

Dr. Hans Georg Mustafa

Dr. Dorothea Neumann-Richter

Dr. Maria Elisabeth Mustafa-Korninger

Priv. Doz. Dr. Markus Hell

Salzburg, Januar 2018

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

im Zuge der aktualisierten Richtlinien der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie im Bereich „Therapeutic drug monitoring“ dürfen wir Ihnen folgende wichtige Änderungen mitteilen:

Parameter	Bisheriger therapeutischer Referenzbereich	Neuer therapeutischer Referenzbereich	Warnschwelle
Amitryptilin + Nortryptilin	80 – 200 ng/ml		300 ng/ml
Nortryptilin		70 – 170 ng/ml	300 ng/ml
Aripiprazol	150 – 500 ng/ml	100 – 350 ng/ml	1000 ng/ml
Aripiprazol + Dehydroaripiprazol	0,3 – 0,5 x Aripiprazol	150 – 500 ng/ml	
Carbamazepin	4 – 12 mg/l	Antikonvulsiv: 4 - 12 µg/ml Stimmungsstabilisierend: 4 – 10 µg/ml	20 µg/ml
Clozapin	350 – 600 ng/ml		1000 ng/ml
N-Desmethylclozapin	0,4 – 0,7 x Clozapin	0,45 – 0,79 x Clozapin	
Desipramin		100 – 300 ng/ml	300 ng/ml
Imipramin + Desipramin	175 – 300 ng/ml		300 ng/ml
Felbamat	20 – 100 µg/ml	30 – 80 µg/ml	100 µg/ml
Gabapentin	2 – 10 µg/ml	2 – 20 µg/ml	20 µg/ml
Lamotrigin	2 – 10 µg/ml	Stimmungsstabilisierend: 1 - 6 µg/ml Antikonvulsiv: 3 – 15 µg/ml	20 µg/ml
Levetiracetam	10 – 40 µg/ml	20 – 40 µg/ml	50 µg/ml
Lithium	0,6 – 1,00 mmol/l	0,5 – 1,2 mmol/l (4 – 8 µg/ml)*	1,2 mmol/l (8 µg/ml)
Methylphenidat¹	13 – 22 ng/ml	Kinder und Jugendliche ⁺ : 6 – 26 ng/ml Erwachsene ⁺ : 12 – 79 ng/ml	50 ng/ml
N-Desmethylnesuximid	10 – 45 µg/ml	10 – 40 µg/ml	45 µg/ml
Olanzapin	20 – 60 ng/ml	20 – 80 ng/ml	100 ng/ml

N-Desmethyloanzapin	0,1 – 0,4 x Olanzapin	0,1 – 0,3 x Olanzapin	
Paroxetin	30 – 60 ng/ml	20 – 65 ng/ml	120 ng/ml
Perampanel	100 – 800 ng/ml	180 – 980 ng/ml	1000 ng/ml
Primidon	5 – 15 µg/ml	5 – 10 µg/ml	25 µg/ml
Promethazin	x	2 – 18 ng/ml ⁺⁺	100 ng/ml
Quetiapin	100 – 500 ng/ml		1000 ng/ml
Norquetiapin/ N-Desalkylquetiapin	0,1 – 3,8 x Quetiapin	100 – 250 ng/ml ⁺⁺⁺	
Retigabin	447 – 831 ng/ml (1,5 – 2h nach Gabe von 200 mg/Tag)	450 – 900 ng/ml ^{**}	1800 ng/ml
Zonisamid	5 – 35 µg/ml	10- 40 µg/ml	40 µg/ml

¹ Zur Plausibilitätskontrolle und aufgrund der längeren Halbwertszeit (HWZ 8 Stunden) wird zusätzlich der weitgehend pharmakologisch unwirksame Metabolit Ritalinsäure bestimmt (Methylphenidat HWZ 2 Stunden).

⁺ 2h nach Einnahme von 20 mg der immediate release (IR) oder 4-6h nach 40 mg der retardierten Form.

⁺⁺ Therapeutischer Referenzbereich nach 1,5 – 3h.

⁺⁺⁺ Bei Einnahme der retardierten Form abends und einer Blutabnahme morgens sind 2-fach erhöhte Konzentrationen des Talspiegels („trough level“) zu erwarten.

* akute Behandlung: bis zu 1,2 mmol/l, Erhaltungstherapie: 0,5 – 0,8 mmol/l

** Der Referenzbereich bezieht sich auf die erwartete Konzentration unter therapeutischen Dosen von 600 mg/Tag

Allgemeines zur Präanalytik:

