

## Therapeutic Drug Monitoring (TDM): Psychopharmaka: AGNP-Leitlinien 2017

Trotz bester psychiatrischer Diagnostik kann nicht vorhergesagt werden, ob ein Patient auf ein gewähltes Medikament in der vorgesehenen Zieldosis ansprechen wird. Daraus resultieren in der Praxis häufige Dosisänderungen und Medikamentenwechsel, obwohl die Ursache z. B. in einem ungenügend angepassten Medikamentenspiegel zu sehen ist.

Der **individuelle Medikamentenspiegel** korreliert in vielen Fällen unzureichend mit der eingenommenen Dosis. Er ist von genetischen und weiteren individuellen Faktoren, wie Übergewicht, Rauchen oder Begleitmedikation, abhängig. **Die Messung des Medikamentenspiegels ist deshalb der wichtigste Baustein, um individuelle Unterschiede zu erkennen.**

Durch die Auswirkung von Genpolymorphismen kann es bei gleicher Dosierung zu unterschiedlichen Medikamentenspiegeln kommen. Neben der individuellen Pharmakokinetik ist die mangelnde **Compliance** der Patienten gegenüber den verordneten Medikamenten zu nennen, die bei Antidepressiva und Antipsychotika 20 bis 80 % betragen soll. Auch diese Fälle werden durch das Messen des Medikamentenspiegels erfasst.

Ein TDM kann auch erheblich zur Kostenreduzierung beitragen, indem beispielsweise unnötige Medikamentenwechsel vermieden werden können!

Die interdisziplinäre Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) hat kürzlich die **Konsensus-Empfehlungen** für den Einsatz des TDM bei der Therapie mit Psychopharmaka überarbeitet.

Bei folgenden Indikationen wird empfohlen, ein TDM durchzuführen:

### obligatorisch

- Optimierung der Dosis nach initialer Gabe oder nach Dosisänderung bei Medikamenten, bei denen ein TDM unbedingt zu empfehlen ist (Kategorie 1, siehe Tabelle im Anhang)
- Medikamente bei denen ein TDM für die Patientensicherheit notwendig ist (z. B. Lithium, Carbamazepin)

### Spezifische Indikationen

- Verdacht auf Nichteinnahme der verordneten Medikamente; Compliance
- Verschlechterung der präventiven Wirkung bei gleichzeitiger Unsicherheit, ob die verordnete Dosis eingenommen wird
- ungenügendes Ansprechen trotz klinisch üblicher Dosis
- klinische Verschlechterung unter Therapie
- Bestimmung der individuellen Arzneimittelkonzentration, wenn der Patient die beabsichtigte klinische Verbesserung erreicht hat
- Wiederauftreten der Symptomatik trotz unveränderter Dosis
- verbesserungsbedürftige Symptomatik trotz üblicher Dosierung
- Kombinationstherapie mit Medikamenten, die interagieren können oder bei einem Verdacht auf Interaktion Gebrauch von gefälschten Medikamenten

Alle therapeutischen Bereiche der Psychopharmaka sind gemäß den überarbeiteten Leitlinien von 2017.

**Die Leitlinien empfehlen die Messung der Medikamentenkonzentration im Blut bei fortgesetzter Therapie alle 3 bis 6 Monate, um einen Rückfall oder eine Krankenhauseinweisung zu verhindern. Ggf. ist ein kürzeres Kontrollintervall zu wählen, wenn der Patient nicht adäquat anspricht oder die Dosis geändert wird.**

Mit den Tabellen der neuen Leitlinien ist es möglich, einen **dosisbezogenen Referenzbereich** zu ermitteln. Hierzu wird die Dosis mit einem niedrigen und einem hohen arzneimittelbezogenen Faktor multipliziert. In dem so berechneten Intervall liegen Konzentrationen des Medikamentes von 68 % aller Patienten, die diese Dosis einnehmen, sofern ein Alter von 18 bis 65 Jahren und ein Gewicht um 70 kg bestehen.

