evidenz wiedergeben. Für den Kliniker ist es deshalb von Vorteil ein Labor auszuwählen, das diesen Service anbietet. Sonst muss der behandelnde Arzt, ein klinischer Pharmakologe oder ausgebildeter Experte die Resultate interpretieren. Ein Experte kann auch notwendig sein, um die Dosisanpassung zu errechnen oder die Interaktionen zu analysieren.

Die Interpretation der Plasmakonzentration muss mit klinischem Augenmaß erfolgen. Die Empfehlung einer Dosisänderung ist der häufigste Vorschlag.

Die unverzügliche Alarmierung bei Konzentrationen oberhalb der empfohlenen Grenzen hilft bei der schnellen Intervention aufgrund eines Toxizitätsrisikos. Andere wichtige Informationen sind genetische Polymorphismen, Risiken für pharmakokinetische Interaktionen bei Polymedikation, pharmakokinetische Besonderheiten bei speziellen Populationen (ältere Patienten, Leber-/Niereninsuffizienz).

In Fällen von besonders niedrigen Konzentrationen kann ein Labor auch empfehlen, eine zusätzliche Bestimmung nach einem bestimmten Zeitraum durchzuführen. Dies kann helfen zu entscheiden, ob die Patientencompliance variiert (unregelmäßige Arzneimiteleinahme) oder ob eine ultraschnelle Metabolisierung vorliegt. In solchen Fällen kann auch ein pharmakogenetischer Test empfohlen werden.

Bei Patienten, die als PM (CYP2D6) diagnostiziert wurden, sollte die Medikation nicht automatisch durch eine andere ersetzt werden, wie von manchen Autoren [18] vorgeschlagen, sondern die Dosis sollte unter klinischer Beobachtung und TDM angepasst werden [53, 54].

Ausblick

In den letzten Jahrzehnten hat das Wissen über Abbau, Metabolismus und Transport psychotroper Arzneimittel im menschlichen Organismus stark zugenommen. Die Bedeutung pharmakogenetischer Hintergründe und von Umweltfaktoren wird immer besser verstanden. Die Langzeitbehandlung mit psychotropen Substanzen gehört zum Therapiestandard der Psychiatrie. TDM ist ein wertvolles Mittel, um die oft lebenslange Medikation psychiatrischer Patienten mit Antidepressiva, Antipsychotika und anderen Präparaten zu optimieren. Die Entwicklung von präzisen analytischen Prozeduren und die Einführung von Qualitätsprogrammen führten zu sensitiven und spezifischen Analysen der Arzneistoffe und ihrer Metaboliten. Mittlerweile liegen viele Daten über Plasmakonzentrationen von psychotropen Substanzen vor und auch eine Beziehung zwischen Plas-

makonzentration und therapeutischem Effekt wurde nachgewiesen. Die Reevaluierung von älteren Daten sowie die empirische Datenbewertung war Gegenstand dieses Konsensus-Papiers. Basierend auf empirisch erhobenen Evidenzen wurden fünf Empfehlungsgrade für TDM eingeführt, abhängig von den für das jeweilige Arzneimittel vorliegenden Daten. Dieser Ansatz ist neu und muss weiter entwickelt werden. Für manche Arzneistoffe stehen nur Daten zu Plasmakonzentrationen unter bestimmter Dosierung zur Verfügung, während bei anderen Studien über Plasmakonzentration und klinische Effektivität vorliegen. Der Konsensus soll dazu beitragen, dass für die Therapieoptimierung die Plasmakonzentrationen angestrebt werden, die nach derzeitigem Stand des Wissens aus wissenschaftlicher, klinischer und ökonomischer Sicht optimal sind. Auch wenn bereits Überlegungen angestellt werden, wie TDM für den individuellen Patienten noch weiter verbessert werden sollte [13], so kann die heute im klinischen Alltag übliche Psychopharmakotherapie bereits jetzt wesentlich davon profitieren, wenn TDM unter Beachtung der hier berichteten Konsensus-Leitlinien angewandt wird.

Therapeutic drug monitoring in psychiatry. Consensus guidelines of the AGNP-TDM expert group.