- Die Wirkstoffkonzentration sollte zum Zeitpunkt der minimalen Blutkonzentration, d.h. unmittelbar vor der nächsten Gabe, ermittelt werden (sogenannter Talspiegel).
- Die Blutabnahme sollte bei einer Dauertherapie im sogenannten „steady state“ erfolgen. Dieses pharmakologische Gleichgewicht ist bei konstanter Dosis nach mindestens 4-6 Eliminationshalbwertszeiten erreicht. Ausnahmen stellen hierbei Medikamente mit kurzer Halbwertszeit, engem therapeutischen Bereich und/oder toxischen Effekten dar, bei denen die Blutabnahme zum Zeitpunkt der Maximalkonzentration erfolgen sollte (z.B. Methylphenidat, siehe unten).
- Die Abnahme-Röhrchen sollten kein EDTA, Citrat, Heparin oder andere Zusätze enthalten.
- Mit wenigen Ausnahmen können Serumproben lichtgeschützt bei 4°C für mindestens 24h gelagert und ungefroren versandt werden. Ausnahmen sind licht- und/oder sauerstoffsensitive Substanzen wie **Bupropion** und **Methylphenidat**, die tiefgefroren (-20°C) versandt werden müssen.
- **Olanzapin:** Serumproben müssen gefroren (-20°C) gelagert werden, wenn eine Analyse innerhalb von 72h nicht möglich ist.
- **Methylphenidat:** Die Blutentnahme sollte ca. 2 – 3 Stunden nach oraler Gabe erfolgen. Bei Verwendung von gelhaltigen Röhrchen können die Resultate niedriger ausfallen. Es wird empfohlen, das Blut 30 min nach Abnahme zu zentrifugieren, das Serum abzutrennen und in ein gelfreies Röhrchen zu überführen. Der Versand sollte unbedingt tiefgefroren und lichtgeschützt erfolgen.

Weitere Anmerkungen:

- Die Warnschwellen entsprechen Arzneistoffkonzentrationen oberhalb des empfohlenen Referenzbereichs, ab denen das Labor den behandelnden Arzt unverzüglich zu verständigen hat.
- Tragen Metaboliten aktiv zur Wirkung der Muttersubstanz bei, ist die Summe der Konzentrationen aus Muttersubstanz und Metabolit ausschlaggebend (z.B. Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin).
- Rauchen hat einen großen pharmakokinetischen Einfluss auf den hepatischen Metabolismus über das Cytochrom-P450-System, in dem es die Aktivität des Enzyms CYP1A2 steigert. Bei Therapien mit CYP1A2-Substraten wie z.B. Clozapin, Duloxetin, Mirtazapin oder Olanzapin sollte dies berücksichtigt werden.

Alle Angaben, sowie eine umfassende Übersicht der gesamten Parameter (siehe Anhang) finden Sie auch tagesaktuell auf unserer Homepage (<http://www.medilab.at/Labortests>). Selbstverständlich stehen wir Ihnen auch telefonisch jederzeit gerne für Auskünfte zur Verfügung (Ansprechpartner Dr. Hans Georg Mustafa und Dr. Verena Fagerer).

Mit freundlichen Grüßen

Labor Dr. Mustafa/Dr. Richter OG

Anhang: Übersicht über das aktuelle Parameterset TDM

(Z-) Chlorprothixen	Metoprolol
10-Hydroxy-Carbazepin (inkl. Oxcarbazepin)	Mexiletin
Acebutolol	Mianserin
Ajmalin	Mirtazapin + N-Desmethylnmirtazapin
Amiodaron	N-Desmethylnmesuximid
Desethylamiodaron	Olanzapin + N-Desmethylnolanzapin
Amisulprid	Paroxetin
Amitriptylin + Nortriptylin	Phenylethylmalonamid (PEMA)
Aprindin	Perampanel
Aripiprazol + Dehydroaripiprazol	Perazin
Atenolol	Phenobarbital
Atomoxetin	Phenytoin
Bisoprolol	Pipamperon
Brivaracetam	Pregabalin
Carbamazepin	Primidon + Phenobarbital
Chinidin	Promethazin
Citalopram + N-Desmethylnlitalopram	Propafenon
Escitalopram + N-Desmethylnlitalopram	Propranolol
Clozapin + N-Desmethylnclozapin	Quetiapin + Norquetiapin/N-Desalkylquetiapin
Diltiazem	Reboxetin
Disopyramid	Retigabin
Doxepin + Nordoxepin/N-Desmethylnldoxepin	Risperidon + 9-Hydroxy-Risperidon/ Paliperidon
Dronedaron	Rufinamid
Debutyldronedaron	Sertindol
Duloxetin	Sertralin + N-Desmethylnsertralin
Ethosuximid	Sotalol
Felbamat	Stiripentol
Flecainid	Sulpirid
Flunarizin	Sultiam
Fluoxetin + Desmethylnfluoxetin/Norfluoxetin	Theophyllin
Fluvoxamin	Thioridazin
Gabapentin	Tiagabin
Gallopamil	Tocainid
Haloperidol	Topiramat
Hydrochinidin	Trazodon
Imipramin + Desipramin	Valproinsäure
Lacosamid	Venlafaxin + O-Desmethylnvenlafaxin
Lamotrigin	Verapamil
Levetiracetam	Norverapamil
Levomepromazin	Vigabatrin
Lidocain	Ziprasidon
Lithium	Zonisamid
Melperon	Zotepin
Methylphenidat + Ritalinsäure	Zuclopenthixol