- bekannte genetische Veränderungen im Bereich Arzneimittelmetabolismus
- Patient mit besonderer Ethnizität
- besonders hohes oder niedriges Körpergewicht
- Schwangere oder stillende Patientinnen
- Kinder und Jugendliche
- Personen über 65 Jahre
- Personen mit eingeschränktem Intellekt
- forensisch psychiatrische Patienten
- im Rahmen von Gerichtsverfahren mit Bezug zur neuropsychiatrischen Medikation
- bei Komorbiditäten, die Einfluss auf die Pharmakokinetik haben können (Leber- und Niereninsuffizienz, kardiovaskuläre Erkrankungen)
- Patienten mit akuten oder chronischen Entzündungen oder Infektionen
- Patienten mit gastrointestinalen Resektionen oder Operation im Rahmen einer Gewichtsreduktion
- Probleme beim Wechsel auf Generika
- wenn der Patient keine verschreibungspflichtigen Medikamente benutzt
- im Rahmen von Studien zur Arzneimittelüberwachung

Die Expertengruppe hat die Eignung der Psychopharmaka für ein Drug Monitoring in **vier TDM-Kategorien** unterschieden. Grundlagen dieser Einteilung sind vor allem Art und Umfang der Studien zum therapeutischen Bereich (siehe auch Tabelle):

1. unbedingt empfehlenswert
2. empfehlenswert
3. hilfreich
4. potenziell hilfreich

### **Labormethodik**

Im Vergleich zu anderen Medikamenten sind die Serumkonzentrationen von Psychopharmaka sehr niedrig. Deshalb müssen sehr genaue analytische Methoden mit einer hohen Sensitivität und Spezifität und einer präzisen Quantifizierung verwendet werden.

Die Serumkonzentrationen der Psychopharmaka werden im Labor 28 mit chromatographischen Verfahren, wie HPLC (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie) und vor allem mit LCMS/MS (Flüssigkeitschromatographie gekoppelt mit Massenspektrometrie), gemessen. Außerdem stehen für einige Psychopharmaka Immunoassays zur Verfügung (z. B. Antiepileptika).

### **Präanalytik**

Ein steady-state ist für die meisten Psychopharmaka innerhalb von 5 bis 7 Tagen bzw. nach 4-5 Halbwertszeiten erreicht. Die Blutentnahme kann deshalb ab einer Woche nach Einnahme einer stabilen Tagesdosis durchgeführt werden und sollte nach der längsten Einnahmepause, also in der Regel vor Einnahme der Morgendosis, erfolgen.

Die Probenstabilität ist für mindestens 24 Stunden gegeben. Ein postalischer Versand zum Labor 28 von Montag bis Freitag ist also möglich.

**Material:** 1 ml Serum

Literatur:

Hiemke C et al.: Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017, Pharmacopsychiatry 2018; 51: 9-62

## Therapeutic Drug Monitoring (TDM): Psychopharmaka

Bei welchen Medikamenten ist die Messung eines Medikamentenspiegels sinnvoll?

