

Etablierung und Optimierung von Therapeutischem Drug
Monitoring für die Psychopharmakotherapie von Patienten
mit Substanzabhängigkeit

Dissertation
Zur Erlangung des Grades
„Doktor der Naturwissenschaften“

Im Promotionsfach pharmazeutische Pharmakologie
Am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Sonja Brünen
geboren in Ravensburg

Mainz, 2011

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Tag der mündlichen Qualifikation: 29.11.2011

**„Das Leben ist wert, gelebt zu werden, sagt die Kunst, die schönste Verführerin;
das Leben ist wert, erkannt zu werden, sagt die Wissenschaft.“**

Friedrich Nietzsche (1844-1900)

Inhaltsverzeichnis

1	<i>Einleitung</i>	- 1 -
1.1	Abhängigkeitserkrankungen	- 1 -
1.1.1	Alkoholabhängigkeit	- 1 -
1.1.2	Opiatabhängigkeit	- 3 -
1.1.3	Nikotinabhängigkeit	- 4 -
1.2	Epidemiologie	- 5 -
1.3	Ätiologische Konzepte	- 8 -
1.4	Neurobiologische Grundlagen	- 9 -
1.5	Diagnose und Therapie von substanzbezogenen Abhängigkeitserkrankungen	- 13 -
1.5.1	Psychopharmakologische Behandlung der Alkoholabhängigkeit	- 15 -
1.5.2	Psychopharmakologische Behandlung der Opiatabhängigkeit	- 22 -
1.5.3	Psychopharmakologische Behandlung der Nikotinabhängigkeit	- 25 -
1.6	Therapeutisches Drug Monitoring in der Psychopharmakotherapie	- 28 -
1.6.1	Der therapeutische Referenzbereich	- 30 -
1.6.2	Der dosisbezogene Referenzbereich ¹¹⁷	- 31 -
1.6.3	Indikationen von Therapeutischem Drug Monitoring	- 32 -
1.6.4	Therapeutisches Drug Monitoring in der Adhärenzbestimmung	- 33 -
1.6.5	Ökonomischer Nutzwert von Therapeutischem Drug Monitoring	- 34 -
1.6.6	Analytische Methoden des Therapeutischen Drug Monitoring	- 35 -
1.6.7	Identifikation von Defiziten in der Anwendung des Therapeutischen Drug Monitoring	- 36 -
2	<i>Zielsetzung der Arbeit</i>	- 38 -
3	<i>Material und Methoden</i>	- 40 -
3.1	Material	- 40 -
3.1.1	Geräte und Verbrauchsmaterialien	- 40 -
3.1.2	Chemikalien und Referenzsubstanzen	- 41 -
3.1.1	Chromatographische Säulen	- 44 -
3.1.2	Eluenten	- 45 -
3.1.3	Stammlösungen, Kalibratoren, Kontrollen und interne Standards	- 47 -
3.1.4	Aufreinigung der Serumproben	- 48 -
3.2	Methoden	- 48 -

3.2.1	Hochleistungsflüssigchromatographie mit Säulenschaltung und UV- oder Fluoreszenzdetektion	48 -
3.2.2	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie gekoppelt mit Tandem-Massenspektroskopie	55 -
3.2.3	Validierungsschema	57 -
3.2.4	Entwicklung einer Rating-Skala zur Bestimmung des Nutzens von Therapeutischem Drug Monitoring	60 -
3.2.5	Schwellenwertbestimmung von Naltrexon und 6 β -Naltrexol in der Therapie der Alkoholabhängigkeit	60 -
3.2.1	Therapeutisches Drug Monitoring in der Opiatentgiftung	62 -
3.2.2	Messung und Untersuchung der Adhärenz bei komorbider Abhängigkeitserkrankung	68 -
3.2.3	Optimierung des Therapeutischen Drug Monitoring durch interdisziplinäre Zusammenarbeit	71 -
3.2.4	Statistische Methoden	73 -
4	<i>Ergebnisse</i>	76 -
4.1	Entwicklung und Anwendung einer Rating-Skala für die Evaluierung des potenziellen Nutzens von TDM für Antidepressiva und Antipsychotika	76 -
4.2	Antidepressiva	78 -
4.2.1	Antipsychotika	86 -
4.2.2	Vergleich der TDM-Rating-Skala mit dem Empfehlungsgrad des Konsensus 2011	93 -
4.3	Anwendung der TDM-Rating-Skala zur Evaluierung des potenziellen Nutzens von Therapeutischem Drug Monitoring für die pharmakologische Behandlung substanzbezogener Störungen	95 -
4.3.1	Acamprosat	96 -
4.3.2	Buprenorphin	96 -
4.3.3	Bupropion	97 -
4.3.4	Clomethiazol	98 -
4.3.5	Disulfiram	98 -
4.3.6	Methadon	99 -
4.3.7	Naltrexon	100 -
4.3.8	Vareniclin	101 -
4.4	Entwicklung analytischer Methoden zur Konzentrationsbestimmung von Arzneistoffen zur Behandlung von Substanzabhängigkeiten	105 -
4.4.1	Bestimmung von Naltrexon und 6 β -Naltrexol mittels HPLC mit Säulenschaltung und UV-Detektion	105 -
4.4.2	Bestimmung von Naltrexon und 6 β -Naltrexol mittels LC-MS/MS	108 -
4.4.3	Methodenvergleich: HPLC mit UV-Detektion versus LC-MS/MS	113 -

4.4.4	Bestimmung von Bupropion und Hydroxybupropion mittels HPLC mit Säulenschaltung und UV-Detektion _____	- 117 -
4.4.5	Stereoselektive Quantifizierung von Methadon und 2-Ethyliden-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidin mittels HPLC mit Säulenschaltung und UV-Detektion _____	- 124 -
4.5	Therapeutisches Drug Monitoring von Naltrexon in der Rückfallprophylaxe alkoholabhängiger Patienten _____	- 129 -
4.6	Therapeutisches Drug Monitoring in der Polamidongestützten Opiatentgiftung ____	- 134 -
4.7	Adhärenz-Bestimmung mit Therapeutischem Drug Monitoring bei ambulanten Patienten mit komorbider Substanzabhängigkeit _____	- 142 -
4.8	Optimierung des Therapeutischen Drug Monitoring in der Psychopharmakotherapie durch interdisziplinäre Zusammenarbeit _____	- 149 -
5	<i>Diskussion</i> _____	- 158 -
5.1	Die „TDM-Rating-Skala“ im Vergleich mit den Empfehlungsgraden des „Konsensus 2011“ - 159 -	
5.2	Der Nutzen von Therapeutischem Drug Monitoring innerhalb der pharmakologischen Behandlung der Substanzabhängigkeit _____	- 160 -
5.3	Entwicklung analytischer Methoden zur Konzentrationsbestimmung von Arzneistoffen zur Behandlung der Substanzabhängigkeit _____	- 162 -
5.4	Therapeutisches Drug Monitoring von Naltrexon in der Rückfallprophylaxe alkoholabhängiger Patienten _____	- 166 -
5.5	Therapeutisches Drug Monitoring in der R-Methadon-gestützten Opiatentgiftung _	- 168 -
5.6	Adhärenz-Bestimmung mit Therapeutischem Drug Monitoring bei ambulanten Patienten mit komorbider Substanzabhängigkeit _____	- 170 -
5.7	Optimierung des Therapeutischen Drug Monitoring in der Psychopharmakotherapie durch interdisziplinäre Zusammenarbeit _____	- 173 -
5.8	Schlussbetrachtung _____	- 175 -
6	<i>Zusammenfassung</i> _____	- 177 -
7	<i>Anhang</i> _____	- 181 -
7.1	Literaturverzeichnis _____	- 181 -

7.2	Tabellenverzeichnis _____	- 209 -
7.3	Abbildungsverzeichnis _____	- 210 -
7.4	Abkürzungsverzeichnis _____	- 214 -
7.5	Lebenslauf _____	- 218 -
7.6	Veröffentlichungen _____	- 219 -
7.7	Danksagung _____	- 222 -

1 Einleitung

1.1 Abhängigkeitserkrankungen

Abhängigkeit ist eine Sammelbezeichnung für verschiedene Formen des Missbrauchs. Man unterscheidet dabei zwischen stoffgebundener und stoffungebundener Abhängigkeit. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert stoffgebundene Abhängigkeit als einen seelischen, eventuell auch körperlichen Zustand, der dadurch charakterisiert ist, dass ein dringendes Verlangen oder unbezwingbares Bedürfnis besteht, sich eine Substanz fortgesetzt und periodisch zuzuführen.¹

Das ursprüngliche Wort „Sucht“ (Altdeutsch „suht“ mit hartem „h“ gesprochen, gotisch „sauths“, altnordisch „sots“, altfriesisch „secht“) ist seit dem 8. Jahrhundert das in allen germanischen Sprachen gemeinsame Wort für Krankheit, dieser Sinn galt bis in das 17. Jahrhundert. Parallel wurde der Begriff in einen religiösen Kontext transferiert und bedeutete „Laster“, „Charakterdefekt“ und wurde „Hochmut“ oder auch „Geilheit“ gleichgesetzt.² Es gab unzählige Formen der Sucht, bis heute Bestand haben die Gelbsucht, Schwindsucht, Wassersucht und Fallsucht.³

1.1.1 Alkoholabhängigkeit



Das Völlen („fullen“) und Prassen derjenigen, die aus sich selbst „einen Weinslauch machen“, prangert Sebastian Brant in seiner volkstümlichen Schrift „Das Narrenschiff“ von 1494 an.

ABBILDUNG 1: Das Narrenschiff von 1494⁴

Der Begriff Alkohol geht auf das arabische Wort „kuhl“ zurück (d. h. fein pulverisiertes Antimon; allgemein: durch Destillation gewonnene Substanzen).⁵ Alkoholische Getränke waren bereits den Sumerern, Akkadern und Ägyptern bekannt. Alkohol diente als Genuss-, Nahrungs- und Rauschmittel. Im klassischen Griechenland und im Römischen Reich wurde Alkohol regelmäßig auch im Zusammenhang mit religiösen Festen konsumiert. In der Bibel wird Alkohol erstmals erwähnt: „Noah trank von dem Wein, wurde davon betrunken und lag entblößt in seinem Zelt“ (Buch Genesis, Kapitel 9, Vers 22).



Schnorr von Carolsfeld, Julius

1827

Die Söhne Cham, Sam und Japhet finden
Noah entblößt auf dem Boden liegend

ABBILDUNG 2: Noah von Julius Schnorr von Carolsfeld⁶

Der protestantische Reformationsprediger Sebastian Franck formulierte bereits 1532 die zweifache Wirkungsweise des Alkohols als Arznei und Gift.⁵

Ein ausgeprägter Alkoholkonsum darf auch für das Mittelalter und die beginnende Neuzeit als belegt gelten. Die Entlohnung von Leibeigenen und Tagelöhnern geschah teilweise durch Überlassung von Alkoholika. Ähnlich wurde mit Beginn des industriellen Zeitalters verfahren, was mancherorts zu besonders ausgeprägten Formen von Elendsalkoholismus führte. Bereits im 17. Jahrhundert wurde gewarnt, dass Trinken gegen Traurigkeit den melancholischen Humor verstärkt und Suizidalität induziert.⁷ Ende des 18. Jahrhunderts begannen Ärzte bestimmte Erkrankungen mit dem exzessiven Alkoholkonsum in Verbindung zu bringen.⁸ Lettsom beschreibt klinische Bilder, die als alkoholische Zirrhose und alkoholische Neuropathie zu sehen sind.⁹ Thomas Trotter erklärte 1804 exzessives Trinken als Erkrankung, er berichtete von einer Toleranzentwicklung, Angst, Tremor, Impotenz und fetalen Schäden.¹⁰

1.1.2 Opiatabhängigkeit

Die Opiatabhängigkeit hat ihre Wurzeln in der Entdeckung der Wirkung des aus dem östlichen Mittelmeerraum stammenden Schlafmohns (*Papaver somniferum*, *Papaveraceae*). In der botanischen Systematik werden über 700 Arten der Gattung Mohn beschrieben.¹¹ Als ursprüngliche Stammpflanze wurde *Papaver setigerum* übermittelt.¹¹ Aus der Mohnkapsel wird der alkaloidhaltige Saft gewonnen und destilliert, es entsteht eine bräunliche und visköse Masse, das Opium. Das Wort Opium wurde erstmals vom Römer Plinius erwähnt,¹² es ist eine Verkleinerungsform von griechisch opos = Saft. Neben der Opiumgewinnung wird Schlafmohn auch als Zierpflanze und zur Gewinnung des Mohnsamens (Lebensmittel) kultiviert. Bereits antike Überlieferungen berichten von der berauschenden und schmerzlindernden Wirkung.

Aber ein andres ersann nun Helena, Tochter Kronions;
Schnell in den Wein warf jene, von dem sie tranken, ein Mittel,
Kummer zu tilgen und Groll und jeder Leiden Gedächtnis.
Kostet einer davon, nachdem in dem Krug es gemischt ward,
Nicht an dem ganzen Tag benetzt ihm die Träne das Antlitz.
Nicht, ob selbst gestorben ihm wär auch Mutter und Vater,
Nicht, ob den Bruder vor ihm, ob selbst den geliebtesten Sohn ihm
Tötete feindliches Erz, und er mit den Augen sähe.
Solcherlei würze der Kunst hat Helena, Tochter Kronions,
Heilsamer Kraft, die einst die Gemahlin Thons, Polydamna,
Ihr in Ägypten geschenkt, wo viel die nährende Erde
Trägt der Würze zu guter und viel zu schädlicher Mischung

Aus Homers´ s Odyssee

Das Zitat Homers um 710 v. Chr. spricht bereits für ein Wissen über die Wirkungsweisen von Opium in Ägypten.

Auch in der Symbolik der antiken Griechen kann auf die Funktionen der Mohnpflanze geschlossen werden, nach einer zypriotischen Sage wächst sie aus den Blutstropfen von Aphrodite (Göttin des Vergnügens und der Fruchtbarkeit).¹² Aber auch Naturwissenschaftler begannen schon früh mit Untersuchungen an der Mohnpflanze. Als berühmte antike Forscher sind hier Hippokrates und Aristoteles zu nennen. Die Wirkungen wurden als heilsam und todbringend beschrieben.¹² Der wohl erste Arzt, der neben der medizinischen Wirkung einen „Raub der Sinne“ beschrieb war Diagoras aus Melos (5.Jhd. v. Chr.).¹¹ Einige

hundert Jahre später entwickelte der griechische König Mithridates VI. Eupator (123-63 v. Chr.) ein so genanntes Gegengift mit dem Hauptinhaltsstoff Opium, diese Rezeptur gelangte in die Hände des römischen Feldherrn Pompejus und so wurde die *Materia medica* römisches Gut.¹³ Das Gegengift erhielt den Namen „Theriak“ und wurde gemäß des Prinzips einer Immunisierung als Antidot verwendet. Bemerkenswerterweise wurde trotz reichlicher Anwendung Sucht und Abhängigkeit selten beobachtet.¹³ Erst um 1500 n. Chr. gab es von europäischen Reisenden deutliche Schilderungen von Opium-Suchterscheinungen im Orient. In der Neuzeit machte mit der Aussage: „Alle Dinge sind Gift und nichts ist ohne Gift, allein die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift ist“ (zitiert bei ¹¹) Theophrastus Bombastus von Hohenheim, genannt Paracelsus, auf sich aufmerksam. Er zählt Opium neben Rhabarber, Chinarinde, Ipecacuana, Fingerhut und Mutterkorn zu den „*sex principes simplicium*“ und war Erfinder des Laudanum, ein „Geheimmittel“, in dem Opium in Alkohol gelöst und mit Wein, Zimt und anderen Gewürzen versetzt worden war.¹³ Die Verschreibung von Opium war im 17. und 18. Jahrhundert sehr beliebt. Anfang des 19. Jahrhunderts weitete sich der Indikationsbereich noch weiter aus, obwohl die Toleranzentwicklung bereits erkannt worden war. Das Bewusstsein verstärkte sich durch die Entwicklung von Morphium und Heroin. 1804 konnte Friedrich Wilhelm Sertürner Morphium, das Hauptalkaloid des Opiums isolieren; 1820 wurde es in die deutsche Pharmakopöe aufgenommen und 1826 von *Merck*, Darmstadt, industriell hergestellt.¹¹ Fälschlicherweise wurde angenommen, dass der Opium-Hunger in Verbindung mit der oralen Einnahme stehen würde, so begann man Morphium zu injizieren.¹³ Die Klasse der Opiode wurde 1898 durch die Synthese von Diacetylmorphin durch Heinrich Dreser erweitert. Heroin sollte die heroisch, stärkende Substanz heißen und wurde von der *Bayer AG* auch noch nach 1904, nachdem das starke Abhängigkeitspotential bereits bekannt war, vermarktet.¹⁴

1.1.3 Nikotinabhängigkeit

Als ursprüngliche Heimat der Tabakpflanze (*Nicotiana tabacum*) gilt Amerika.³ Die Etymologie des Wortes „Tabak“ ist bis heute nicht vollständig geklärt, eine Möglichkeit ist die Ableitung von dem antillischen Wort „Tabacco“ (das für das Rauchen verwendete Rohr).³ Der Gebrauch von Tabak stand anfänglich in Zusammenhang mit Zeremonien und Ritualen, weiterhin waren den Indianern auch medizinische Wirkungen bekannt. Christoph Columbus brachte Anfang des 16. Jahrhundert den Tabak in die Häfen Europas und Jean Nicot brachte 1560 die Pflanze an den französischen Hof. Nach ihm wurde später die Pflanze und sein Hauptinhaltsstoff, das Nikotin, benannt.¹⁵

Tabak galt bis in die Neuzeit als Heilmittel in Tinkturen und Lösungen, die Wirkung des Rauchens auf den Geist wurde geschätzt.¹⁵ In der heutigen Zeit ist die Akzeptanz des Rauchens in der Gesellschaft gesunken. Rauchverbote in öffentlichen Einrichtungen sowie Hinweise auf den Verpackungen sollen den Bürger schützen.

1.2 Epidemiologie

Schlagwörter der Pressemitteilung des 26.04.2011 der Deutschen Hauptstelle für Suchtfragen (DHS):

Suchtmittelkonsum nach wie vor auf dramatisch

hohem Niveau! – Mit kleinen Ausnahmen;

Alkoholkonsum, der Konsum von Medikamenten mit Suchtpotenzial

und illegale Drogen sind in Deutschland dramatisch etabliert.;

Der Tabakkonsum sinkt in Deutschland. Der Alkoholverbrauch bleibt entschieden zu hoch, zu

riskant, zu folgenreich

16

Teil der Epidemiologie der Sucht ist die Beurteilung der Gesundheitsbelastung der Gesamtbevölkerung durch substanzbedingte Störungen sowie die Betrachtung des Gebrauchs als vermeidbarer Risikofaktor. Zur Beurteilung prägte die WHO den Begriff „DALY“ (Disability Adjusted Life Lost Years). DALY wird definiert als YPLL (Years of Potential Life Lost) addiert mit YLD (Years Lived with Disability = N der betroffenen Fälle x Gewicht der Beeinträchtigung x Dauer der Erkrankung).¹⁷ Innerhalb von Europa nehmen alkoholbedingte Störungen für das Jahr 2004 mit 3,3% an den gesamten DALY's Platz vier der Erkrankungen ein. Innerhalb der Risikofaktoren stehen das Rauchen auf Platz eins, der Alkoholkonsum auf Platz fünf und der Konsum von illegalen Drogen auf Platz acht. Zusammengenommen können durch diese drei Faktoren 18,5% der gesundheitlichen Belastungen (in DALY's gemessen) erklärt werden.¹⁷

Für das Konsumverhalten können über die letzten Jahre nur leichte Veränderungen beobachtet werden.

