

### Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) in der Psychiatrie

Die Behandlung mit Psychopharmaka ist für Patienten mit psychischen Störungen von zentraler Bedeutung. Es stehen heute mehr als 100 wirksame Medikamente für die Behandlung der verschiedensten psychiatrischen Erkrankungen zur Verfügung. Dennoch scheint die Therapie mit diesen Medikamenten noch nicht optimal, denn eine signifikante Anzahl von Patienten spricht nicht oder nur ungenügend auf die Pharmakotherapie an. Hierfür spielt die Auswahl eines speziellen Medikamentes wahrscheinlich nur eine untergeordnete Rolle. Wichtiger erscheint eine Therapieoptimierung durch TDM und eine daraus abgeleitete Anpassung der Dosis, eine Berücksichtigung weiterer Risikofaktoren sowie eine rechtzeitige Verordnung wissenschaftlich belegter Augmentationsstrategien.

In der täglichen Praxis wird eine Bestimmung des Medikamentenplasmaspiegels häufig nur für wenige Patienten und für wenige Indikationen vorgenommen. Auch gibt es sehr unterschiedliche Vorstellungen, wie die Psychopharmakotherapie durch TDM verbessert werden kann, und es existieren differierende Zielspiegel. Um diese Situation nachhaltig zu verbessern, 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 (Hiemke et al., Psychopharmakotherapie 2005;12:166-82). Neben der Definition von Indikationen für das TDM werden literaturbasierend Zielbereiche und dosisabhängige Erwartungsbereiche angegeben, ergänzt mit einer Graduierung des Einsatzes von TDM für einzelne Psychopharmaka und Empfehlungen zur praktischen Durchführung von TDM.

#### Typische Indikationen für das TDM von Psychopharmaka:

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

#### Blutentnahme

5 ml Blut mittels EDTA- oder Serummonovette (keine Serum-Gel-Monovetten). Blut sollte mindestens 5 Halbwertszeiten nach Dosisanpassung (also meist nach 1 Woche) am Morgen vor der ersten Tagesdosis entnommen werden (Talspiegel im Steady-State).

#### Probenlagerung und -versand

Falls ein Eintreffen der Probe im Labor am selben Tag zu erwarten ist, kann das komplette Blut versandt werden. Ansonsten sollte das Blut zentrifugiert und das Plasma oder Serum vom Blutkuchen getrennt werden. Plasma- oder Serumproben können für 24h dunkel und im Kühlschrank (4°C) gelagert werden. Für längere Lagerung sollten sie eingefroren werden (-20°C). Proben können jedoch ohne Kühlung per Post verschickt werden. (Obige Vorgaben gelten strikt für Olanzapin-Proben!)

#### Analysentechnik

LC-MS/MS (einige auch mittels 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.

**Empfohlene Plasmakonzentrationen von Psychopharmaka und literaturbasierte Empfehlungen zur Anwendung von TDM für die Dosisoptimierung ohne spezifische Fragestellung (Hiemke et al., Psychopharmakotherapie 2005;12:166-82)**

