Therapeutisches Drug Monitoring in der Substitution

Christoph Hiemke, Mainz

Hannover, 08.05.2019

TDM

- Therapeutisches Drug Monitoring, TDM, umfasst die Messung von Arzneistoffen in Körperflüssigkeiten, meist Blutplasma, aus der Konzentratation wird die optimale Dosierung abgeleitet.
- TDM ist in erster Linie Anwendung von pharmakokinetischem Wissen für die individualisierte Therapie

TDM = angewandte Pharmakokinetik

DER BLUTSPIEGEL

KINETIK DER KONZENTRATIONSABLÄUFE
IN DER KREISLAUFFLÜSSIGKEIT

VON

DR. MED. F. H. DOST

PROFESSOR AN DER HUMBOLDT-UNIVERSITÄT
KOMM. DIREKTOR DER UNIVERSITÄTS-KINDERKLINIK DER CHARITÉ
BERLIN

19 53

ARBEITSGEMEINSCHAFT MEDIZINISCHER VERLAGE G.M.B.H
GEORG THIEME · LEIPZIG

Da Gleichung (28) für alle Werte von t bestehen soll, müssen die Klammerausdrücke auf beiden Seiten gleich null sein.

Aus $C_2 k_1 + a k_1 - C_2 k_2 = 0$ folgt:

$$C_2 = \frac{a k_1}{k_2 - k_1}.$$

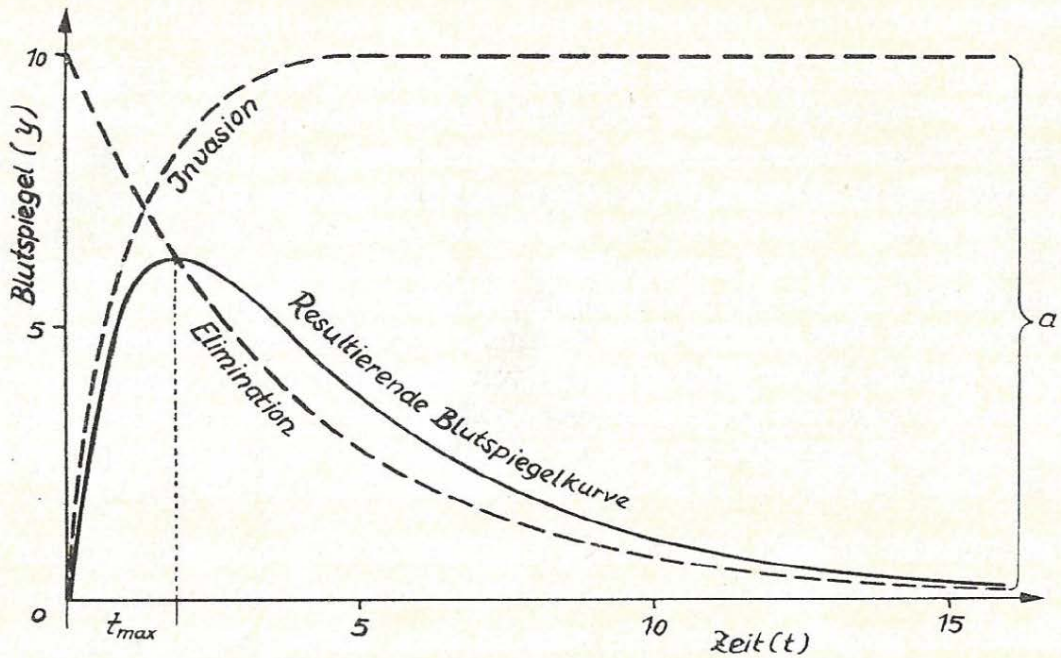
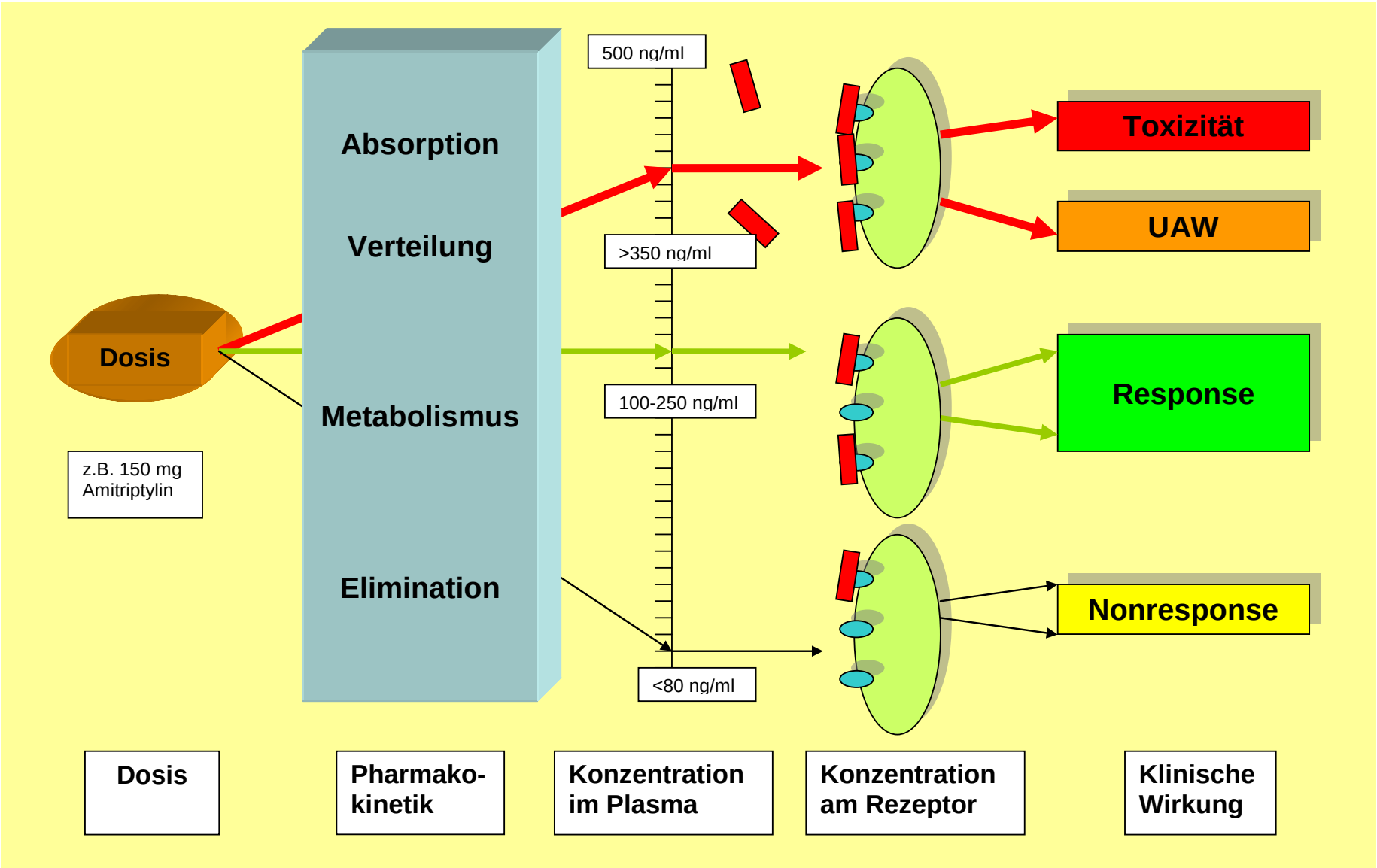


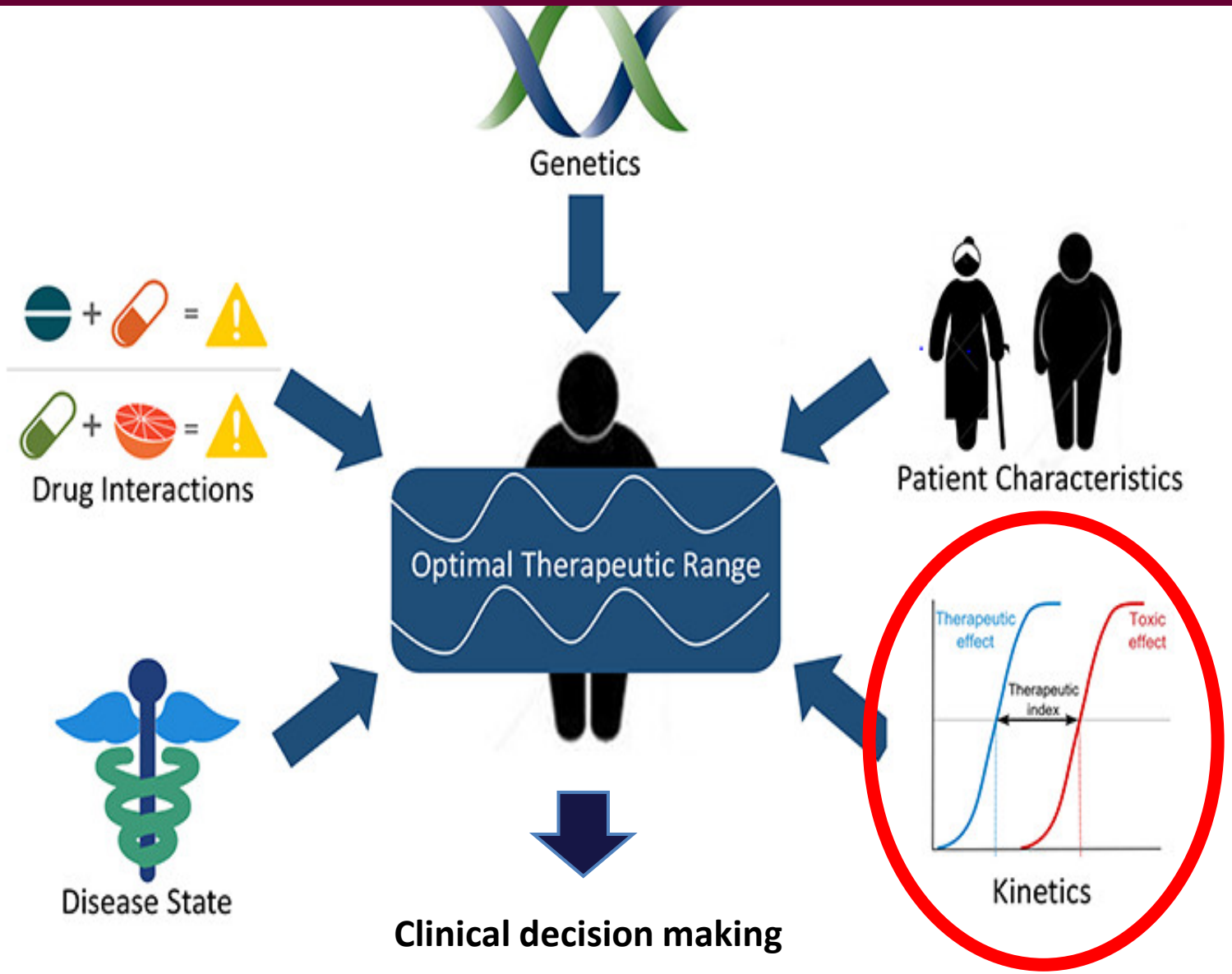
Abb. 5. Blutspiegelkurve ——— bei gleichzeitig stattfindender Invasion und Elimination eines Stoffes. $a = 10$; $k_1 = 1$; $k_2 = 0{,}25$. Invasion entsprechend Gleichung (19), Elimination entsprechend Gleichung (21), Resultierende Blutspiegelkurve entsprechend Gleichung (30, 30a)

