

Psychopharmaka: Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) und Pharmakogenetik - AGNP Konsensus Leitlinien update 2011 -

Für viele Patienten mit psychischen Störungen ist die Behandlung mit Psychopharmaka von essentieller Bedeutung. Es stehen heute mehr als 130 Medikamente für die Behandlung der verschiedensten psychiatrischen Erkrankungen zur Verfügung. Ungeachtet der durch diese Therapien ermöglichten medizinischen und ökonomischen Vorteile scheint die Therapie mit diesen Medikamenten noch nicht optimal. Eine signifikante Anzahl von Patienten spricht nicht oder nur ungenügend auf diese Pharmakotherapie an. Dabei spielt die Auswahl eines speziellen Medikamentes wahrscheinlich nur eine untergeordnete Rolle. Als wertvolles Werkzeug für eine individuelle patientenorientierte Psychopharmakotherapie hat sich das TDM erwiesen. Aus einer gleichen Medikamentendosis können bis zum Faktor 20 verschiedene Medikamentenkonzentrationen im Körper der Patienten resultieren, hervorgerufen durch interindividuelle Unterschiede in Absorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung, durch Komedikation, Komorbiditäten und genetischer Prädisposition. Daher ist die aus dem TDM und der Berücksichtigung weiterer Risikofaktoren fundiert abgeleitete Dosisanpassung ein Schlüssel für eine Erhöhung der Wirksamkeit medikamentöser Therapien.

Um dieses Ziel nachhaltig zu erreichen, hat die interdisziplinäre TDM-Arbeitsgruppe der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) Konsensus-Leitlinien für das TDM von Psychopharmaka ausgearbeitet, aus denen hier einige Auszüge vorgestellt werden (2005 erstmals veröffentlicht, 2011 überarbeitet: Hiemke et al., Pharmacopsychiatry 2011;44:195-235). Neben einer Erweiterung von 65 auf 128 Substanzen und einer Überarbeitung der literaturbasierten Referenzbereiche und dosisabhängigen Erwartungsbereiche sowie der Graduierung des Einsatzes von TDM für die einzelnen Psychopharmaka werden Informationen zur Genetik, insbesondere über die Cytochrom-P450-Substrat- und -Inhibitoreigenschaften vieler Medikamente gegeben.

Typische Indikationen für das TDM von Psychopharmaka:

- Dosisoptimierung
- Arzneimittel mit obligatorischem TDM aus Sicherheitsgründen (z.B. Lithiumsalze)
- Verdacht auf Non-Compliance
- Kein oder ungenügendes Ansprechen trotz adäquater Dosierung
- Nebenwirkungen unter empfohlener Dosis
- Kombinationstherapie mit Arzneimitteln, die ein bekanntes Interaktionspotential haben oder vermutete Interaktionen
- TDM in Pharmakovigilanz-Programmen
- Rückfallprävention in der Langzeittherapie
- Rezidiv trotz adäquater Dosierung
- Genetische Besonderheiten im Metabolismus
- Schwangere und stillende Patientinnen
- Kinder und Heranwachsende
- Ältere Patienten (> 65 Jahre; z.B. beeinträchtigte Nieren- und Leberfunktion)
- Patienten mit intellektuellen Einschränkungen
- Pharmakokinetisch relevante Komorbidität (Leber-/Niereninsuffizienz, HK-Erkrankungen)
- Probleme nach Arzneimittelumstellung auf andere galenische Form oder Generikum

Blutentnahme

Bis auf wenige Ausnahmen wird immer der Talspiegel im Steady-State bestimmt.

5 ml Blut mittels EDTA- oder Serummonovette (**keine Gel-Monovetten!**) abnehmen.

Blut sollte mindestens 4-5 Halbwertszeiten nach Beginn/Veränderung der Dosierung am Morgen vor der ersten Tagesdosis oder Injektion entnommen werden.

Probenlagerung und -versand

Falls ein Eintreffen der Probe im Labor am selben Tag zu erwarten ist, kann das komplette Blut versandt werden. Ansonsten muß das Blut zentrifugiert und das Plasma / Serum vom Blutkuchen getrennt werden.

Plasma- / Serumproben können für 24h dunkel und im Kühlschrank (4°C) gelagert werden. Für längere Lagerung müssen sie eingefroren werden (-20°C). Die meisten Proben können ohne Kühlung verschickt werden. Obige Vorgaben gelten insbesondere für Olanzapin, Bupropion, Zopiclon, Methylphenidat und einige Antiparkinsonmittel, sonst Minderbefunde!

Analysentechnik

LC-MS/MS, HPLC und GC-MS

Klinische Angaben

Angaben wie „Compliance-Kontrolle“ oder „Verdacht auf Nonresponse“ sowie weitere Medikationsangaben können helfen, Wiederholungsanalysen und damit Verzögerungen zu vermeiden.

