

# Labore für therapeutisches Drug-Monitoring von Psychopharmaka

Hans-Joachim Kuss, München, Yasmin Nazirizadeh und Christoph Hiemke, Mainz

Für die Anwendung von therapeutischem Drug-Monitoring (TDM) in der forensischen Psychiatrie, ebenso wie in der Allgemeinpsychiatrie oder Kinder- und Jugendpsychiatrie ist die Verfügbarkeit eines qualifizierten Labors eine Grundvoraussetzung. Entsprechend den Leitlinien der TDM-Gruppe der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) muss ein mit den Analysen beauftragtes Labor in der Lage sein, zuverlässige Messwerte mit ausreichender Präzision und Richtigkeit (>85 %) innerhalb von zwei Tagen nach Erhalt der Blutprobe zu liefern. Darüber hinaus sollten Mitarbeiter der TDM-Labore über spezielle pharmakologische Kenntnisse für die Interpretation der Messwerte verfügen, um den behandelnden Arzt bei der Optimierung der medikamentösen Behandlung beraten zu können. Denn es müssen pharmakokinetische Besonderheiten des Patienten, Wechselwirkungen mit Begleitmedikamenten oder Compliance-Probleme erkannt und beurteilt werden. Labore in Deutschland, Österreich und der Schweiz, die mit der TDM-Gruppe der AGNP assoziiert sind, besitzen diese Qualifikationen. Die TDM-Labore und ihre Leistungsspektren sind in diesem Beitrag zusammengestellt.

**Schlüsselwörter:** Therapeutisches Drug-Monitoring, Plasmaspiegel, Laboruntersuchungen, Qualitätskontrollen, Messgenauigkeit

*Psychopharmakotherapie 2009;16:66–9.*

Für die Anwendung von therapeutischem Drug-Monitoring (TDM) ist die Verfügbarkeit einer zuverlässigen Methode zur quantitativen Messung der Medikamentenspiegel im Blutserum oder -plasma eine Grundvoraussetzung [1]. Dazu ist es notwendig, dass es qualifizierte Labore gibt, die in der Lage sind, entsprechend der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen [2] oder anderen Richtlinien, die Messungen der Medikamentenspiegel im Blut zuverlässig durchzuführen. Nach den Leitlinien der TDM-Gruppe der AGNP [1, 8] sollen die Messergebnisse für Psychopharmaka eine Richtigkeit und Präzision von mindestens 85 % aufweisen, und dem behandelnden Arzt sollte der Befund innerhalb von zwei Tagen nach Eingang der Blutprobe vorliegen. Die für die Analysen am besten geeigneten Methoden sind hochdruckchromatographische Verfahren (HPLC) mit ultraviolett- oder fluoreszenzspektroskopischer Detektion [3,

4, 7, 9, 11, 13, 17, 18]. Auch gaschromatographische Methoden [20, 21] sind tauglich. Immunologische Verfahren [6, 16] oder Radiorezeptorassays [14, 15] haben sich trotz einfacher Handhabung wegen zu großer Störanfälligkeit nicht durchsetzen können; sie werden von keinem Labor in der Tabelle verwendet. Mit steigender Tendenz werden Verfahren mit massenspektrometrischer Detektion eingesetzt [4, 9, 18], die allerdings technisch aufwendig sind und deren Kosten dreifach höher sind als Messungen mit den einfacheren HPLC-Methoden. Um einen richtigen und präzisen Messwert zuverlässig zu erzeugen, muss ein TDM-Labor mit den Patientenproben Qualitätskontrollproben analysieren [1, 2]. Dies umfasst die Analyse von internen Qualitätskontrollproben, die in jeder Messserie mitgeführt werden müssen, und von externen Qualitätskontrollproben durch die regelmäßige Teilnahme an Ringversuchen. Die Ausgabe eines bloßen Messwerts oder ein Befund mit der Angabe „inner-

halb“ oder „außerhalb“ des therapeutisch empfohlenen Zielbereichs ist allerdings häufig nicht ausreichend, um den behandelnden Arzt bei der Optimierung der medikamentösen Therapie zu unterstützen. Aus dem Messwert lässt sich im Kontext mit Daten über den Patienten (z. B. Alter, Geschlecht oder Raucherstatus) und den Angaben zur Dosis des gemessenen Arzneistoffs und zur Begleitmedikation, die im Anforderungsschein aufgeführt werden sollten [1, 8, 9], vieles ablesen, beispielsweise ob der Patient ein ungewöhnlicher Metabolisierer ist, wie zuverlässig die Medikamenteneinnahme ist oder ob eine Wechselwirkung mit Begleitmedika-