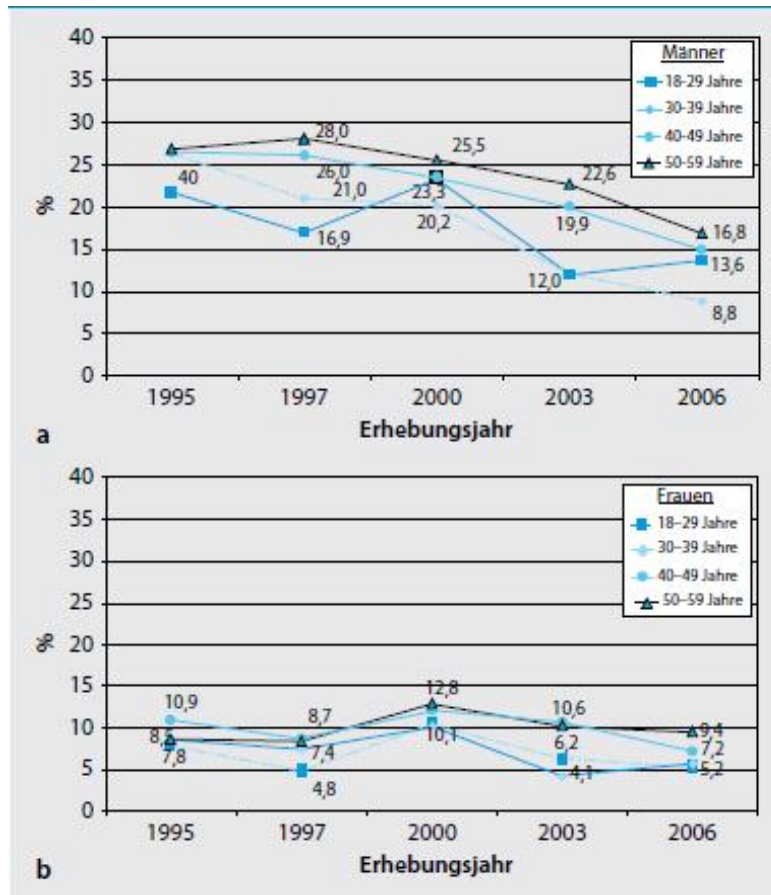


ABBILDUNG 3: Prävalenz für riskanten Alkoholkonsum von 1995 bis 2006¹⁷

Im Jahr 2009 konsumierten die Deutschen 9,7 Liter reinen Alkohol, nur 0,3 Liter weniger als 2005.¹⁶ Insgesamt weisen 9,5 Mio. Bürger einen riskanten Konsum auf, davon konsumieren 2,0 Mio. missbräuchlich und 1,3 Mio. weisen eine Alkoholabhängigkeit auf.¹⁶ Für das Jahr 2003 wurden 48.571 Todesfälle durch Alkohol registriert.¹⁷

Für das Rauchen von Zigaretten konnte im Jahr 2009 gegenüber 2008 ein Rückgang um 1,6% auf 1.055 Zigaretten pro Einwohner verzeichnet werden. Doch auch im Jahr 2009 waren es noch 29,2% der Bürger, die als nikotinabhängig gelten, wobei Jüngere (18-29 Jahre) häufiger rauchen als Ältere (60-69 Jahre). Es werden jährlich 110.000 – 140.000 Todesfälle auf Tabak zurückgeführt.¹⁶ Unter den illegalen Drogen nehmen die Opiode neben Cannabis, Kokain und Crack, Aufputschmittel, wie z. B. Amphetamine, Halluzinogene wie Lysergsäurediethylamid (LSD) oder auch Inhalanzien nur einen kleinen Platz ein. Für das Jahr 2006 konnte gegenüber 2003 ein leichter Rückgang für den Gebrauch von Opioiden, Cannabis und Kokain verzeichnet werden. In der 12-Monatsprävalenz geben 5% der 18-64

jährigen den Konsum einer illegalen Droge an, 0,4% fallen dabei auf den Gebrauch von Opioiden.¹⁷

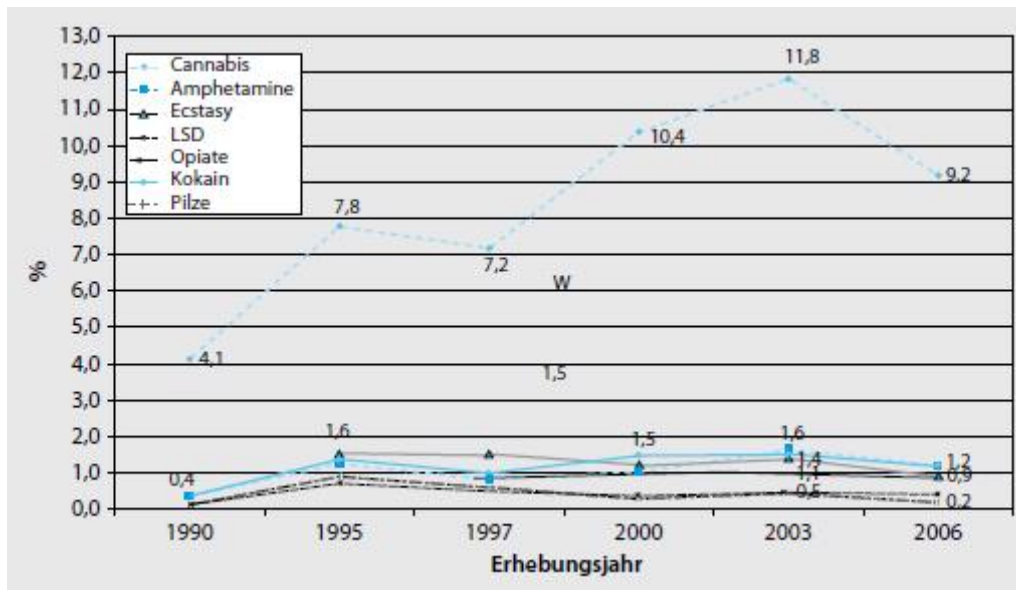


ABBILDUNG 4: 12-Monats-Prävalenz: Gebrauch illegaler Drogen unter 18 -39 jährigen.¹⁷

Volkswirtschaftliche Kosten

Für die Beurteilung der volkswirtschaftlichen Bedeutung einer Erkrankung werden Kosten-Nutzen-Berechnungen herangezogen. Auf der Kostenseite stehen die direkten Kosten der Abhängigkeit, darunter fallen Ausgaben für die Behandlung der Erkrankungen sowie Folgeerkrankungen, hinzu kommen die indirekten Kosten, wie Arbeitsausfall, Frühberentung, Einkommensverlust oder auch frühzeitiger Tod. Auf der Nutzenseite stehen für die Alkohol- und auch Nikotinabhängigkeit die Steuereinnahmen des Staates. Die Erfassung der Kosten alkoholbezogener Störungen ergab jährliche Gesamtkosten von 26,7 Mrd. Euro, dem gegenüber stehen Steuereinnahmen von (im Jahr 2009) 3,3 Mrd. Euro. Daraus ergibt sich eine Nettokosten-Bilanz von 23,4 Mrd. Euro. Die Werbungskosten für Alkohol belaufen sich auf ca. 1,1 Mrd. Euro.¹⁶

Für den Tabakkonsum wurden im Jahr 2003 Gesamtkosten in Höhe von 21 Mrd. Euro ermittelt, die Einnahmen aus der Tabaksteuer belaufen sich auf 14,2 Mrd. Euro, es ergibt sich somit eine Negativbilanz von 6,8 Mrd. Euro.¹⁷

Die Belastung durch illegale Substanzen wurde im Jahr 2006 auf 3,5 bis 4,5 Mrd. Euro für die direkten Kosten geschätzt.¹⁷

1.3 Ätiologische Konzepte

Bezüglich des ätiologischen Hintergrunds von Abhängigkeitserkrankungen werden psychologische, soziale, biologische und genetische Aspekte diskutiert.

Die psychologischen Theorien sind sehr vielfältig. Ein Therapiebezug besteht nur für einen Teil der Modelle. Darunter zu sehen ist der lerntheoretische Ansatz, hierbei wird der Konsum als erlerntes Verhalten betrachtet, wobei die Funktionalität der Substanz im Vordergrund steht.¹⁸ Weitere psychologische Modelle sind das tiefenpsychologische Modell (Störung des kindlichen Entwicklungsprozesses), der triebpsychologische Ansatz (Abhängigkeit als Fixierung auf orale Entwicklung), die Ich-psychologische Form (Störung der Ich-Organisation mit daraus resultierender mangelnder Differenzierungsmöglichkeit von Affekten und Signalfunktionen), das narzissmustheoretische Modell (durch ein Trauma in der Entwicklungsphase, Entwicklung einer Fehlregulation des Selbstwertes) sowie der systemtheoretische Ansatz (Störung des Interaktionsgleichgewichts zwischen Individuum, dem Verhalten und der Umwelt).¹⁸

Der soziale Erklärungsansatz geht auf epidemiologische Studien zurück. Es kann eine Korrelation zwischen Konsum und dem kulturellen Hintergrund gesehen werden. So führt der unerwünschte Gebrauch von Alkohol in muslimischen Kulturkreisen zu einem verminderten Konsum. Ebenso führt die soziale Absicherung innerhalb eines Staates zu weniger suchtbezogenen Problemen. Aber auch die Sozialisierung des Umfeldes spielt eine wichtige Rolle, entscheidend scheint hier das soziale Lernen am Modell der Erziehenden.¹⁸

Die vielfältigen Einflüsse auf die Ätiologie von Abhängigkeitserkrankungen werden durch eine genetische Prädisposition komplementiert. Adoptions- und Zwillingsstudien zeigen einen genetischen Einfluss von 40 bis 60%.¹⁹ Zu den Untersuchungsverfahren gehören die Bildgebung unter Einsatz spezifischer Liganden, tierexperimentelle Untersuchungen und auch großangelegte Gen-Assoziationsstudien. Es zeigt sich ein Einfluss genetischer Faktoren auf den Metabolismus und die Wirkung einiger Substanzen sowie das Risiko der Entwicklung einer Abhängigkeit.²⁰ Die Aldehyddehydrogenase ist das alkoholmetabolisierende Enzym, das entstehende Acetaldehyd ist für die unerwünschten Wirkungen verantwortlich. Für Personen mit einer inaktiven Form der Aldehyddehydrogenase konnte gezeigt werden, dass sie weniger häufig missbräuchlich Alkohol konsumieren.²⁰ Eine Defizienz im Gen des Cytochrom P450 Isoform (CYP)2D6 inhibiert die Umsetzung von Codein in Morphin, was wiederum einen Missbrauchsschutz darstellt. Auch bezüglich der Nikotinabhängigkeit gibt es genetisch beeinflusste Unterschiede im Metabolismus. Probanden mit homozygoten CYP 2A6*4A Allelen rauchen weniger als Homozygote für CYP 2A6*1.²¹ Weitere identifizierte genetische Faktoren sind ein Leu7Pro Polymorphismus auf dem Neuropeptid Y, welcher mit einem erhöhten Alkoholkonsum

korreliert, ein Single Nucleotid Polymorphismus (SNP) auf dem für den μ -Rezeptor kodierenden Gen korreliert mit erhöhtem Heroinkonsum, ein SNP im Fettsäureamidhydrolase (FAAH) kodierenden Gen erhöht die Wahrscheinlichkeit des Konsums von illegalen Substanzen und auch von Alkohol. Die FAAH ist ein Hauptenzym in der Inaktivierung von Endocannabinoiden. Weiterhin ist das Minor-Allel des Taq1A D2-Dopaminrezeptorgens mit schwerer Alkoholabhängigkeit, Polysubstanz- und Polystimulantienmissbrauch sowie Opioid- und Nikotinabhängigkeit assoziiert.²⁰

1.4 Neurobiologische Grundlagen

Die Neurotransmission erlaubt einen Einblick in ätiopathologische Bedingungen, die an der Entstehung psychiatrischer Erkrankungen beteiligt sind und stellt mögliche Ansatzpunkte für die Pharmakotherapie dar.²² Im menschlichen Gehirn befinden sich etwa 100 Mrd. Zellen (Neuronen und Gliazellen). Die Informationsverarbeitung findet an Synapsen innerhalb des Neuronengeflechts statt, wobei jede Nervenzelle ungefähr 10.000 Synapsen stützt. Viele Neuronen setzen an ihren Synapsen neben einem primären Transmitter auch einen sekundären Transmitter frei, wodurch eine interneuronale Beziehung mittels chemischer Substanzen entsteht.²² Abhängigkeitserkrankungen stehen in Verbindung zu Modifikationen synaptischer Einheiten, jedoch müssen die Alterationen nicht Ursache der Erkrankung sein, denkbar ist auch, dass eine gestörte Transmission ein untergeordnetes Phänomen darstellt.²²

Die Neurobiologie des Belohnungssystems (positive Bestärkung)

Abhängigkeitserkrankungen sind im Allgemeinen durch eine psychische (z. B. das starke Verlangen nach der Substanz = Craving) und eine physische Abhängigkeit (z. B. Toleranzentwicklung, Entzugssyndrom) charakterisiert.

Die Neurobiologie des Suchtprozesses geht dabei auf Belohnungs-, Lern- und auch Anpassungsverhaltensweisen zurück. Die Urinstinkte des Überlebens, wie Nahrungsaufnahme, Trinken, Sexualverhalten und Vermeideverhalten stellen dabei natürliche Verstärker dar. Die drei hauptsächlich beteiligten Hirnareale (Abbildung 5) sind der Nucleus accumbens (N Acc.), worüber belohnungsbezogene Aktivitäten vermittelt werden, die Amygdala (AMG), sie ist beteiligt an Angst motiviertem Verhalten, sowie der präfrontale Cortex (PFC), er ist involviert in Entscheidungen und Prädiktionen von Belohnungsverhalten.²³

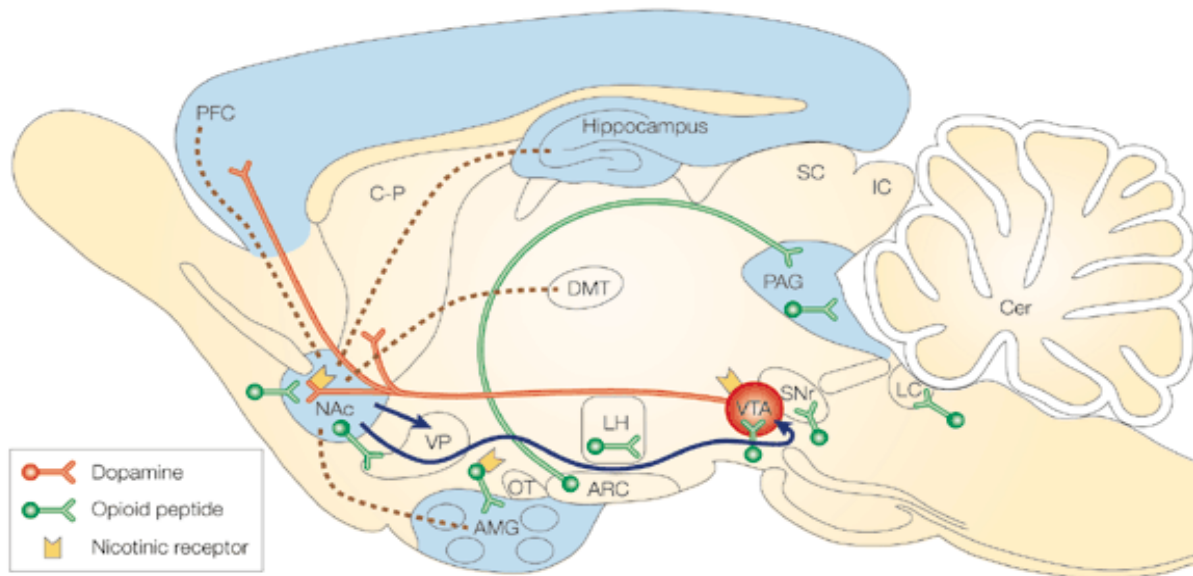


ABBILDUNG 5: Gehirnnareale²⁴

Die punktierten Linien zeigen limbische Afferenzen zum Nucleus accumbens (N. Acc.) an. Blaue Linien repräsentieren die Efferenzen vom N. Acc. die an der Substanz-Belohnung beteiligt zu sein scheinen. Rote Linien zeigen Projektionen des mesolimbischen Dopaminsystems, welches ein entscheidendes Substrat für die Belohnung zu sein scheint. Dopamin-Neuronen entstehen im ventralen tegmentalen Gebiet (VTA) und projizieren zum N. Acc. und den anderen limbischen Strukturen, einschließlich des olfaktorischen Tuberkels (OT), ventrale Gebiete des caudate Putamen (C-P), der Amygdala (AMG) und des präfrontalen Cortex (PFC). Grün zeigt opioidpeptidhaltige Neuronen an, die an der Opiat-, der Alkohol- und vielleicht der Nikotinbelohnung beteiligt sind. Das Opioidpeptid-System schließt die lokalen Enkephalin Zirkuits (kurze Segmente) und die hypothalamischen Mittelhirn β -Endorphin Zirkuits (langes Segment) ein. Blaue Schattierungen zeigen die ungefähre Verteilung von GABA A-(γ -Aminobuttersäure) Rezeptor-Komplexen, die zur Alkohol-Belohnung beitragen könnten. Gelbe feste Strukturen zeigen Nicotinacetylcholin-Rezeptoren, von denen angenommen wird, dass sie auf dopaminergen und Opioidpeptid-Neuronen lokalisiert sind. (ARC- Nucleus arcuate; Cer- Cerebellum; DMT- Dorsomediale Thalamus; IC- Inferior Colliculus; LC- Locus Coeruleus; LH- Lateraler Hypothalamus; PAG- periaquäduktale graue Substanz; SC- Superior Colliculus; SNr, Substantia nigra; VP- Ventrale Pallidum).²⁴

Trotz unterschiedlichen primären und zum Teil auch sekundären Effekten (Tabelle 2) ist allen suchterzeugenden Substanzen die Erhöhung des extrazellulären Dopamins im N. acc. (Teil des mesolimbischen Weges vom VTA zum N. acc.) gemeinsam (Tabelle 1). Dies kann direkt durch eine Dopamin-Wiederaufnahmehemmung (Kokain oder auch Amphetamine) oder indirekt durch eine präsynaptische Freisetzung mittels Wirkung auf dopaminerge Zellen erfolgen (Alkohol, Opiode, Nikotin, Cannabis oder auch N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Antagonisten).²³

Andere Neurotransmittersysteme sind indirekt an der akut verstärkenden Wirkung der Substanzen beteiligt. Dazu gehören: GABA, Opioid-Peptide, Serotonin, Acetylcholin,

Endocannabinoide und Glutamat. Sie können dabei in Verbindung mit dem mesolimbischen System wirken oder ein unabhängiges System darstellen. GABAerge Interneuronen unterstützen durch afferente inhibitorische Modulation die Dopamin-Freisetzung im N. acc. und VTA. Das Opioid-System wirkt modulierend auf das dopaminerge System, durch Aktivierung der μ -Opioidrezeptoren kommt es zu einem Anstieg der dopaminergen Transmission, dies erfolgt überwiegend durch Hemmung GABAerger Interneuronen, die normalerweise dopaminerge Neuronen im VTA inhibieren. Bezüglich Glutamat erfolgt die Stimulation der Dopaminfreisetzung im VTA und N. acc. durch exzitatorischen glutamatergen Input von einer Vielzahl von kortikalen Strukturen (einschließlich PFC) (Abbildung 6). Paradox erscheint hierbei, dass NMDA-Antagonisten denselben Effekt aufweisen, ein möglicher Erklärungsansatz ist, dass NMDA-Antagonisten die Glutamattransmission über eine Enthemmung der Glutamatfreisetzung unterstützen. Eine weitere Möglichkeit wäre, dass NMDA-Antagonisten GABAerge Neuronen stärker antagonisieren als den NMDA-Rezeptor.²³

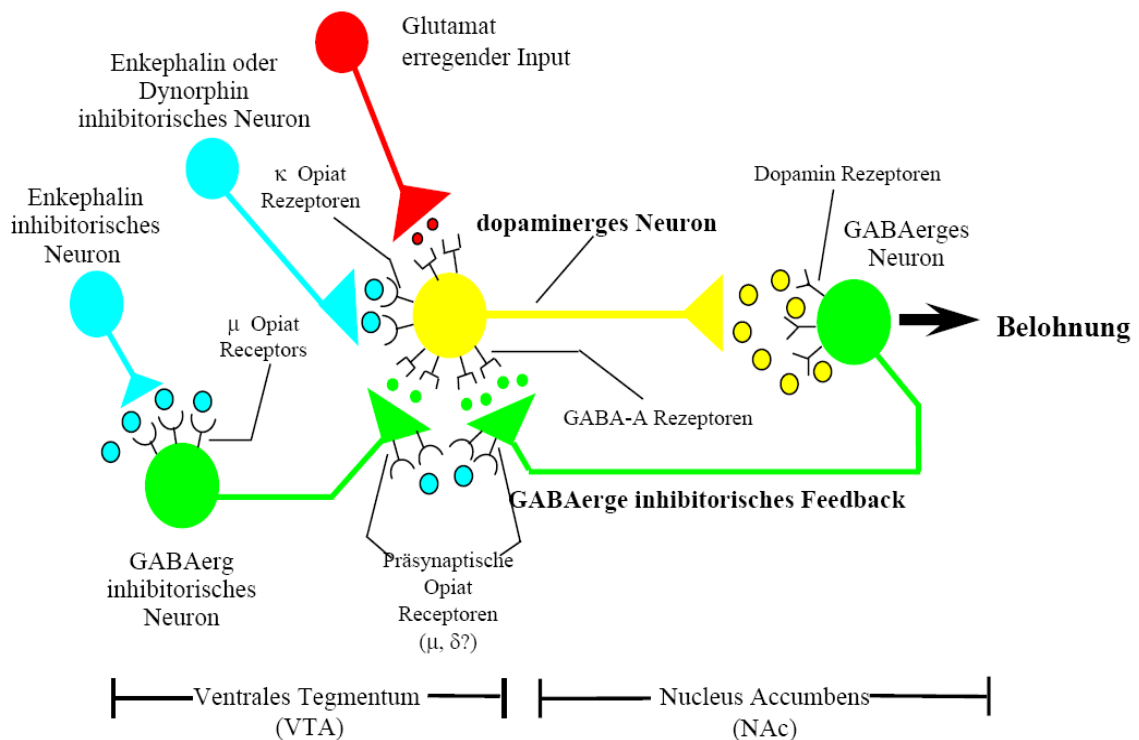


ABBILDUNG 6: Neurochemie des Belohnungssystems²⁵

In Hinblick auf das serotonerge System verlaufen Afferenzen vom Raphe-Kern zum VTA und N. acc.. Es scheint, dass serotonerge Substanzen den mesolimbischen Weg modulieren können.