Bitte beachten Sie die geänderten Referenzbereiche !

Laborbudget-Ausnahmeindikation 32008: Anfallsleiden unter antiepileptischer Therapie oder Psychosen unter Clozapin-Therapie

Laborbudget-Ausnahmeindikation 32014: Substitutionsgestützte Behandlung Opiatabhängiger gemäß den Richtlinien des BA der Ärzte u. KK

Tabelle 1-A

Empfohlene Plasmakonzentrationen von Psychopharmaka und literaturbasierte Empfehlungen zur Anwendung von TDM für die Dosisoptimierung ohne spezifische Fragestellung (Hiemke et al. Pharmacopsychiatry 2011;44:195-235)

(* TDM: +++ = sehr empfohlen / Standard der Behandlung, ++ = empfohlen, + = hilfreich, (+) = potentiell hilfreich)

| Medikament und aktiver Metabolit | Empfohlene Konzentration im Steady-State (Plasma-Talspiegel) | Warnschwelle für Labor / Toxizität | Halbwertszeit Medikament (Metabolit) (Literaturangaben) | Zeit bis Steady-State (Literaturangaben) | Enzyme ¹⁾ , involviert in Metabolismus: CYP... | TDM* | Hinweise |
|---------------------------------------|--|------------------------------------|---|--|---|------|--|
| Antidepressiva | | | | | | | |
| Agomelatin | 7 – 300 µg/l (1-2 h nach 50mg) | > 600 µg/l | 1 - 2 h | 1 Tag | 1A2, 2C19 | (+) | Talspiegel nicht messbar; Bestimmung Cmax nur bei spez. Indik. |
| Amitriptylin plus Nortriptylin | 80 – 200 µg/l | > 300 µg/l | 10 - 28 h (30 h) | 1 Woche | 2C19, 2D6, 1A2, 2C9, 3A4 | +++ | |
| upropion plus Hydroxybupropion | 225 - 1500 µg/l | >2000 µg/l | 8 - 26 h (17 - 47 h) | 1 - 2 Wochen | 2B6 | + | instabil, Serum/Plasma schnell einfrieren |
| Citalopram | 50 – 110 µg/l | > 220 µg/l | 33 h | 1 Woche | 2C19, 2D6, 3A4 | ++ | Wirksamer Metabolit: Norcitalopram |
| Clomipramin plus Norclomipramin | 230 – 450 µg/l | > 450 µg/l | 16 - 60 h (36 h) | 1 - 2 Wochen | 2C19, 2D6, 1A2, 3A4 | +++ | |
| Desipramin | 100 – 300 µg/l | > 300 µg/l | 15 - 18 h | 1 Woche | 2D6 | ++ | verzögerte Elimination bei PM |
| Desvenlafaxin | 100 – 400 µg/l | > 600 µg/l | 11 h | 3 - 4 Tage | | ++ | |
| Dosulepin (=Dothiepin) | 45 – 100 µg/l | > 200 µg/l | 18 - 21 h | 1 Woche | 2C19, 2D6 | ++ | |
| Doxepin plus Nordoxepin | 50 – 150 µg/l | > 300 µg/l | 15 - 20 h (51 h) | 9 Tage | 2C9, 2C19, 2D6 | ++ | |
| Duloxetin | 30 – 120 µg/l | > 240 µg/l | 9 - 19 h | 5 Tage | 1A2, 2D6 | ++ | keine aktiven Metabolite |
| Escitalopram | 15 – 80 µg/l | > 160 µg/l | 30 h | 1 Woche | 2C19, 2D6, 3A4 | ++ | keine aktiven Metabolite |
| Fluoxetin plus Norfluoxetin | 120 – 500 µg/l | >1000 µg/l | 4 - 6 d (4 - 16 d) | 1 - 2 Monate | 2C9, 2C19, 2D6, 2B6 | ++ | starker Inhibitor von CYP 2D6 |
| Fluvoxamin | 60 – 230 µg/l | > 500 µg/l | 20 h | 1 Woche | 2D6, 1A2 | ++ | Inhibitor von CYP 1A2, 2C19 |
| Imipramin plus Desipramin | 175 – 300 µg/l | > 300 µg/l | 11 - 25 h (15 - 18 h) | 1 Woche | 1A2, 2C19, 2D6, 3A4 | +++ | auch hydroxylierte Metabolite |
| Maprotilin | 75 – 130 µg/l | > 220 µg/l | 20 - 58 h | 1 - 2 Wochen | 2D6, 1A2 | ++ | Wirksamer Metabolit: Normaprotilin |
| Mianserin | 15 – 70 µg/l | > 140 µg/l | 14 - 33 h | 1 Woche | 2D6, 1A2, 3A4 | + | |
| Milnacipran | 50 – 110 µg/l | > 220 µg/l | 5 – 8 h | 1 – 2 Tage | keine Metabolisierung über CYPs | ++ | |
| Mirtazapin | 30 – 80 µg/l | > 160 µg/l | 20 - 40 h | 1 - 2 Wochen | 3A4, 1A2, 2B6, 2D6 | ++ | kein wirksamer Metabolit |
| Moclobemid | 300 – 1000 µg/l | >2000 µg/l | 2 - 7 h | 2 Tage | 2C19, 2D6 | + | kein wirksamer Metabolit |
| Nortriptylin | 70 – 170 µg/l | > 300 µg/l | 30 h | 1 Woche | 2D6 | +++ | auch hydroxylierte Metabolite |
| Paroxetin | 30 – 120 µg/l | > 240 µg/l | 12 - 44 h | 1 – 2 Wochen | 2D6, 1A2, 3A4 | + | |
| Reboxetin | 60 – 350 µg/l | > 700 µg/l | 13 – 30 h | 1 Woche | 3A4 | + | |
| Sertralin | 10 – 150 µg/l | > 300 µg/l | 26 h (52 h) | 1 Woche | 2B6, 2C19, 2C9, 2D6 | ++ | Norsertralin hat nur 5% der Aktivität von Sertralin |
| Tranlylcypromin | ≤ 50 µg/l | > 100 µg/l | 1 - 3 h | 1 Tag | Monoaminoxidase, unklar | (+) | irreversible Inhibition der MAO |
| Trazodon | 700 – 1000 µg/l | >1200 µg/l | 4 - 11 h | 2 - 3 Tage | 3A4, 2D6 | ++ | |
| Trimipramin | 150 – 300 µg/l | > 600 µg/l | 23 h | 1 Woche | 2C19, 2D6, 2C9 | ++ | Wirksamer Metabolit: Nortrimipramin |
| Venlafaxin plus O-Desmethylvenlafaxin | 100 – 400 µg/l | > 800 µg/l | 5 h (11h) | 3 - 4 Tage | 2D6, 2C19, 3A4 | ++ | Depot-Präparat HWZ: 15h |