Therapeutic drug monitoring (TDM) is a valid tool to optimise pharmacotherapy. It enables the clinician to adjust the dosage of drugs according to the characteristics of the individual patient. In psychiatry, TDM is an established procedure for lithium salts, some antidepressants and some antipsychotics. In spite of its obvious advantages, however, the use of TDM in everyday clinical practice is far from optimal. The interdisciplinary TDM group of the Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) has therefore worked out consensus guidelines to assist psychiatrists and laboratories involved in psychotropic drug analysis to optimise the use of TDM in psychiatry. Practical instructions are given how to use TDM. They consider preparation of TDM, analytical procedures, reporting and interpretation of results and the use of information for patient treatment. Therapeutic ranges of plasma concentrations that are considered to be optimal for treatment are given. When studies on therapeutic ranges are lacking, target ranges should be plasma concentrations that are normally observed at therapeutic doses of the drug. Five research-based levels of recommendation were defined with regard to rou-

tine monitoring of plasma concentrations for dose titration of 65 psychoactive drugs: (1) strongly recommended, (2) recommended, (3) useful, (4) probably useful and (5) not recommended. A second approach defined indications to use TDM, e. g. control of compliance, lack of clinical response or adverse effects at recommended doses, drug interactions, pharmacovigilance programs, presence of a genetic particularity concerning the drug metabolism, children, adolescents and elderly patients. Moreover, situations are defined when pharmacogenetic tests are informative in addition to TDM. Using the consensus guideline will help to ensure optimal clinical benefit of TDM in psychiatry.