*Dr. Hans-Joachim Kuss, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig Maximilians-Universität München, Nussbaumstr. 7, 80336 München*

*Prof. Dr. Christoph Hiemke, Yasmin Nazirizadeh, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Mainz, Untere Zahlbacher Str. 8, 55131 Mainz, E-Mail: hiemke@mail.uni-mainz.de*

menten vorliegt. Um solche Interpretationen liefern zu können, müssen Mitarbeiter der TDM-Labore für Psychopharmaka über entsprechende pharmakologische Kenntnisse verfügen [1, 7]. Dies umfasst sowohl allgemeine als auch spezielle Kenntnisse über die Pharmakologie der gemessenen Medikamente. Und es sollten die Pharmakokinetik und das Wechselwirkungspotenzial aller vom Patienten eingenommenen Medikamente bekannt sein.

Labore in Deutschland, Österreich und der Schweiz, die mit der TDM-Gruppe der Arbeitsgemeinschaft für Neuro-psychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) assoziiert sind und die über die oben geschilderte Qualifikationen verfügen, sind unten aufgeführt und in **Tabelle 1** ist angegeben, welche Arzneistoffe in den verschiedenen Laboren gemessen werden.

**Anschriften der TDM-Labore**

**Bielefeld:** Gesellschaft für Epilepsieforschung, Pharmakologisches Labor, Maraweg 13, 33617 Bielefeld, E-Mail: ujuergens-gfe@bitel.net

**Bonn:** Neurochemisches Labor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn, E-Mail: Christine.Frahnert@ukb.uni-bonn.de

**Bremen:** Medizinisches Labor Bremen, Haferwende 12, 28357 Bremen, http://www.mlhb.de, E-Mail: Hartmut.Kirchherr@mlhb.de

**Feldkirch:** Medizinisches Zentrallabor GmbH, Carinagasse 41, 6800 Feldkirch, Österreich, E-Mail: rwaschler@mzl.at

**Haar:** Isar-Amper-Klinikum, Klinikum München-Ost, Apotheke, Ringstraße 12, 85540 Haar, E-Mail: Bernd.Schopek@IAK-KMO.de

**Heidelberg:** Kooperatives Speziallabor für Therapeutisches Drug-Monitoring im Zentrallabor des Klinikums, Universitätsklinikum Heidelberg, Voss-Str. 4, 69115 Heidelberg

**Innsbruck:** Abteilung für Experimentelle Psychiatrie, Universitätsklinik für Allg. Psychiatrie u. Sozialpsychiatrie, Department für Psychiatrie u. Psychotherapie, Innrain 66a, 1. Stock, 6020

Tab. 1. Labore für therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) von Psychopharmaka, die mit der TDM-Gruppe der AGNP assoziiert sind (Fortsetzung auf den folgenden Seiten)