¹⁾ Enzyme:

Inhibierung der fett gedruckten Enzyme führt zu signifikantem Konzentrationsanstieg der Medikamenten-Plasmakonzentration und damit zu Wirkungsverstärkung/Unverträglichkeit/Intoxikation, Induktion lässt einen Konzentrationsabfall und Wirkungsabschwächung erwarten.

Laborbudget-Ausnahmeindikation 32008: Anfallsleiden unter antiepileptischer Therapie oder Psychosen unter Clozapin-Therapie

Laborbudget-Ausnahmeindikation 32014: Substitutionsgestützte Behandlung Opiatabhängiger gemäß den Richtlinien des BA der Ärzte u. KK

Tabelle 1-B

Empfohlene Plasmakonzentrationen von Psychopharmaka und literaturbasierte Empfehlungen zur Anwendung von TDM für die Dosisoptimierung ohne spezifische Fragestellung (Hiemke et al. Pharmacopsychiatry 2011;44:195-235)

(* TDM: +++ = sehr empfohlen / Standard der Behandlung, ++ = empfohlen, + = hilfreich, (+) = potentiell hilfreich)

| Medikament und aktiver Metabolit | Empfohlene Konzentration im Steady-State (Plasma-Talspiegel) | Warnschwelle für Labor / Toxizität | Halbwertszeit Medikament (Metabolit) (Literaturangaben) | Zeit bis Steady-State (Literaturangaben) | Enzyme ¹⁾ , involviert in Metabolismus: CYP... | TDM* | Hinweise |
|--------------------------------------|--|------------------------------------|---|--|---|------|--|
| Antipsychotika (Neuroleptika) | | | | | | | |
| Amisulprid | 100 – 320 µg/l | > 640 µg/l | 12 - 20 h | 1 Woche | 90% unmetabolisiert ausgeschieden (Niere) | +++ | keine Metabolite |
| Aripiprazol | 150 – 500 µg/l | > 1000 µg/l | 60 - 80 h (EM), 146 h (PM) | 2 Wochen, 4 Wochen | 2D6, 3A4 | ++ | Rolle des Dihydro-Metaboliten noch unklar |
| Asenapin | 2 – 5 µg/l | > 10 µg/l | 24 h | 1 Woche | Glucuronosyltransferase, 1A2 | (+) | |
| Benperidol | 1 – 10 µg/l | > 20 µg/l | 5 h | 1 – 2 Tage | unklar | + | Langzeittherapie : höhere Konz. können toleriert werden |
| Bromperidol | 12 - 15 µg/l | > 30 µg/l | 20 – 36 h | 1 Woche | 3A4 | ++ | |
| Chlorpromazin | 30 – 300 µg/l | > 600 µg/l | 15 - 30 h | 1 Woche | 1A2, 2D6 | ++ | |
| Chlorprothixen | 20 – 300 µg/l | > 400 µg/l | 8 - 12 h | 3 Tage | | + | |
| Clozapin | 350 – 600 µg/l | > 1000 µg/l | 12 - 16 h | 1 Woche | 1A2, 2C19, 3A4 | +++ | Metab. Norclozapin mit unklarer Aktivität. |
| Flupenthixol | 1 - 10 µg/l | > 15 µg/l | 20 - 40 h 3 Wochen | 1 Woche 3 Monate | 2D6 | ++ | Depot-Präparat |
