

### 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 literaturbasierenden Referenzbereiche und dosisabhängigen Erwartungsbereiche, sowie der Graduierung des Einsatzes von TDM für die einzelne 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. 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!). Blut sollte mindestens 4-5 Halbwertszeiten nach Dosisanpassung (also meist nach 1 Woche) 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.

**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)	Toxisch ab:	Halbwertszeit Medikament (Metabolit) (Literaturangaben)	Zeit bis Steady-State (Literaturangaben)	Enzyme <sup>1)</sup> , involviert in Metabolismus: CYP...	TDM*	Hinweise
<b>Antidepressiva</b>							
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	+++	
Bupropion 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	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

<sup>1)</sup> 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.

**Tabelle 1-B**

**Empfohlene Plasmakonzentrationen von Psychopharmaka und literaturbasierte Empfehlungen zur Anwendung von TDM für die Dosisoptimierung ohne spezifische Fragestellung (Hiemke C 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)	Toxisch ab:	Halbwertszeit Medikament (Metabolit) (Literaturangaben)	Zeit bis Steady-State (Literaturangaben)	Enzyme <sup>1</sup> , involviert in Metabolismus: CYP...	TDM*	Hinweise
<b>Antipsychotika (Neuroleptika)</b>							
Amisulprid	100 – 320 µg/l	> 640 µg/l	12 - 20 h	1 Woche	90% werden unmetabolisiert über die Niere ausgeschieden	+++	keine Metabolite
Aripiprazol	150 – 500 µg/l	> 1000 µg/l	60 - 80 h (EM), 146 h (PM)	2 Wochen, 4 Wochen	<b>2D6, 3A4</b>	++	Rolle des Dihydro-Metaboliten noch unklar
Asenapin	2 – 5 µg/l	> 10 µg/l	24 h	1 Woche	Glucuronosyl-transferase, 1A2	(+)	
Benperidol	1 – 10 µg/l	> 20 µg/l	5 h	1 – 2 Tage	unklar	+	unter Langzeittherapie können auch höhere Konz. toleriert werden
Bromperidol	12 - 15 µg/l	> 30 µg/l	20 – 36 h	1 Woche	<b>3A4</b>	++	
Chlorpromazin	30 – 300 µg/l	> 600 µg/l	15 - 30 h	1 Woche	<b>1A2, 2D6</b>	++	
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	<b>1A2, 2C19, 3A4</b>	+++	Metabolit Norclozapin mit unklarer Aktivität
Flupenthixol	1 - 10 µg/l	> 15 µg/l	20 - 40 h <i>3 Wochen</i>	1 Woche <i>3 Monate</i>	<b>2D6</b>	++	<i>Depot-Präparat</i>
Fluphenazin	1 – 10 µg/l	> 15 µg/l	16 h <i>132 – 206 h</i>	5 Tage <i>2 Monate</i>	<b>2D6</b>	+++	<i>Depot-Präparat</i>
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 <i>3 Wochen</i>	1 Woche <i>2-4 Monate</i>	<b>3A4, 2D6</b>	+++	unter Langzeittherapie können auch höhere Konz. toleriert werden; <i>Depot-Präparat</i>
lloperidon	5 – 10 µg/l	> 20 µg/l	18 – 33 h	1 Woche	<b>2D6, 3A4</b>	+	
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 F: 39 h >65J. M: 49 h F: 55 h	1 - 2 Wochen	<b>1A2, 2D6, N-Glucuronosyl-transferase, Flavin monooxygenase,</b>	+++	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	<b>2C19, 1A2, 3A4, Flavin monooxygenase</b>	+++	
Perphenazin	0,6 – 2,4 µg/l	> 5 µg/l	8 - 12 h	2 – 3 Tage	<b>2D6, 1A2, 2C19, 3A4</b>	+++	
Pimozid	15 – 20 µg/l	> 20 µg/l	23 - 43 h	1 - 2 Wochen	<b>3A4, 1A2</b>	+	
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	<b>3A4, 2D6</b>	++	höhere Plasmalevel bei XR-Formulierung
Risperidon plus 9-Hydroxyrisperidon	20 – 60 µg/l	> 120 µg/l	3 h (24 h)	4 - 5 Tage	<b>2D6, 3A4</b>	++	
Sertindol	50 – 100 µg/l	> 200 µg/l	55 – 90 h	2 – 3 Wochen	<b>3A4, 2A6</b>	++	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	<b>1A2, 2D6, 2C19, 3A4</b>	+++	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	<b>3A4, 1A2, 2D6</b>	+	
Zuclopentixol	4 – 50 µg/l	> 100 µg/l	15 - 25 h	1 Woche	<b>2D6</b>	+	

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)	Toxisch ab:	Halbwertszeit Medikament (Metabolit) (Literaturangaben)	Zeit bis Steady-State (Literaturangaben)	Enzyme <sup>1)</sup> , involviert in Metabolismus: CYP...	TDM*	Hinweise
<b>Stimmungsstabilisierende Medikamente</b>							
Carbamazepin	4 – 10 mg/l	> 20 mg/l	10 - 20 h	1 Woche	<b>3A4/5, 1A2, 2B6, 2C8</b>	++	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	<b>Glucuronosyltransferase, beta-Oxidation, 2A6, 2B6, 2C9,</b>	++	
<b>Antikonvulsiva</b>							
Carbamazepin	4 – 12 mg/l	> 20 mg/l	10 - 20 h	1 Woche	<b>3A4/5, 1A2, 2B6, 2C8</b>	++	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		++	
Felbammat	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		-	
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		++	
Topirammat	2 – 8 mg/l	> 16 mg/l	21 h	1 Woche		+	
Valproinsäure	50 – 100 mg/l	> 120 mg/l	18 h	1 Woche	<b>Glucuronosyltransferase, beta-Oxidation, 2A6, 2B6, 2C9,</b>	++	
Vigabatrin	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		++	

<sup>1)</sup> 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.