Keywords: Therapeutic drug monitoring, pharmacokinetics, plasma levels

Literatur

- Alexanderson BH, Evans DA, Sjöqvist S. Steady-state plasma levels of nortriptyline in twins: influence of genetic factors and drug therapy. *Br Med J* 1969;686:764–8.
- American Academy of Pediatrics. Use of psychoactive medication during pregnancy and possible effects on the fetus and newborn. *Pediatrics* 2000;105:880–7.
- Åsberg M, Cronholm B, Sjöqvist F, Tuck D. Correlation of subjective side effects with plasma concentrations of nortriptyline. *Br Med J* 1970;4:18–21.
- Åsberg M, Cronholm B, Sjöqvist F, Tuck D. Relationship between plasma level and therapeutic effect of nortriptyline. *Br Med J* 1971;3:331–4.
- Balant-Gorgia AE, Balant L. Antipsychotic drugs. Clinical pharmacokinetics of potential candidates for plasma concentration monitoring. *Clin Pharmacokinet* 1987;13: 65–90.
- Balant-Gorgia EA, Balant LP. Therapeutic drug monitoring – Relevance during the drug treatment of psychiatric disorders. *CNS Drugs* 1995;4:432–53.
- Baldessarini RJ, Cohen BM, Teicher MH. Significance of neuroleptic dose and plasma level in the pharmacological treatment of psychoses. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45: 79–91.
- Banger M, Hermes B, Härtter S, Hiemke C. Monitoring serum concentrations of clomipramine and metabolites: fluorescence polarization immunoassay versus high performance liquid chromatography. *Pharmacopsychiatry* 1997;30:128–32.
- Baumann P. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:444–69.
- Baumann P, Eap CB. Pharmacogenetics of chiral psychotropic drugs. In: Lerer B (ed). *Pharmacogenetics of psychotropic drugs*. Cambridge University Press 2002.
- Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, et al. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: Therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2004;37: 243–65.
- Benet LZ, Kroetz DL, Sheiner LB. Pharmacokinetics the dynamics of drug absorption, distribution, and elimination. In: Hardman JG, Limbird LE (editors). *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill Companies, 1996:3–27.
- Bengtsson F. Therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs TDM "nouveau". *Ther Drug Monit* 2004;26:145–51.
- Bertilsson L, Dahl ML. Polymorphic drug oxidation – Relevance to the treatment of psychiatric disorders. *CNS Drugs* 1996;5: 200–23.
- Bertilsson L, Dahl ML, Dalen P, Al Shurbaji A. Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:111–22.
- Bertilsson L, Mellström B, Sjöqvist F, Mårtensson B, et al. Slow hydroxylation of nortriptyline and concomitant poor debrisoquine hydroxylation: clinical implications. *Lancet* 1981;i:560–1.
- Bondolfi G, Eap CB, Bertschy G, et al. The effect of fluoxetine on the pharmacokinetics and safety of risperidone in psychotic patients. *Pharmacopsychiatry* 2002;35:50–6.
- Brockmüller J, Kirchheiner J, Schmitter J, Walter S, et al. The impact of the CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and on the outcome of haloperidol treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:438–52.
- Brøsen K. Drug-metabolizing enzymes and therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Ther Drug Monit* 1996;18:393–6.
- Buick AR, Doig MV, Jeal SC, Land GS, et al. Method validation in the bioanalytical laboratory. *J Pharm Biomed Anal* 1990;8: 629–37.
- Burt VK, Suri R, Altshuler L, Stowe Z, et al. The use of psychotropic medications during breast-feeding. *Am J Psychiatry* 2001;158: 1001–9.
- Caccia S, Garattini S. Formation of active metabolites of psychotropic drugs: an updated review of their significance. *Clin Pharmacokinet* 1990;18:434–59.
- Cascorbi I. Pharmacogenetics of cytochrome P4502D6: genetic background and clinical implication. *Eur J Clin Invest* 2003;33(Suppl 2):17–22.
- Causon R. Validation of chromatographic methods in biomedical analysis viewpoint and discussion. *J Chromatogr B* 1997;689: 175–80.
- Chaudron LH, Jefferson JW. Mood stabilizers during breastfeeding. A review. *J Clin Psychiatry* 2001;61:79–90.
- Chou WH, Yan FX, Barnhill J, Rogers T, et al. Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2D6 polymorphism on outcome and costs associated with severe mental illness. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:246–51.
- Dahl ML. Cytochrome P450 phenotyping/genotyping in patients receiving antipsychotics: useful aid to prescribing? *Clin Pharmacokinet* 2002;41:453–70.
- Dahl ML, Sjöqvist F. Pharmacogenetic methods as a complement to therapeutic monitoring of antidepressants and neuroleptics. *Ther Drug Monit* 2000;22: 114–7.
- De la Torre R, Ortuño J, Pascual JA, Gonzalez S, et al. Quantitative determination of tricyclic antidepressants and their metabolites in plasma by solid-phase extraction (bond-elut TCA) and separation by capillary gas chromatography with nitrogen-phosphorous detection. *Ther Drug Monit* 1998;20: 340–6.
- De Leon J. Glucuronidation enzymes, genes and psychiatry. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003;6:57–72.
- De Oliveira IR, Dardennes RM, Amorim ES, et al. Is there a relationship between antipsychotic blood levels and their clinical efficacy? An analysis of studies design and methodology. *Fundam Clin Pharmacol* 1995;9:488–502.
- Donoghue J, Taylor DM. Suboptimal use of antidepressants in the treatment of depression. *CNS Drugs* 2000;13:365–83.
- Eap CB, Jaquenoud Sirot E, Baumann P. Therapeutic monitoring of antidepressants in era of pharmacogenetics studies. *Ther Drug Monit* 2004;26:152–5.
- Eap CB, Buclin T, Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:1153–93.
- Ereshefsky L. Pharmacokinetics and drug interactions: update for new antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1996;57(Suppl 11): 12–25.
- Farde L, Nordström AI, Wiesel FA, et al. Positron emission tomographic analysis of central D₁ and D₂ dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:538–44.
- Fitzgerald PB, Kapur S, Remington G, et al. Predicting haloperidol occupancy of central dopamine D₂ receptors from plasma levels. *Psychopharmacology* 2000;149:1–5.
- Gaertner I, Gaertner HJ, Vonthein R, Dietz K. Therapeutic drug monitoring of clozapine in relapse prevention: a five-year prospective study. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21: 305–10.
- Gelenberg AJ, Carroll JA, Baudhuin MG, et al. The meaning of lithium serum levels in maintenance therapy of mood disorders: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 1989;50(Suppl):17–22.
- Glassmann AH, Schildkraut JJ, Orsulak PJ, et al. Tricyclic antidepressants, blood level measurements and clinical outcome: an APA task force report. *Am J Psychiatry* 1985;142: 155–62.
- Goodnick PJ. Pharmacokinetic optimisation of therapy with newer antidepressants. *Clin Pharmacokinet* 1994;27:307–30.
- Gram LF. Plasma level monitoring of tricyclic antidepressants: methodological and pharmacokinetic considerations. *Commun Psychopharmacol* 1978;2:373–80.
- Green M. A practical guide to analytical method validation. *Anal Chem News Features* 1996;(1. Mai):305–9.