| Fluphenazin | 1 – 10 µg/l | > 15 µg/l | 16 h 132 – 206 h | 5 Tage 2 Monate | 2D6 | +++ | Depot-Präparat |
| Fluspirilen | 0,1 – 2,2 µg/l | > 4,4 µg/l | 7 – 14 d | 2 – 3 Monate | | ++ | |
| Haloperidol | 1 – 10 µg/l | > 15 µg/l | 12 - 36 h 3 Wochen | 1 Woche 2-4 Monate | 3A4, 2D6 | +++ | Langzeittherapie : höhere Konz. können toleriert werden Depot-Präparat |
| lloperidon | 5 – 10 µg/l | > 20 µg/l | 18 – 33 h | 1 Woche | 2D6, 3A4 | + | |
| Levomepromazin | 30 – 160 µg/l | > 320 µg/l | 16 - 78 h | 1 - 2 Wochen | 1A2, 2D6 | + | |
| Melperon | 30 - 100 µg/l | > 200 µg/l | 4 - 6 h | 1 - 2 Tage | | + | Inhibitor von CYP 2D6 |
| Olanzapin | 20 – 80 µg/l | > 150 µg/l | <65J. M: 29 h >65J. F: 39 h 55 h | 1 - 2 Wochen | 1A2, 2D6, N-Glucuronosyltransferase, Flavinmonooxygenase | +++ | Proben bei Raumtemp. instabil |
| Paliperidon | 20 – 60 µg/l | > 120 µg/l | 23 h | 1 Woche | 60% unmetabolisiert ausgeschieden, verschiedene Metab.wege | ++ | = 9-Hydroxyrisperidon |
| Perazin | 100 – 230 µg/l | > 460 µg/l | 8 - 16 h | 3 – 5 Tage | 2C19, 1A2, 3A4, Flavinmonooxygenase | +++ | |
| Perphenazin | 0,6 – 2,4 µg/l | > 5 µg/l | 8 - 12 h | 2 – 3 Tage | 2D6, 1A2, 2C19, 3A4 | +++ | |
| Pimozid | 15 – 20 µg/l | > 20 µg/l | 23 - 43 h | 1 - 2 Wochen | 3A4, 1A2 | + | |
| Pipamperon | 100 – 400 µg/l | > 500 µg/l | 17 – 22 h | 1 Woche | | + | |
| Prothipendyl | 5 – 10 µg/l | > 20 µg/l | 2 – 3 h | 1 Tag | | (+) | |
| Quetiapin | 100 – 500 µg/l | > 1000 µg/l | 7 h | 2 Tage | 3A4, 2D6 | ++ | höhere Plasmalevel bei XR-Formulierung |
| Risperidon plus 9-Hydroxyrisperidon | 20 – 60 µg/l | > 120 µg/l | 3 h (24 h) | 4 - 5 Tage | 2D6, 3A4 | ++ | |
| Sertindol | 50 – 100 µg/l | > 200 µg/l | 55 – 90 h | 2 – 3 Wochen | 3A4, 2A6 | ++ | Aktiver Metabolit Dihydrosertindol: 40 – 60 µg/l |
| Sulpirid | 200 – 1000 µg/l | > 1000 µg/l | 8 - 14 h | 2 - 4 Tage | | ++ | vorwiegend renale Elimination |
| Thioridazin | 100 – 200 µg/l | > 400 µg/l | 30 h | 1 Woche | 1A2, 2D6, 2C19, 3A4 | +++ | kontraindiziert bei PM von CYP 2D6 |
| Ziprasidon | 50 – 200 µg/l | > 400 µg/l | 6 h | 2 Tage | 3A4, Aldehydoxidase | ++ | Substanzeinnahme zusammen mit Mahlzeit |
| Zotepin | 10 – 150 µg/l | > 300 µg/l | 13 - 16 h | 1 Woche | 3A4, 1A2, 2D6 | + | |
| Zuclopentixol | 4 – 50 µg/l | > 100 µg/l | 15 - 25 h | 1 Woche | 2D6 | + | |