**Tabelle 1-D**

**Empfohlene Plasmakonzentrationen von Psychopharmaka und literaturbasierte Empfehlungen zur Anwendung von TDM für die Dosisoptimierung ohne spezifische Fragestellung (Hiemke C 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)	Toxisch ab:	Halbwertszeit Medikament (Metabolit) (Literaturangaben)	Zeit bis Steady-State (Literaturangaben)	Enzyme, involviert in Metabolismus: CYP...	TDM*	Hinweise
<b>Anxiolytika / Hypnotika</b>							
Alprazolam	5 – 50 µg/l	> 100 µg/l	12 - 15 h	3 - 5 Tage	<b>3A4/5</b>	(+)	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	<b>3A4</b>	(+)	Aktiver Metabolit: 6-Hydroxybuspiron
Buspiron	1 – 4 µg/l	> 8 µg/l	2 - 3 h	1 Tag	<b>3A4</b>	+	
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	<b>2C19, 2B6, 3A4</b>	(+)	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	Glucuronosyl-transferase	(+)	
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	<b>3A4</b>	(+)	
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	<b>3A4, 1A2, 2C9</b>	(+)	
Zopiclon	10 – 50 µg/l	> 150 µg/l	5 h	1 – 2 Tage	<b>3A4, 2C8</b>	(+)	instabil bei Raumtemperatur

<b>Antidementiva</b>							
Donepezil	30 – 75 µg/l	> 75 µg/l	70 - 80 h	2 - 3 Wochen	<b>2D6, 3A4</b>	++	
Galantamin	30 - 60 µg/l	> 90 µg/l	8 h	2 – 3 Tage	<b>2D6, 3A4</b>	+	
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 Applikation eines neuen Patches)

<b>Arzneistoffe zur Behandlung von Sucht- und Abhängigkeitserkrankungen</b>							
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	<b>3A4, 2C8</b>	++	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	<b>2B6</b>	++	instabil, Serum/Plasma schnell einfrieren; Dosis 300mg
Clomethiazol	100 – 5000 µg/l		2 - 5 h	1 - 2 Tage	<b>2A6, 2B6, 3A4</b>	(+)	Alkoholabhängige tolerieren höhere Spiegel
Disulfiram / Diethylthiomethylcarbammat	50 - 400 µg/l Studie: 300 DSF → 170 ± 10 µg/l DSF u. 290 ± 20 µg/l Metabolit	> 500 µg/l	7 h	2 Tage	<b>1A2, 2B6, 2E1, 3A4</b>	+	Disulfiram ist Prodrug, aktiver Metabolit: Diethylthiomethylcarbammat

<sup>1)</sup> 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.

**Tabelle 1-E**

Medikament und aktiver Metabolit	Empfohlene Konzentration im Steady-State (Plasma-Talspiegel)	Toxisch ab:	Halbwertszeit Medikament (Metabolit) (Literaturangaben)	Zeit bis Steady-State (Literaturangaben)	Enzyme, involviert in Metabolismus: CYP...	TDM*	Hinweise
<b>Arzneistoffe zur Behandlung von Sucht- und Abhängigkeitserkrankungen</b>							
Levomethadon	250 - 400 µg/l	> 400 µg/l > 100 µg/l*	14 - 55 h	1 Woche	<b>3A4, 2C19, 2B6, 2D6</b>	++	*: für Nicht-Opiat - konsumenten
Methadon	400 – 600 µg/l	> 600 µg/l > 300 µg/l*	24 - 48 h	1 Woche	<b>2B6, 3A4, 2C19, 2D6</b>	++	*: für Nicht-Opiat - konsumenten
Naltrexon plus 6β-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		+	

<b>Antiparkinson-Medikamente</b>							
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	<b>Hydroxylierung</b>	+	
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	<b>3A4</b>	+	
Cabergolin	Cmax 58 – 144 ng/l (0,5-4h nach Einnahme) nach 4-wöchiger Therapie	> 390 ng/l	63 – 68 h	1 – 2 Wochen	<b>Hydrolyse, 3A4</b>	+	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	<b>Glucuronosyltransferase</b>	+	instabil bei Raumtemperatur
Levodopa O-Methyl dopa	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	<b>Dopadecarboxylase, COMT, MAO</b>	+	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	<b>1A2</b>	+	
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	<b>Glucuronosyltransferase</b>	+	

<b>Andere Medikamente</b>							
Atomoxetin	Cmax 200 – 1000 µg/l (60-90 min nach Einnahme von 1,2 mg/kg/Tag)	> 2000 µg/l	4 h	1 Tag	<b>2D6</b>	+	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) oder 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	+	