Die allgemeine Lösung der Differentialgleichung (25) ergibt sich jetzt durch Einsetzen von C_2 in Gleichung (26), mithin:

$$y = C_1 e^{-k_2 t} + \frac{a k_1}{k_2 - k_1} e^{-k_1 t}. \tag{29}$$


Dosis
z.B. 150 mg
Amitriptylin
Absorption
Verteilung
Metabolismus
Elimination
500 ng/ml
>350 ng/ml
100-250 ng/ml
<80 ng/ml
Toxizität
UAW
Response
Nonresponse
Dosis
Pharmako-
kinetik
Konzentration
im Plasma
Konzentration
am Rezeptor
Klinische
Wirkung

Das Konzept von TDM, aktuell



TDM today

Voraussetzung für TDM

Wirkstoff

- Klare Korrelation der Arzneistoffkonzentration im Blut mit therapeutischem Effekt / toxischem Effekt
- Interindividuelle Variabilität
- Enge therapeutische Breite
- Wirklatenz und keine klinischen Indikatoren

Dokumentation

- Zeitpunkt der Verabreichung und
- der Zeitpunkt der Probenahme müssen exakt dokumentiert sein

Schlussfolgerung

- Aus dem gemessenen Blutspiegel wird eine fundierte Therapieempfehlung abgeleitet → KNOW HOW!

Prä-TDM: Indikation für TDM (Tab. 7)? Verfügbarkeit eines Labors mit pharmakologischer Kompetenz?

TDM-Anforderung

Ausgefüllter Anforderungsschein (Abb. 5): demographische Daten, Diagnose, Medikation, klinische Situation (Verbesserung, unerwünschte Arzeinmittelwirkungen usw.)

Verlaufskontrolle	**Spezifisches Problem**
Dosisänderung, Erhaltungtherapie zur Rückfallprävention	Unzureichendes Ansprechen, vermutete Non-Adhärenz, unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei therapeutischen Dosen oder potenzielle Arzneimittel-Interaktionen (Tab. 7)

Blutentnahme, Lagerung, Versand

Steady-State zur Zeit minimaler Arzneistoff-Konzentrationen (Talspiegel, C_{min})

Laboruntersuchung

Einsatz validierter Methoden (Linearität, Richtigkeit, Präzision, Selektivität, Sensitivität, Spezifität), interne und externe Qualitätskontrollen

Interpretation und Mitteilung der Ergebnisse

Konzentration des Arzneistoffes (und Metabolite), Einheit, therapeutischer und dosisbezogener Referenzbereich (Tab. 5 und 6), Interpretation (Tab. 1 bis 6)

Therapieentscheidung

Dosisänderung, Beibehaltung oder Änderung der Medikation

Weitere Überwachung der Pharmakotherapie

© WVG

Hefner et al. Psychopharmakotherapie 2018; 25:92-140

Update 2017

Review

Thieme

Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017

Authors
C. Hiemke[1, 2], N. Bergemann[3], H. W. Clement[4], A. Conca[5], J. Deckert[6], K. Domschke[7], G. Eckermann[8], K. Egberts[9], M. Gerlach[9], C. Greiner[10], G. Gründer[11], E. Haen[12], U. Havemann-Reinecke[13], G. Hefner[14], R. Helmer[15], G. Janssen[16], E. Jaquenoud[17], G. Laux[18], T. Messer[19], R. Mössner[20], M. J. Müller[21], M. Paulzen[11], B. Pfuhlmann[22], P. Riederer[6], A. Saria[23], B. Schoppek[24], G. Schoretsanitis[25], M. Schwarz[26], M. Silva Gracia[12], B. Stegmann[12], W. Steimer[27], J. C. Stingl[10], M. Uhr[28], S. Ulrich[29], S. Unterecker[6], R. Waschgler[30], G. Zernig[23, 31], G. Zurek[32], P. Baumann[33]

See www.agnp.de

Hiemke C et al. Consensus Guidelines for Therapeutic… Pharmacopsychiatry 2018; 51: 9–62

Konsensus-Leitlinien für therapeutisches Drug-Monitoring in der Neuropsychopharmakologie: Update 2017*

Gudrun Hefner, Friedrichsdorf, Gerd Laux, Soyen/Waldkraiburg/München, Pierre Baumann, Prilly-Lausanne, Niels Bergemann, Bad Mergentheim, Hans-Willi Clement, Freiburg, Andreas Conca, Bolzano, Jürgen Deckert, Würzburg, Katharina Domschke, Freiburg, Gabriel Eckermann, Kaufbeuren, Karin Egberts, Würzburg, Manfred Gerlach, Würzburg, Christine Greiner, Bonn, Gerhard Gründer, Mannheim, Ekkehard Haen, Regensburg, Ursula Havemann-Reinecke, Göttingen, Renate Helmer, Bielefeld, Ger Janssen, Mönchengladbach, Eveline Jaquenoud, Königsfelden, Thomas Messer, Pfaffenhofen, Rainald Mössner, Tübingen, Matthias J. Müller, Berlin, Michael Paulzen, Aachen, Bruno Pfuhlmann, Dresden, Peter Riederer, Würzburg, Alois Saria, Innsbruck, Bernd Schoppek, München-Haar, Georgios Schoretsanitis, Bern, Markus J. Schwarz, München, Margarethe Silva Gracia, Regensburg, Benedikt Stegmann, Regensburg, Werner Steimer, München, Julia C. Stingl, Bonn, Manfred Uhr, München, Sven Ulrich, Berlin, Stefan Tirol, Gabriela Zurek, Bremen, und Christoph Hiemke, Mainz – TDM-Gruppe der AGNP

Ask hiemke@uni-mainz.de

Psychopharmakotherapie 2018;25:92–140.

Indikationen für TDM

Tab. 7. Typische Indikationen für die Messung von Arzneistoff-Konzentrationen im Blut von psychiatrischen oder neurologischen Patienten

Obligatorisches TDM
(für Arzneistoffe mit hohem Empfehlungsgrad für die Anwendung von TDM)

- Dosisoptimierung nach Eindosierung oder nach Dosisänderung von Arzneistoffen mit einem hohen TDM-Empfehlungsgrad (siehe **Tab. 4**)
- Obligatorisches TDM aus Gründen der Arzneimittelsicherheit (z. B. Lithium oder Carbamazepin).

Spezifische Indikationen für TDM
(für Arzneistoffe unabhängig vom Empfehlungsgrad für die Anwendung von TDM)

- Verdacht auf unzuverlässige Einnahme der Medikamente, unzureichende Adhärenz
- Kein/ungenügendes Therapieansprechen bei empfohlener Dosis
- Unerwünschte Arzneimittelwirkung und klinische Besserung bei empfohlener Dosis
- Rückfall unter Erhaltungstherapie
- Rückfallprävention aufgrund unklarer Adhärenz
- Rückkehr der Symptomatik unter adäquater Dosis
- Bestimmung der Arzneistoff-Konzentration zur Bestimmung der individuell optimalen Wirkstoffkonzentration, wenn der Patient den erwünschten Therapieeffekt erreicht hat
- Kombinationsbehandlung von Medikamenten mit Wechselwirkungspotenzial oder Verdacht auf eine Arzneimittel-Interaktion
- Einnahme von gefälschten Medikamenten durch den Patienten
- Anwesenheit einer genetischen Besonderheit im Arzneimittelmetabolismus (Defektmutante, Genmultiplikation)

Hefner et al. Psychopharmakotherapie 2018; 25:92-140

Tabellen

1. CYP- und P-gp-Substrat-Eigenschaften
2. CYP-Inhibitoren
3. CYP-Induktoren

4: Therapeutische Referenzbereiche

5: Dose-bezogene Referenzbereiche

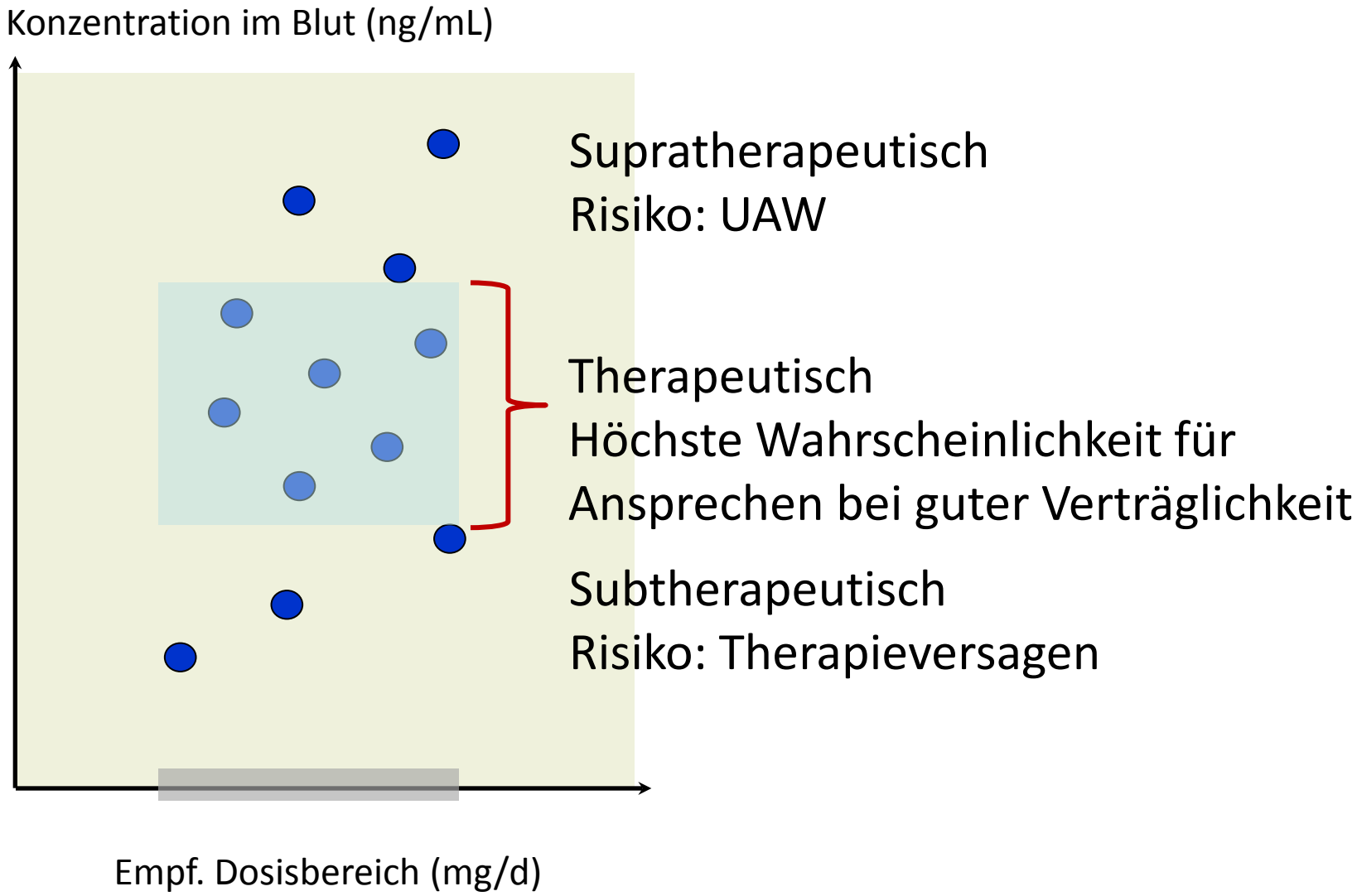
6: Metabolite to Parent compound-Ratios (MPR)