44. Greenblatt DJ. Basic pharmacokinetic principles and their application to psychotropic drugs. *J Clin Psychiatry* 1993;54:8–13.
45. Härtter S, Hiemke C. Quantitativer Nachweis von Antidepressiva. Automatisierte HPLC mit Säulenschaltung. *Psychopharmakotherapie* 1995;2:25–6.
46. Heller S, Hiemke C, Stroba G, et al. Assessment of storage and transport stability of new antidepressant and antipsychotic drugs for a nationwide TDM service. *Ther Drug Monit* 2004;26:459–61.
47. Hiemke C, Härtter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther* 2000;85:11–28.
48. Hiemke C, Dragicevic A, Gründer G, et al. Therapeutic monitoring of new antipsychotic drugs. *Ther Drug Monit* 2004;26:156–60.
49. Hiemke C, Sachse J, Köller J, Weigmann H, et al. HPLC with column-switching for therapeutic drug monitoring of psychoactive drugs. *Clin Labor Int* 2003;27:26–7.
50. Hirschfeld RMA, Montgomery SA, Aguglia E, Amore M, et al. Partial response and nonresponse to antidepressant therapy: current approaches and treatment options. *J Clin Psychiatry* 2002;63:826–37.
51. Kapur S, Zipursky R, Jones C, et al. A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia – a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D₂ receptor occupancy. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:553–9.
52. Keck PE, McElroy SL. Clinical pharmacodynamics and pharmacokinetics of antimanic and mood-stabilizing medications. *J Clin Psychiatry* 2002;63(Suppl 4):3–11.
53. Kirchheiner J, Bertilsson L, Bruus H, Wolff A, et al. Individualized medicine – implementation of pharmacogenetic diagnostics in antidepressant drug treatment of major depressive disorders. *Pharmacopsychiatry* 2003;36(Suppl. 3):S235–43.
54. Kirchheiner J, Brøsen K, Dahl ML, Gram LF, et al. CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104:173–92.
55. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 2004;9:442–73.
56. Kirschbaum KM, Müller MJ, Zernig G, Saria A, et al. Therapeutic monitoring of aripiprazole using HPLC with column-switching and spectrophotometric detection. *Clin Chem* 2005. Im Druck.
57. Kollroser M, Schober C. Simultaneous determination of seven tricyclic antidepressant drugs in human plasma by direct-injection HPLC-APCI-MS-MS with an ion trap detector. *Ther Drug Monit* 2002;24:537–44.
58. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, Lamba J, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet* 2001;27:383–91.
59. Laux G, Riederer P (Hrsg.). *Plasmaspiegelbestimmung von Psychopharmaka: Therapeutisches Drug-Monitoring. Versuch einer ersten Standortbestimmung*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1992.
60. Lin JH, Yamazaki M. Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics – clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:59–98.
61. Llewellyn A, Stowe ZN. Psychotropic medications in lactation. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 2):41–52.
62. Lovell RW, Bunker WW. Lithium assay errors. *Am J Psychiatry* 1997;154:1477.
63. Lundmark J, Bengtsson F, Nordin C, Reis M, et al. Therapeutic drug monitoring of selective serotonin reuptake inhibitors influences clinical dosing strategies and reduces drug costs in depressed elderly patients. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:354–9.
64. Meibohm B, Beierle I, Derendorf H. How important are gender differences in pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:329–42.
65. Meyer UA, Amrein R, Balant LP, Bertilsson L, et al. Antidepressants and drug-metabolizing enzymes – expert group report. *Acta Psychiatr Scand* 1996;93:71–9.
66. Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* 2000;356:1667–71.
67. Müller MJ, Dragicevic A, Fric M, et al. Therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants: how does it work under clinical conditions? *Pharmacopsychiatry* 2003;36:98–104.