	Bielefeld	Bonn	Bremen	Feldkirch	Haar	Heidelberg	Innsbruck	Lausanne	Mainz	München LMU	München MPI	Tübingen	Regensburg	Weinsberg	Würzburg	
<b>Antidepressiva</b>																
Amitriptylin und Nortriptylin	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Bupropion und Metabolite		1a	1				1a	1a					1a			
Citalopram und Metabolite	1	1	1a	1a		1	1a	1	1	1	1a		1			1a
Clomipramin und Norclomipramin	1	1	1	1	1	1	1a	1	1	1	1		1	1	1	1
Desipramin	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		1	1	1	1
Doxepin und Nordoxepin	1	1	1	1	1	1			1	1	1		1	1	1	1
Duloxetin		1	1				1	1	1	1			1			1
Escitalopram und Metabolite	1	1	1a	1a		1	1a	1	1	1			1			1a
Fluoxetin und Norfluoxetin	1	1	1	1			1	1	1	1	1					1
Fluvoxamin	1	1	1			1	1	1	1	1	1					1
Imipramin und Desipramin	1	1	1	1	1	1		1	1	1	1		1	1	1	1
Maprotilin und Normaprotilin	1	1	1	1	1		1a	1	1	1	1		1			1a
Mianserin		1	1					1								1
Milnacipran			1				1									
Mirtazapin und Metabolite	1	1	1	1			1a	1	1	1	1		1			1a
Moclobemid		1	1					1	2	1	1					
Nortriptylin	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Paroxetin	1	1	1	1			1	1	1	1	1					1
Reboxetin		1	1				1	1	1	1	1					1
Sertralin und Norsertralin	1	1	1a				1a	1a	1	1	1a					1
Trazodon und Metabolit			1a	1a		1	1a	1			1a					2
Trimipramin und Nortrimipramin	1	1	1	1	1			1	1	1	1		1	1	1	1
Venlafaxin und Metabolite	1	1	1	1			1	1	1	1	1		1			1
<b>Antipsychotika</b>																
Amisulprid	1	1	1	1		1	1	1	1	1	1		1			1
Aripiprazol und Dehydroaripiprazol	1		1a			1	1a	1	1	1			1	1	1a	
Benperidol			1						2	1	1					
Chlorpromazin			1													
Chlorprothixen			1				1									1
Clozapin und Norclozapin	1	1	1	1a	1	1	1a	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Flupentixol			1				1	1								2
Fluphenazin			1				1	1		2						
Haloperidol	1		1	1			1	1	1	1	1	2	1			1
Levomepromazin			1				1	2	1							
Melperon			1					2	1							1
Olanzapin		1	1	1		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Paliperidon	1	1	1	1		1	1	1	1	1	1		1			1
Perazin	1		1					1	1	1	1		1			1
Perphenazin			1				1	1								
Pimozid			1													
Quetiapin	1	1	1	1		1	1	1	1	1	1		1	1	1	1

1 = etablierte und validierte Routinemethode; 1a = wie 1, aber ohne Metabolit; 2 = Bestimmung auf Sonderanfrage

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

	Bielefeld	Bonn	Bremen	Feldkirch	Haar	Heidelberg	Innsbruck	Lausanne	Mainz	München LMU	München MPI	Tübingen	Regensburg	Weinsberg	Würzburg
Risperidon und 9-Hydroxy-risperidon	1	1	1	1		1	1	1	1	1	1		1		1
Sertindol			1				1	1	1						
Sulpirid		1	1						2						1
Ziprasidon	1	1	1				1	1	1	1			1	1	1
Zotepin			1				1		1	1					
Zuclopentixol	1		1				1		2		1				
<b>Phasenprophylaktika</b>															
Carbamazepin und CBZ-Epoxid	1		1	1		1				1	1		1		1
Lamotrigin	1		1	1		1				1	1		1		1
Levetiracetam	1		1												1
Lithium*	1	1	1	1	1	1		1	1	1	1			1	
Oxcarbazepin und 10-Monohydroxy-CBZ	1		1	1		1				1			1		1
Phenobarbital	1		1	1						1					1
Phenytoin	1		1	1						1	1				1
Primidon	1		1	1						1					1
Sultiam	1		1	1						1					1
Valproat	1		1	1		1				1	1		1		1
Zonisamid	1		1												1
<b>Anxiolytika/Hynotika</b>															
Alprazolam			1				2			2			1		
Bromazepam			1	1		1	2			1			1		2
Chlordiazepoxid			1	1			2			1			1		2
Clobazam und Desmethylclobazam	1		1				2			1			1		
Clonazepam	2		1	1			2			1			1		2
Diazepam und Metabolite	2	1a	1	1		1	2		2	1			1		2
Flurazepam			1				2			1			1		
Flunitrazepam			1	1		1	2			1			1		2
Lorazepam			1			1	2		2	1					2
Medazepam			1b				2			1					
Midazolam			1				2	1		1					2
Nitrazepam			1	1			2			1			1		2
Nordazepam		1	1	1			2		2	1			1		2
Oxazepam			1	1		1	2		2	1			1		2
Temazepam			1				2		2	1					2
Tetrazepam			1				2			1					
Triazolam			1				2								
Zolpidem			1							1					
Zopiclon			1						2						
<b>Antidementiva</b>															
Donepezil			1						1			2	2		1
Galantamin							1						2		

1 = etablierte und validierte Methode; 1a = wie 1, aber ohne Metabolit; 1b = wie 1, aber es werden nur Metaboliten bestimmt; 2 = Bestimmung auf Sonderanfrage;  
 \* Lithium wird z.T. in anderen Laboren gemessen