7: Indikationen für TDM

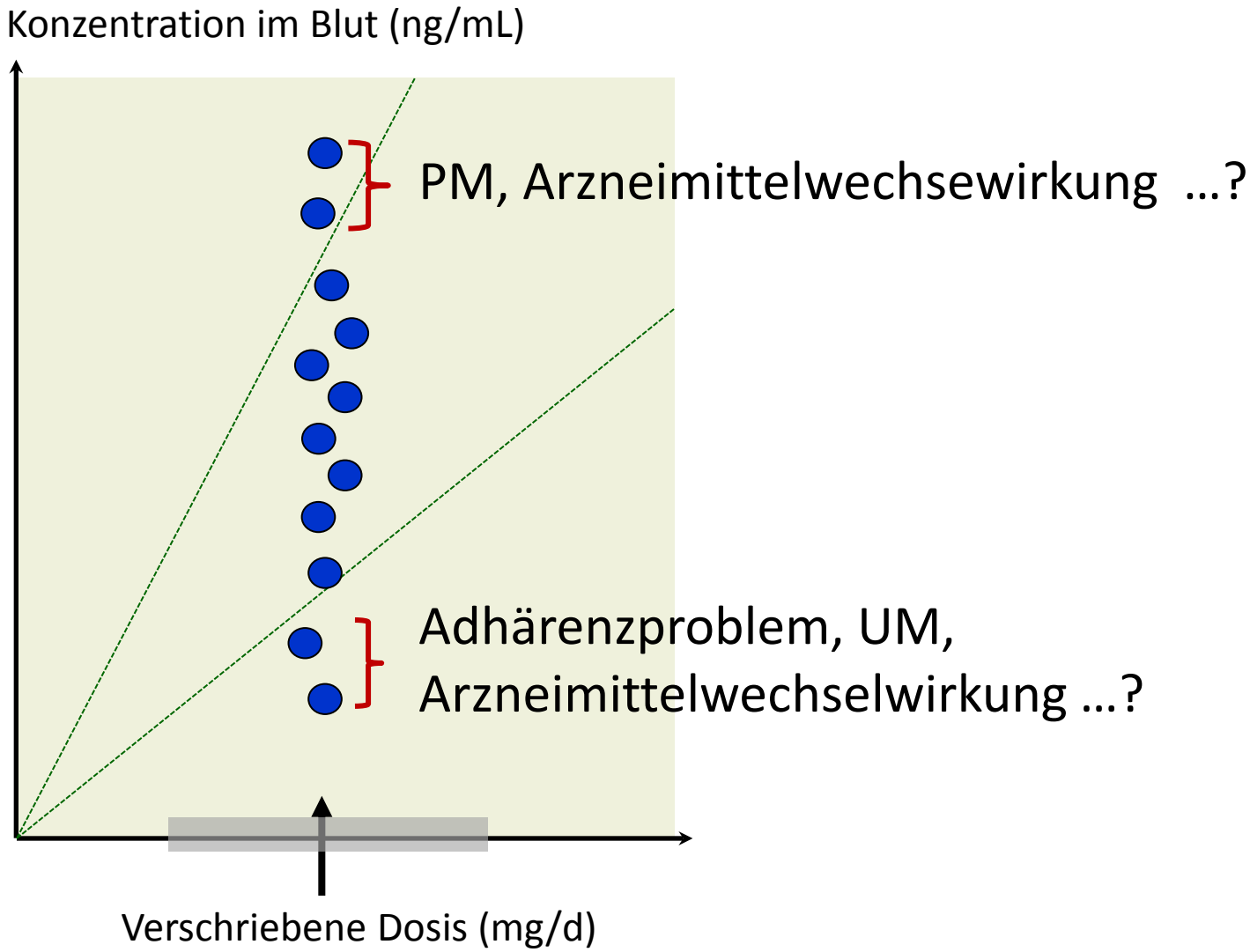
Hiemke C et al. Consensus Guidelines for Therapeutic… Pharmacopsychiatry 2018; 51: 9–62

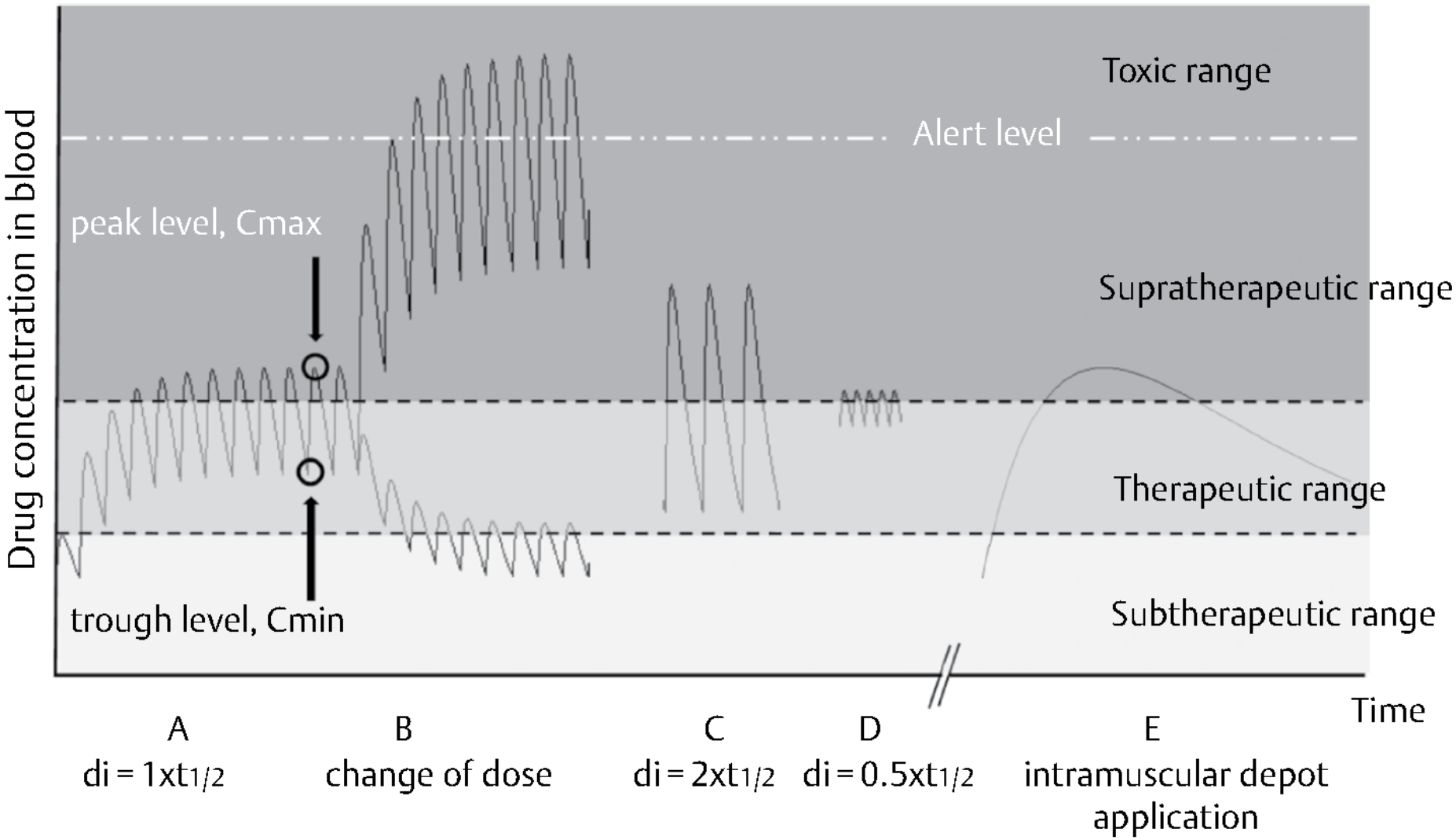
Hefner et al. Psychopharmakotherapie 2018; 25:92-140

Therapeutischer Referenzbereich



Dosis bezogener Referenzbereich





Hiemke C et al. Consensus Guidelines for Therapeutic … Pharmacopsychiatry 2017; 50: 1–89

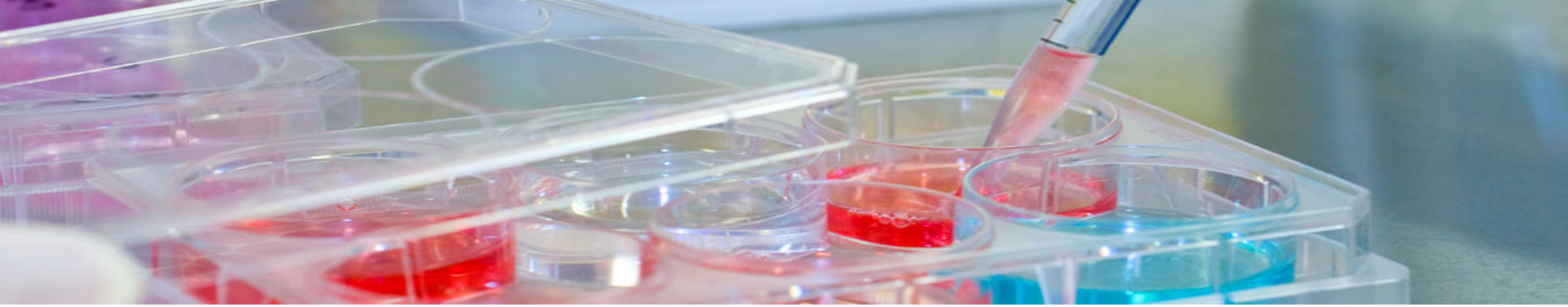
Dosis bezogene Referenzbereiche

Tab. 5. Apparente totale Clearance (d. h. Clearance/Bioverfügbarkeit, CL/F), Bioverfügbarkeit (F), durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$), Zeitintervall zwischen letzter Dosis und Blutentnahme (Δt) und DRC-Faktoren für die Berechnung der dosisbezogenen Referenzbereiche der Muttersubstanzen, Metaboliten und der aktiven Fraktion. DRC-Faktoren wurden, wie im Text beschrieben, berechnet. Entscheidungen für Δt erfolgten nach fachlichen Empfehlungen bezüglich der Arzneistoff-Applikation. Die dosisbezogenen Referenzbereiche werden berechnet, indem man die DRC-Faktoren niedrig und hoch mit der täglichen Dosis multipliziert. Ergebnis ist ein durchschnittlicher (± Standardabweichung, SD) Referenzbereich, welcher sich auf Arzneistoff-Talspiegel bezieht, insofern nicht anders beschrieben.