Laborbudget-Ausnahmeindikation 32008: Anfallsleiden unter antiepileptischer Therapie oder Psychosen unter Clozapin-Therapie
 Laborbudget-Ausnahmeindikation 32014: Substitutionsgestützte Behandlung Opiatabhängiger gemäß den Richtlinien des BA der Ärzte u. KK

Tabelle 1-C

| Medikament und aktiver Metabolit | Empfohlene Konzentration im Steady-State (Plasma-Talspiegel) | Warnschwelle für Labor / Toxizität | Halbwertszeit Medikament (Metabolit) (Literaturangaben) | Zeit bis Steady-State (Literaturangaben) | Enzyme ¹⁾ , involviert in Metabolismus: CYP... | TDM* | Hinweise |
|---|--|------------------------------------|---|---|--|---------------|---|
| Stimmungsstabilisierende Medikamente | | | | | | | |
| Carbamazepin | 4 – 10 mg/l | > 20 mg/l | 10 - 20 h | 1 Woche | 3A4/5 , 1A2, 2B6, 2C8 | ++ | Aktiver Metabolit: 10,11-Epoxid |
| Lamotrigin | 3 – 14 mg/l | > 20 mg/l | 7 – 23 h | 1 Woche | Glucuronosyltransferase, 2A6 | ++ | Valproat erhöht Elimination-HWZ auf 48-70 h |
| Lithiumsalze | 0,5 – 1,2 mmol/l | > 1,2 mmol/l | 24 h | volle Wirkung der Behandlung z.T. erst nach Monaten | renale Ausscheidung | +++ | vorwiegend renale Elimination |
| Valproinsäure | 50 – 100 mg/l | > 120 mg/l | 18 h | 1 Woche | Glucuronosyltransferase, beta-Oxidation , 2A6, 2B6, 2C9, | ++ | |
| Antikonvulsiva | | | | | | | |
| Carbamazepin | 4 – 12 mg/l | > 20 mg/l | 10 - 20 h | 1 Woche | 3A4/5 , 1A2, 2B6, 2C8 | ++ | Aktiver Metabolit: 10,11-Epoxid |
| Clobazam, Norclobazam | 30 – 300 µg/l 300 – 3000 µg/l | > 500 µg/l > 5000 µg/l | 18 – 42 h | 1 - 2 Wochen | | ++ | |
| Clonazepam | 20 – 70 µg/l | > 80 µg/l | 40 h | 1 – 2 Wochen | | ++ | 7-Amino-Metabolit zeigt ebenfalls Aktivität |
| Ethosuximid | 40 – 100 mg/l | > 120 mg/l | 33 - 55 h | 1 – 2 Wochen | | ++ | |
| Felbamat | 30 – 60 mg/l | > 100 mg/l | 15 – 23 h | 1 Woche | | ++ | |
| Gabapentin | 2 – 20 mg/l | > 25 mg/l | 6 h | 1 – 2 Tage | unmetabolisierte renale Ausscheidung | + | |
| Lacosamid | 1 – 10 mg/l | > 20 mg/l | 13 h | 3 – 4 Tage | | Keine Angaben | |
| Lamotrigin | 3 – 14 mg/l | > 20 mg/l | 7 – 23 h | 1 Woche | Glucuronosyltransferase, 2A6 | ++ | Valproat erhöht Elimination-HWZ auf 48-70 h |
| Levetiracetam | 10 – 40 mg/l | > 100 mg/l | 6 – 8 h | 2 Tage | | ++ | |
| Methsuximid plus Des-N-Methsuximid | 10 – 40 mg/l | > 45 mg/l | 1 – 3 h (36 – 45 h) | 1 – 2 Wochen | | ++ | Methylsuximid ist nur Prodrug |
| Oxcarbazepin plus 10-Hydroxycarbazepin | 10 – 35 mg/l | > 40 mg/l | 5h 10 – 20 h | 1 Woche | | ++ | |
| Phenobarbital | 10 – 40 mg/l | > 50 mg/l | 80 – 120 h | 1 Monat | | +++ | |
| Phenytoin | 10 – 20 mg/l | > 25 mg/l | 20 – 60 h | 1 – 2 Wochen | | +++ | |
| Pregabalin | 2 – 5 mg/l | > 10 mg/l | 6h | 2 Tage | unmetabolisierte renale Ausscheidung | + | |
| Primidon | 5 – 10 mg/l | > 25 mg/l | 14 – 15 h | 3 Tage | | ++ | Aktiver Metabolit: Phenobarbital |
| Rufinamid | 5 – 30 mg/l | > 40 mg/l | 7 h | 2 Tage | | ++ | |
| Stiripentol | 1 – 10 mg/l | > 15 mg/l | 4 – 13 h | 3 Tage | | ++ | |
| Sultiam | 2 – 8 mg/l | > 12 mg/l | 3 – 30 h | 1 Woche | | ++ | |
| Tiagabin | 20 – 200 µg/l | > 300 µg/l | 7 – 9 h | 2 Tage | | ++ | |
| Topiramat | 2 – 8 mg/l | > 16 mg/l | 21 h | 1 Woche | | + | |
| Valproinsäure | 50 – 100 mg/l | > 120 mg/l | 18 h | 1 Woche | Glucuronosyltransferase, beta-Oxidation , 2A6, 2B6, 2C19, | ++ | |
| Vigabatin | 2 – 10 mg/l | > 20 mg/l | 5 – 8 h | 2 Tage | | (+) | |
| Zonisamid | 10 – 40 mg/l | > 40 mg/l | 60 h | 1 – 2 Wochen | | ++ | |