Cholinerge Neuronen vom lateralen tegmental Nucleus stimulieren das VTA, es folgt eine Dopaminfreisetzung in Projektion vom VTA zum N. acc..

Bezüglich des Endocannabinoidsystems führt die Aktivierung des Cannabinoid Typ1 (CB1)-Rezeptors zu einer Freisetzung von Dopamin im N. acc., der Mechanismus ist jedoch noch nicht geklärt.²³

TABELLE 1: Gesteigerte Dopaminfreisetzung suchterzeugender Substanzen²⁵

Substanz	N. acc.	VTA
Amphetamine	+	
Benzodiazepine		+
Cannabinoide	+	
Opioide		+
Alkohol		+
Nikotin		+
Kokain	+	

+: Gehirnareal mit gesteigerter Dopaminfreisetzung

HPA (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal)-Achse (negative Bestärkung)

Neben der positiven Bestärkung durch das Belohnungssystem spielt die negative Bestärkung im Entzug eine weitere wichtige Rolle. Im Vordergrund steht hierbei das Stress-System, welches durch suchterzeugende Substanzen aktiviert wird. Während des Entzugs sind erhöhte Spiegel von Adrenocorticotropin, Corticosteron und dem Corticotrophin Releasing Faktor (CRF) in der Amygdala messbar.²³

Übergang von der Belohnung zur Sucht

Im Verlauf vom initialen Gebrauch zum unbeherrschten Konsum erfolgt ein Shift vom Dopamin-basierten zu einem überwiegend glutamatergen System, welches jedoch auf der Dopaminfreisetzung basiert. Die Funktion des Dopamins erfährt eine Veränderung vom Substanzkonsum zum Abhängigkeitssyndrom, primär handelt es sich um eine Freisetzung

im N. acc, die wiederum zu einer Freisetzung im PFC und der Amygdala führt, daraus folgt eine überwiegende Freisetzung im Nucleus caudatus.

Im Versuchssetting konnten bislang zwei Rückfallparadigmen ausgemacht werden, es handelt sich um konditionierte Reize, die eigentliche Substanzaufnahme und Stress. Innerhalb des Rückfall-Prozesses erfolgt eine afferente dopaminerge Projektion vom VTA zum PFC (mesokortikal) und zur AMG (mesolimbisch), somit können die Rückfallparadigmen durch Inaktivierung des VTA gehemmt werden.²³

TABELLE 2: Primäre und sekundäre Effekte einzelner Substanzklassen²⁵

Substanz	Primärer Effekt	Sekundärer Effekt	Entzug
Kokain, Amphetamin	Dopamintransporter ↓	Dopamin ↑	Überaktivität von Glutamat am NMDA- Rezeptor
Nikotin	n-Acetylcholinrezeptor ↑	Dopamin ↑	
Opioide	μ-Opiatrezeptor ↑ (GABA ↓)	Dopamin ↑	
Alkohol	GABA _A -Rezeptor ↑ (chronische Gegenregulation) μ-Opiatrezeptor ↑	NMDA-Rezeptor ↓ (chronische Gegenregulation) Dopamin ↑	
Cannabinoide	CB ₁ -Rezeptor ↑	μ-Opiatrezeptor ↑ Dopamin ↑	

1.5 Diagnose und Therapie von substanzbezogenen Abhängigkeitserkrankungen

Die Versorgung von Substanzabhängigkeiten findet in Deutschland innerhalb eines Systems statt, welches aus der medizinischen Basisversorgung durch niedergelassene Ärzte, der psychosozialen-psychiatrischen Basisversorgung durch psychiatrische Kliniken oder den sozialpsychiatrischen Dienst und der suchtspezifischen Unterstützung durch unter anderem Fachkliniken der medizinischen Rehabilitation, Fachberatungsstellen oder auch Selbsthilfegruppen besteht.²⁶ Die Behandlung erfolgt dabei durch eine adäquate Kombination medizinischer, psychiatrischer und psychotherapeutischer Therapieverfahren, unterstützt durch psychoedukative und sozialtherapeutische Interventionen.²⁶

In der Diagnostik wird bei Störungen durch psychotrope Substanzen nach *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD-10) und *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) unterschieden zwischen schädlichem Konsum und Abhängigkeit, weiterhin wird das Entzugssyndrom differenziert eingeordnet

(Tabelle 3). Die Substanzabhängigkeit tritt häufig nicht als psychiatrische Mono-Diagnose auf. Ungefähr die Hälfte der Schizophrenie-Patienten erfüllen Kriterien einer Substanzabhängigkeit.²⁷⁻³¹ Die Prävalenz der Komorbidität zwischen Substanzabhängigkeit und bipolarer Störung liegt bei 34-60%³¹⁻³³ und mit affektiven Störungen allgemein bei 24%.³¹ Patienten mit einer psychotischen Störung weisen bei zusätzlicher Substanzabhängigkeit häufigere und längere Krankenhausaufenthalte mit erhöhten Versorgungskosten auf.³⁴⁻³⁶ Weiterhin besteht eine Assoziation mit verstärkten psychotischen Symptomen³⁰ sowie mit vermehrten HIV-Infektionen, einem höheren Suizidrisiko sowie einer erhöhten Kriminalitätsrate.³⁷⁻³⁹ Eine große therapeutische Herausforderung stellt die reduzierte Adhärenz für die antipsychotische Medikation dar.^{35, 40} Aber auch für bipolare Patienten mit zusätzlicher Alkoholabhängigkeit konnte eine hohe Rate an inadäquater antidepressiver Therapie ermittelt werden.⁴¹

TABELLE 3: Diagnostische Kriterien der Störungen durch psychotrope Substanzen nach ICD-10 und DSM-IV

ICD-10	DSM-IV
1. Schädlicher Gebrauch	
<ul style="list-style-type: none"> • Schädigung der psychischen und physischen Gesundheit 	<ul style="list-style-type: none"> • Fehlangepasstes Muster von wiederholtem Substanzgebrauch auch in Situationen, in denen es zu Gefährdungen sowie sozialen und zwischenmenschlichen Problemen kommt
2. Abhängigkeit (mindestens drei der Kriterien müssen erfüllt sein)	
<ul style="list-style-type: none"> • Starker Wunsch/Zwang zum Konsum • Reduzierte Kontrollfähigkeit • Substanzkonsum zur Linderung von Entzugssymptomen • Körperliches Entzugssyndrom • Toleranzentwicklung • Eingeengtes Verhaltensmuster • Vernachlässigung anderer Interessen • Fortgesetzter Konsum trotz Nachweis körperlicher, psychischer und sozialer Folgen 	<ul style="list-style-type: none"> • Konsum länger und in größeren Mengen als beabsichtigt • Gebrauch zu kontrollieren oder verringern erfolglos • Charakteristische Entzugssymptome • Toleranzentwicklung • viel Zeitaufwand zur Beschaffung der Substanz • Einschränkung wichtiger sozialer, beruflicher oder Freizeitaktivitäten • Fortgesetzter Substanzmissbrauch trotz Problembewusstsein

ICD-10	DSM-IV
3. Entzugssyndrom	
<ul style="list-style-type: none"> • Symptomkomplex bei absolutem oder relativem Entzug einer Substanz, die wiederholt oder über einen längeren Zeitraum und/oder in hoher Dosis konsumiert wurde • Erscheinungsbild ist so schwer, dass Konsultation oder medizinische Behandlung notwendig ist • Besserung durch erneute Zufuhr der Substanz 	<ul style="list-style-type: none"> • Substanzspezifisches Syndrom nach Beendigung oder Reduktion eines längeren und übermäßigen Substanzmissbrauchs • Subjektives Leiden oder Beeinträchtigung der sozialen Funktion • Keine andere Verursachung der Beschwerden kann gefunden werden

Ziele der pharmakotherapeutischen Entzugsbehandlung sind die Vermeidung von Entzugssymptomen, Schutz vor sekundären Schäden und keine Beeinträchtigung der Motivation durch die Medikation, Vermeidung von Überdosierung sowie eine kurze Behandlungsdauer.⁴² In der Rückfallprophylaxe zählen zu den Zielen die Verlängerung der rückfallfreien Zeit, eine Reduktion des spontanen Verlangens (Craving) und eine Verminderung der Schwere der Rückfälle. Man unterscheidet in der Therapie zwischen Anticravingmedikation, Aversionssubstanzen, die eine Unverträglichkeit gegenüber dem Suchtstoff hervorrufen und einer Substitutionsbehandlung. Trotz positiver Studienlage der im Folgenden aufgeführten Substanzen sind die Effektstärken lediglich als moderat einzustufen, insbesondere im Bereich der Abstinenzhaltung besteht Verbesserungsbedarf.

1.5.1 Psychopharmakologische Behandlung der Alkoholabhängigkeit

Alkoholentzugssyndrom

Gemäß den neurobiologischen Veränderungen unter Alkoholeinnahme ist das Prinzip der Behandlung eine Stimulation GABAerger Neuronen, Inhibition glutamaterger Neuronen und Hemmung der adrenergen Überaktivität.

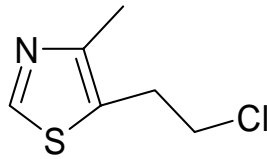
Clomethiazol (Handelsname: Distraneurin®)

ABBILDUNG 7: Chemische Struktur von Clomethiazol [5-(2-Chloroethyl)-4-methylthiazol]

Clomethiazol ist in Deutschland Mittel der ersten Wahl in der stationären Entgiftungsbehandlung. Entzugssymptome wie Pulsanstieg, Blutdruckspitzen, Ängstlichkeit und psychomotorische Unruhe werden vermindert. Weiterhin besitzt Clomethiazol eine Delir- verhütende und krampfanfallshemmende Wirkung, dabei ist es durch den Alkoholentzugssymptombogen (AESB) nach Lange-Asschenfeldt⁴³ symptomorientiert dosierbar. Clomethiazol ist ein Bruchstück des Thiamins (Vitamin B1), bei dem die OH- Gruppe in der Seitenkette durch Chlorid ersetzt wurde. Die Wirkung des Thiazol-Derivats wird durch eine Aktivierung der inhibitorischen Neurotransmitter GABA, insbesondere GABA_A-abhängige Chloridkanäle, und Glycin, den endogenen Liganden des Glycin Rezeptors, ein postsynaptischer pentamerer Chloridionenkanal, der aus glykosylierten α - und β -Untereinheiten zusammengesetzt ist, erzielt.⁴⁴ Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von 2,3 bis 5 Stunden (h) ist eine gute Steuerbarkeit gegeben. Die Elimination erfolgt überwiegend hepatisch über CYP2D6, CYP2B6 und CYP3A4. Die häufigsten Nebenwirkungen sind eine ausgeprägte Sedierung und erhöhte Speichel- sowie auch Bronchialsekretion, weiterhin besteht ein hohes Abhängigkeitspotential. Insbesondere nach abruptem Absetzen treten auch nach kurzer Behandlungsdauer Entzugssymptome wie innere Unruhe, Angstzustände, Halluzinationen und Krampfanfälle auf. Clomethiazol darf daher maximal 14 Tage und nicht ambulant verordnet werden.⁴⁵

Benzodiazepine – Diazepam

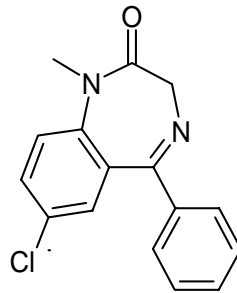


ABBILDUNG 8: Chemische Struktur von Diazepam [7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on]

Benzodiazepine stellen im Vergleich zu Clomethiazol eine gleichwertige Alternative da. Überwiegend findet dabei das länger wirksame Diazepam, ein 1,4 Benzodiazepin-2-on, Verwendung. Trotz guter Studienlage sind die Benzodiazepine in der Indikation Alkoholentzugsbehandlung in Deutschland nicht zugelassen.⁴⁴ Die Wirkung entfalten Benzodiazepine in Anwesenheit von endogenem GABA, dabei binden sie an einer spezifischen modulatorischen Bindungsstelle am GABA_A-Rezeptor (ein heteropentamerer ligandengesteuerter Chloridionenkanal). Die Benzodiazepin-Bindungsstelle befindet sich auf der Kontaktstelle der α - zur γ - Untereinheit, die Bindung der Agonisten löst eine allosterische Veränderung des Rezeptors aus, so dass GABA den Kanal stimuliert und die Öffnungswahrscheinlichkeit erhöht.⁴⁶ Bezüglich der Pharmakokinetik weist Diazepam eine lange Halbwertszeit (HWZ) von 24 - 48 h auf, die Metabolisierung erfolgt durch CYP2C19 und nachgeordnet durch CYP2B6 und CYP3A4, wodurch die aktiven Metabolite Oxazepam (HWZ: 4-15 h) und Nordiazepam (HWZ: 36-200 h) entstehen.⁴⁴

Carbamazepin (Tegretal[®], Timonil[®])

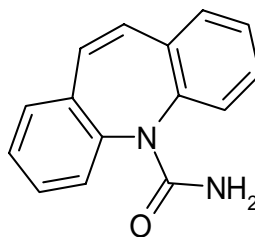


ABBILDUNG 9: Chemische Struktur von Carbamazepin [5H-Dibenzazepin-5-carboxamin]

Carbamazepin, ein Antiepileptikum, wird bei leichten bis mittelschweren Alkoholentzugssyndromen eingesetzt, bei scheinbar gleichwertiger Wirkung gegenüber Clomethiazol und Benzodiazepinen liegen keine Studien bei Patienten mit schwersten Entzugssyndromen vor. Die chemische Struktur ist ein neutrales Carbonsäureamid-Element, welches Teil einer in einem Siebenring-Heterozyklus inkorporierten Harnstoff-Struktur ist.⁴⁷ Die pharmakodynamische Wirkung geht auf eine Blockade von spannungsabhängigen Natrium-Kanälen zurück, wodurch die Stimulation von exzitatorischen Neuronen verhindert wird. Der neuronale Natriumkanal besteht aus mehreren Untereinheiten und bildet eine spannungsabhängige Pore aus vier homologen transmembranären Domänen, die jeweils aus sechs helikalen Segmenten bestehen. Carbamazepin bindet an die S6-Segmente und blockiert so den Ionenkanal.⁴⁷ Die HWZ nach Einmalgabe liegt bei etwa 35 h und verkürzt sich aufgrund einer Autoinduktion bei Dauertherapie. Die Metabolisierung erfolgt überwiegend durch CYP3A4, wodurch auch der aktive Metabolit Carbamazepin-10,11-epoxid entsteht, dieser wird durch das Enzym Epoxidhydrolase abgebaut. Carbamazepin ist ein starker Induktor für die Enzyme CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, Glucuronyltransferase und Epoxidhydrolase.⁴⁴

Supplementäre Therapien im Alkoholentzug

Durch chronische Alkoholfuhr kommt es zum Anstieg der Homocysteinspiegel (exzitatorische Aminosäure), der auch über einige Tage im Entzug fortbestehen kann, was zu einer Steigerung der über den NMDA-Rezeptor vermittelten glutamatergen Neurotransmission führt. Die Behandlung erfolgt durch die Kombination von Vitamin B6, Vitamin B12 und Folsäure.⁴⁴

Rückfallprophylaxe der Alkoholabhängigkeit

Acamprosat (Campral®)

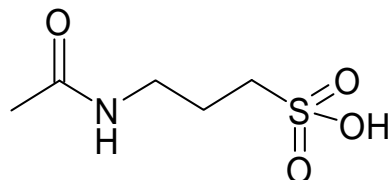


ABBILDUNG 10: Chemische Struktur von Acamprosat [3-Acetamido-1-propanesulfonsäure]

Acamprosat ist 2004 von der Food and Drug Administration (FDA) für die Rückfallprophylaxe der Alkoholabhängigkeit zugelassen worden. In der Literatur wird für Acamprosat eine Überlegenheit gegenüber Placebo gezeigt, es werden längere Abstinenzzeiten und auch eine größere Rate vollständiger Abstinenz erzielt.^{48, 49} Acamprosat ist chemisch gesehen ein Derivat des Neuromodulators Homotaurin und weist Strukturverwandtschaft mit Taurin und GABA auf. Daher wurde initial die Hypothese eines Zusammenhangs zwischen der Wirkung und der GABAergen Neurotransmission aufgestellt.⁵⁰ Neuere Studien deuten darauf hin, dass Acamprosat einen indirekten antagonistischen Effekt auf postsynaptische Wirkungen exzitatorischer Aminosäuren, besonders auf das glutamaterge System (NMDA-Rezeptorkomplex), aufweist.⁴⁴ Aber auch ein Effekt auf den Glycin-Rezeptor im N. acc. scheint an der Modulation extrazellulärer Dopaminspiegel beteiligt.⁵¹ Der NMDA-Rezeptor wird durch Glycin und Glutamat aktiviert, welche als Co-Agonisten fungieren. Weiterhin wird der Kanal spannungsabhängig von Mg^{2+} -Ionen blockiert. Der Rezeptor kann die Effizienz der Signalübertragung zwischen Neuronen anhaltend erhöhen oder erniedrigen, dies ermöglicht logische Verknüpfungen im Gedächtnisprozess. Weiterhin besteht eine hohe Leitfähigkeit für Ca^{2+} -Ionen, aufgrunddessen die Überstimulation von NMDA-Rezeptoren neurodegenerative Prozesse auslöst.⁴⁷ Pharmakokinetisch besitzt Acamprosat eine HWZ von 13 h und nur eine geringe Bioverfügbarkeit, wobei die Resorption nur langsam mit interindividuellen Schwankungen erfolgt. Die Elimination erfolgt ausschließlich renal, es findet keine hepatische Metabolisierung statt.⁴⁴

Naltrexon (Adepend®)

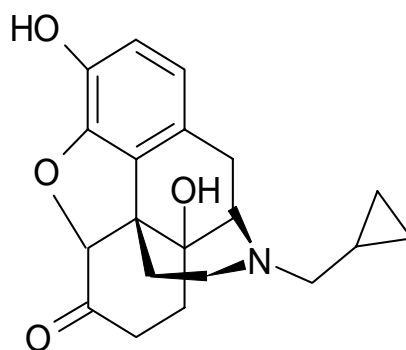


ABBILDUNG 11: Chemische Struktur von Naltrexon [N-Cyclopropylmethyl-3,7-dihydroxy-7,7a,8,9-tetrahydro-4aH-8,9c-iminoethano-phenanthro-furan-5-on]

Naltrexon wurde im Jahr 2010 auch in Deutschland zur Rückfallprophylaxe der Alkoholabhängigkeit zugelassen. Die FDA erteilte Naltrexon (Handelsname: Nemexin®) für diese Indikation bereits 1995 die Zulassung.