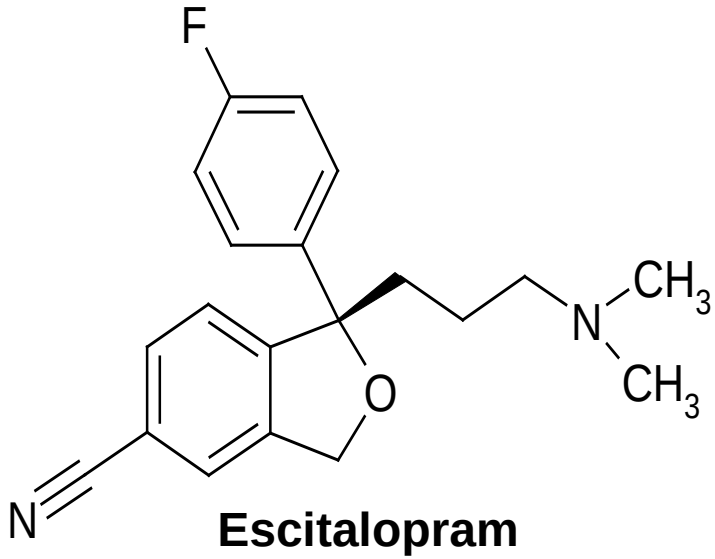
Arzneistoff und Metaboliten	CL/F ± SD [ml/min]	F [%]	$t_{1/2}$ [h]	Δt [h]	DRC-Faktoren Mittel	Niedrig	Hoch	Kommentare
Antidepressiva								
Agomelatin	1100 ± 500	3	1,5	2	2,78	1,52	4,04	Talspiegel bei Δt = 24 sind aufgrund schneller Metabolisierung nicht messbar, CL beeinflusst von CYP1A2
Amitriptylin	1043 ± 301	50	19	12	0,65	0,46	0,83	CL beeinflusst von CYP2C19 und CYP2D6 und Alter
Nortriptylin	1435 ± 609		30		0,48	0,28	0,68	
Aktive Fraktion					1,12	0,73	1,51	
Amitriptylinoxid	485 ± 133	64	2	12	0,20	0,14	0,26	Prodrug, aktive Substanzen sind Amitriptylin und Nortriptylin, CL beeinflusst von CYP2C19 und CYP2D6
Amitriptylin	3947 ± 1316		19		0,17	0,11	0,23	
Nortriptylin	3488 ± 969		31		0,20	0,14	0,25	
Aktive Fraktion					0,37	0,26	0,48	
Bupropion	2260 ± 870	90	19	24	0,19	0,12	0,27	Bupropion ist bei Raumtemperatur instabil, der Metabolit ist die hauptaktive, pharmakologische Substanz, CL/F wird bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion beeinflusst, sowie durch CYP2B6
Hydroxybupropion	147 ± 91		28		3,46	1,32	5,60	

Tagesdosis x DRC = Erwarteter Spiegel, Cmin

Hefner et al. Psychopharmakotherapie 2018; 25:92-140

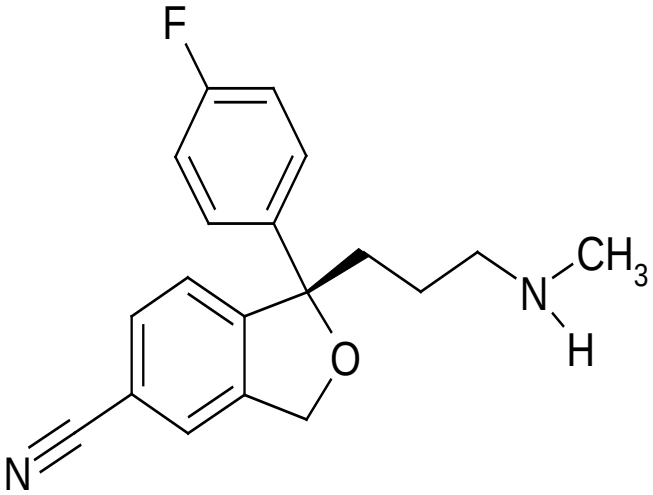


Escitalopram



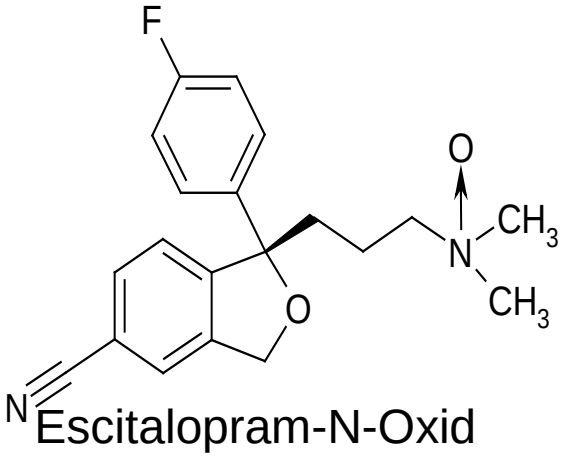
Escitalopram

CYP2C19



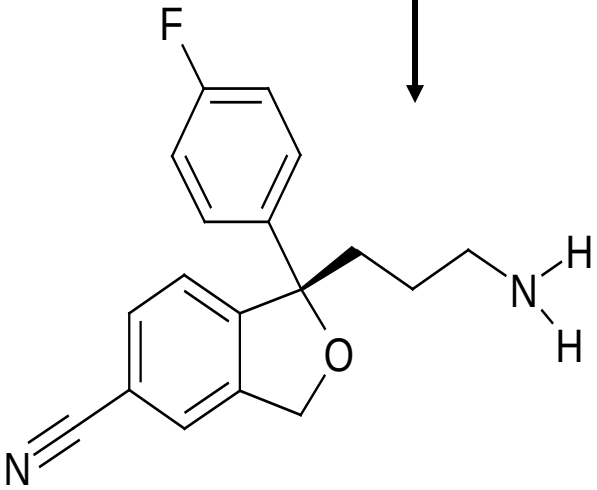
Desmethylescitalopram

FMO



Escitalopram-N-Oxid

CYP2D6



Didesmethylescitalopram

Escitalopram

Patientendaten	Geburtsjahr	1949	Geschlecht ICD-10 Diagnose/n	m Depression, Hypertonie

Arzneistoff	**Dosis morgens**	**mittags**	**abends**	**nachts**	**Letzte Dosis-Änderung**
Escitalopram	20				Vor Wochen
Bisoprolol					
Irbesartan					
Amlodipin					

Behandlungsversuche mit verschiedenen Antidepressiva partiell erfolgreich, aber häufige Unverträglichkeit
Gute Verträglichkeit von Escitalopram kein Ansprechen

Arbeitsunfähig seit Monaten

Escitalopram

Patientendaten	Geburtsjahr	1949	Geschlecht ICD-10 Diagnose/n Abnahme-Uhrzeit	m F32.1 08:00

Arzneistoff	**Dosis Morgens**	**mittags**	**abends**	**nachts**	**Letzte Dosis-Änderung**
Escitalopram	20				Vor > 4 Wochen
Bisoprolol					
Irbesartan					
Amlodipin					

Zu bestimmendes Medikament	**Bestimmte Konzentration**	
Escitalopram	Escitalopram	10 ng/mL
	Desmethylescitalopram	30 ng/mL

Escitalopram

Patientendaten	Geburtsjahr	1949	Geschlecht ICD-10 Diagnose/n Abnahme-Uhrzeit	m F32.1 08:00

Arzneistoff	**Dosis Morgens**	**mittags**	**abends**	**nachts**	**Letzte Dosis-Änderung**
Escitalopram	20				Vor > 4 Wochen
Bisoprolol					
Irbesartan					
Amlodipin					

Zu bestimmendes Medikament	**Bestimmte Konzentration**	
Escitalopram	Escitalopram	10 ng/mL
	Desmethylescitalopram	30 ng/mL

Spiegel niedriger als bei der Dosis von 20 mg erwartet (normal 12-30 ng/mL)
Spiegel unterhalb des therapeutischen Bereichs (15-80 ng/mL)
Ratio Desmethyescitalopram / Escitalopram 3,0 (normal 0,3-1,0)

Escitalopram

Patientendaten	Geburtsjahr	1949	Geschlecht ICD-10 Diagnose/n Abnahme-Uhrzeit	m F32.1 08:00

Arzneistoff	**Dosis Morgens**	**mittags**	**abends**	**nachts**	**Letzte Dosis-Änderung**
Escitalopram	20				Vor > 4 Wochen
Bisoprolol					
Irbesartan					
Amlodipin					

Zu bestimmendes Medikament	**Bestimmte Konzentration**	
Escitalopram	Escitalopram	10 ng/mL
	Desmethylescitalopram	30 ng/mL

Interpretation:
Kein Ansprechen wegen ultraschneller Metabolisierung von Escitalopram

Empfehlung:
Dosiserhöhung (off label) über 20 mg/d

Escitalopram

Patientendaten	Geburtsjahr	1949	Geschlecht ICD-10 Diagnose/n Abnahme-Uhrzeit	m F32.1 08:00

Arzneistoff	**Dosis Morgens**	**mittags**	**abends**	**nachts**	**Letzte Dosis-Änderung**
Escitalopram	20				Vor > 4 Wochen
Bisoprolol					
Irbesartan					
Amlodipin					

Zu bestimmendes Medikament	**Bestimmte Konzentration**
Escitalopram	Escitalopram 10 ng/mL (Ther Bereich 15 – 80 ng/mL) Desmethylescitalopram 30 ng/mL