Innsbruck, Österreich, <http://www.plasmaspiegel.at>, E-Mail: [gerald.zernig@i-med.ac.at](mailto:gerald.zernig@i-med.ac.at)

**Lausanne:** Unité de Biochimie et Psychopharmacologie Clinique, Centre des Neurosciences Psychiatriques, Département de Psychiatrie – CHUV, Hôpital de Cery, 1008 Prilly, Schweiz, E-Mail: [Chin.Eap@chuv.ch](mailto:Chin.Eap@chuv.ch)

**Mainz:** Neurochemisches Labor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universität Mainz, Untere Zahlbacher Str. 8, 55101 Mainz, <http://www.klinik.uni-mainz.de/psychiatrie/patienten/neurochemisches-labor-tdm.html>, E-Mail: [hiemke@mail.uni-mainz.de](mailto:hiemke@mail.uni-mainz.de)

**München, LMU:** Laborsektion PsychoNeuroImmunologie und Therapeutisches Drug-Monitoring der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München, Nussbaumstr. 7, 80336 München, <http://psywifo.klinikum.uni-muenchen.de/>, E-Mail: [Markus.Schwarz@med.uni-muenchen.de](mailto:Markus.Schwarz@med.uni-muenchen.de)

**München, MPI:** Neurochemisches Labor, Max-Planck-Institut für Psychiatrie, Kraepelinstraße 2–10, 80804 München, E-Mail: [uhr@mpipsykl.mpg.de](mailto:uhr@mpipsykl.mpg.de)

**Regensburg:** Labor der Klinischen Pharmakologie, Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Regensburg, Franz-Josef-Strauss-Allee 11, 93053 Regensburg, <http://www.agate-klinikverbund.de/>, E-Mail: [Doris.Melchner@klinik.uni-regensburg.de](mailto:Doris.Melchner@klinik.uni-regensburg.de)

**Tübingen:** Chemisch-analytisches Labor der Universitätsklinik für Allgemeine Psychiatrie und Psychotherapie, Oslanderstr. 24, 72076 Tübingen, E-Mail: [ulrich.lutz@med.uni-tuebingen.de](mailto:ulrich.lutz@med.uni-tuebingen.de)

**Weinsberg:** Klinikum am Weissenhof, Apotheke/Psychopharmakologisches Labor, Weissenhof, 74189 Weinsberg, E-Mail: [O.Dietmaier@klinikum-weissenhof.de](mailto:O.Dietmaier@klinikum-weissenhof.de)

**Würzburg:** TDM-Labor der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie und der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Universitätsklinikum Würzburg, Fuchsleinstr. 15, 97080 Würzburg, E-Mail: [Burger\\_R@klinik.uni-wuerzburg.de](mailto:Burger_R@klinik.uni-wuerzburg.de)

	Bielefeld	Bonn	Bremen	Feldkirch	Haar	Heidelberg	Innsbruck	Lausanne	Mainz	München LMU	München MPI	Tübingen	Regensburg	Weinsberg	Würzburg
Memantin													2		
Rivastigmin			1										2		
<b>Medikamente zur Behandlung von Abhängigkeit</b>															
Acamprosat			1												
Buprenorphin			1				2								
Bupropion			1				1								
<b>Medikamente zur Abstinenzbehandlung</b>															
Methadon			1				2	1							
Naltrexon und Naltrexol-6β									1						
<b>Psychostimulanzien</b>															
Atomoxetin			1				1	1							1
Methylphenidat			1				1								1
<b>Andere Medikamente</b>															
Dextromethorphan und Metabolite								1	1	2					
Tramadol			1				2								
Topiramat			1												1
Pregabalin			1												1
Gabapentin			1												1

1 = etablierte und validierte Routinemethode; 2 = Bestimmung auf Sonderanfrage

**Laboratories qualified for therapeutic drug monitoring in psychiatry**

Therapeutic drug monitoring (TDM) in psychiatry requires the availability of adequate laboratory methods for determination of drug concentrations in blood serum or plasma. Accuracy and precision should be above >85% and results should be reported within two days upon receipt of the blood sample. Moreover, a TDM laboratory for drugs in psychiatry should have special psychopharmacological knowledge for interpretation of the results to support the treating physician. The TDM group of the Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) is associated with a number of qualified TDM laboratories in Germany, Austria and Switzerland which have this knowledge.