Naltrexon ist ein kompetitiver Opioidrezeptor-Antagonist mit starker Bindungsaffinität am μ -Opioidrezeptor. Erste Beschreibungen von Effekten auf das Trinkverhalten alkoholabhängiger Patienten gab es in den frühen 90iger Jahren.⁵²⁻⁵⁴

Ein aktuelles Cochrane-Review von Rösner et al. mit insgesamt 50 randomisierten kontrollierten Studien und 7793 Patienten zeigt die Wirksamkeit von Naltrexon in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit. Die Anzahl trinkfreier Tage konnte um 4 % erhöht werden, weiterhin wird das Risiko, wieder abhängiger Trinker zu werden um 17% reduziert.⁵⁵

Naltrexon blockiert die Alkohol-induzierte Dopaminausschüttung in mesolimbischen Pfaden und hemmt so die Verstärkungseffekte von Alkohol und reduziert das Craving.⁵⁶ Durch Substitution einer Cyclopropylmethyl-Gruppe an dem reinen Agonisten Morphin verliert Naltrexon die aktivierende Fähigkeit, behält jedoch die Affinität zum Rezeptor bei.⁴⁷

Naltrexon unterliegt einer schnellen hepatischen Metabolisierung durch die Dihydrodioldehydrogenasen 1-4⁵⁷ (Synonym: Aldo-Keto-Reduktase)⁵⁸ zum aktiven Haupt-Metaboliten 6 β -Naltrexol⁵⁹ mit 10- bis 100-fach schwächerer pharmakologischer Potenz als die Muttersubstanz,⁶⁰⁻⁶² allerdings verbleibt der Metabolit länger in der systemischen Zirkulation und weist mit 12 h eine 3-mal so lange Halbwertszeit auf wie Naltrexon.⁶³

Disulfiram (Antabus®)

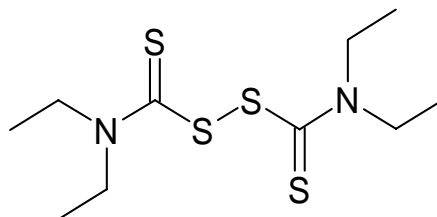


ABBILDUNG 12: Chemische Struktur von Disulfiram [Tetraethylthiuramidisulfid]

Disulfiram ist seit über 50 Jahren für die Behandlung der Alkoholabhängigkeit zugelassen und erfährt in der Gegenwart einen Anstieg in den Verschreibungen.

Disulfiram ist ein Prodrug, es wird durch die Thioesterase⁶⁴ zum instabilen Diethyldithiocarbamat (DDC) umgesetzt, welches weiter zu einem schwach aktiven Diethylthiocarbamat-Ester transformiert wird. Hieraus entstehen die drei aktiven Haupt-

Metabolite Diethylthiocarbamat, Methyl-Diethylthiocarbamat-Sulfoxid und Methyl-Diethylthiocarbamat-Sulfon⁶⁵ die eine irreversible Hemmung der Acetaldehyddehydrogenase herbeiführen und somit bei gleichzeitigem Alkoholkonsum eine aversiv erlebte *Disulfiram-Alkohol-Reaktion (DAR)* induzieren.^{65, 66} Die Aktivierung in der Leber erfolgt dabei über vier CYP-Isoenzyme, CYP1A2, CYP2B6, CYP2E1 und CYP3A4.⁶⁷ Die Hauptsymptome der DAR sind Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerz, Flush, Durst, Tachypnoe, Herzrasen, Brustschmerzen, Schwindel und Angst, in Extremfällen kann es bis zur Atemdepression, massiven Hypotonie, Arrhythmien, Krampfanfällen oder Exitus führen. Eine eindeutig rückfallprophylaktische Wirkung einer oralen Therapie konnte in bisher durchgeführten Studien nicht gezeigt werden, eine Metaanalyse von fünf Placebo-kontrollierten Studien an 1207 Probanden zeigte, dass weder die Zeit bis zum erneuten Trinken, noch die Anzahl trinkfreier Tage erhöht, sondern lediglich die Trinkmenge begrenzt wurde.⁴⁸ Die Effektivität der Behandlung lässt sich durch eine supervidierte Ausgabe verstärken,⁶⁸ so dass die Behandlung unter kontrollierten Bedingungen innerhalb eines sozialen Netzwerkes erfolgen sollte.

Neue pharmakologische Ansätze

Topiramat

Für das Antiepileptikum liegen zwei randomisierte kontrollierte Studien (RCT) an alkoholabhängigen Probanden vor, die eine gegenüber Placebo überlegene Wirksamkeit aufzeigen.^{69, 70} Die Langzeitwirkung konnte bisher noch nicht ausreichend dargestellt werden. Die Hauptwirkungsansätze von Topiramat basieren auf folgenden Prinzipien: Modulation der Blockade der spannungsabhängigen Na-Kanäle, Verstärkung der GABA_A-vermittelten, hemmenden Neurotransmission sowie Hemmung der exzitatorischen Neurotransmission durch Blockade der Glutamatrezeptoren vom AMPA-Typ (AMPA = α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolpropionsäure).

Baclofen

Der GABA_B-Rezeptoragonist zeigt in präklinischen Studien positive Effekte auf die Alkohol-Präferenz⁷¹ und auch die Ergebnisse einer offenen doppel-blinden Studie zeigen rückfallprophylaktische Eigenschaften.⁷² In einer neueren randomisierten doppel-blinden, Placebo-kontrollierten Studie konnte jedoch keine Evidenz für eine Überlegenheit gegenüber Placebo gezeigt werden.⁷³

Ondansetron

Der Serotonin-(5HT₃)-Rezeptorantagonist zeigt in einer prospektiven Studie an alkoholabhängigen Probanden eine Reduktion der alkoholischen Getränke pro Tag und einen Trend bezüglich vermehrter abstinenter Tage.⁷⁴ Doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Studien liegen bislang noch nicht vor.

LY686017

Der Neurokinin-1-Rezeptorantagonist führt in einer randomisierten experimentellen Studie zu einem Rückgang des Alkohol-Cravings und zu einer Verminderung der durch Craving ausgelösten Stressreaktion,⁷⁵ daher scheint ein rückfallprophylaktisches Potential möglich.

1.5.2 Psychopharmakologische Behandlung der Opiatabhängigkeit

In der Behandlung der Opiatabhängigkeit wird zwischen einer abstinenzenorientierten Therapie mit Rückfallprophylaxe und der Substitutionsbehandlung unterschieden.

Zu Beginn des Abstinenzziels steht die Entgiftungsbehandlung, die entweder opiatgestützt, oder nichtopiatgestützt erfolgen kann.

Clonidin (Catapresan®)

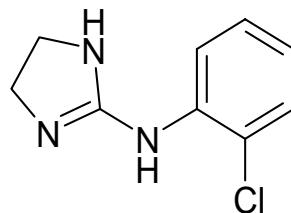


ABBILDUNG 13: Chemische Struktur von Clonidin [2-[(2,6-Dichlorphenyl)imino]-2-imidazolidin]

Clonidin wurde ursprünglich als Antihypertensivum in den Markt eingeführt. Das Imidazolidin-Derivat kann aufgrund der Lipophilie die Blut-Hirn-Schranke überwinden und wirkt als zentraler α_2 -Rezeptoragonist an postsynaptischen Rezeptoren des Locus coeruleus, einem wichtigen noradrenergen Gebiet mit hoher Opiatrezeptordichte.⁴⁷ Somit können die zentralen noradrenergen Entzugssymptome wie Tachykardie, Hypertonie, Rhinorrhoe, Pupillenerweiterung und innere Unruhe behandelt werden. Clonidin wird nahezu vollständig

resorbiert und wird renal eliminiert, die Halbwertszeit liegt je nach Nierenfunktion zwischen 10 und 20 h.⁴⁴

Buprenorphin (Subutex[®])

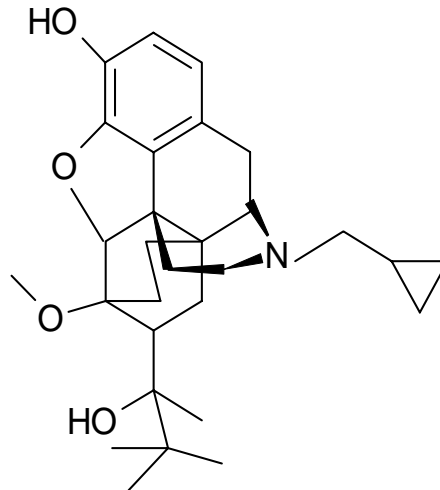


ABBILDUNG 14: Chemische Struktur von Buprenorphin [17-Cyclopropylmethyl)- α -(1,1-dimethylethyl)-4,5-epoxy-18,19-dihydro-3-hydroxy-6-methoxy- α -methyl-6,14-ethanomorphinan-7methanol]

Die Entwicklung von Buprenorphin steht in Verbindung mit der Analgetika-Forschung in den 60iger Jahren. Durch Einführung zusätzlicher hydrophober Bindungsareale in die Morphin-Struktur konnte eine 10-20mal stärkere Wirkung erzielt werden.⁴⁷ Buprenorphin ist ein partieller μ -Opiatrezeptoragonist und ein κ -Opiatrezeptorantagonist und stellt somit ein einzigartiges Wirkprofil unter den klinisch eingesetzten Opioiden dar. Einsatz findet Buprenorphin sowohl in der Substitutionsbehandlung als auch in der Detoxifikationsbehandlung. Die Wirksamkeit der Substitution konnte auf unterschiedlichen Ebenen gezeigt werden. In einer Untersuchung von Kakko et al. verblieben 75% der Probanden über ein Jahr in der Behandlung,⁷⁶ dabei wurden die Lebensqualität und psychosoziale Parameter verbessert.⁷⁷ In der Detoxifikationsbehandlung zeigte Buprenorphin eine Überlegenheit gegenüber Clonidin, insbesondere der Anteil an vorzeitigen Therapieabbrüchen kann durch eine opiatgestützte Therapie reduziert werden.⁷⁸

Bei sublingualer Gabe wird eine Bioverfügbarkeit von 30-50% erreicht, nach der Resorption erfolgt eine rasche Verteilung in Leber, Niere, Muskel und Fettgewebe mit anschließender Rückverteilung, daraus ergibt sich eine effektive Wirkdauer von 24h. Das Morphin-Derivat besitzt eine hohe Rezeptoraffinität und eine langsame Rezeptorkinetik. Die Metabolisierung

erfolgt unter Beteiligung von CYP3A4 und CYP2C8 zu N-Desalkylbuprenorphin, ein μ -Rezeptoragonist mit schwacher intrinsischer Aktivität.⁴⁴

Methadon (Methaddict[®]) und Levomethadon (L-Polamidon[®])

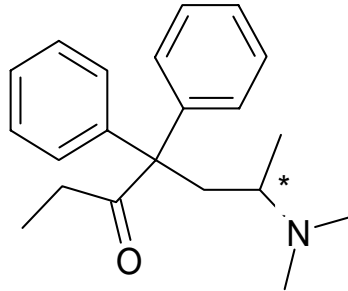


ABBILDUNG 15: Chemische Struktur von Methadon [DL-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon]

1939 wurde Methadon von den Chemikern Bockmühl und Ehrhardt von Hoechst synthetisiert und 1949 wurde das L-Enantiomer als L-Polamidon[®] patentiert. In den 60iger Jahren erfolgte ausgehend von Nordamerika und Kanada erstmals der Einsatz innerhalb von Substitutionsprogrammen. D,L-Methadon ist ein Razemat, bestehend aus den Enantiomeren Levomethadon und Dextromethadon, wobei das linksdrehende Enantiomer den pharmakologisch wirksamen Bestandteil des synthetischen μ -Opiatrezeptoragonisten darstellt.⁷⁹ Weiterhin besitzt das reine L-Enantiomer eine geringere Toxizität. D-Methadon zeigt *in vitro* ein 3,5fach erhöhtes Potential in der Hemmung kardialer Natriumkanäle (hERG), wodurch QTc-Verlängerungen sowie ein erhöhtes Risiko für *torsades de pointes* entstehen.⁸⁰ In der Substitutionsbehandlung erhöht Methadon die Therapietreue und verringert den Beikonsum,⁸¹ in der Detoxifikationsbehandlung ist es, wie Buprenorphin, Clonidin überlegen.⁷⁸ Pharmakokinetisch weist Methadon eine interindividuell sehr variable Halbwertszeit zwischen 5 und 130 h⁸² auf, die Metabolisierung erfolgt durch CYP2B6, CYP2C19 und CYP3A4, wobei das inaktive Enantiomer ein bevorzugtes Substrat von CYP2B6 und L-Methadon von CYP2C19 darstellt. CYP3A4 ist nicht stereoselektiv,⁸² es entsteht als Hauptmetabolit das inaktive chirale Ethyliden-Dimethyl-Diphenyl-Pyrrolidin (EDDP).

Naltrexon (Nemexin®)

Neben der Rückfallprophylaxe in der Alkoholabhängigkeit ist Naltrexon unter dem Handelsnamen Nemexin® auch für die Opiatabhängigkeit zugelassen. Als μ -Opiatrezeptorantagonist kann Naltrexon bei aktiv konsumierenden opiatabhängigen Patienten Entzugssymptome auslösen. Weiterhin kann es nach Beendigung der Naltrexon-Therapie durch bereits geringe Opiatdosen zu Intoxikationen kommen, die vermutlich auf supersensitive Opiatrezeptoren zurückgeführt werden können.⁸³

Heroin (Diamorphin)

Am 1. Oktober 2010 erfolgte die Aufnahme von Gebührenordnungspositionen zur Heroinsubstitution. Die Substitution beschränkt sich dabei auf schwerstkranke opiatabhängige Patienten. In einem Cochrane Review wurden 2007 Probanden aus 8 randomisierten klinischen Studien zur Heroin-Substitutionstherapie allein, oder in Kombination mit Methadon, eingeschlossen.⁸⁴ Für eine Heroinbehandlung spricht ein längeres Verbleiben in der Therapie, dagegen ein erhöhtes Auftreten von Nebenwirkungen. In Kombination mit Methadon konnte ein reduzierter Beikonsum anderer illegaler Substanzen und des „Straßen-Heroins“ gesehen werden, weiterhin konnten die kriminelle Aktivität und die damit verbundenen Inhaftierungen reduziert werden.⁸⁴

1.5.3 Psychopharmakologische Behandlung der Nikotinabhängigkeit

Die Pharmakotherapie der Nikotinabhängigkeit beinhaltet die Therapie des Entzugssyndroms und stellt eine Entwöhnungsbehandlung dar.

Nikotin

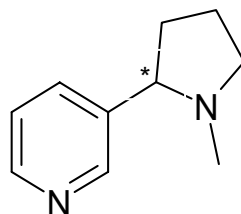


ABBILDUNG 16: Chemische Struktur von Nikotin [3-(1-Methyl-2-pyrrolodiny)pyrimidin]

Nikotinhaltige Präparate sind zur Behandlung des Nikotinentzugssyndroms und zur Unterstützung in der Raucherentwöhnung zugelassen. Dabei kann zwischen

unterschiedlichen Darreichungsformen wie Kaugummi, Pflaster, Inhaler oder Lutschtablette gewählt werden. Studien zeigen einen deutlichen Vorteil gegenüber Placebo, wobei die Effekte zwischen den unterschiedlichen Darreichungsformen leicht variieren, die auf die unterschiedlichen Freisetzungskinetiken zurückführbar sein könnten.^{85, 86} Nikotin ist in niedrigen Dosen ein Agonist und in hohen Dosen ein Antagonist für Acetylcholin an nikotinischen ACh-Rezeptoren. Der nikotinerge Acetylcholinrezeptor ist ein Protein-Pentamer aus vier verschiedenen Untereinheiten (α , β , γ , δ), die ringförmig angeordnet einen Ionenkanal bilden.⁴⁷ Sie befinden sich im zentralen Nervensystem, in vegetativen Ganglien sowie an der neuromuskulären Endplatte. Nikotin liegt im Körper als gut lipidlösliche freie Base vor, das natürliche L-Nikotin zeigt stärkere Effekte als das rechtsdrehende Enantiomer. Nikotin wird über CYP2A6 unter Bildung von Cotinin metabolisiert.⁴⁴

Vareniclin (Champix[®])

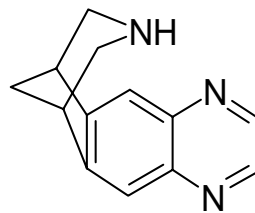


ABBILDUNG 17: Chemische Struktur von Vareniclin [(6R,10S)-7,8,9,10-Tetrahydro-6,10-methan-6H-pyrazinobenzazepin]

Vareniclin wurde im Jahr 2006 zur Raucherentwöhnung zugelassen. Eine randomisierte kontrollierte Studie zeigt eine mit Nikotinpflaster vergleichbare Effektivität, jedoch auch ein häufigeres Auftreten unerwünschter Wirkungen, insbesondere gastrointestinaler und psychologischer Störungen.⁸⁷

Vareniclin ist ein synthetisches Cytisin-Derivat, Cytisin ist ein im Goldregen (*Laburnum anagyroides*, *Fabaceae*) enthaltenes Alkaloid, die Stammpflanze fand bereits im 2. Weltkrieg Einsatz als Nikotinersatz. Pharmakodynamisch ist Vareniclin ein partieller Agonist am nikotinischen ACh-Rezeptor, es greift mit hoher Affinität am $\alpha_4\beta_2$ -Subtyp ($K_i = 0,4\text{nM}$) und als voller Agonist mit einer schwachen Affinität am α_7 -Subtyp ($K_i = 125\text{nM}$) an.⁸⁸ Diese beiden mesolimbischen Subtypen spielen eine bedeutende Rolle in der Abhängigkeitsentwicklung.⁸⁸ Die Rationale hinter der Entwicklung eines partiellen Agonisten mit hoher Rezeptoraffinität ist auf der einen Seite die Reduktion des Cravings durch eine Nikotin-ähnliche Wirkung, auf der

anderen Seite die Unterdrückung eines Belohnungseffektes durch zusätzlichen Nikotinkonsum. Vareniclin wird nahezu vollständig unverändert renal eliminiert und zu jeweils 3 bis 4 % zu 2-Hydroxyvareniclin und Vareniclin-N-carbamoylglucuronid über UGT2B7 metabolisiert.⁸⁹

Bupropion (Zyban®)

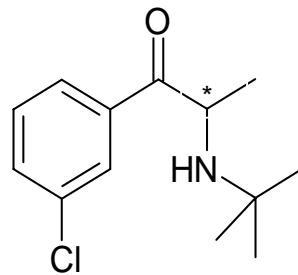


ABBILDUNG 18: Chemische Struktur von Bupropion (*RS*)-1-(3-Chlorphenyl)-2-*tert*-butylamino-propan-1-on]

Bupropion findet Einsatz in der Behandlung der Major Depression und der Raucherentwöhnung. Unter dem Handelsnamen Zyban® kam 1998 eine sustained-release Formulierung für die Anti-Craving Behandlung innerhalb der Raucherentwöhnung auf den Markt. Bupropion zeigte sich in 16 kontrollierten Studien gegenüber Placebo überlegen.⁹⁰ Es erhöht kurze Abstinenzraten⁹¹ und in Kombination mit Nikotinersatzpräparaten wird der Effekt der Monotherapien verbessert.⁹² Chemisch gesehen ist Bupropion ein Phenethylamin und gehört zur Untergruppe der Amphetamine, die Katecholamine gehören ebenfalls zu den Phenethylaminen. Laut Fachinformation ist Bupropion ein selektiver Wiederaufnahmehemmer von Katecholaminen (Noradrenalin und Dopamin). In der Literatur werden auch andere Mechanismen diskutiert. In synaptosomalen Präparationen von Ratten- und Mäusegehirnen zeigt Bupropion erst im mikromolaren Bereich eine Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung⁹³ und eine [¹¹C]Racloprid PET-Studie konnte keine signifikante Erniedrigung der spezifischen striatalen [¹¹C]Racloprid-Bindung zeigen.⁹⁴ Der genaue Wirkmechanismus scheint somit noch nicht eindeutig geklärt. Bupropion wird primär über das polymorphe Enzym CYP2B6 zu seinem aktiven Hauptmetaboliten Hydroxybupropion verstoffwechselt⁹⁵ sowie zu einem kleineren Anteil über CYP3A4 zu den aktiven Metaboliten Threohydrobupropion and Erythrohydrobupropion.^{96, 97}