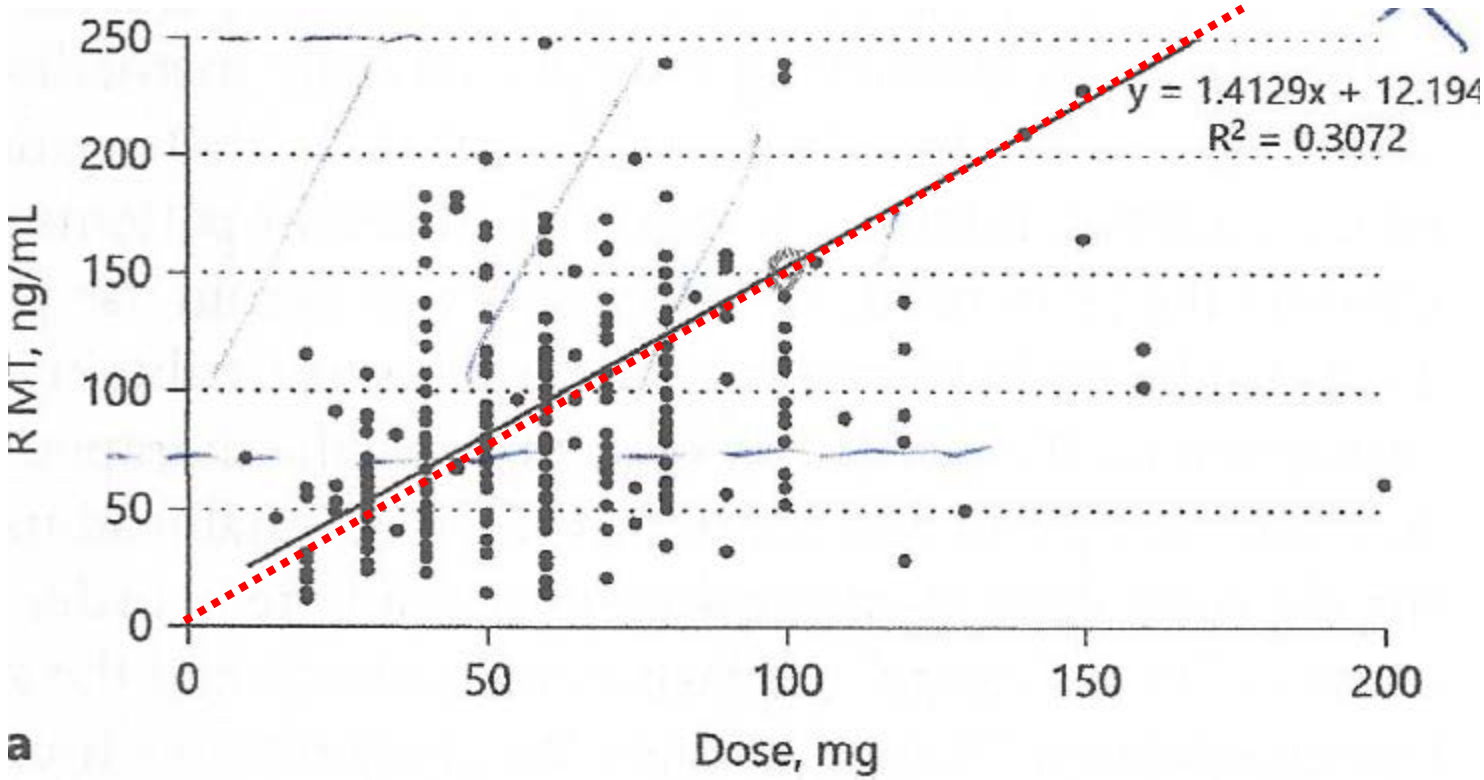
Aufdosierung auf 120 mg/Tag
Anstieg der Wirkspiegel von Escitalopram auf 30-50 ng/mL
Volle Remission und Arbeitsfähigkeit

TDM in der Substitution

Wirkstoff

- Interindividuelle Variabilität - ja

Methadon Variabilität der Wirkspiegel



····· Konzentration erwartet nach pharmakokinetischen Daten

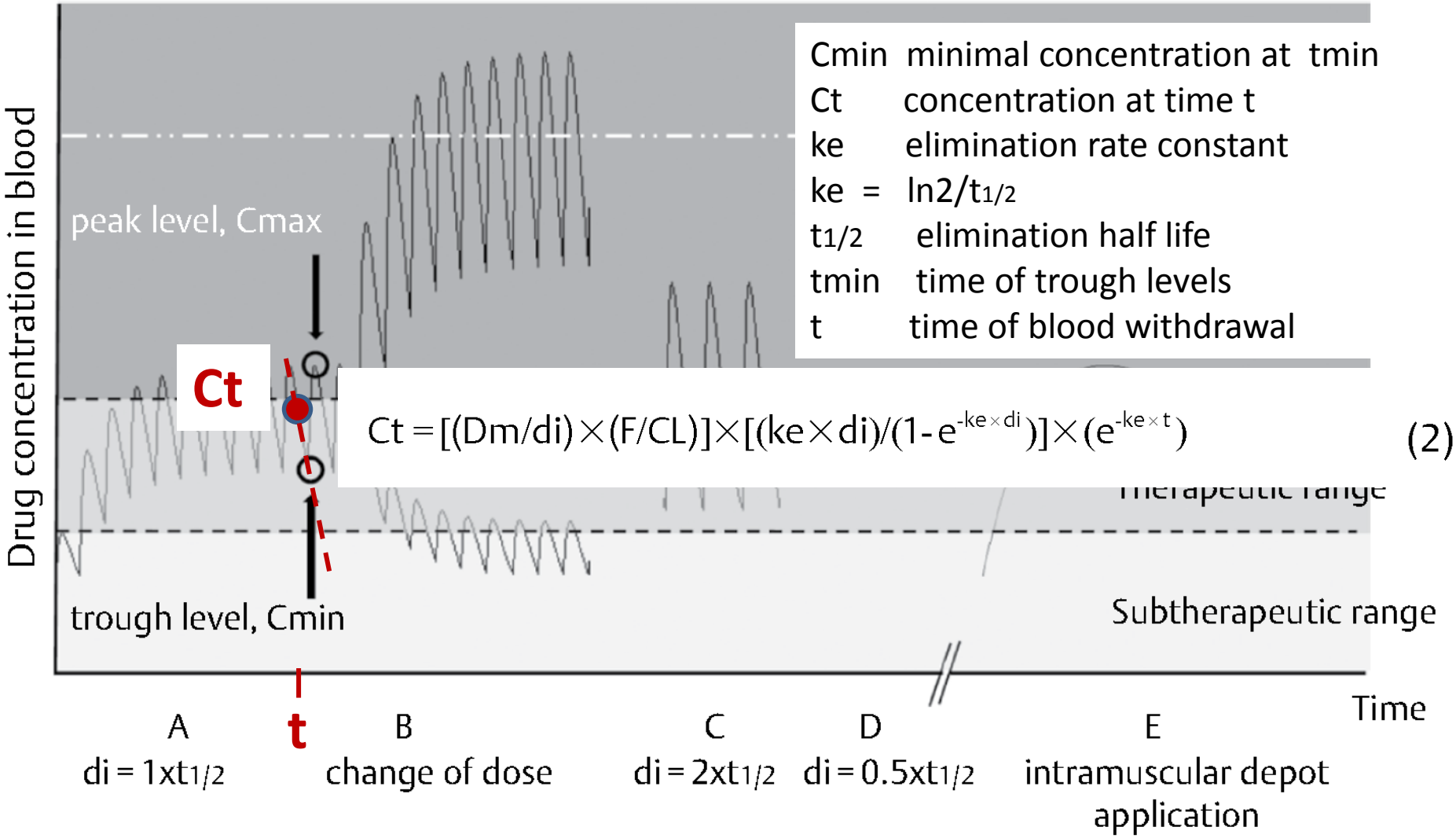
Mannaioni et a. Eur Addict Res 2018

TDM in der Substitution

Wirkstoff

- Interindividuelle Variabilität - ja
- Enge therapeutische Breite - ja
- Wirklatenz und keine klinischen Indikatoren - ja
- Konzentration und Wirkung
  Korreliert die Arzneistoffkonzentration im Blut mit therapeutischem Effekt / toxischem Effekt?
  Unklar, schwierig darstellbar
  Machbar: Interquartilkonzentration bei Respondern
- Zu erwartende Dosis-abhängige Konzentration

Computing of expected concentrations during the elimination phase Ct



Cmin minimal concentration at tmin
Ct concentration at time t
ke elimination rate constant
ke = $\ln 2/t_{1/2}$
$t_{1/2}$ elimination half life
tmin time of trough levels
t time of blood withdrawal

$$Ct = [(Dm/di) \times (F/CL)] \times [(ke \times di)/(1 - e^{-ke \times di})] \times (e^{-ke \times t}) \quad (2)$$

Hiemke C et al. Consensus Guidelines for Therapeutic … Pharmacopsychiatry 2017; 50: 1–89

Besser: Dosis bezogene Konzentration

Tab. 5. Apparente totale Clearance (d. h. Clearance/Bioverfügbarkeit, CL/F), Bioverfügbarkeit (F), durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$), Zeitintervall zwischen letzter Dosis und Blutentnahme (Δt) und DRC-Faktoren für die Berechnung der dosisbezogenen Referenzbereiche der Muttersubstanzen, Metaboliten und der aktiven Fraktion. DRC-Faktoren wurden, wie im Text beschrieben, berechnet. Entscheidungen für Δt erfolgten nach fachlichen Empfehlungen bezüglich der Arzneistoff-Applikation. Die dosisbezogenen Referenzbereiche werden berechnet, indem man die DRC-Faktoren niedrig und hoch mit der täglichen Dosis multipliziert. Ergebnis ist ein durchschnittlicher (± Standardabweichung, SD) Referenzbereich, welcher sich auf Arzneistoff-Talspiegel bezieht, insofern nicht anders beschrieben.

Arzneistoff und Metaboliten	CL/F ± SD [ml/min]	F [%]	$t_{1/2}$ [h]	Δt [h]	DRC-Faktoren Mittel	Niedrig	Hoch
Arzneistoffe zur Behandlung substanzbezogener Störungen							
Acamprosat	2981 ± 1240	11	13	12	0,22	0,13	0,31
Buprenorphin	3201 ± 3676	40	28	24	0,16	0,00	0,34
N-Desmethylbuprenorphin	1470 ± 1533		69		0,42	0,00	0,85
Bupropion	2250 ± 870	90	20	24	0,20	0,12	0,28
Hydroxybupropion	147 ± 91		28		3,46	1,32	5,60

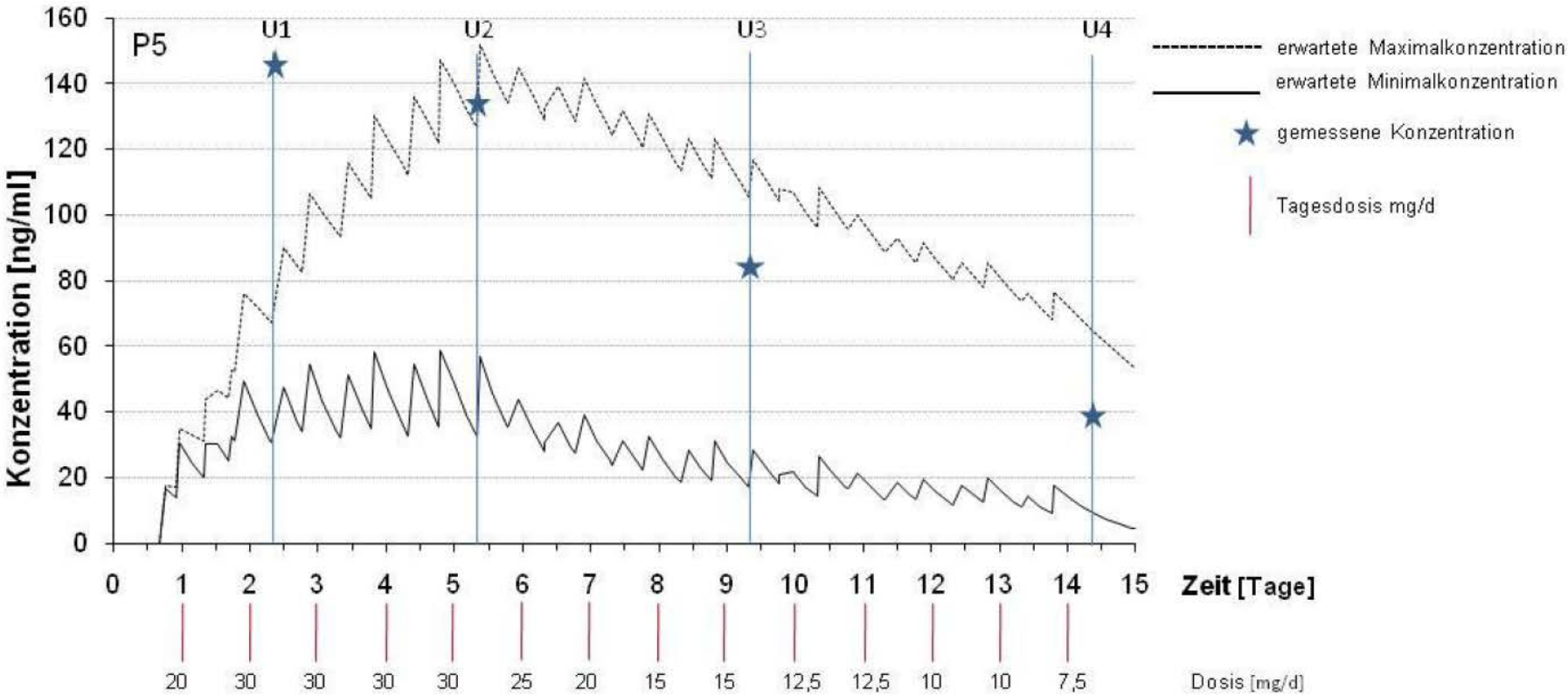
Tagesdosis x DRC = Erwarteter Spiegel, Cmin