¹⁾ Enzyme:

nhibierung der **fett** gedruckten Enzyme führt zu einem signifikanten Konzentrationsanstieg des Medikamentes im Plasma, Induktion insbesondere von CYP 1A2 und 3A4 lässt eine Verringerung der Medikamenten-Plasmakonzentration erwarten.

Tabelle 1-D

Empfohlene Plasmakonzentrationen von Psychopharmaka und literaturbasierte Empfehlungen zur Anwendung von TDM für die Dosisoptimierung ohne spezifische Fragestellung (Hiemke et al. Pharmacopsychiatry 2011;44:195-235)

(* TDM: +++ = sehr empfohlen / Standard der Behandlung, ++ = empfohlen, + = hilfreich, (+) = potentiell hilfreich)

| Medikament und aktiver Metabolit | Empfohlene Konzentration im Steady-State (Plasma-Talspiegel) | Warnschwelle für Labor / Toxizität | Halbwertszeit Medikament (Metabolit) (Literaturangaben) | Zeit bis Steady-State (Literaturangaben) | Enzyme ¹⁾ , involviert in Metabolismus: CYP... | TDM* | Hinweise |
|----------------------------------|--|------------------------------------|---|--|---|------|---|
| Anxiolytika / Hypnotika | | | | | | | |
| Alprazolam | 5 – 50 µg/l | > 100 µg/l | 12 - 15 h | 3 - 5 Tage | 3A4/5 | (+) | Bei chronischer Einnahme von Benzodiazepinen kann die Plasmakonzentration deutlich höher sein |
| Bromazepam | 50 – 200 µg/l | > 300 µg/l | 15 – 35 h | 1 Woche | | (+) | |
| Brotizolam | Cmax: 4– 10 µg/l | > 20 µg/l | 3 – 6 h | 2 Tage | 3A4 | (+) | |
| Buspiron | 1 – 4 µg/l | > 8 µg/l | 2 - 3 h | 1 Tag | 3A4 | + | Aktiver Metabolit: 6-Hydroxybuspiron |
| Chlordiazepoxid | 400 – 3000 µg/l | > 3500 µg/l | 5 – 30 h | 1 Woche | | (+) | |
| Clonazepam | 4 – 80 µg/l | > 80 µg/l | 19 - 40 h | 1 - 2 Wochen | | (+) | |
| Diazepam plus Metabolite | 200 – 2500 µg/l | > 3000 µg/l | 24 - 48 h | 1 - 2 Wochen | 2C19, 2B6, 3A4 | (+) | Aktive Metabolite: Nordiazepam, Oxazepam, Temazepam |
| Flunitrazepam | 5 – 15 µg/l | > 50 µg/l | 10 – 30 h | 1 Woche | | (+) | |
| Lorazepam | 10 – 15 µg/l | > 30 µg/l | 12 - 16 h | 5 Tage | Glucuronosyltransferase | (+) | |
| Lormetazepam | 2 – 10 µg/l | > 100 µg/l | 8 – 14 h | 3 – 4 Tage | | (+) | |
| Midazolam | 6 – 15 µg/l | > 1000 µg/l | 1 - 3 h | 1 - 2 Tage | 3A4 | (+) | |
| Nitrazepam | 30 – 100 µg/l | > 200 µg/l | 18 – 30 h | 1 Woche | | (+) | |
| Nordiazepam | 20 – 800 µg/l | > 1500 µg/l | 50 – 90 h | 2 – 3 Wochen | | (+) | |
| Opipramol | 50 – 500 µg/l | > 1000 µg/l | 11 h | 3 – 4 Tage | unklar | + | |
| Oxazepam | 200 – 1500 µg/l | > 2000 µg/l | 4 – 15 h | 2 – 3 Tage | | (+) | |
| Pregabalin | 2 – 5 mg/l | > 10 mg/l | 6 h | 2 Tage | | + | |
| Temazepam | 20 – 900 µg/l | > 1000 µg/l | 5 – 13 h | 2 – 4 Tage | | (+) | |
| Triazolam | 2 – 20 µg/l | > 40 µg/l | 1 – 5 h | 1 – 2 Tage | | (+) | |
| Zolpidem | 80 – 150 µg/l | > 300 µg/l | 1 - 4 h | 1 Tag | 3A4, 1A2, 2C9 | (+) | |
| Zopiclon | 10 – 50 µg/l | > 150 µg/l | 5 h | 1 – 2 Tage | 3A4, 2C8 | (+) | instabil bei Raumtemperatur |