1.6 Therapeutisches Drug Monitoring in der Psychopharmakotherapie

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM), das Messen und Interpretieren von Plasma- oder Serumspiegeln stellt eine auf pharmakokinetischer Ebene individualisierte Therapie dar. Im Bereich des TDM hat sich aus der Historie der Begriff Plasmaspiegel geprägt. Gemessen werden heute zumeist Serumspiegel, die Begrifflichkeiten werden im Folgenden gleichgestellt verwendet. Da im Bereich der psychiatrischen Patientenversorgung keine Bestimmung der Wirkstoffkonzentration am Wirkort, dem Gehirn, erfolgen kann, stellt die Bestimmung in Plasma oder auch Serum eine gute Alternative dar. Für Olanzapin konnte eine Korrelation der Plasma- und Gehirnspiegel von $r^2 > 0.908$ ($p < 0.0001$), gezeigt werden,⁹⁸ auch für die trizyklischen Antidepressiva konnte bei einer chronischen Behandlung ein hoher linearer Zusammenhang gesehen werden.⁹⁹ Unterschiedliche Aspekte führten dazu, dass TDM besonders innerhalb der psychiatrischen Versorgung an Bedeutung gewonnen hat. Dem behandelnden Arzt fehlt eine direkte Kontrolle der Wirksamkeit. Antidepressive, antipsychotische oder stimmungsstabilisierende psychopharmakologische Effekte treten mit einer Latenzzeit ein, so dass gegen Unter- oder auch Überdosierungen nicht direkt interveniert werden kann. Auch beim Einhalten der vom Hersteller zugelassenen Dosierungen kommt es bei einem relevanten Anteil der psychiatrischen Patienten zu einer Unter- oder Überdosierung. Beides birgt bei diesem Patientenkollektiv hohe Risiken. Eine unzureichende Behandlung kann bei schweren depressiven Episoden zu Lebensüberdross führen, aber auch psychotisch motivierte Selbst- oder Fremdgefährdung gilt es zu verhindern. Die Überdosierung, eine Intoxikation mit psychiatrischer, das heißt mit gehirngängiger Medikation, kann über die Nebenwirkungen, die durch das jeweilige Rezeptorprofil unterschiedlich ausfallen, über delirartige Zustände bis hin zum Exitus führen. Ein weiterer Faktor „Pro“ TDM in der psychiatrischen Versorgung ist die hohe Anzahl, circa 40 bis 50%,¹⁰⁰ an Patienten, die aus unterschiedlichster Motivation, ob durch Desorganisation durch das Krankheitsbild an sich, Komorbiditäten, oder auch bewusst, eine unzureichende Adhärenz für die Medikamenteneinnahme aufweisen. Weiterhin unterliegt ein Großteil der Psychopharmaka einer hepatischen Metabolisierung, überwiegend durch unterschiedliche Isoenzyme des Cytochrom P450-Systems. Für viele dieser Enzyme konnten bereits genetische Polymorphismen, die zu unterschiedlichen Enzymaktivitäten führen, gezeigt werden.^{95, 96, 101-103} Daraus resultieren interindividuell unterschiedliche Dosis – Spiegel-Beziehungen. Weiterhin erfährt im Verlauf der menschlichen Entwicklung und Alterung das hepatische System Funktionsveränderungen, aber auch die Komedikation kann durch mögliche Enzyminduktion oder –inhibition die Metabolisierung beeinflussen. Der individuelle Wirkspiegel entsteht in Abhängigkeit aller kinetischen Prozesse, von der Resorption, über den Transport und Verteilung, zur Metabolisierung und Elimination, so können neben den

hohen interindividuellen auch intraindividuelle Veränderungen auftreten. Zu den pharmakokinetischen Kerngrößen, welche die Plasmakonzentration bestimmen gehören die Bioverfügbarkeit (F), diese beschreibt das Ausmaß und die Geschwindigkeit, mit der ein Wirkstoff aus seiner Arzneiform gelöst im systemischen Kreislauf verfügbar ist; die Clearance (Cl), welche die Fähigkeit des Körpers beschreibt, das Blutvolumen pro Zeiteinheit von einer bestimmten Substanz zu befreien; das Verteilungsvolumen, eine Rechengröße, zur Beschreibung der Verteilung des Pharmakons aus dem Plasma in das Gewebe (Kompartimente) und die Halbwertszeit, sie ist die Zeit in der ein Organismus von der Hälfte der ursprünglichen Wirkstoffkonzentration befreit wird.

Das Messen der Plasmakonzentrationen für TDM findet zu definierten Zeitpunkten statt, das Steady-State-Gleichgewicht muss erreicht sein, Steady State beschreibt ein Fließgleichgewicht, welches besteht, wenn die Elimination eines Wirkstoffes die gleiche Geschwindigkeit aufweist wie die Aufnahme. Dies wird unabhängig von der Substanz nach fünf Halbwertszeiten erreicht, somit ist die Zeit der optimalen Blutentnahme abhängig von der Halbwertszeit eines Pharmakons. Der zweite Zeitpunkt, der bei der Blutentnahme beachtet werden muss ist die Zeit des Talspiegels. Der Talspiegel ist die minimale Wirkstoffkonzentration, die bei chronischer Behandlung direkt vor der Einnahme der nächsten Dosis vorliegt. Es wird soweit möglich immer der Talspiegel bestimmt, da dieser Zeitpunkt eine flachere Kurve aufweist, als zum Beispiel der Spitzenspiegel und so die individuelle Varianz geringer ist.

Zu Beginn der 70er Jahre hatte das Therapeutische Drug Monitoring im Bereich Psychopharmaka seinen Ursprung, als Åsberg mit ihrer Arbeitsgruppe einen Zusammenhang zwischen der Nortriptylin-Plasmakonzentration und der Wirksamkeit sowie den Nebenwirkungen aufzeigte.¹⁰⁴ Im Laufe der Jahre formierte sich eine heterogene Gruppe aus Ärzten und Laborleitern, die TDM-Arbeitsgruppe der AGNP (Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie). 1991 fand das erste Treffen in Würzburg statt, daraus resultierte 1992 das Werk „Plasmaspiegelbestimmung von Psychopharmaka: Therapeutisches Drug Monitoring“ (Hrsg. Laux und Riederer). Im Jahre 2004 wurde erstmalig eine Leitlinien zur Durchführung des TDM sowie empfohlene therapeutische Bereiche veröffentlicht.¹⁰⁵

Die Anwendung von TDM hat im Bereich Psychopharmaka bereits für viele der Antidepressiva, Antipsychotika und Stimmungsstabilisatoren an Bedeutung und Akzeptanz durch Steigerung der Effizienz und Reduktion von unerwünschten Ereignissen gewonnen.¹⁰⁵ Der Einsatz für Substanzen im Bereich der pharmakologischen Behandlung von Abhängigkeitserkrankungen ist außer für Methadon noch nicht untersucht oder etabliert.

Lediglich die Überwachung des Missbrauchs über Kontrolle des Urins oder per Haaranalyse wird durchgeführt.

1.6.1 Der therapeutische Referenzbereich

Der therapeutische Referenzbereich, definiert durch die TDM-Arbeitsgruppe der AGNP „entspricht einem Plasmakonzentrationsbereich mit einer unteren Schwelle, unterhalb derer Therapieansprechen relativ unwahrscheinlich ist und einer oberen Schwelle, oberhalb derer das Risiko von Unverträglichkeit ansteigt oder oberhalb derer es relativ unwahrscheinlich ist, dass ein verbessertes Ansprechen zu erwarten ist.“ Es ist ein rein statistischer, orientierender, populationsbasierter Bereich, der nicht für jeden Patienten zutreffend ist. Einzelpatienten können durchaus außerhalb des empfohlenen therapeutischen Referenzbereiches auf die Therapie ansprechen. Letztendlich gilt es, die „individuelle therapeutische Plasmakonzentration“ eines Arzneimittels für einen Patienten zu finden.¹⁰⁶

Voraussetzung für die Festlegung eines therapeutischen Bereichs ist der Zusammenhang zwischen Wirkung und Plasmaspiegel, schon früh fand Åsberg eine U-förmige Beziehung der Nortriptylin-Spiegel und der pharmakologischen Wirkung.¹⁰⁷ Ein Erklärungsmodell ist ein anfänglicher Anstieg der Wirkung bei steigender Plasmakonzentration, die im Verlauf anhand einer zunehmenden Belastung durch Nebenwirkungen unterdrückt wird. In ähnlicher Weise stellte sich der Zusammenhang für Haloperidol dar.¹⁰⁸ Die ersten Untersuchungen der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) zeigten auf den ersten Blick keinen klaren Zusammenhang. Problem in den klinischen Studien ist eine Verteilung der Patienten auf Placebo-Responder, echte Responder und Non-Responder. Nicht der Versuch der Darstellung linearer Zusammenhänge, sondern die Aufteilung in Plasmaspiegelgruppen führte zur Illustration der Spiegel-Wirkungsbeziehung. Die Annahme von Adli et al.,¹⁰⁹ dass die SSRI-Wirkungs-Konzentrationsbeziehung eine Parallele zur X-Achse darstellt ist somit nur für den oberen Konzentrationsbereich korrekt. Für Paroxetin kann nach anfänglichem Anstieg ein Plateau abgeleitet werden,¹¹⁰ diese Darstellung korreliert mit den PET-Untersuchungen von Meyer et al.¹¹¹ Durch Einführung eines Radioliganden wird es möglich die Dopaminrezeptor- oder auch Serotonintransporterbesetzung am Wirkort darzustellen. L. Farde zeigte den Zusammenhang zwischen der Dopaminrezeptorbesetzung und der Wirkung sowie Nebenwirkung.¹¹² Dies macht eine Überprüfung der klinisch ermittelten Plasmaspiegel möglich. Eine Diskrepanz ist für Haloperidol zu verzeichnen. Der ermittelte Referenzbereich von 5-17 ng/ml¹¹³ steht einer 60-80 %igen Rezeptorbesetzung bei 1-2,5 ng/ml entgegen.¹¹⁴ Dies zeigt deutlich, dass die Validierung des therapeutischen Bereichs innerhalb von klinischen Studien abhängig von den vom Hersteller empfohlenen Dosen ist.

Die Diskrepanz bezüglich der Haloperidol-Spiegel kann durch die Hochdosis-Therapie der frühen Jahre erklärt werden. Die Therapie führte zu einer Hochregulation der D₂-Rezeptoren, daraus resultierte, dass im Verlauf die höheren Spiegel notwendig wurden.¹¹⁵

Die Spiegel-Bestimmung, unter Zuhilfenahme kinetischer Daten aus den Phase II-Studien, berechnet aus den gegebenen Dosen die resultierenden Konzentrationen, daraus ergibt sich eine Abhängigkeit von den Dosis-Wirkungsbeziehungen, die niedriger einzustufen sind als die Konzentrations-Wirkungsbeziehung. Das von Perry et al. erstmalig 1994 verwendete statistische Mittel, die Receiver Operating Characteristic Kurve (ROC), welche zuvor für die Diagnostik Bewertung eingesetzt wurde, stellt heute in Abhängigkeit von den klinischen Daten eine zuverlässige Methode zur Evaluierung eines unteren Schwellenwertes dar.¹¹⁶

1.6.2 Der dosisbezogene Referenzbereich¹¹⁷

Die Wirkstoffkonzentration unter chronischer Therapie berechnet sich aus $c = D_e \cdot F / \tau \cdot Cl_t$ (D_e =Erhaltungsdosis, F =Bioverfügbarkeit, τ =Dosisintervall, Cl_t =totale Clearance). Da die Clearance-Daten in der Routine für die Bewertung des Plasmaspiegels nicht für den einzelnen Patienten vorliegen, greift man auf die Kinetikdaten aus den Phase II-Studien zurück. Durch Addition und Subtraktion der Clearance-Standardabweichung ergibt sich ein unterer und oberer Faktor, multipliziert mit der verabreichten Dosis erhält man einen Konzentrationsbereich, welchen man für den „normalen“ Patienten erwartet hätte. Der „normale“ Patient der Phase II-Studien ist in der Regel eine 70 kg schwere Person zwischen 18 und 65 Jahre. Die Abweichungen die man bei den behandelten Patienten feststellt resultieren somit nicht nur aus Faktoren, wie Adhärenz, Metabolismusinhibition oder -induktion sowie genetische Polymorphismen, sondern auch aus den natürlichen Unterschieden wie Alter, Gewicht, Geschlecht oder auch Schwangerschaft. Der dosisbezogene Referenzbereich ist somit als ein Hinweis auf mögliche Einflussfaktoren zu bewerten.



ABBILDUNG 19: Schematische Darstellung der pharmakokinetischen Varianz im Plasma-Talspiegel unter Steady-State-Bedingungen¹¹⁸

1.6.3 Indikationen von Therapeutischem Drug Monitoring

Ziel von TDM ist es, durch eine Individualisierung der Dosis eine Therapieverbesserung zu erreichen. Wichtig für die Bewertung des jeweiligen Plasmaspiegels sind neben den Angaben zur Medikation (inklusive der Länge der Einnahmezeit und dem Zeitpunkt der letzten Einnahme und Komedikation) auch Angaben zum Patienten selbst, wie Alter, Geschlecht, Diagnose, Raucherstatus und Schweregrad der Erkrankung sowie Angaben zur Medikamentenwirkung, wie Therapieeffekt und Nebenwirkungen. Eine weitere wichtige Rolle spielt auch die Fragestellung hinter der Konzentrationsbestimmung, auch Indikation oder Anforderungsgrund genannt. Man unterscheidet dabei zwischen Routine- und spezifischen Indikationen. Routinekontrollen wie Verlaufskontrollen sind dabei besonders für Wirkstoffe mit einem hohen Evidenzgrad¹⁰⁵ für TDM empfohlen, dies sind insbesondere Substanzen mit enger therapeutischer Breite. Lithium ist dabei die einzige Substanz, für die regelmäßige Plasmaspiegelbestimmungen vorgeschrieben sind. Die spezifischen Indikationen sind substanzunabhängig, sie gehen aus den Besonderheiten des individuellen Patienten hervor:

Spezifische Indikationen

- Compliance- / Adhärenz-Kontrolle
- Vermeidung von Intoxikationen
- Kein oder unzureichendes Ansprechen bei therapeutischer Dosis
- Nebenwirkung bei therapeutischer Dosis
- Mögliche Wechselwirkungen
- Kombinationen mit bekanntem Interaktionsrisiko
- Pharmakovigilanzprogramme
- Vermeidung von Rückfällen
- Rückfall, Verschlechterung bei unveränderter Dosis
- Genetische Besonderheiten
- Kinder und Jugendliche
- Alterspatienten (> 65 Jahre)
- Komorbidität
- Forensische Psychiatrie
- Probleme beim Wechsel auf ein Generikum
- Schwangerschaft

Einen besonderen Stellenwert nimmt hier die Off-Label-Behandlung ein, unabhängig davon, ob der Patient höhere nicht zugelassene Dosen benötigt oder ob es sich um Patientengruppen handelt die von der Zulassung ausgenommen sind, wie Schwangere und

Gerontopatienten oder Kinder und Jugendliche, für die gesonderte Studien durchgeführt werden müssen. Doch besonders bei diesen Patientengruppen treten verstärkt pharmakokinetische und auch pharmakodynamische Veränderungen auf.

1.6.4 Therapeutisches Drug Monitoring in der Adhärenzbestimmung

Unterschiedliche Begrifflichkeiten kursieren für das Ausmaß, in dem das Verhalten eines Patienten in Bezug auf die Arzneimitteleinnahme mit den Empfehlungen eines Heilberufers übereinstimmt.¹¹⁹ Der umgangssprachlich noch am häufigsten verwendete Begriff ist „Compliance“ (wörtlich: Einwilligung, Zustimmung), in der Wissenschaft wird immer mehr der Begriff „Adhärenz“ (sich an Vorgaben halten) und seltener „Konkordanz“ (Übereinstimmung) verwendet, hier soll eine aktive Rolle des Patienten zum Ausdruck gebracht werden.¹¹⁹ In dieser Arbeit werden die Begriffe als gleichbedeutend verwendet. Das Ausmaß der Medikamenteneinnahme kann weiter unterteilt werden in die Ausführungsqualität, diese gibt an, wie exakt sich der Patient an das verordnete Dosierungsschema hält und die Persistenz, sie zeigt, wie lange sich der Patient seit der ersten Einnahme an die Verordnung hält.¹¹⁹ Als Ursachen für Non-Adhärenz zeigt die WHO ein Phänomen aus fünf unterschiedlichen Dimensionen auf. An erster Stelle stehen soziale und ökonomische Ursachen, es folgen systembedingte Gründe wie das Arzt-Patienten-Verhältnis und krankheitsbedingte Motive, wie der Leidensdruck oder auch Komorbiditäten. Auch therapiebedingte Ursachen können zu einer unzureichenden Compliance führen, hierzu zählen ein fehlender direkter Zusammenhang zwischen der Einnahme und dem Effekt, die Behandlungsdauer, unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) oder auch früheres Therapieversagen. Hinzu kommen noch patientenbedingte Gründe wie fehlende Krankheitseinsicht, Motivation oder Wissen über die Erkrankung, beziehungsweise Medikation, aber auch Vergesslichkeit oder Angst vor Nebenwirkungen können die Adhärenz beeinflussen.¹¹⁹ So unterschiedlich wie die Ursachen stellen sich auch die Formen der Non-Adhärenz dar. Diese gehen von der intelligenten Non-Adhärenz, dem bewussten Absetzen der Medikation über Drug Holidays, adaptive Non-Adhärenz, wenn die Lebensqualität ohne Medikation höher erscheint, die Weißkittel-Non-Adhärenz bis hin zur zufälligen Non-Adhärenz. So lässt sich aus der Form bereits zum Teil auf die Motivation des Patienten schließen. Unmittelbare Folgen für den Patienten sind ein schlechteres Therapieansprechen, häufigere Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte, eine längere Behandlungsdauer, der Verlust von Produktivität, eine höhere Rückfallwahrscheinlichkeit sowie eine erhöhte Suizidrate.¹²⁰ So fallen für das Gesundheitssystem neben den direkten Arzneimittelkosten auch indirekte Kosten an, die in Deutschland auf 7,5 bis 10 Milliarden Euro geschätzt werden.¹²¹ Maßnahmen zur Förderung

der Compliance sind neben Edukation und Erlernen bestimmter Verhaltensmuster auch die Therapieanpassung durch Gabe von Retard- oder Depotformulierungen und die Überwachung der Medikamenteneinnahme. Die Messung kann dabei durch indirekte Systeme erfolgen, wie das Zählen von Tabletten oder auch durch elektronische Beobachtungssysteme, welche die Entnahme der Medikation genau dokumentieren. Diese Systeme sind gut geeignet, wenn als Ursache kein bewusstes Auslassen der Medikation vorliegt. Für alle Formen der Non-Compliance geeignet ist das Messen der Substanzen im Blut. In der psychiatrischen Versorgung ist keine Überwachung durch den direkten Therapieerfolg gewährleistet, hier hat sich die Bestimmung der Substanzen in Serumproben etabliert.¹⁰⁵ Für die Bestimmung der Adhärenz sind detaillierte Angaben zum Patienten und der Medikation genauso bedeutend wie für die Interpretation der Spiegel im Allgemeinen. Für die Bewertung erfolgt zunächst die Überprüfung des Dosisbezugs nach Haen¹¹⁷. Bei Abweichungen gilt es die Angaben auf spiegelbeeinflussende Faktoren, wie inhibierende oder induzierende Komedikation oder den Raucherstatus, zu prüfen. Auch die Angaben zur letzten Einnahme, Hinweis auf Talspiegelbedingungen und die Steady-State-Bedingungen müssen überprüft werden. Einen weiteren Hinweis kann die Ratio von Metabolit zu Muttersubstanz geben, dies wurde in einer Arbeit von Reis et al. für Sertralin gezeigt, hier wurde die individuelle Varianz anhand von drei Konzentrationsbestimmungen zur Detektion der Compliance verwendet.¹²² Daher ist es wichtig, unter Umständen auch pharmakologisch inaktive Metabolite zu bestimmen. Weiterhin können die Vorwerte des Patienten, insofern vorhanden, Aufschluss über individuelle Abweichungen von der „Norm“ geben. Bei unklarem Metabolisiererstatus kann weiterhin entweder der Phänotyp der CYP-Enzyme durch enzyspezifische Tests mit Substanzen durchgeführt werden, die spezifisch in der Leber verstoffwechselt werden (CYP2D6 – Dextrometorphan, CYP3A4 – Midazolam und CYP1A2 – Coffein)^{123, 124} oder der Genotyp durch eine Genotypisierung¹²⁵ ermittelt werden. Eine weitere Folgeuntersuchung bei unklarem Ergebnis ist die Anfertigung einer Kinetikkurve des individuellen Patienten mit mindestens drei Messzeitpunkten. Abgebildet wird dabei der zeitlich erwartete Spitzenspiegel, eine weitere Konzentration im mittleren Verlauf und ein Talspiegel vor der nächsten Medikamenteneinnahme. Die Einnahme der Medikation vor dieser Untersuchung muss dabei unter Kontrolle stattfinden.