8 mg Buprenorphin

1,6 ng/ml Buprenorphin 27.7 ng/ml Norbuprenorphin

Hefner et al. Psychopharmakotherapie 2018; 25:92-140

Therapeutisches Drug Monitoring in der Opiatentgiftung



Brünen, 2011

TDM bei Abhängigkeitserkrankungen

Therapeutic Drug Monitoring for Drugs Used in the Treatment of Substance-Related Disorders: Literature Review Using a Therapeutic Drug Monitoring Appropriateness Rating Scale

Sonja Brünen, MSc, Philippe D. Vincent, MSc,† Pierre Baumann, PhD,‡ Christoph Hiemke, PhD,* and Ursula Havemann-Reinecke, MD, PhD§*

Background: The efficacy of drugs for the treatment of substance-related disorders is moderate at best. Therapeutic drug monitoring (TDM) could be an instrument to improve outcomes. Because TDM for most of those drugs is not established, the authors reviewed the literature and built a rating scale to detect the potential added value of

Key Words: substance-related disorders, alcohol dependence, opioid dependence, therapeutic drug monitoring

(*Ther Drug Monit* 2011;33:561 572)

Brünen et al., 2011

TABLE 2. Scoring of Therapeutic Drug Monitoring (TDM)-Related Properties of Drugs Used for the Treatment of Substance-Related Disorders and Three Reference Substances With Established TDM†

	Acamprosate	Buprenorphine	Bupropion	Clomethiazole	Disulfiram	Methadone
Pharmacokinetic properties						
Nonlinear pharmacokinetics		✓[53]				
Long half-life (more than 48 hours)						✓[90]
Clinically relevant drug–drug interactions	✓[50]	✓[53]	✓[65]	✓[73]	✓[82]	✓[96]
Potential interaction with food (fat, calories, salt, grapefruit) and social drugs (smoking, caffeine, or alcohol)					✓[86]	✓[103]
Rating Points	1	2	1	1	2	3
Efficacy						
Narrow therapeutic range						✓[98]
No surrogate marker available to determine outcome‡	✓	✓	✓			✓
Relation between efficacy and plasma level	✓[51]	✓[54, 55]	✓[66]		✓[79]	✓[7]
Risk of inefficacy or relapse with dose reduction	✓	✓	✓	✓	✓[85]	✓[103, 98]
Rating Points	3	3	3	1	2	4
Toxicity						
Reports on relation between toxicity/adverse events and concentration			✓[66]		✓[124]	✓[102]
Reports on intoxication at plasma levels two folds higher than the upper level						✓[99]
Reports on death by overdose		✓[57]	✓[69]	✓[74]		✓[99]
Rating Points	0	1	2	1	1	3
Patient characteristics						
High proportion of patients with noncompliance (> 40%)	✓		✓[70]			
Wide interindividual variability	✓	✓[58]	✓[71]	✓[72]	✓[82, 86, 87]	✓[90, 95, 101]
Wide intraindividual variability					✓[82]	✓
Reported polymorphism in metabolic pathway		✓[58]	✓[63]			✓[96]
Special pharmacodynamic risks in elderly patients		✓[60]			✓[88]	✓
Changes in the metabolism of elderly patients				✓[75]	✓[88]	✓[95]
Gender-related risks		✓[61]				✓[102]
Dose adjustments in patients with hepatic		✓[59]	✓[64]	✓[76]	✓[33, 89]	✓[103]
	✓[49]		✓[64]			
Total points	7	11	9	6	10	17

Brünen et al., 2011

TABLE 2. (*continued*) Scoring of Therapeutic Drug Monitoring (TDM)-Related Properties of Drugs Used for the Treatment of Substance-Related Disorders and Three Reference Substances With Established TDM†

	Naltrexone alcohol	Naltrexone opiate	Varenicline	Lithium	Clozapine	Nortriptyline
Pharmacokinetic properties						
Nonlinear pharmacokinetics						✓[45]
Long half-life (more than 48 hours)						
Clinically relevant drug–drug interactions				✓[18]	✓[28]	✓[65]
Total points	9	10	3	12	15	14

Brünen et al., 2011

TDM-bezogene Substanzeigenschaften

Substanz	TDM-Rating-Skala [Punkte]	Empfehlung: Konsensus 2011
Haloperidol	15	1
Amisulprid	10	1
Quetiapin	9	2
Aripiprazol	9	2
Olanzapin	10	1
Risperidon	10	2
Ziprasidon	10	2
Perazin	12	1
Melperon	7	3
Clozapin	15	1
Nortriptylin	14	1
Reboxetin	8	3
Clomipramin	16	1
Duloxetin	8	2

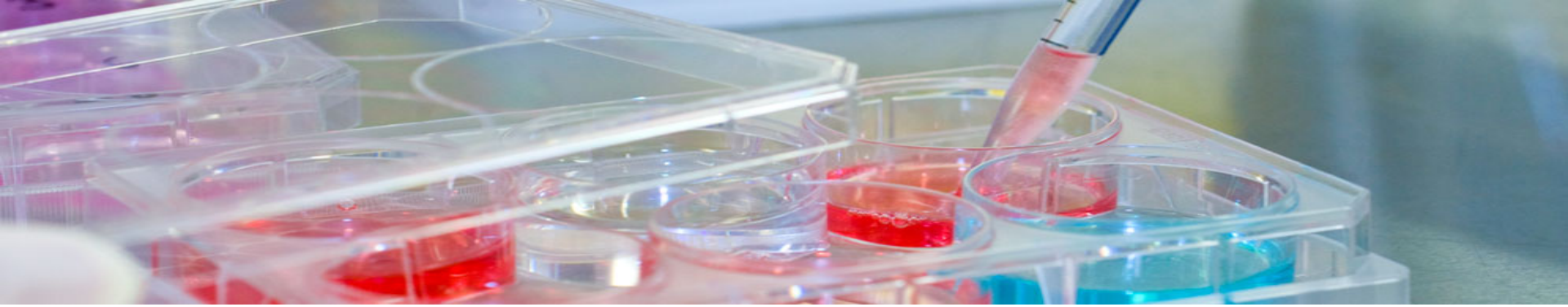
Emfehlungsgrade für TDM nach TDM-Konsensus-Leitlinien
1= sehr empfohlen
2= empfohlen
3= nützlich
4= potentiell nützlich

Brünen et al., 2011

Substanz	TDM-Rating-Skala [Punkte]	Empfehlung resultierend aus der TDM-Rating-Skala	Empfehlung: Konsensus 2011
Acamprosat	7	3	3
Buprenorphin	11	1	2
Bupropion plus Hydroxybupropion	11	1	2
Clomethiazol	6	4	4
Disulfiram	10	2	3
Methadon	17	1	2
Naltrexon plus 6β-Naltrexol	9/10	2	2
Vareniclin	3	4	3

Empfehlungsgrade: 1: sehr empfohlen, 2: empfohlen, 3: nützlich, 4: potenziell nützlich

Brünen et al., 2011



Citalopram / Levomethadon

Citalopram / Levomethadon

Einsender:	Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie			
Patientendaten	Geburtsjahr Größe Gewicht	1969 158 cm 82 kg	Geschlecht ICD-10 Diagnose/n Abnahme-Uhrzeit	w F 33.1; F11.22 08:00

Grund der Anforderung: Verlaufskontrolle, Konzentration im therapeutischen Bereich?

Zu bestimmendes Medikament	**Bestimmte Konzentration**
Citalopram	Citalopram 89 ng/mL N-Desmethylcitalopram 10 ng/mL
Levomethadon	Levomethadon 260 ng/mL

Arzneistoff/ Präparat	**Dosis morgens**	**mittags**	**abends**	**nachts**	**Letzte Dosis-Änderung**
Citalopram	40				Seit drei Wochen
Levomethadon	35				Seit Wochen

Citalopram / Levomethadon

Einsender:	Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie			
Patientendaten	Geburtsjahr Größe Gewicht	1969 158 cm 82 kg	Geschlecht ICD-10 Diagnose/n Abnahme-Uhrzeit	w F 33.1; F11.22 08:00

Grund der Anforderung: Verlaufskontrolle, Konzentration im therapeutischen Bereich?

Zu bestimmendes Medikament	**Bestimmte Konzentration**
Citalopram	Citalopram 89 ng/mL N-Desmethylcitalopram 10 ng/mL
Levomethadon	Levomethadon 260 ng/mL

Sonstiges:

- Patientin ist **mäßig krank** (nach CGI Schweregrad)
- In den letzten Tagen gleich (nach CGI Besserung)
- Patientin ist **Raucherin**
- konsumiert **Kaffee (1 Tasse)**
- konsumiert **Alkohol (1 Drink/ Tag)**
- Unerwünschte Arzneimittelwirkung **(UAW):** keine

Citalopram / Levomethadon

Einsender:	Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie			
Patientendaten	Geburtsjahr	1969	Geschlecht	w
	Größe	158 cm	ICD-10 Diagnose/n	F 33.1; F11.22
	Gewicht	82 kg	Abnahme-Uhrzeit	08:00

Grund der Anforderung: Verlaufskontrolle, Konzentration im therapeutischen Bereich?

Zu bestimmendes Medikament	**Bestimmte Konzentration**
Citalopram	Citalopram 89 ng/mL
	N-Desmethylcitalopram 10 ng/mL
Levomethadon	Levomethadon 260 ng/mL

- Bestand eine Indikation für eine Blutspiegelmessung?
- Liegen die Konzentrationen im therapeutischen Bereich?
- Liegen die Konzentrationen im Dosis-bezogenen Referenzbereich?
- Gibt es Hinweise auf Arzneimittelwechselwirkungen?
- Ihre Empfehlung?