Medikament und Aktiver Metabolit	Empfohlene Konzentration im Steady-State (Plasma-Talspiegel)	Empfehlung zur Anwendung von TDM	Halbwertszeit Medikament (Metabolit) (Literaturangaben)	Zeit bis Steady-State (Literaturangaben)	Hinweise
<b>Antidepressiva</b>					
Amitriptylin plus Nortriptylin	80 – 200 µg/l	sehr empfohlen	20 h (30 h)	1 Woche	
Citalopram	30 – 130 µg/l	sinnvoll	33 h	1 Woche	Wirksamer Metabolit: Norcitalopram
Clomipramin plus Norclomipramin	175 – 450 µg/l	sehr empfohlen	21 h (36 h)	9 Tage	
Desipramin	100 – 300 µg/l	empfohlen	22 h	1 Woche	
Doxepin plus Nordoxepin	50 – 150 µg/l	sinnvoll	17 h (51 h)	9 Tage	
Duloxetin	20 – 80 µg/l	wahrscheinlich sinnvoll	12 h	3 Tage	
Escitalopram	15 – 80 µg/l	wahrscheinlich sinnvoll	30 h	1 Woche	Wirksamer Metabolit: S-Norcitalopram
Fluoxetin plus Norfluoxetin	120 – 300 µg/l	sinnvoll	4 - 6 d (4 - 16 d)	3 Monate	
Fluvoxamin	150 – 300 µg/l	wahrscheinlich sinnvoll	17 - 22 h	1 Woche	
Imipramin plus Desipramin	175 – 300 µg/l	sehr empfohlen	19 h (22 h)	1 Woche	
Maprotilin	125 – 200 µg/l	sinnvoll	44 h	10 Tage	Wirksamer Metabolit: Normaprotilin
Mianserin	15 – 70 µg/l	sinnvoll	21 - 61 h	2 Wochen	Wirksamer Metabolit: Normianserin
Mirtazapin	40 – 80 µg/l	sinnvoll	20 - 40 h	5 - 10 Tage	Wirksamer Metabolit: Normirtazapin
Moclobemid	300 – 1000 µg/l	wahrscheinlich sinnvoll	2 - 4 h	2 Tage	
Nortriptylin	70 – 170 µg/l	sehr empfohlen	30 h	1 Woche	
Paroxetin	70 – 120 µg/l	sinnvoll	24 h	1 Woche	
Reboxetin	10 – 100 µg/l	wahrscheinlich sinnvoll	13 h	5 Tage	
Sertralin	10 – 50 µg/l	sinnvoll	22 - 36 h	1 Woche	Wirksamer Metabolit: Norsertralin
Tranlylcypromin	0 – 50 µg/l	nicht empfohlen	1,5 - 3,5 h	2 Tage	
Trazodon	650 – 1500 µg/l	sinnvoll	6,6 h	2 - 3 Tage	
Trimipramin	150 – 350 µg/l	sinnvoll	24 h	1 Woche	Wirksamer Metabolit: Nortrimipramin
Venlafaxin plus O-Desmethylvenlafaxin	195 – 400 µg/l	empfohlen	5 h (11h)	3 - 4 Tage	Depot-Präparat HWZ: 15h
Viloxazin	20 – 500 µg/l	sinnvoll	2 - 5 h	2-3 Tage	

<b>Antipsychotika (Neuroleptika)</b>					
Amisulprid	100 – 400 µg/l	sinnvoll	12 h	5 Tage	
Aripiprazol	150 – 250 µg/l	wahrscheinlich sinnvoll	75 h (ext. metab.) 146 h (poor metab.)	2 Wochen 4 Wochen	vorwiegend renale Elimination
Benperidol	2 – 10 µg/l	sinnvoll	4 - 8 h	2 - 3 Tage	
Chlorpromazin	30 – 300 µg/l	empfohlen	31 h	1 Woche	
Chlorprothixen	20 – 200 µg/l	sinnvoll	15 h	2 Tage	
Clozapin	350 – 600 µg/l	sehr empfohlen	12 - 14 h	1 Woche	
Fluphenazin	0,5 – 2 µg/l	sehr empfohlen	132 - 206 h	2 Monate	Depot-Präparat
Flupentixol	> 2 µg/l	empfohlen	35 h 3 Wochen	7 - 10 Tage 3 Monate	Depot-Präparat
Haloperidol	5 – 17 µg/l	sehr empfohlen	21 - 24 h 3 Wochen	1 Woche 2-4 Monate	Depot-Präparat
Melperon	50 µg/l	wahrscheinlich sinnvoll	4 - 6 h	2 - 3 Tage	
Levomepromazin	15 – 60 µg/l	sinnvoll	15 - 30 h	1 Woche	
Olanzapin	20 – 80 µg/l	sehr empfohlen	<65J. M: 29 h F: 39 h >65J. 49 h 55 h	1 - 2 Wochen	Proben bei Raumtemp. instabil

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

**Empfohlene Plasmakonzentrationen von Psychopharmaka und literaturbasierte Empfehlungen zur Anwendung von TDM für die Dosisoptimierung ohne spezifische Fragestellung (Hiemke et al., Psychopharmakotherapie 2005;12:166-82)**