1.6.5 Ökonomischer Nutzwert von Therapeutischem Drug Monitoring

Der medizinische Nutzen, den ein einzelner Patient durch die Einstellung in den therapeutischen Bereich erfährt, indem er auf die psychiatrische Medikation reagiert oder sogar remittiert, ist hoch. Die Darstellung eines ökonomischen Nutzens von TDM ist

hingegen komplex und von vielen unterschiedlichen Faktoren abhängig. Eine entscheidende Rolle nimmt dabei die korrekte Anwendung des TDM und die Umsetzung der Empfehlung ein.

Die erste Untersuchung wurde von Simmons bereits 1985 für das trizyklische Antidepressivum Nortriptylin durchgeführt. Im Vergleich mit empirischer Dosierung konnte der stationäre Aufenthalt um sechs Tage reduziert werden, es ergab sich eine Benefit-Kosten-Ratio von 2,5.¹²⁶ Eine schwedische Arbeitsgruppe konnte für die SSRI-Behandlung von Gerontopatienten eine häufige Überdosierung feststellen, es resultierten Einsparungen von 10,2% durch Dosisreduktionen.¹²⁷

Neben den direkten Arznei- und Behandlungskosten müssen auch die indirekten Kosten, wie Leistungsabfall und Arbeitsausfall beachtet werden. Auch wiederholte Rehospitalisierungen können durch TDM-gestützte Rückfallprophylaxe reduziert werden.¹²⁸

1.6.6 Analytische Methoden des Therapeutischen Drug Monitoring

Eine Voraussetzung für die Anwendung von TDM ist die Verfügbarkeit einer geeigneten Messmethode. Die Quantifizierung von Psychopharmaka in humanen Flüssigkeiten stellt allerdings hohe Ansprüche an das analytische Messverfahren. Idealerweise handelt es sich dabei um eine Methode mit hoher Spezifität und Sensitivität, die eine einfache Probenaufbereitung, einen hohen Probendurchsatz und eine hohe Robustheit besitzt. Der Einsatz sollte im Routinebetrieb einschließlich im Notfallbetrieb möglich sein und die Kosten für Personal und die Anschaffung, Instandhaltung und Benutzung der notwendigen Geräte sollten möglichst niedrig sein. Für die quantitative Analyse stehen derzeit immunologische und chromatographische Messverfahren mit unterschiedlichen Vor- und Nachteilen zur Verfügung. Die Immunoassays basieren auf spezifischen Antikörper-Antigen-Reaktionen. Trotz Verfügbarkeit von Tests für trizyklische Antidepressiva¹²⁹ und Antipsychotika¹³⁰ sowie einer einfachen Handhabung findet diese Technik kaum Einsatz. Es mangelt an Spezifität, da Kreuzreaktionen nicht ausgeschlossen werden können, weiterhin ist die Sensitivität mit einem nur kleinen linearen Bereich zu gering.

An chromatographischen Verfahren kommen die Gaschromatographie (GC), die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) mit UV- oder Fluoreszenzdetektor und die massenselektive Analytik, eine Kombination aus HPLC und Tandem-Massenspektroskopie (LC-MS/MS), in Frage. Die GC ist gut geeignet für leicht flüchtige Substanzen und findet in der Analytik von Psychopharmaka nur vereinzelt Anwendung.¹³¹⁻¹³³ Die HPLC hingegen ist sehr weit verbreitet, Bedingung ist eine messbare UV-Absorption oder Fluoreszenz-Emission der zu bestimmenden Substanz. Die Vorteile dieses Verfahrens sind eine relativ gute

Spezifität und Sensitivität, es erlaubt die Bestimmung mehrerer Substanzen in einem Arbeitsgang, ist robust und hat niedrige Testkosten. Zu den Nachteilen neben relativ hohen Anschaffungskosten zählt die notwendige Probenaufbereitung.

Durch Kopplung des HPLC-Systems an einen massenselektiven Detektor kann die Selektivität, Sensitivität und auch der Probendurchsatz weiter erhöht werden. Nachteile sind sehr hohe Anschaffungs- und Betriebskosten sowie die Notwendigkeit deutlicher interner Standards.

1.6.7 Identifikation von Defiziten in der Anwendung des Therapeutischen Drug Monitoring

Im aktuellen Gesundheitssystem besteht der Anspruch an eine Therapie, dass sie evidenzbasiert ist und individuelle Faktoren, wie Komorbiditäten, Komedikationen, Geschlecht, Alter und biologische Faktoren beachtet werden. Darüber hinaus sind zunehmend auch ökonomische Gesichtspunkte zu berücksichtigen. Kosteneffektiv wird eine Behandlung durch möglichst frühes Therapieansprechen und frühe soziale Reintegration eines Patienten. Therapeutisches Drug Monitoring ermöglicht die Einstellung der optimalen Dosis gemäß den Bedürfnissen des individuellen Patienten.¹³⁴ Die Bestimmung von Plasma-Talspiegeln nach Erreichen der Steady-State-Bedingungen erlaubt eine frühe optimale Dosisanpassung, bei der mit höchster Wahrscheinlichkeit mit therapeutischem Ansprechen gerechnet werden kann und das Risiko des Auftretens unerwünschter Effekte gering ist.

Die Effizienz der Behandlung kann häufig durch Verständnis über die pharmakologischen Effekte der Substanzen gesteigert werden.¹³⁵ Wegen häufig komplexer Kombinationstherapien und Erkrankungen ist eine valide Interpretation der gemessenen Plasmaspiegel im klinischen und pharmakologischen Kontext notwendig. Der Nutzen von TDM für die Pharmakotherapie ist abhängig von der Integration in den klinischen Alltag.¹³⁶ Die Umsetzung von TDM ist in der psychiatrischen Versorgung wie in anderen medizinischen Disziplinen nicht optimal.¹³⁷⁻¹³⁹ Das Potential der Plasmaspiegelbestimmung zur Verbesserung der Kosteneffektivität wird nicht ausgeschöpft. Eine nicht korrekte Anwendung verschwendet Laborressourcen und riskiert einen negativen Einfluss auf die klinische Entscheidung. Eine Evaluation von Mann et al.¹⁴⁰ zeigt Diskrepanzen zwischen der Laborempfehlung und der klinischen Entscheidung auf. Nur ein Drittel der Empfehlungen bezüglich einer Dosisanpassung wurden umgesetzt. TDM wurde häufig zu spät angefordert, so dass eine TDM-geleitete Dosisanpassung nur verzögert erfolgen konnte, aber auch zu frühe Anforderungen, d. h. Blutentnahmen bevor Steady-State-Bedingungen erreicht wurden, erfolgten in 30% der Fälle. Mann et al. weisen auf ein zu geringes Wissen über

pharmakokinetische Eigenschaften hin, so dass die Interpretationen der Apotheker nicht ausreichend umgesetzt werden.¹⁴⁰ Bates diskutiert die Theorie der Verhaltensmodifizierung von Ärzten und erklärt die fünf Hauptstrategien zur Verbesserung: Ausbildung, Feedback, Rationierung, finanzielle Anreize und Strafen.¹⁴¹ Eine wirksame und schnell umsetzbare Strategie ist Ausbildung und Feedback, so dass ein gleicher Wissensstand auf Seiten der Ärzte und Apotheker entsteht, mit der Möglichkeit der individuellen Anpassung der Empfehlung.

Mögliche Verbesserungen gibt es auch im Bereich des Labor-Prozesses. Die neue Richtlinie der Bundesärztekammer (RiLiBäk), die im Jahre 2008 herausgegeben wurde und seit April 2010 verbindliche Gültigkeit besitzt, führte in allen medizinischen Laboren ein Qualitätsmanagement-System (QMS) ein. Der Fokus liegt im Bereich der Qualitätssicherung mit internen und externen Qualitätskontrollen für alle quantitativen Analysen. Sämtliche Prozesse mussten überdacht und zum Teil neu geordnet werden. Die Umsetzung dieser verbindlichen Richtlinie führt in vielen kleineren Labors zur Überschreitung der personellen Ressourcen, daher wurde eine möglichst einfache Handhabung als Bedingung an ein solches System gestellt.

2 Zielsetzung der Arbeit

Therapeutisches Drug Monitoring findet Anwendung in der Therapie mit Immunsuppressiva, Antibiotika, antiretroviraler Medikation, Antikonvulsiva, Antidepressiva und auch Antipsychotika, um die Effizienz zu steigern und das Risiko von Intoxikationen zu reduzieren.¹⁰⁵ Eine steigende Evidenz für den Einsatz von TDM zeigt sich auch für die Substitutionstherapie mit Methadon.¹⁴² Jedoch ist die Anwendung von TDM für Substanzen, die Einsatz finden in der Rückfallprophylaxe, Substitution oder dem Entzug von Abhängigkeitserkrankungen nicht etabliert. Eine theoretische Evaluation über die Notwendigkeit von TDM für die Pharmakotherapie von Substanzabhängigkeiten kann diese Wissenslücke füllen. Daher war das erste Ziel dieser Arbeit die **Evaluierung des potentiellen Nutzens von Therapeutischem Drug Monitoring in der Pharmakotherapie von substanzbezogenen Abhängigkeitserkrankungen**. Durch Entwicklung einer Rating-Skala sollte die Notwendigkeit von TDM zur Therapiesteuerung von Abhängigkeitserkrankungen eingeschätzt werden. Bewertet wurden die Wirksamkeit, Toxikologie, Pharmakologie, Patientenbesonderheiten und die Kosteneffektivität.

Eine methodische Voraussetzung zur Durchführung von TDM ist das Vorhandensein einer geeigneten Methode zur Bestimmung der Analyte und deren Metabolite. Es erfolgte die **Entwicklung und Validierung analytischer Methoden zur Konzentrationsbestimmung von Arzneistoffen, die Einsatz in der Therapie von substanzbezogenen Abhängigkeiten finden**. Im Einzelnen war dies die Entwicklung von Methoden zur Bestimmung von Naltrexon und seinem aktiven Metaboliten 6 β -Naltrexol, Bupropion und seinem aktiven Metaboliten Hydroxybupropion sowie von R,S-Methadon und dem inaktiven Metaboliten R,S-EDDP.

Eine Voraussetzung, die für die Interpretation der Plasmaspiegel wesentlich ist, ist die Kenntnis eines therapeutischen Bereichs. Naltrexon zeigt nach bisherigen Erfahrungen im klinischen Alltag nicht die Wirkung die man gemäß der klinischen Studien erwartet hätte. Eine mögliche Ursache könnten zu niedrige Konzentrationen am Wirkort sein. Dies kann infolge unzureichender Adhärenz, einer reduzierten Resorption oder zu schnellen Elimination auftreten. Ziel war es somit die **Plasmakonzentrationen von alkoholabhängigen Patienten unter Naltrexon-Therapie zu bestimmen und diese mit dem auftretenden Craving in Relation zu setzen um einen Schwellenwert zu ermitteln, bei dem mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einem Therapieansprechen gerechnet werden kann**.

Für Methadon und L-Polamidon sind für die Substitutionsbehandlung Bereiche definiert, innerhalb derer ein opiatabhängiger Patient keine Entzugssymptome entwickelt und kein relevantes Risiko von unerwünschten Wirkungen wie QTc-Verlängerungen besteht.^{79, 142} Für

die stationäre Opiatentgiftung mittels Methadon oder L-Polamidon liegen noch keine Daten zur Plasmakonzentration vor. Die Opiatentgiftung ist ein seit Jahren gut standardisiertes Verfahren, doch die hohe interindividuelle Variabilität in der Methadonkinetik kann zu nicht identifizierten Unter- oder Überdosierungen führen. Daher war es ein weiteres Ziel dieser Arbeit, den **Nutzen von TDM auf die Methadon-gestützte Opiatentgiftung zu untersuchen** und einen möglichen Zusammenhang zwischen der Entzugssymptomatik und der Plasmakonzentration aufzuzeigen.

Das übergeordnete Ziel war es, die **Therapiebegleitung durch Therapeutisches Drug Monitoring** für die Pharmakotherapie von Substanzabhängigkeiten zu etablieren. Neben der Untersuchung der eingesetzten Substanzen sollen auch spezifische Risiken für substanzabhängige Patienten identifiziert werden. Patienten mit psychischen Erkrankungen weisen eine hohe Prävalenzrate für Abhängigkeitserkrankungen auf. Es gibt zudem Hinweise auf einen schlechteren Therapieerfolg, hierfür scheint eine mangelhafte Adhärenz teilweise verantwortlich zu sein.^{35, 41} Ziel dieser Untersuchung war die Nutzung und Weiterentwicklung von TDM als Adhärenz-Messinstrument. Untersucht wurde der Einfluss der Substanzabhängigkeit und anderer psychischer Erkrankungen auf die Adhärenz sowie der Einfluss einer Abhängigkeitserkrankung auf kinetische Veränderungen.

Neben der Untersuchung substanzspezifischer und patientenbezogener Charakteristika im Bereich der Therapie von Abhängigkeitserkrankungen sollte untersucht werden, wie allgemeine **TDM-bezogene therapeutische Defizite ausgeräumt und die Patientenversorgung verbessert** werden können.

In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass eine TDM-begleitete psychiatrische Therapie schneller zur individuell richtigen Dosis führt und so Behandlungszeit sowie Arzneimittelkosten eingespart werden können.^{135, 143, 144} Die Effizienz der psychiatrischen Behandlung kann weiter erhöht werden, wenn TDM von Ärzten angewandt wird, die über pharmakologisches Wissen über die angeforderte Medikation verfügen¹³⁵ und die Messung korrekt anfordern, denn nur so ist eine valide Interpretation der Laborbefunde möglich. Obwohl es klare Evidenz für TDM von psychiatrischer Medikation gibt sind die zu erreichenden Vorteile abhängig von der Integration des TDM in den klinischen Alltag.¹³⁶ Die Diskrepanz zwischen Laborempfehlung und der klinischen Umsetzung ist hoch.¹⁴⁰ Ziel war es, diese Diskrepanz zu verringern und durch eine Intensivierung der interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen behandelnden Ärzten und Labor die Anwendung von TDM zu optimieren und zu prüfen, ob sich damit die Psychopharmakotherapie verbessern lässt.

3 Material und Methoden

3.1 Material

3.1.1 Geräte und Verbrauchsmaterialien

Für die analytischen Untersuchungen kamen ein HPLC-System der Firma Agilent Technologies und ein Triple Quadrupol Massenspektrometer der Firma Thermo Scientific zum Einsatz (Tabelle 4).

TABELLE 4: Übersicht über die verwendeten Laborgeräte und Verbrauchsmaterialien sowie deren Hersteller beziehungsweise Lieferanten

Laborgeräte

HPLC mit UV Detektor

Analytische Pumpe	Agilent 1200 Serie (Agilent Technologies, Schweiz)
Spülpumpe	Agilent 1200 Serie (Agilent Technologies, Schweiz), (Model-Nr.:G1310A)
Probengeber	Agilent 1200 Serie (Agilent Technologies, Schweiz)/ Autosampler (Model-Nr.:G1329A)
Säulenofen mit Schaltung	Agilent 1200 Serie (Agilent Technologies, Schweiz)/ Thermostatisierter Säulenofen, (Model-Nr.:G1316A)
Detektor	Agilent 1200 Serie (Agilent Technologies, Schweiz)/ variabler Wellenlängendetektor (Model-Nr.:G1314B) Agilent 1200 FLD (Fluoreszenzdetektor) (Model-Nr. G1321A)
Datenaufnahme	HP ChemStation Software, Version A.10.02 (Agilent Technologies, Schweiz), Copyright 1990-2003

Triple Quadrupol Massenspektrometer

Analytische Pumpe	TSQ Quantum Discovery Max (Thermo Scientific, USA)/ Gradientenpumpe
Probengeber	TSQ Quantum Discovery Max (Thermo Scientific, USA)/ Thermostatisierter Autosampler
Säulenofen	TSQ Quantum Discovery Max (Thermo Scientific, USA)/ Thermostatisierter Säulenofen
Detektor	TSQ Quantum Discovery Max (Thermo Scientific, USA)/

	Triple Quadrupol Massenspektrometer
Analysenwaage	Modell MC1 (Sartorius AG, Göttingen, Deutschland)
Standzentrifuge	Rotina 48 R (Hettich GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Deutschland)
Tischzentrifuge	Pico 17 (Heraeus GmbH, Hanau, Deutschland)
Magnetrührer	RCT IKAMAG (IKA® Laborgeräte, Staufen, Deutschland)
pH-Meter	CG837 (Schott, Hofheim im Taunus, Deutschland)
Ultraschallbad	Sonorex RK 510S (Bandelin electric GmbH & Co. KG, Berlin, Deutschland)
Gefrierschrank	Economic – no frost (Bosch Hausgeräte GmbH, München, Deutschland)
Reinstwassersystem	Millipore Direkt QUV Ultra Water System (Millipore GmbH, Bad Schwalbach, Deutschland)
Pipetten	Eppendorf (Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland)
Bördelzange	(Reiss Laborbedarf e.K., Mainz-Mombach, Deutschland)

Verbrauchsmaterialien

Pipettenspitzen	(Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland)
Rollrandflaschen 500µl	Chromacol LTD (Welwyn Garden City Großbritannien)
Rollrandflasche 1,5 ml + 0,1 ml Mikroeingang + Aluminiumkappe mit Naturkautschuk-Septe	(Amchro GmbH, Hattersheim, Deutschland)
Polypropylen-Röhrchen, 13 ml	Sarsted, Referenznr. 55.618 (Sarsted AG & Co. Nümbrecht, Deutschland)

3.1.2 Chemikalien und Referenzsubstanzen

Für die im Rahmen dieser Arbeit entwickelten und validierten Methoden wurden die im folgenden beschriebenen Chemikalien und Referenzsubstanzen vom Hersteller für Forschungszwecke zur Verfügung gestellt beziehungsweise käuflich erworben (Tabelle 5 und 6).