Citalopram / Levomethadon

Patientendaten	Geburtsjahr Größe Gewicht	1969 158 cm 82 kg	Geschlecht ICD-10 Diagnose/n Abnahme-Uhrzeit	w F 33.1; F11.22 08:00

Zu bestimmendes Medikament	**Bestimmte Konzentration**
Citalopram	Citalopram 89 ng/mL N-Desmethylcitalopram 10 ng/mL
Levomethadon	Levomethadon 260 ng/mL

Arzneistoff/ Präparat	**Dosis Morgens**	**mittags**	**abends**	**nachts**	**Letzte Dosis-Änderung**
Citalopram	40				Seit drei Wochen
Levomethadon	35				Seit Wochen

Interpretation / Empfehlung

- Citalopram im ther Bereich (50-110 ng/mL)
- Citalopram höher als erwartet (43-78), Dcit niedriger als erwartet (14-61)
- Ratio Dcit/Cit zu niedrig Ist: 0,11 Soll: 0,31-0,60
- Mangelhafte Adhärenz für Citalopram
- Levomethadon im ther Bereich (250-400) höher als erwartet (68-167)
- Interaktionsrisiko: QT-Zeit-Verlängerung

Citalopram / Levomethadon

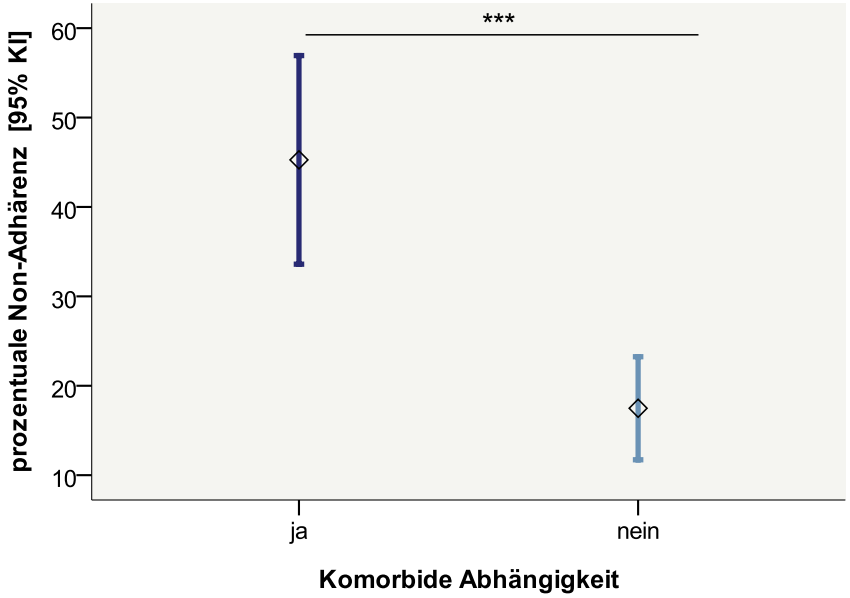
Einsender:	Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie			
Patientendaten	Geburtsjahr Größe Gewicht	1969 158 cm 82 kg	Geschlecht ICD-10 Diagnose/n Abnahme-Uhrzeit	w F 33.1; F11.22 08:00

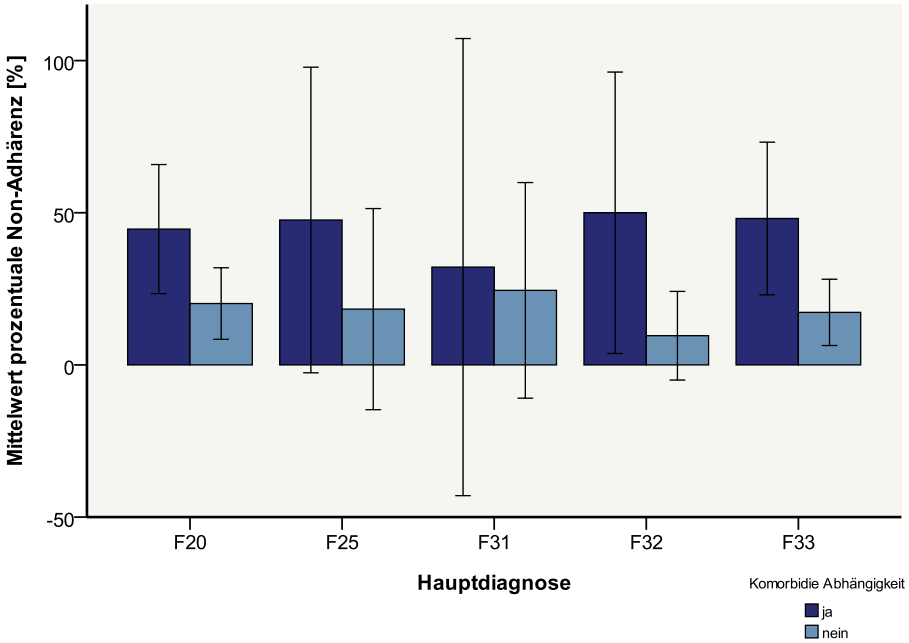
Grund der Anforderung: Verlaufskontrolle, Konzentration im therapeutischen Bereich?

Zu bestimmendes Medikament	**Bestimmte Konzentration**
Citalopram	Citalopram 89 ng/mL N-Desmethylcitalopram 10 ng/mL
Levomethadon	(R)-Methadon 260 ng/mL (S)-Methadon 110 ng/mL

Arzneistoff/ Präparat	**Dosis morgens**	**mittags**	**abends**	**nachts**	**Letzte Dosis-Änderung**
Citalopram	40				Seit drei Wochen
Levomethadon	35				Seit Wochen

Adhärenz bei Patienten mit Substanzabhängigkeit





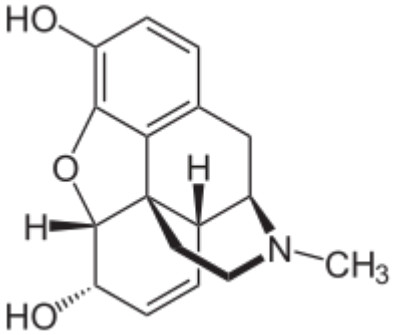
- F20: 17 Patienten
- F33: 14 Patienten
- F32: 7 Patienten mit Abhängigkeit, 8 Kontrollgruppe
- F25 & F32: 5 Patienten

Brünen, 2011

TDM in der Substitution

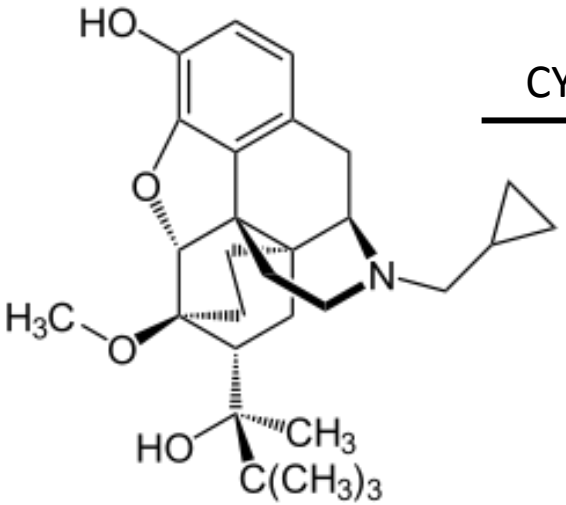
- TDM zur Klärung von Adhärenzproblemen
- TDM zur Klärung von pharmakokinetischen Wechselwirkungen?

Metabolite to Parent compound Ratio (MPR)



Morphin

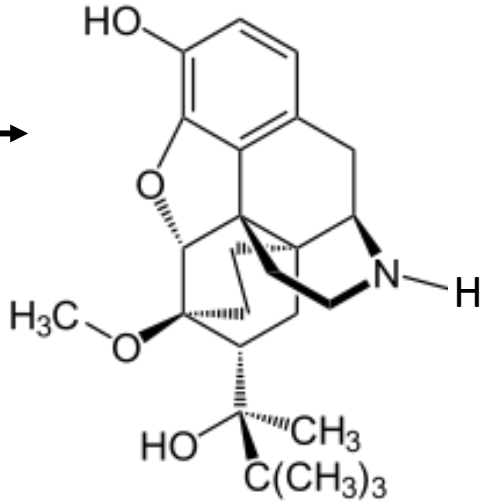
(5R,6S,9R,13S,14R)-4,5-Epoxy-N-methylmorphinan-7-en-3,6-diol



Buprenorphin:

(5R,6R,7R,9R,13S,14S)-17-Cyclopropylmethyl-7-[(S)-3,3-dimethyl-2-hydroxybutan-2-yl]-6-methoxy-4,5-epoxy-6,14-ethanomorphinan-3-ol

CYP3A4



Norbuprenorphin

Metabolite to Parent compound Ratio

Tab. 6. Metabolit-zu-Muttersubstanz-Verhältnis (MPR, metabolite to parent compound ratio) von Neuropsychopharmaka. MPR-Bereiche sind durchschnittliche Quotienten ± Standardabweichung unter Steady-State und Talspiegelbedingungen. Die angegebenen Bereiche beziehen sich auf Quotienten in „normalen" Individuen ohne genetische Besonderheiten bezüglich Arzneistoff-metabolisierender Enzyme oder Komedikation mit Inhibitoren oder Induktoren von Arzneistoff-metabolisierenden Enzymen. Für die Interpretation der TDM-Ergebnisse von gelisteten Neuropsychopharmaka muss geprüft werden, ob der gemessene Quotient oberhalb oder unterhalb des durchschnittlichen Bereichs liegt. Ein metabolischer Quotient außerhalb dieses Bereiches ist indikativ unter anderem für Adhärenzprobleme oder pharmakokinetische Besonderheiten des Patienten, welche geklärt werden sollten.