**Keywords:** Therapeutic drug monitoring, plasma concentration, TDM laboratory

**Literatur**

1. 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.
2. Bundesärztekammer. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. *Dtsch Arztebl* 2008;105:A341–55.
3. Frahnert C, Rao ML, Grasmäder K. Analysis of eighteen antidepressants, four atypical an-

tipsychotics and active metabolites in serum by liquid chromatography: a simple tool for therapeutic drug monitoring. *J Chromatogr B* 2003;794:35–47.

4. Greiner C, Hiemke C, Bader W, Haen E. Determination of citalopram and escitalopram together with their active main metabolites desmethyl(es)-citalopram in human serum by column-switching high performance liquid chromatography (HPLC) and spectrophotometric detection. *J Chromatogr B* 2007;848:391–4.
5. Gutteck U, Rentsch KM. Therapeutic drug monitoring of 13 antidepressant and five neuroleptic drugs in serum with liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:1571–9.
6. Hackett PL, Dusci LJ, Ilett FK. A comparison of high-performance liquid chromatography and fluorescence polarization immunoassay for therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants. *Ther Drug Monit* 1998;20:30–4.
7. Härtter S, Hiemke C. Column switching and high-performance liquid chromatography in the analysis of amitriptyline, nortriptyline and hydroxylated metabolites in human plasma or serum. *J Chromatogr B* 1992;578:273–82.
8. Hiemke C, Baumann P, Laux G, et al. Therapeutic Drug-Monitoring in der Psych-

- iatric. Konsensus-Leitlinie der AGNP. *Psychopharmakotherapie* 2005;12:166–82.
9. Hiemke C. Drug-Monitoring von Antidepressiva und Antipsychotika. *J Lab Med* 2004;28:326–33.
10. Kirchherr H, Kühn-Velten WN. Quantitative determination of forty-eight antidepressants and antipsychotics in human serum by HPLC tandem mass spectrometry: a multi-level, single-sample approach. *J Chromatogr B* 2006;843:100–13.
11. Kirschbaum KM, Müller MJ, Zernig G, et al. Therapeutic monitoring of aripiprazole by HPLC with column-switching and spectrophotometric detection. *Clin Chem* 2005;51:1718–21.
12. Laux G, Riederer P (Hrsg.). *Plasmabestimmungen von Psychopharmaka: Therapeutisches Drug-Monitoring. Versuch einer ersten Standortbestimmung.* Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1992:7–128.
13. Mercolini L, Grillo M, Bartoletti C, et al. Simultaneous analysis of classical neuroleptics, atypical antipsychotics and their metabolites in human plasma. *Anal Bioanal Chem* 2007;388:235–43.
14. Odou P, Frimat B, Fontaine B, Luyckx M, et al. Determination of clozapine in serum by radioreceptor assay versus high-performance liquid chromatography: possible detection of hydroxy-metabolites. *J Clin Pharm Therap* 1996;21:337–42.
15. Rao ML. Modification of the radioreceptor assay technique for estimation of neuroleptic drug levels leads to improved precision and sensitivity. *Psychopharmacology* 1986;90:548–53.
16. Rao ML, Staberock U, Baumann P, Hiemke C, et al. Monitoring tricyclic antidepressant concentrations in serum by fluorescence polarization immunoassay with gas chromatography and HPLC. *Clin Chem* 1994;40:929–33.
17. Sachse J, Härtter S, Weigmann H, Hiemke C. Automated determination of amisulpride by liquid chromatography with column switching and spectrophotometric detection. *J Chromatogr B* 2003;784:405–10.
18. Sachse J, Köller J, Härtter S, Hiemke C. Automated analysis of quetiapine and other antipsychotic drugs in human blood by high performance-liquid chromatography with column-switching and spectrophotometric detection. *J Chromatogr B* 2006;830:342–8.
19. Saint-Marcoux F, Sauvage FL, Marquet P. Current role of LC-MS in therapeutic drug monitoring. *Anal Bioanal Chem* 2007;388:1327–49.
20. Ulrich S, Isensee T, Pester U. Simultaneous determination of amitriptyline, nortriptyline and four hydroxylated metabolites in serum by capillary gas-liquid chromatography with nitrogen-phosphorus-selective detection. *J Chromatogr B* 1996;685:81–9.
21. Ulrich S, Martens J. Solid-phase microextraction with capillary gas-liquid chromatography and nitrogen-phosphorus selective detection for the assay of antidepressant drugs in human plasma. *J Chromatogr B* 1997;696:217–34.