Chemikalien

TABELLE 5: Verwendete Chemikalien und deren Hersteller beziehungsweise Lieferanten

Essigsäure	Merck, Darmstadt, Deutschland
N,N,N,N-tetramethylethylendiamin	Sigma, Taufkirchen, Deutschland
Ameisensäure puriss p.a für MS	Fluka Chemie, Buchs, Schweiz
Dikaliumhydrogenphosphat-Trihydrat	Merck, Darmstadt, Deutschland
Orthophosphorsäure 85%	Merck, Darmstadt, Deutschland
Wasser, demineralisiert	a) Millipore GmbH, Bodenheim, Deutschland b) HPLC gradient grade, J.T. Baker, Griesheim, Deutschland
Methanol	HPLC grade, Fisher Scientific, Schwerte, Deutschland
Acetonitril	LGC-Promochem, Wesel, Deutschland
Ascorbinsäure mind. 99%	Sigma, Taufkirchen, Deutschland
Zinksulfat	Sigma, Taufkirchen, Deutschland

Referenzsubstanzen

TABELLE 6: Verwendete Referenzsubstanzen und deren Hersteller beziehungsweise Lieferanten

6 β -Naltrexol	LGC Promochem, Wesel, Deutschland
6 β -Naltrexol-d ₄	Toronto Research Chemical, North York, Canada
9-Hydroxyrisperidon	MP Biomedicals, Ohio, USA
Amitriptylin	Novartis, Basel, Schweiz
Aripiprazol	Bristol-Myers Squibb, München, Deutschland
Bromazepam	Hofmann-La Roche, Grenzach-Whylen, Deutschland
Bupropion	Sigma, Taufkirchen, Deutschland
Carbamazepin	Sigma, Taufkirchen, Deutschland
Chlorprothixen	Lundbeck, Hamburg, Deutschland
Citalopram	Promonta, Hamburg, Deutschland
Clozapin	Sigma, Taufkirchen, Deutschland
Coffein	Sigma, Taufkirchen, Deutschland
Dehydroaripiprazol	Bristol-Myers Squibb, München, Deutschland

Desmethyldiazepam	Hofmann-La Roche, Grenzach-Whylen, Deutschland
Diazepam	Hofmann-La Roche, Grenzach-Whylen, Deutschland
Donepezil	Esai, Frankfurt am Main, Deutschland
Doxepin	Boehringer, Mannheim, Deutschland (heute Roche)
Fluoxetin	Lilly, Bad Homburg, Deutschland
Fluvoxamin	Solvay Duphar, Hannover, Deutschland
Haloperidol	Janssen, Beerse, Belgien
Hydroxybupropion	Toronto Research Chemical, North York, Canada
Imipramin	Novartis, Basel, Schweiz
Levomepromethazin	Bayer Vital, Leverkusen
Lorazepam	Hofmann-La Roche, Grenzach-Whylen, Deutschland
Maprotilin	Novartis, Basel, Schweiz
Melperon	Abbott, Wiesbaden, Deutschland
Mirtazapin	Organon, Oberschleißheim, Deutschland
Naltrexon	LGC Promochem, Wesel, Deutschland
Naltrexon-d ₃	Biomol, Hamburg, Deutschland
N-Desmethylclomipramin	Novartis, Basel, Schweiz
N-Desmethyldoxepin	Sigma, Taufkirchen, Deutschland
N-Desmethylimipramin	Novartis, Basel, Schweiz
N-Desmethylmaprotilin	Novartis, Basel, Schweiz
N-Desmethylperazin	Lundbeck, Hamburg, Deutschland
N-Desmethylsertralin	Pfizer, Karlsruhe, Deutschland
N-Desmethyilmirtazapin	Organon, Oberschleißheim, Deutschland
O-Desmethylvenlafaxin	Lederle Laboratories, Pearl River, USA
Olanzapin	Lilly, Bad Homburg, Deutschland
Oxazepam	Hofmann-La Roche, Grenzach-Whylen, Deutschland
Paroxetin	Smith Kline Beecham, München, Deutschland
Perazin	Lundbeck, Hamburg, Deutschland
Pipamperon	Sigma, Taufkirchen, Deutschland
Promethazin	Bayer Vital, Leverkusen, Deutschland
Prothipendyl	AWD Pharma, Berlin, Deutschland
Quetiapin	Astra, Zeneca, Cheshire, England
R,S-2-Ethyliden-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidin	Sigma Aldrich, Steinheim, Deutschland
R,S-Methadon	Sigma Aldrich, Steinheim, Deutschland
Reboxetin	Pharmacia Upjohn, Kalamazoo, USA

Risperidon	Janssen, Beerse, Belgien
Sertralin	Pfizer, Karlsruhe, Deutschland
S-Methadon	Sigma Aldrich, Steinheim, Deutschland
Sulpirid	RBI, Natick, USA
Theobromin	Sigma, Taufkirchen, Deutschland
Tianeptin	Sigma, Taufkirchen, Deutschland
Trimipramin	Rhone-Poulenc, Köln, Deutschland
Venlafaxin	Lederle Laboratories, Pearl River, USA
Verapamil	Abbott, Wiesbaden, Deutschland
Ziprasidon	Pfizer, Karlsruhe, Deutschland
Zotepin	Sanofi-Aventis, Frankfurt-Hoechst, Deutschland

3.1.1 Chromatographische Säulen

Die Auswahl einer geeigneten Säule hängt stark von den zu trennenden Substanzen ab und ist unbedingte Voraussetzung für die präzise Quantifizierung; sie ist die Grundlage für zufriedenstellende Validierungsparameter und für robuste Methoden. Die hier verwendeten Trennsäulen selbst bestehen aus Stahl, sie sind zwischen 10 und 15 cm lang und besitzen einen Innendurchmesser von 2 - 4 mm. An den Enden befinden sich integrierte Metallfritten. Neben der Länge und dem Durchmesser der Säule ist das Trennmaterial von großer Bedeutung, Einfluss auf die Trennung nehmen die Korngröße, die Korngrößenverteilung, das Partikelmaterial, die Porengröße und die Beschaffenheit der Oberfläche. Als Trennmaterial wurde das Reversed Phase Material ODS (Octadecyl Silica) Hypersil C18 eingesetzt, hier sind die polaren Oberflächen des Trägers durch Umsetzung mit Alkylchlorsilanen hydrophobiert, der C18 Alkyligand ist monomer an die Kieselgeloberfläche gebunden. Das Material ist zusätzlich endcapped, dies beinhaltet eine nachfolgende weitere Derivatisierung. Das ODS Material kann für unpolare und schwach polare Analyte verwendet werden. Je nach Wahl des Elutionsmittels besitzt die Trennung mehr oder weniger Verteilungs- oder Adsorptionscharakter. Weiterhin wurde für die Trennung von Enantiomeren eine chirale α_1 -acid-glycoprotein (AGP) Säule verwendet. Es handelt sich dabei um eine 183 Aminosäure lange Peptidkette mit 45% Carbohydrat-Gruppen, die mit den Analyten eine enantioselektive Wechselwirkung eingehen.

Analytische Säulen

- Naltrexon und 6 β -Naltrexol mittels HPLC-UV: ODS Hypersil C18: 3 μ m, 150 x 3 mm I.D. - MZ-Analysentechnik, Mainz
- Bupropion und Hydroxybupropion: ODS Hypersil C18: 5 μ m, 150 x 3 mm I.D. - MZ-Analysentechnik, Mainz
- Naltrexon und 6 β -Naltrexol mittels LC-MS/MS: Aqua Perfect C18: 5 μ m, 150 x 2.1 mm I.D. - MZ-Analysentechnik, Mainz
- R,S-Methadon und R,S-EDDP: Chromasil chiral ADG: 5 μ m, 100 x 4 mm I.D. - MZ-Analysentechnik, Mainz

Für die on-line-Probenextraktion wurden die folgenden Vorsäulen verwendet:

Vorsäulen

- Naltrexon und 6 β -Naltrexol; Bupropion und Hydroxybupropion: Perfect Bond C18: 20 μ m, 10 x 4 mm I.D. – MZ-Analysentechnik, Mainz
- R,S-Methadon und R,S-EDDP: Perfect Bond C8: 20 μ m, 10 x 4 mm I.D. – MZ-Analysentechnik, Mainz

3.1.2 Eluenten

Für die Auswahl der Trennbedingungen innerhalb der Methodenentwicklung stehen die Moleküleigenschaften im Vordergrund, neben der Löslichkeit müssen die Dissoziation und Polarität beachtet werden, so kann für die Auswahl des Eluenten die Elutrope Reihe hilfreich sein. In der Reversed-Phase-Chromatographie nimmt dabei die Elutionsstärke bei steigender Polarität ab. Die Viskosität sollte bei Eignung mehrerer Lösungsmittel möglichst niedrig gewählt werden, um den Druck auf die Säule niedrig zu halten.

Prinzipiell stehen folgende Lösungsmittel zur Verfügung (Tabelle 7):

TABELLE 7: Elutrope Reihe¹⁴⁵

Lösungsmittel	Siedetemperatur [°C]	n_D^{20}	UV-cutoff [#]	Lösungsmittelstärke [ϵ°] [§]	Viskosität [cP bei 20°C]
Hexan	69	1,375	210	0,01	0,33
Isooctan	99	1,391	210	0,01	0,50
tert.-Butylmethylether	53	1,369	220	0,20	-
Isopropylchlorid	36	1,378	225	0,29	0,33

Toluol	111	1,496	285	0,29	0,59
Chloroform	62	1,446	245	0,40	0,58
Dichlormethan	40	1,424	245	0,42	0,44
Tetrahydrofuran	67	1,405	220	0,45	0,51
Dioxan	101	1,422	220	0,56	1,54
Essigsäureethylester	77	1,372	260	0,58	0,45
Acetonitril	82	1,344	200	0,65	0,37
Isopropanol	82	1,378	210	0,82	2,3
Ethanol	79	1,361	210	0,88	1,2
Methanol	65	1,329	220	0,95	0,60
Wasser	100	1,333	200	groß	1,0

diejenige Wellenlänge, unterhalb derer keine Detektion mehr möglich ist, da das Lösungsmittel zu stark absorbiert

\$ relatives Maß für die Elutionsstärke, der Zahlenwert wurde experimentell an Al_2O_3 ermittelt

Die Auswahl eines geeigneten pH-Wertes erfolgt durch Betrachtung des isoelektrischen Punktes, der pH-Wert sollte dabei entweder ober- oder unterhalb dieses Wertes liegen und das Säulenmaterial nicht beschädigen (pH-Bereich zwischen 4 und 10). Die Wahl des Puffers orientiert sich dabei am ausgewählten pH-Wert.

Bezüglich des Elutionsmittels unterscheidet man weiterhin zwischen der isokratischen Arbeitsweise und der Verwendung eines Lösungsmittelgradienten. Isokratisch bedeutet, dass während der gesamten Zeit die Zusammensetzung des Elutionsmittels kontinuierlich und unverändert durch das System gepumpt wird, anders bei der Gradienten-Trennung, hier werden zwei unterschiedliche Lösungsmittel je nach Wunsch im zeitlichen Verlauf in ihrem Mischungsverhältnis variiert. Ein Vorteil der isokratischen Arbeitsweise bei Verwendung eines HPLC –UV/Fluoreszenz-Systems besteht in der Möglichkeit den Eluenten im Rückfluss wiederzugewinnen, bezüglich der Massenspektroskopie entfällt dieser Vorteil, da durch die Verneblung der Eluent in die Gasform übergeht und nicht rückgewonnen werden kann. Die Trennung mittels Gradienten besitzt den Vorteil, dass die Elution noch besser an die zu trennenden Substanzen angepasst werden kann, somit kann die Chromatographiezeit verkürzt und das Signal im Detektor verstärkt werden.

Herstellung der verwendeten analytischen Eluenten:

- Naltrexon und 6 β -Naltrexol mittels HPLC-UV: 0,4% N,N,N,N-tetramethylethylen-diamin (TEMED) in deionisiertem Wasser wurde mittels Essigsäure auf pH 6,0 eingestellt, anschließend wurden 11,5% Acetonitril zugesetzt. Der Eluent wurde anschließend im Ultraschallbad entgast.

- Naltrexon und 6 β -Naltrexol mittels LC-MS/MS: Verwendung eines chromatographischen Gradienten bestehend aus Eluent A, dieser enthält deionisiertes Wasser mit 0,1% (vol/vol) Ameisensäure und Eluent B, bestehend aus Methanol mit 0,1% (vol/vol) Ameisensäure. Startbedingungen sind 95% Eluent A und 5% Eluent B, es folgt ein 5,5 min Gradient von 5% Eluent B bis zu 70% Eluent B, gefolgt von einer zweiminütigen Waschphase mit 100% Eluent B und einer weiteren zweiminütigen Equilibrierungsphase mit 5% Eluent B.
- Bupropion und Hydroxybupropion: 0,3% N,N,N,N-tetramethylethylendiamin (TEMED) in deionisiertem Wasser wurden mittels Essigsäure auf pH 5,0 eingestellt und anschließend wurden 21% Acetonitril zugesetzt. Der Eluent wurde anschließend im Ultraschallbad entgast.
- R,S-Methadon und R,S-EDDP: Für die Herstellung eines Liters wurden 1,74 g Dikaliumhydrogenphosphat-Trihydrat ($K_2HPO_4 \times 3H_2O$) in 820 ml gereinigtem Wasser gelöst. Der pH-Wert wurde durch wenige Tropfen Phosphorsäure auf pH 6,6 eingestellt, anschließend wurden 180 ml Acetonitril (\triangleq 18%) ergänzt und der Eluent im Ultraschallbad entgast.

Anreicherungseluenten der HPLC-UV-Methoden:

- Naltrexon und 6 β -Naltrexol: 2% (vol/vol) Acetonitril in deionisiertem Wasser
- Bupropion und Hydroxybupropion: 8% (vol/vol) Acetonitril in deionisiertem Wasser
- R,S-Methadon und R,S-EDDP: 4% (vol/vol) Acetonitril in deionisiertem Wasser

3.1.3 Stammlösungen, Kalibratoren, Kontrollen und interne Standards

Für die Herstellung von Stammlösungen wurde die vom Eichamt jährlich überprüfte Analysenwaage bezüglich der beabsichtigten Einwaage durch dreimalige Kontrolle eines geeichten Gewichtes qualifiziert. Die angestrebte Konzentration betrug 1 mg/ml. Eine 10 mg Base enthaltende Menge wurde jeweils abgewogen und ad 10,0 ml mit Methanol gelöst. Aus dieser Stammlösung wurde eine 10 μ g/ml Zwischenlösung hergestellt. In die Berechnung des zu pipettierenden Volumens gehen die exakte Konzentration der Stammlösung sowie die vorliegende Salzform des Referenzmaterials ein. Hergestellt wurden 10 ml Plasmalösung, das Leerplasma wird von der Transfusionszentrale bezogen und wird vor Verwendung auf Interferenzen in der entsprechenden Methode überprüft. Die Herstellung von Stamm- und Zwischenlösung wurde zweifach von unterschiedlichen Personen durchgeführt, um mögliche Fehler bei der Einwaage, Berechnung und Durchführung zu identifizieren. Innerhalb der Routinebestimmung wurden die Kontrollen aus einer Lösung und der Kalibrator aus der

anderen Verdünnung hergestellt. Innerhalb der Validierung fand dieser Überwachungsschritt Anwendung bei der Überprüfung der Wiederfindung, wobei hier die zweite 10 µg/ml Lösung bereits im Eluenten angesetzt wurde. Die Konzentrationen der herzustellenden Kalibratoren und Kontrollen erfolgte gemäß der zu erwartenden Konzentrationen im Patientenkollektiv. Für die Routinebestimmungen wurden jeweils eine niedrige und hohe Kontrolle gewählt, wobei der Kalibrator im mittleren Konzentrationsbereich lag. Für die Methodvalidierung wurden mindestens sechs unterschiedliche Konzentrationen in Plasma sowie zusätzlich drei unterschiedliche Konzentrationen im Eluenten hergestellt. Zusätzlich zum vorgeschriebenen Validierungsumfang kann die Bestimmung der Genauigkeit mit gepoolten Patientenproben mit unterschiedlichen Komedikationen wiederholt werden. Hierfür wurden zehn unterschiedliche Patientenproben zu gleichem Anteil zusammengeführt.

Für die Herstellung der Lösung des internen Standards der LC-MS/MS Methode für die Bestimmung von Naltrexon und 6β-Naltrexol wurden zunächst in gleicher Weise Stamm- und Zwischenlösung jeweils in Methanol angesetzt. Im nächsten Schritt wurden Lösungen der Konzentration 33 ng/ml von Naltrexon-d₃ und 6β-Naltrexol-d₄ im Fällungsreagenz, welches aus einer 8:2 (vol/vol) Mischung Methanol und 0.2 M wässriger Zinksulfatlösung bestand, hergestellt.

3.1.4 Aufreinigung der Serumproben

Im Neurochemischen Labor eintreffende Patientenproben werden zur Gewinnung des Serums bei 4000 x g für 10 min. bei circa 10°C zentrifugiert, der Überstand, das Serum, wird abgenommen und bei minus 15-20°C gelagert. Die Probenaufreinigung für die Analyse mittels HPLC-UV/Fluoreszenz beinhaltet das Auftauen der bei minus 15-20°C tiefgefrorenen Proben und die Zentrifugation bei 13.000 x g für 5 min.

Für die Analyse mittels LC-MS/MS wurde zusätzlich eine Proteinfällung durchgeführt. Das Fällungsreagenz inklusive interner Standards (8:2, Methanol:0,2 M Zinksulfat, 33 ng/ml Naltrexon-d₃ und 6β-Naltrexol-d₄) wurde im Verhältnis 3:2 der Plasmaprobe zugesetzt. Die Probe wird 30 s gevortext und anschließend 5 min bei 13.000 x g zentrifugiert, der Überstand wurde abpipettiert und in die Autosampler Vials transferiert.

3.2 Methoden

3.2.1 Hochleistungsflüssigchromatographie mit Säulenschaltung und UV- oder Fluoreszenzdetektion

Für die Messung der Arzneimittelkonzentrationen im Blut wurde ein Hochleistungsflüssigkeitschromatographie-Gerät (HPLC) mit UV- oder Fluoreszenzdetektion

verwendet. Eingesetzt wurde ein Agilent HPLC-System der Serie 1200. Die Analysen erfolgten zur vereinfachten Probenaufbereitung mit Säulenschaltung. Das Prinzip der Säulenschaltung basiert auf dem Vorhandensein zweier 6-Wege-Schaltventile. In Position eins wird der analytische Eluent direkt ohne Probe über die analytische Säule in den Detektor gepumpt, der Aufreinigungseluent nimmt die Probe vom Autosampler auf und spült sie auf eine Vorsäule, dabei darf der Aufreinigungseluent nicht die Probe durch die Säule hindurch transportieren, dafür aber Proteine und sonstige Serumbestandteile auswaschen, die über diesen Weg in den Abfall gelangen. In der zweiten Schaltposition wird der analytische Eluent im Rückfluss über die Vorsäule gepumpt, um dort die angereicherte Substanz aufzunehmen und auf die analytische Säule zu transportieren. Nach der Trennung auf der Säule erfolgt die Detektion sowie die Rückgewinnung des analytischen Eluenten (Abbildung 20).