Mutter-substanz	Metabolit	Quotient Metabolit : Muttersubstanz	Hauptsächlich involvierte CYP-Enzyme	Kommentare
Amitriptylin	Nortriptylin	0,2–1,8 (n = 83)	CYP2C19	
Aripiprazol	Dehydroaripiprazol	0,3–0,5 (n = 283)	CYP3A4, CYP2D6	Ähnlicher Quotient für die orale Formulierung und die Depot-Injektion
Bromperidol	Reduziertes Bromperidol	0,11–0,51 (n = 31)	CYP3A4	
Buprenorphin	N-Desmethylbuprenorphin	1,58–2,36 (n = 29)	CYP3A4	
Bupropion	Hydroxybupropion	11,2–21,0 (n = 10)	CYP2B6	Bupropion ist bei Raumtemperatur instabil
Buspiron	6-Hydroxybuspiron	25–53 (n = 20)	CYP3A4	
Carbamazepin	Carbamazepin-10,11-epoxid	0,07–0,25 (n = 14)	CYP3A4	
Cariprazin	N,N-Didesmethylcariprazin	3–6 (n = 38)	CYP3A4	
Citalopram	N-Desmethylcitalopram	0,31–0,60 (n = 2330)	CYP2C19	
Clobazam	N-Desmethylclobazam	2–10 (n > 150)	CYP3A4	
Clomipramin	N-Desmethylclomipramin	0,8–2,6 (n = 115)	CYP1A2, CYP2C19	

Hefner et al. Psychopharmakotherapie 2018; 25:92-140

Metabolite to Parent compound Ratio

Mutter-substanz	Metabolit	Quotient Metabolit : Muttersubstanz	Hauptsächlich involvierte CYP-Enzyme
Amitriptylin	Nortriptylin	0,2–1,8 (n = 83)	CYP2C19
Aripiprazol	Dehydroaripiprazol	0,3–0,5 (n = 283)	CYP3A4, CYP2D6
Bromperidol	Reduziertes Bromperidol	0,11–0,51 (n = 31)	CYP3A4
Buprenorphin	N-Desmethylbuprenorphin	1,58–2,36 (n = 29)	CYP3A4

Hohe Ratio >2,4
Beschleunigter Metabolismus
Interaktion durch Induktor
Verminderte Adhärenz
Kein Talspiegel

Niedrige Ratio <1,5
Verlangsamter Metabolismus
Interaktion mit Inhibitor

Potentielle Wechselwirkungen mit Buprenorphin

Handelsnamen

Subutex
Cras
Temgesic
Suboxone
Transtec-Pflaster
Norspan

Pharmakologie

Interaktionen | Stoffwechselwege | Pharmakodynamik | Therapeutischer Referenzbereich | Clearance +/- SD, Halbwertszeit

CAVE, Kombination mit Risiko einer schwerwiegenden Interaktions-UAW

- Buprenorphin ↔ Alkohol
- Buprenorphin ↔ Atropin auto Pharmakodynamik
- Buprenorphin ↔ Benzatropin auto Pharmakodynamik
- Buprenorphin ↔ Biperiden auto Pharmakodynamik
- Buprenorphin ↔ Butylscopolamin auto Pharmakodynamik
- Buprenorphin ↔ Carbinoxamin auto Pharmakodynamik
- Buprenorphin ↔ Clomipramin auto Pharmakodynamik
- Buprenorphin ↔ Darifenacin auto Pharmakodynamik
- Buprenorphin ↔ Desipramin auto Pharmakodynamik
- Buprenorphin ↔ Dimenhydrinat auto Pharmakodynamik
- Buprenorphin ↔ Doxepin auto Pharmakodynamik
- Buprenorphin ↔ Fesoterodin auto Pharmakodynamik
- Buprenorphin ↔ Flavoxat auto Pharmakodynamik
- Buprenorphin ↔ Flunitrazepam

Subutex

Cras

Potentielle Wechselwirkungen mit Buprenorphin

Suboxone

Norspan

Pharmakologie

Interaktionen | Stoffwechselwege | Pharmakodynamik | Therapeutischer Referenzbereich | Clearance +/- SD, Halbwertszeit

CAVE, Kombination mit Risiko einer schwerwiegenden Interaktions-UAW

▸ Buprenorphin ↔ Alkohol

▾ Buprenorphin ↔ Atropin auto Pharmakodynamik

Effekt

Additive delirogene/anticholinerge Effekte von Buprenorphin und Atropin. Die Effekte sind konzentrationsabhängig und können auch in Monotherapie auftreten.

Mechanismus

Additiver pharmakodynamischer Effekt. Buprenorphin und Atropin haben eine delirogene/anticholinerge Aktivität „hoch".

Bewertung

CAVE, Kombination mit Risiko einer schwerwiegenden Interaktions-UAW

Vorgehensweise

Wenn zwei oder mehr Arzneistoffe mit delirogener/anticholinerger Aktivität „hoch" kombiniert werden, sollte die Medikation geändert werden.

Hinweis

Diese Interaktion wurde automatisch aufgrund von Stoffwechseleffekten und/oder Pharmakodynamik der beteiligten Wirkstoffe generiert. Interaktionen hängen jedoch von vielen Faktoren (Genetik, Krankheit, Alter, Geschlecht, Lifestyle, Ernährung etc.) ab. Die klinische Situation muss für jeden Einzelfall immer individuell beurteilt werden!

Subutex

Potentielle Wechselwirkungen mit Buprenorphin

Cras Suboxone Norspan

Pharmakologie

Interaktionen | Stoffwechselwege | Pharmakodynamik | Therapeutischer Referenzbereich | Clearance +/- SD, Halbwertszeit

CAVE, Kombination mit Risiko einer schwerwiegenden Interaktions-UAW

▸ Buprenorphin ↔ Alkohol

▾ Buprenorphin ↔ Atropin auto Pharmakodynamik

Effekt

Additive delirogene/anticholinerge Effekte von Buprenorphin und Atropin. Die Effekte sind konzentrationsabhängig und können auch in Monotherapie auftreten.

Mechanismus

Additiver pharmakodynamischer Effekt. Buprenorphin und Atropin haben eine delirogene/anticholinerge Aktivität „hoch".

Bewertung

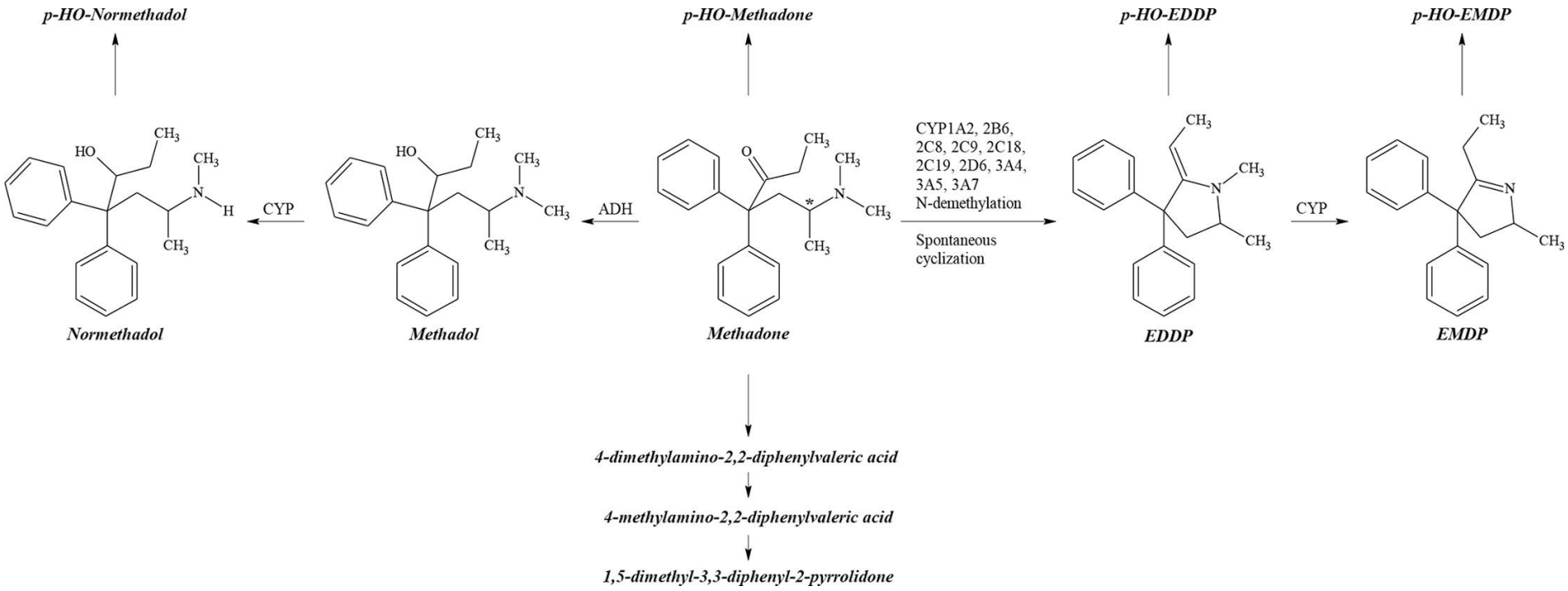
Pharmakodynamische Effekte

	Delirogene/Anticholinerge Effekte	Torsade de pointes (TdP), QTc-Zeit-Verlängerung	Serotonerge Effekte
Buprenorphin	hoch	konditionelles Risiko	
Atropin	hoch		

▸ Literaturangaben zur Pharmakodynamik

▸ Weitere Informationen zu pharmakodynamische Effekte

Potentielle Wechselwirkungen mit Methadon



Potentielle Wechselwirkungen mit Methadon

Handelsnamen

Methaddict

Pharmakologie

Interaktionen | Stoffwechselwege | Pharmakodynamik | Therapeutischer Referenzbereich | Clearance +/- SD, Halbwertszeit

CAVE, Kombination mit Risiko einer schwerwiegenden Interaktions-UAW

- Methadon ↔ Azithromycin
- Methadon ↔ Ciprofloxacin

Effekt

Wirkverstärkung von Methadon möglich. Erhöhtes kardiales Risiko. In einem Fall Entwicklung von Sedierung, Verwirrtheit und Atemdepression (Herlin et al. 2000). Fallbericht über Torsades de pointes-Tachykardie unter stabliler Methadondosis nach Zugabe von Ciprofloxacin (Nair et al. 2008).

Mechanismus

Die Cytochrome P450 Isoenzyme, CYP1A2, CYP2D6 und CYP3A4 sind an der Metabolisierung von Methadon beteiligt (Herrlin et al. 2000). Ciprofloxazin ist ein potenter CYP1A2 Inhibitor und kann die Metabolisierung von Methadon beeiträchtigen. Folge sind überhöhte Plasmaspiegel.

Bewertung

CAVE, Kombination mit Risiko einer schwerwiegenden Interaktions-UAW

Vorgehensweise

Kombination bei multimorbiden Patienten vermeiden

Kombination unter Kontrolle der Plasmaspiegel von Methadon; bei Patienten mir erhöhtem Risiko für QT-Verlängerung (Alter >65 Jahre, long-QT-Syndrom, Bradykardie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, weibliches Geschlecht) engmaschige EKG-Kontrolle.

Stoffwechselwege

	Niere	CYP									UGT	Pgp	NAT
		1A2	2A6	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5			
Ciprofloxacin		↗								↗		•	
Methadon				■			•	• ↗		■			

• Substrat ↗ Hemmung ↘ Induktion klinisch relevant ■ Hauptabbauweg

Wenn die Liste der kombinierten Arzneistoffe einen

TDM in der Substitution

- TDM zur verbesserten Sicherheit
- TDM zur Klärung von Adhärenzproblemen
- TDM zur Klärung von pharmakokinetischen Wechselwirkungen

TDM in der Substitution

- TDM zur verbesserten Sicherheit
- TDM zur Klärung von Adhärenzproblemen
- TDM zur Klärung von pharmakokinetischen Wechselwirkungen
- TDM zur Steigerung der Effizienz
- TDM in der Opiatentgiftung zur Abgrenzung von Symptomen durch UAW oder Entzug

Zusammenfassung

- TDM ist für die Substitutionstherapie häufig sinnvoll
- Blutspiegel sind hoch variabel, aus der Dosis nur grob vorhersagbar
- Therapeutische Referenzbereiche unklar, können interindividuell unterschiedlich sein
- Erwartete Dosis-bezogene Konzentrationen (C/D) aus kinetischen Daten vorhersagbar
- Die Blutspiegel liefern Information über Adhärenz, Wechselwirkungen, genetische Besonderheiten
- Ratio Metabolit zu Muttersubstanz
- Klärung, ob Symptom Entzug oder UAW
- TDM für höhere Effektivität
- TDM für mehr Sicherheit