68. Müller WE, Haen E, Fritze J, Rütger E, et al. Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI). Antidepressiva mit dualen Wirkungsmechanismus. *Psychopharmakotherapie* 2004;11:71–5.
69. Nakajima M, Yokoi T, Mizutani M, Kinoshita M, et al. Genetic polymorphism in the 5'-flanking region of human CYP1A2 gene: effect on the CYP1A2 inducibility in humans. *J Biochem* 1999;125:803–8.
70. Orsulak PJ. Therapeutic monitoring of antidepressant drugs – Guidelines updated. *Ther Drug Monit* 1989;11:497–507.
71. Otani K, Aoshima T. Pharmacogenetics of classical and new antipsychotic drugs. *Ther Drug Monit* 2000;22:118–21.
72. Perry PJ, Zeilmann C, Arndt S. Tricyclic antidepressant concentrations in plasma: an estimate of their sensitivity and specificity as a predictor of response. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:230–40.
73. Preskorn SH, Burke MJ, Fast GA. Therapeutic drug monitoring: principles and practice. *Ther Drug Monit* 1993;16:611–41.
74. Preskorn SH, Fast GA. Therapeutic drug monitoring for antidepressants: efficacy, safety, and cost effectiveness. *J Clin Psychiatry* 1991;52(Suppl):23–33.
75. Rao ML, Staberock U, Baumann P, et al. Monitoring tricyclic antidepressant concentrations in serum by fluorescence polarization immunoassay compared with gas chromatography and HPLC. *Clin Chem* 1994;40:29–33.
76. Rasmussen BB, Brøsen K. Is therapeutic drug monitoring a case for optimizing clinical outcome and avoiding interactions of the selective serotonin reuptake inhibitors? *Ther Drug Monit* 2000;22:143–54.
76. Rogers SL, Friedhoff LT. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Dementia* 1996;7:293–303.
77. Roh HK, Chung JY, Oh DY, et al. Plasma concentrations of haloperidol are related to CYP2D6 genotype at low, but not high doses of haloperidol in Korean schizophrenic patients. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:265–71.
78. Rudorfer MV, Potter WZ. The role of metabolites of antidepressants in the treatment of depression [review]. *CNS Drugs* 1997;7:273–12.
79. Scordo MG, Spina E. Cytochrome P450 polymorphisms and response to antipsychotic therapy. *Pharmacogenomics* 2002;3:201–18.
80. Simmons SA, Perry PJ, Rickert ED, Browne JL. Cost-benefit analysis of prospective pharmacokinetic dosing of nortriptyline in depressed inpatients. *J Affect Disord* 1985;8:47–53.
81. Thürmann PA, Hompesch BC. Influence of gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998;36:586–90.
82. Ulrich S, Läuter J. Comprehensive survey of the relationship between serum concentration and therapeutic effect of amitriptyline in depression. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:853–76.
83. Ulrich S, Wurthmann C, Brosz M, Meyer FP. The relationship between serum concentration and therapeutic effect of haloperidol in patients with acute schizophrenia. *Clin Pharmacokinet* 1998;34:227–63.
84. Van der Weide J, Steijns LS, van Weelden MJ. The effect of smoking and cytochrome P450 CYP1A2 genetic polymorphism on clozapine clearance and dose requirement. *Pharmacogenetics* 2003;13:169–72.
85. Veuthey JL, Souverain S, Rudaz S. Column-switching procedures for the analysis of drugs in biologic samples. *Ther Drug Monit* 2004;26:161–6.
86. Vuille F, Amey M, Baumann P. Use of plasma level monitoring of antidepressants in clinical practice – towards an analysis of clinical utility. *Pharmacopsychiatry* 1991;24:190–5.
87. Weigmann H, Bierbrauer J, Härtter S, Hiemke C. Automated determination of clozapine and major metabolites in serum and urine. *Ther Drug Monit* 1997;19:480–8.
88. Zernig G, Lechner T, Kramer-Reinstadler K, Hinterhuber H, et al. What the clinician still has to be reminded of. *Ther Drug Monit* 2004;26:582.