| Antidementiva | | | | | | | |
|----------------------|-----------------------------------|------------|------------|--------------|--------------------------|----|---|
| Donepezil | 30 – 75 µg/l | > 75 µg/l | 70 - 80 h | 2 - 3 Wochen | 2D6, 3A4 | ++ | |
| Galantamin | 30 - 60 µg/l | > 90 µg/l | 8 h | 2 – 3 Tage | 2D6, 3A4 | + | |
| Memantin | 90 – 150 µg/l | > 300 µg/l | 60 - 100 h | 3 - 4 Wochen | nur gering metabolisiert | + | |
| Rivastigmin | oral 8 – 20 µg/l (1-2h nach Gabe) | > 40 µg/l | 1 - 2 h | 1 Tag | | + | Patch 5 – 13 µg/l (1h vor Appli. eines neuen Patches) |

| Arzneistoffe zur Behandlung von Sucht- und Abhängigkeitserkrankungen | | | | | | | |
|---|--------------------------------|-----------------|----------------------|--------------|--------------------------------|-----|--|
| Acamprosat | 250 – 700 µg/l | > 1000 µg/l | 13 h | 3 - 5 Tage | keine Metabolisierung in Leber | + | vorwieg. renale Elimination |
| Buprenorphin | 0,7 – 1,6 µg/l | Cmax: > 10 µg/l | 2 – 5 h | 1 – 2 Tage | 3A4, 2C8 | ++ | Cmax nach 24mg: < 9 µg/l |
| Bupropion plus Hydroxybupropion | 550 - 1500 µg/l (Dosis 300 mg) | > 2000 µg/l | 8 - 26 h (17 - 47 h) | 1 - 2 Wochen | 2B6 | ++ | instabil, Serum/Plasma schnell einfrieren |
| Clomethiazol | 100 – 5000 µg/l | | 2 - 5 h | 1 - 2 Tage | 2A6, 2B6, 3A4 | (+) | Alkoholabhängige tolerieren höhere Spiegel |
| Disulfiram / Diethylthiomethylcarbammat (aktiver Metabolit) | 50 - 400 µg/l | > 500 µg/l | 7 h | 2 Tage | 1A2, 2B6, 2E1, 3A4 | + | Disulfiram: Prodrug; Studie: 300 DSF → 170±10 µg/l DSF u. 290±20 µg/l Met. |

¹⁾ Enzyme:

Inhibierung der **fett** gedruckten Enzyme führt zu einem signifikanten Konzentrationsanstieg des Medikamentes im Plasma, Induktion insbesondere von CYP 1A2 und 3A4 lässt eine Verringerung der Medikamenten-Plasmakonzentration erwarten.

Laborbudget-Ausnahmeindikation 32008: Anfallsleiden unter antiepileptischer Therapie oder Psychosen unter Clozapin-Therapie

Laborbudget-Ausnahmeindikation 32014: Substitutionsgestützte Behandlung Opiatabhängiger gemäß den Richtlinien des BA der Ärzte u. KK

Tabelle 1-E

| Medikament und aktiver Metabolit | Empfohlene Konzentration im Steady-State (Plasma-Talspiegel) | Warnschwelle für Labor / Toxizität | Halbwertszeit Medikament (Metabolit) (Literaturangaben) | Zeit bis Steady-State (Literaturangaben) | Enzyme ¹⁾ , involviert in Metabolismus: CYP... | TDM* | Hinweise |
|----------------------------------|--|------------------------------------|---|--|---|------|----------|
|----------------------------------|--|------------------------------------|---|--|---|------|----------|