Medikament / aktiver Metabolit	TDM-Kategorie: 1-4*	Medikament / aktiver Metabolit	TDM-Kategorie: 1-4*
<b>Antidepressiva</b>		<b>Antipsychotika/Neuroleptika</b>	
Agomelatin	4	Amisulprid	1
Amitriptylin/Nortriptylin	1	Aripiprazol	2
Bupropion/Hydroxybupropion	2	Asenapin	4
Citalopram	1	Benperidol	3
Clomipramin/Norclomipramin	1	Brexpiprazole	3
Desipramin	2	Bromperidol	2
Desvenlafaxin	3	Chlorpromazin	2
Dosulepin=Dothiepin	2	Chlorprothixen	3
Doxepin/Nordoxepin	2	Clozapin	1
Duloxetin	2	Flupentixol	2
Escitalopram	2	Fluphenazin	1
Fluoxetin/Norfluoxetin	3	Fluspirilen	3
Fluvoxamin	2	Haloperidol	1
Imipramin/Desipramin	1	lloperidon	3
Levomilnacipran	3	Levomepromazin	3
Maprotilin	2	Loxapin	3
Mianserin	3	Lurasidon	3
Milnacipran	2	Melperon	3
Mirtazapin	2	Olanzapin	1
Moclobemid	3	Paliperidon	2
Nortriptylin	1	Perazin	1
Paroxetin	3	Perphenazin	1
Reboxetin	3	Pimozid	3
Sertralin	2	Pipamperon	3
Tianeptine	3	Prothipendyl	4
Tranlycypromin	4	Quetiapin	2
Trazodon	2	Risperidon/9-OH-Risperidon	2
Trimipramin	2	Sertindol	2
Venlafaxin/ O-Desmethylvenlafaxin	2	Sulpirid	2
Vilazodone	3	Thioridazin	1
Vortioxetine	2	Ziprasidon	2
		Zotepin	3
<b>Stimmungsstabilisator</b>		Zuclopenthixol	3
Carbamazepin	1		
Lamotrigin	2	<b>Antidementiva</b>	
Lithium	1	Donezepil	2
Valproinsäure	1	Galantamin	3
		Memantin	3
<b>Andere</b>		Rivastigmin	3
Atomoxetin	3		
Dexmethylphenidat	3		
Methylphenidat	3		

/4

Medikament / aktiver Metabolit	TDM-Kategorie: 1-4*	Medikament / aktiver Metabolit	TDM-Kategorie: 1-4*
<b>Antikonvulsiva</b>		<b>Anxiolytika/Hypnotika (Schlafmittel)/Tranquilizer</b>	
Brivaracetam	3	Alprazolam	3
Carbamazepin	1	Bromazepam	4
Clobazam/N-Desmethyloclobazam	3	Brotizolam	4
Clonazepam	3	Buspiron	3
Ethosuximid	3	Chlordiazepoxid	4
Eslicarbazepim	3	Clonazepam	4
Felbamat	3	Diazepam/Metabolite	4
Gabapentin	3	Diphenhydramin	4
Lacosamid	3	Doxylamin	4
Lamotrigin	2	Flunitrazepam	4
Levetiracetam	4	Flurazepam	4
Mesuximid/N-Desmethylnesuximid	2	Gammahydroxybuttersäure (GHB)	4
Oxcarbazepin/10-OH Carbamazepin	2	Lorazepam	4
Perampanel	3	Lormetazepam	4
Phenobarbital	1	Medazepam/Oxazepam	4
Phenytoin	1	Midazolam	4
Pregabalin	3	Modafinil	3
Primidon	2	Nitrazepam	4
Retigabin	3	Nordazepam	4
Rufinamid	2	Opipramol	3
Stiripentol	2	Oxazepam	4
Sultiam	2	Pregabalin	3
Tiagabin	2	Promethazin	4
Topiramat	3	Prothipendyl	4
Valproinsäure	1	Temazepam	4
Vigabatrin	4	Triazolam	4
Zonisamid	2	Zaleplon	4
		Zolpidem	4
		Zopiclon	4
<b>Antiparkinson-Medikamente</b>		<b>Arzneimittel zur Behandlung Substanz-bezogener Störungen (Entzugs- und Entwöhnungsmittel)</b>	
Amantadin	3	Acamprosat	3
Biperiden	3	Buprenorphin	2
Bornaprin	3	Bupropion/Hydroxybupropion	2
Bromocriptin	3	Clomethiazol	4
Cabergolin	3	Diacetylmorphin	4
Carbidopa	3	Disulfiram	3
Entacapon	3	Levomethadon	2
Levodopa/O-Methyl-Dopa	3	Methadon	2
Pramipexol	3	Morphin	4
Ropinirol	3	Nalmefen	4
Rotigotin	3	Naltrexon/6β-Naltrexol	2
Tolcapon	3	Nicotin	4
		Vareniclin	3

\* 1 = unbedingt empfehlenswert, 2 = empfehlenswert, 3 = hilfreich, 4 = potenziell hilfreich