Medikament und Aktiver Metabolit	Empfohlene Konzentration im Steady-State (Plasma-Talspiegel)	Empfehlung zur Anwendung von TDM	Halbwertszeit Medikament (Metabolit) (Literaturangaben)	Zeit bis Steady-State (Literaturangaben)	Hinweise
----------------------------------	--	----------------------------------	---	--	----------

<b>Antipsychotika (Neuroleptika)</b>					
Perazin	100 – 230 µg/l	empfohlen	8 - 16 h	7 - 8 Tage	
Perphenazin	0,6 – 2,4 µg/l	empfohlen	8 - 12 h	1 Woche	
Pimozid	15 – 20 µg/l	wahrscheinlich sinnvoll	50 - 60 h	2 - 3 Wochen	
Quetiapin	40 – 170 µg/l	sinnvoll	7 h	2 Tage	
Risperidon plus 9-Hydroxyrisperidon	20 – 60 µg/l	empfohlen	3 h (24 h)	4 - 5 Tage	
Sulpirid	200 – 1000 µg/l	sinnvoll	7 h	2 Tage	vorwieg. renale Elimination
Thioridazin	200 – 2000 µg/l	empfohlen	10 - 36 h	9 Tage	
Zotepin	12 – 120 µg/l	sinnvoll	14 - 16 h	1 Woche	
Ziprasidon	50 – 120 µg/l	wahrscheinlich sinnvoll	3 - 10 h	2 Tage	
Zuclopentixol	4 – 50 µg/l	sinnvoll	20 h	1 Woche	

<b>Arzneistoffe zur Behandlung bipolarer affektiver Störungen</b>					
Carbamazepin	6 – 12 mg/l	empfohlen	16 - 24 h	1 - 2 Wochen	
Lithiumsalze	0,5 – 1,2 mmol/l	sehr empfohlen / obligat	20 - 27 h	volle Wirkung der Behandlung z.T. erst nach Monaten	vorwiegend renale Elimination
Valproinsäure	50 – 100 mg/l	empfohlen	11 h	3 - 4 Tage	

<b>Anxiolytika / Hypnotika</b>					
Alprazolam	20 – 40 µg/l	sinnvoll	12 - 15 h	7 - 10 Tage	
Buspiron	3 µg/l	wahrscheinlich sinnvoll	2 - 11 h	2 Tage	
Clonazepam	20 – 40 µg/l	sinnvoll	30 - 40 h	2 - 3 Wochen	
Diazepam plus Metabolite	300 – 400 µg/l	sinnvoll	20 - 45 h	2 - 3 Wochen	
Lorazepam	10 – 15 µg/l	wahrscheinlich sinnvoll	15 h	5 Tage	
Midazolam	6 – 15 µg/l	wahrscheinlich sinnvoll	1,5 - 2,5 h	2 Tage	
Zolpidem	90 – 325 µg/l	nicht empfohlen	2,4 h		
Zopiclon	60 – 75 µg/l	nicht empfohlen	5 - 7 h		

<b>Antidementiva</b>					
Donepezil	30 – 75 µg/l	empfohlen	70 h	2 - 3 Wochen	
Galantamin	30 - 100 µg/l	sinnvoll	7 - 11 h	6 Tage	
Memantin	7 – 159 µg/l	wahrscheinlich sinnvoll	60 - 100 h	4 Wochen	
Tacrin	7 – 30 µg/l	empfohlen	2,7 - 3,5 h	2 Tage	

<b>Arzneistoffe zur Behandlung von Sucht- und Abhängigkeitserkrankungen</b>					
Acamprosat	30 – 75 µg/l	sinnvoll	13 - 33 h	7 Tage	vorwieg. renale Elimination
Bupropion	< 100 µg/l	wahrscheinlich sinnvoll	20 h	8 Tage	
Clomethiazol	100 – 5000 µg/l	nicht empfohlen	4 h	2 Tage	HWZ: 9 h bei Leberzirrhose
Disulfiram	2400 µg/l	nicht empfohlen			
Methadon	400 – 800 µg/l	empfohlen	25 h	1 Woche	
Levomethadon	> 250 µg/l	empfohlen	25 h	1 Woche	
Naltrexon	< 9 µg/l	wahrscheinlich sinnvoll	4 h	2 Tage	HWZ Metabolit: 15 h

*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*