Arzneistoffe zur Behandlung von Sucht- und Abhängigkeitserkrankungen

| | | | | | | | |
|-----------------------------|----------------|---------------------------------------|---------------|---------|--------------------------|----|--|
| Levomethadon | 250 - 400 µg/l | > 400 µg/l > 100 µg/l [#] | 14 - 55 h | 1 Woche | 3A4, 2C19, 2B6, 2D6 | ++ | [#] : für Nicht-Opiat-konsumenten |
| Methadon | 400 – 600 µg/l | > 600 µg/l > 300 µg/l [#] | 24 - 48 h | 1 Woche | 2B6, 3A4, 2C19, 2D6 | ++ | [#] : für Nicht-Opiat-konsumenten |
| Naltrexon plus 6ß-Naltrexol | 25 – 100 µg/l | > 200 µg/l | 4 h (13 h) | 2 Tage | Aldoketoreductase AKR1C4 | ++ | |
| Vareniclin | 4 – 5 µg/l | > 10 µg/l | 24 h | 1 Woche | | + | |

Antiparkinson-Medikamente

| | | | | | | | |
|--------------------------|---|------------|-----------|--------------|--|---|--|
| Amantadin | 0,3 – 0,6 mg/l | > 1,2 mg/l | 10 – 14 h | 3 – 5 Tage | 90% werden unmetabolisiert ausgeschieden | + | |
| Biperiden | Cmax: 1 – 6,5 µg/l (0,5-2h nach 4mg) | > 13 µg/l | 18 – 24 h | 1 Woche | Hydroxylierung | + | |
| Bomaprin | Cmax: 0,7 – 7,2 µg/l (1-2h nach 4mg) | > 14 µg/l | 30 h | 1 Woche | | + | |
| Bromocriptin | low dose (2,5mg): 0,1–0,6 µg/l; high dose (25mg): 1– 4 µg/l | > 8 µg/l | 38 h | 1 – 2 Wochen | 3A4 | + | |
| Cabergolin | Cmax 58 – 144 ng/l (0,5-4h nach Einnahme) nach 4-wöchiger Therapie | > 390 ng/l | 63 – 68 h | 1 – 2 Wochen | Hydrolyse, 3A4 | + | instabil bei Raumtemperatur |
| Carbidopa | Cmax 20 – 200 µg/l (nach 2h) | > 400 µg/l | 2 h | 1 Tag | unbekannter Metabolisierungswege | + | instabil bei Raumtemperatur |
| Entacapon | Cmax 0,4 – 1,0 mg/l | > 2 mg/l | 0,5 h | 1 Tag | Glucuronosyltransferase | + | instabil bei Raumtemperatur |
| Levodopa O-Methyldopa | Cmax: 0,9-2,0 mg/l (0,6-0,9 h nach 250mg); kombiniert mit 25mg Carbidopa: 0,7-10,9 mg/l | > 5 mg/l | 1 – 3 h | 1 Tag | Dopadecarboxylase, COMT, MAO | + | instabil bei Raumtemp. HWZ und Plasmakonz. steigen an unter Komedikation mit Carbidopa oder Benserazid |
| Pramipexol | 0,39 – 7,17 µg/l | > 15 µg/l | 8 – 12 h | 3 Tage | nicht metabolisiert | + | |
| Ropinirol | 0,4 – 6,0 µg/l | > 12 µg/l | 3 – 10 h | 3 Tage | 1A2 | + | |
| Tiaprid | Cmax 1 – 2 mg/l | > 4 mg/l | 3 – 4 h | 1 Tag | nur sehr gering metabolisiert | + | |
| Tolcapon | Cmax 3 – 6 mg/l | > 12 mg/l | 2 h | 1 Tag | Glucuronosyltransferase | + | |

Andere Medikamente

| | | | | | | | |
|-------------------|--|-------------|-----------|--------|--------------------|----|-----------------------------|
| Atomoxetin | Cmax 200 – 1000 µg/l (60-90 min nach Einnahme von 1,2 mg/kg/Tag) | > 2000 µg/l | 4 h | 1 Tag | 2D6 | + | HWZ für PM (CYP2D6): 21 h |
| Dexmethylphenidat | 13 – 23 µg/l (4 h nach 20 mg) | > 44 µg/l | 2 h | 1 Tag | | ++ | |
| Methylphenidat | Cmax 13 – 22 µg/l D-Methylphenidat 2h nach 20mg (immediate release) od. 6-8h nach 40mg (extended release) | > 44 µg/l | 2 h | 1 Tag | Carboxylesterase 1 | ++ | instabil bei Raumtemperatur |
| Modafinil | 1000 – 1700 µg/l (nach 200 mg/Tag) | > 3400 µg/l | 10 – 12 h | 3 Tage | Amidhydrolyse, 3A4 | + | |

Laborbudget-Ausnahmeindikation 32008: Anfallsleiden unter antiepileptischer Therapie oder Psychosen unter Clozapin-Therapie
Laborbudget-Ausnahmeindikation 32014: Substitutionsgestützte Behandlung Opiatabhängiger gemäß den Richtlinien des BA der Ärzte u. KK