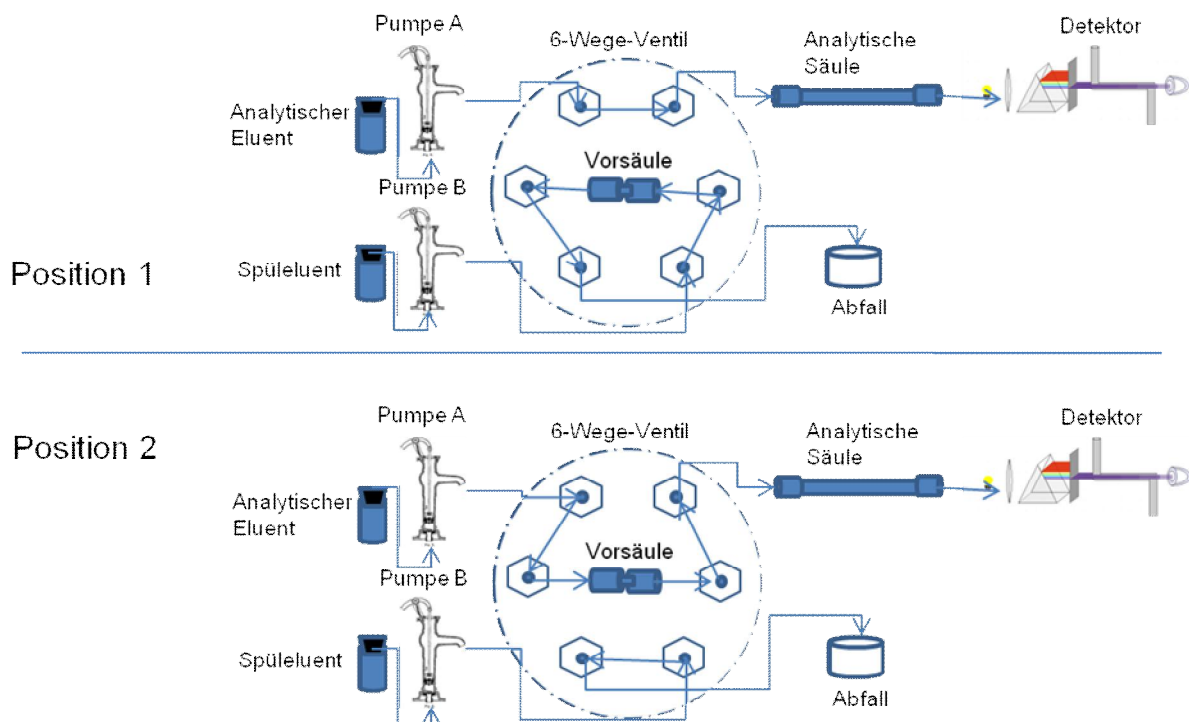


ABBILDUNG 20: Prinzip der HPLC mit Säulenschaltung

Das aufgezeichnete Chromatogramm wurde von der Software HP ChemStation verarbeitet. Die Auswertung der Proben erfolgte über die gemessene Signalhöhe. Nach direktem Einspritzen von Serumproben kommt es häufig zu Tailing, d. h. zu einer asymmetrischen Verschiebung nach rechts., Es ist daher günstiger, die Peakhöhe anstelle der Peakfläche als

Maß für die Probenmenge zu verwenden. Für die Bestimmung der Konzentrationen von Patientenproben erfolgte zuvor eine Einpunktkalibration mit Hilfe eines Kalibrators, welcher in Relation zum Patientenkollektiv eine mittlere Konzentration aufweist. Die Richtigkeit der Messung wurde durch Analyse einer niedrigen und hohen Kontrolle überprüft. Entsprechen diese Kontrollen der internen Qualitätskontrolle nach RiLiBäk 2008, so können auch die Patientenproben analysiert werden. Die Konzentrationsberechnung geht dabei auf die Geradengleichung der Kalibriergeraden zurück ($y = a x + b$).

Die eingesetzten und neu entwickelten Methoden werden in Tabelle 8 und 9 detailliert beschrieben.

TABELLE 8: Routinemethoden des Neurochemischen Labors

Methode	Substanzen und Metabolite	Detektion; Wellenlänge	Säulen; Säulentemperatur	Lösungen	Fluss; Säulenschaltung
1	Amitriptylin, Nortriptylin, Citalopram, Desmethylcitalopram, Clomipramin, Desmethylclomipramin, Doxepin, Desmethyldoxepin, Fluoxetin, Desmethylfluoxetin, Duloxetin, Escitalopram, Imipramin, Desipramin, Maprotilin, Desmethylmaprotilin, Paroxetin, Sertralin, Desmethylsertralin und Trimipramin, Desmethyltrimipramin	Agilent VWD G1314A (UV-Detektor); $\lambda = 210$ nm Agilent FLD G1321A (Fluoreszenzdetektor); Exzitation: $\lambda = 290$ nm, Emission: $\lambda = 350$ nm	Vorreinigungssäule: Perfect Bond CN, $20\mu\text{m}$, 10×4.0 mm, Variante 3; MZ-Analysentechnik Analytische Säule: LiChrospher 250 x 4,6 mm $100\text{CN } 5\mu\text{m}$; MZ-Analysentechnik; 25°C	Analytischer Eluent: 1200 ml Acetonitril, 800 ml Di-Kaliumhydrogenphosphat-Trihydrat-Puffer; pH-Einstellung mit Phosphorsäure auf $\text{pH}=6,4$ Reinigungseluent: 8:92 vol/vol Acetonitril in Wasser	Reinigungseluent: 0,8 ml/min Analytischer Eluent: 1,3 ml/min 7/12/30
2	Amisulprid, Fluvoxamin, Perazin, Desmethylperazin und Sertindol	Agilent VWD G1314A (UV-Detektor); $\lambda = 254$ nm Agilent FLD G1321A (Fluoreszenzdetektor); Exzitation: $\lambda = 290$ nm, Emission: $\lambda = 350$ nm	Vorreinigungssäule: Perfect Bond CN, $20\mu\text{m}$, 10×4.0 mm, Variante 3; MZ-Analysentechnik Analytische Säule: LiChrospher 250 x 4,6 mm $100\text{CN}; 5\mu\text{m}$; MZ-Analysentechnik; 25°C	Analytischer Eluent: 1200 ml Acetonitril, 800 ml Di-Kaliumhydrogenphosphat-Trihydrat-Puffer; pH-Einstellung mit Phosphorsäure auf $\text{pH}=6,4$ Reinigungseluent: 8:92 vol/vol Acetonitril in Wasser	Reinigungseluent: 0,8 ml/min Analytischer Eluent: 1,3 ml/min 7/12/30
3	Reboxetin	Agilent VWD G1314A (UV-Detektor); $\lambda = 226$ nm	Vorreinigungssäule: Perfect Bond CN, $20\mu\text{m}$ 10×4.0 mm, Variante 3; MZ-Analysentechnik	Analytischer Eluent: 1200 ml Acetonitril, 800 ml Di-Kaliumhydrogenphosphat-Trihydrat-Puffer;	Reinigungseluent: 0,8 ml/min

			Analytische Säule: LiChrospher 250 x 4,6 mm 100CN; 5µm; MZ- Analysentechnik; 25°C	pH-Einstellung mit Phosphorsäure auf pH=6,4 Reinigungseluent: 8:92 vol/vol Acetonitril in Wasser	Analytischer Eluent: 1,3 ml/min 7/12/30
4	Aripiprazol und Dehydroaripiprazol	Agilent VWD G1314A (UV- Detektor); λ = 210 nm	Vorreinigungssäule: Perfect Bond CN, 20µm10x4.0mm, Variante 3; MZ- Analysentechnik Analytische Säule: LiChrospher 60 RP Select B 5µm, 125 x 4,0 mm; MZ- Analysentechnik; 25°C	Analytischer Eluent: 310 ml Acetonitril, 640 ml 0,04M Di- Kaliumhydrogenphosphat- Trihydrat-Puffer; pH-Einstellung mit Phosphorsäure auf pH=3,35 Reinigungseluent: 8:92 vol/vol Acetonitril in Wasser	Reinigungseluent: 0,8 ml/min Analytischer Eluent: 1,3 ml/min 5/15/25
5	Clozapin, N-Desmethylozapin, Olanzapin, Quetiapin, Ziprasidon	SPD-10A Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan; λ = 254 nm	Vorreinigungssäule: Perfect Bond CN, 20µm 10x4.0mm, MZ-Analysentechnik Analytische Säule: Hypersil C18 5µm, 150x4.0mm, MZ- Analysentechnik; 25°C	Analytischer Eluent :40% Acetonitril, 60% (0.3%-igen TEMED-Puffer, pH-Einstellung mit mit CH3COOH auf pH 6.66. Reinigungseluent: 8:92 vol/vol Acetonitril in Wasser	Reinigungseluent: 1,0 ml/min Analytischer Eluent: 1,5 ml/min 3/8/20
6	Venlafaxin, O-Desmethylvenlafaxin, Mirtazapin, Desmethylmirtazapin	FLD, Agilent Technologies 1200 Series Venlafaxin:	Vorreinigungssäule: Perfect Bond CN 20 µm, 10x 4,0 mm I.D.; MZ-Analysentechnik,	Analytischer Eluent: 1920 ml A. demin. plus 2,0 ml Triethylamin, pH-Einstellung	Reinigungseluent: 1,0 ml/min

		<p>Exzitation $\lambda = 220$ nm Emission $\lambda = 305$ nm Mirtazapin: Exzitation $\lambda = 290$ nm Emission $\lambda = 350$ nm</p>	<p>Analytische Säule: LiChrospher 100 CN 5 μm 250x 4.6 mm I.D.; MZ- Analysentechnik; 25°C</p>	<p>mit Orthophosphorsäure auf pH 2.5, plus 80 ml Acetonitril Oder: RAPsyD-Benzo/TCA II, BioRad, München Reinigungseluent: 5:95 vol/vol Acetonitril in Wasser</p>	<p>Analytischer Eluent: 1,3 ml/min 7/12/30</p>
7	Risperidon, 9-OH-Risperidon	VWD, Agilent Technologies 1200 Series; $\lambda = 285$ nm	<p>Vorreinigungssäule: Perfect Bond CN, 20μm, 10x4.0mm; MZ-Analysentechnik Analytische Säule: PerfectSil 120 ODS-L, 5μm 250x4.6mm; MZ-Analysentechnik; 25°C</p>	<p>Analytischer Eluent: RADsyD-Benzo/TZA II by HPLC von BioRad Reinigungseluent: 8:92 vol/vol Acetonitril in Wasser</p>	<p>Reinigungseluent: 1,0 ml/min Analytischer Eluent: 1,3 ml/min 8/18/20</p>
8	Haloperidol	VWD, Agilent Technologies 1200 Series; $\lambda = 252$ nm	<p>Vorreinigungssäule: Perfect Bond CN, 20μm, 10x4.0mm; MZ-Analysentechnik Analytische Säule: PerfectSil 120 ODS-L, 5μm 250x4.6mm; MZ-Analysentechnik; 25°C</p>	<p>Analytischer Eluent: RADsyD-Benzo/TZA II by HPLC von BioRad Reinigungseluent: 8:92 vol/vol Acetonitril in Wasser</p>	<p>Reinigungseluent: 1,0 ml/min Analytischer Eluent: 1,3 ml/min 8/18/25</p>

TABELLE 9: Zusammenfassung der entwickelten HPLC-UV-Methoden

Methode	Substanzen und Metabolite	Detektion; Wellenlänge	Säulen; Säulentemperatur	Lösungen	Fluss; Säulenschaltung
NLX	Naltrexon und 6 β -Naltrexol	Agilent VWD G1314B (UV-Detektor); $\lambda = 225$ nm	Vorreinigungssäule: Perfect Bond C18: 20 μ m, 10 x 4 mm I.D. MZ-Analysentechnik Analytische Säule: ODS Hypersil C18: 3 μ m, 150 x 3 mm I.D. MZ-Analysentechnik, 40°C	Analytischer Eluent: 0,4%iger TEMED-Puffer, pH-Einstellung mit mittels Essigsäure auf pH 6,0 , Zugabe von 11,5% Acetonitril Reinigungseluent: 2:98 vol/vol Acetonitril in Wasser	Reinigungseluent: 1,0 ml/min Analytischer Eluent: 0,7 ml/min 7/15/20
BUP	Bupropion und Hydroxybupropion	Agilent VWD G1314B (UV-Detektor); Bupropion: $\lambda = 254$ nm Hydroxybupropion: $\lambda = 214$ nm	Vorreinigungssäule: Perfect Bond C18: 20 μ m, 10 x 4 mm I.D. MZ-Analysentechnik Analytische Säule: ODS Hypersil C18: 5 μ m, 150 x 3 mm I.D. MZ-Analysentechnik, 25°C	Analytischer Eluent: 0,3%TEMED, 79%Aqua demin, pH-Einstellung mit Essigsäure auf pH 5 + 21% Acetonitril Reinigungseluent: 8:92 vol/vol Acetonitril in Wasser	Reinigungseluent: 1,0 ml/min Analytischer Eluent: 1,0 ml/min 5/15/20
METH	R,S-Methadon und R,S- EDDP	Agilent VWD G1314B (UV-Detektor); $\lambda = 200$ nm	Vorreinigungssäule: Perfect Bond C8: 20 μ m, 10 x 4 mm I.D. MZ-Analysentechnik Analytische Säule: Chromasil chiral ADG: 5 μ m, 100 x 4 mm I.D. MZ-Analysentechnik, 40°C	Analytischer Eluent: 0,87g K ₂ HPO ₄ x 3H ₂ O + 410 ml H ₂ O, pH-Einstellung mit Phosphorsäure auf pH 6,6 + 90 ml Acetonitril (18%) Reinigungseluent: 4:96 vol/vol Acetonitril in Wasser	Reinigungseluent: 1,0 ml/min Analytischer Eluent: 1,2 ml/min 5/15/20

3.2.2 Hochleistungsflüssigkeitschromatographie gekoppelt mit Tandem-Massenspektroskopie

Die massenspektrometrische Analyse erfolgte unter Verwendung eines Triple-Quadrupol Massenspektrometers, dem TSQ Quantum Discovery Max von der Firma Thermo Scientific, Fremont, CA, USA.

Das Prinzip der verwendeten LC-MS/MS besteht aus der Kopplung eines chromatographischen Verfahrens mit zeitlicher Trennung der Analyte durch Wechselwirkungen zwischen stationärer und mobiler Phase mit einem massenselektiven Detektor (Abbildung 21). Der Flüssigkeitsstrom, der das chromatographische System verlässt, wird der Ionenquelle zugeführt, hier wird mittels Elektrospray-Ionisation (ESI) die Flüssigkeit in die Gasphase überführt, indem sie durch eine Metallkapillare gepumpt wird, an welcher eine hohe Spannung anliegt, es resultiert ein Nebel aus hochgeladenen Teilchen. Durch thermische Unterstützung (heißem Stickstoffstrom) kommt es zur Verdampfung des Lösungsmittels, wodurch sich die Tröpfchengröße reduziert. Bei einer bestimmten Größe (10 nm) ist das Rayleigh-Stabilitätslimit erreicht, die Abstoßungskräfte der Ionen an der Oberfläche der Tropfen sind größer als die Oberflächenspannung. Die Tröpfchen zerplatzen in einer Coulomb-Explosion zu kleineren Partikeln, diese schrumpfen und zerplatzen wieder, so dass einzelne Ionen entstehen, die anschließend in das Hochvakuumsystem des Tandem-Massenspektrometers eingeleitet werden.

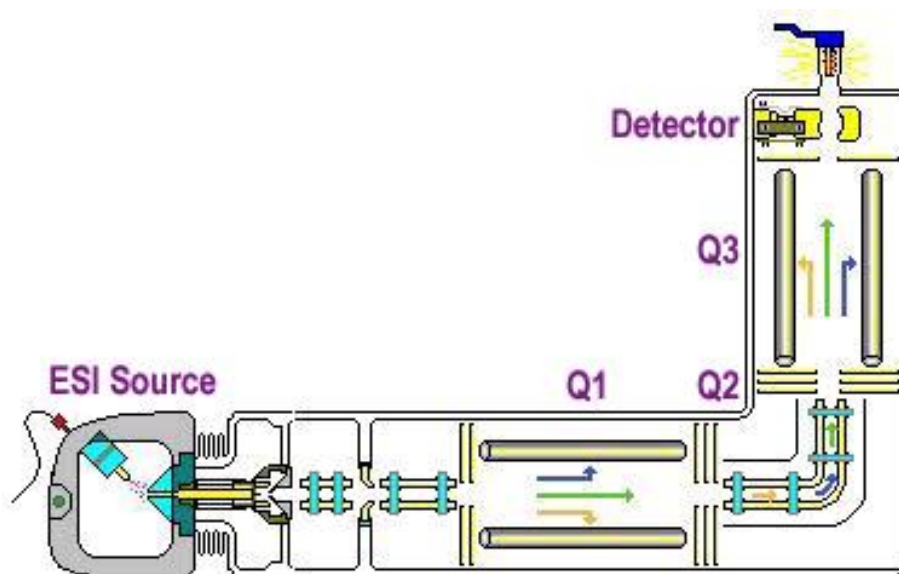


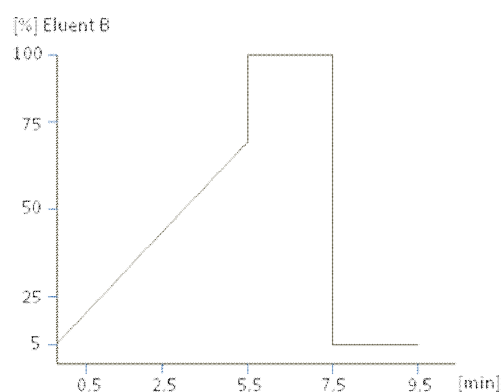
ABBILDUNG 21: Aufbau eines Tandem-Massenspektrometers¹⁴⁶

Der Weg durch die drei Quadrupole beginnt, wenn der Ionenstrahl die Quelle verlässt und fokussiert wird, danach tritt er in den ersten Massenanalysator über (Q1). Hier werden nur Ionen mit einer vordefinierten Größe durchgelassen. Der Quadrupol Q2 dient als Kollisionszelle, hier werden die Ionen durch das Aufeinandertreffen mit Gasmolekülen (N₂) fragmentiert. Der dritte Quadrupol dient wiederum der Selektion, nur Fragmente einer bestimmten Masse gelangen hindurch. Ein Quadrupol besteht aus vier parallelen, im Querschnitt runden Metallstäben, die gleichmäßig um eine zentrale Achse angeordnet sind. Die Ionen werden entlang dieser Achse geleitet, die jeweils gegenüberliegenden Stäbe sind elektrisch leitend miteinander verbunden. An diese Elektrodenspannung wird eine Gleichspannung angelegt. Durch Überlagerung mit einer Wechselspannung kommt es zur Oszillation der Ionen. Je nach Verhältnis der angelegten Gleich- und Wechselspannung gelangen nur Ionen mit einer bestimmten Masse durch den Quadrupol. Alle anderen Ionen beginnen zu oszillieren und werden schließlich durch Berührung mit dem Quadrupolstab neutralisiert. Die Selektivität dieses Verfahrens liegt in der zusätzlichen Analyse von spezifischen Fragmentstücken, die durch spezifische Sollbruchstellen entstehen (Multiple Reaction Monitoring – MRM).

Bei der entwickelten Methode für die Bestimmung von Naltrexon und 6 β -Naltrexol unter Verwendung der internen Standards Naltrexon-d₃ und 6 β -Naltrexol-d₄ erfolgte die chromatographische Separation auf einer MZ-Aqua Perfect C₁₈ Säule (5 μ m; 2,1 mm x 150mm von MZ-Analysentechnik, temperiert auf 30°C) unter Verwendung eines Gradienten (Tabelle 10) mit einer Flussrate von 0,5 ml/min. Das vom Autosampler eingespritzte Injektionsvolumen betrug 10 μ l.

TABELLE 10: Lösungsmittelgradient: LC-MS/MS Methode zur Bestimmung von Naltrexon und 6 β -Naltrexol (Eluent A: Wasser mit 0,1% Ameisensäure (vol/vol); Eluent B: Methanol mit 0,1% Ameisensäure (vol/vol))

Zeit [min.]	Eluent A [%]	Eluent B [%]
Startbedingungen	95	5
0-5,5	30	70
5,5-5,51	0	100
5,51-7,5	0	100
7,5-7,51	95	5
7,51-9,5	95	5



Die Ionisierung erfolgte unter Verwendung folgender Einstellungen mittels Elektrospray-Ionisation: Spray voltage 4,0kV, sheath gas 35 AU, auxiliary gas 5 AU, capillary temperature 240°C, source collision-induced dissociation 0V, capillary offset 35V. Das Umlenkventil leitet den Flüssigkeitsstrom innerhalb der ersten 3,5 min in den Abfall um die Quelle vor Salzen und andere Verunreinigungen zu schützen. Für die bei der Ionisation entstehenden positiv geladenen Ionen werden folgende MRM-Übergänge betrachtet: Für Naltrexon $m/z = 342 \rightarrow 324$, für 6 β -Naltrexol $m/z = 344 \rightarrow 326$, für Naltrexon- d_3 $m/z = 345 \rightarrow 327$ und 6 β -Naltrexol- d_4 $m/z = 348 \rightarrow 330$, für alle Übergänge wurde eine Kollisionsenergie von 21-V, tube lens offset 150-V und eine Scan-Zeit von 0,1 min verwendet.

3.2.3 Validierungsschema

Bevor mit einer analytischen Methode Patientenproben gemessen werden können, unabhängig vom Einsatz innerhalb einer Studie oder im Routineeinsatz, muss die entwickelte Methode auf Anwendbarkeit, Zuverlässigkeit und Robustheit getestet werden. Dies erfolgt anhand, durch das Qualitätsmanagement, festgeschriebener Verfahren. Diese Methodvalidierung erfolgte in Anlehnung an die Richtlinien der Gesellschaft für Toxikologie und forensische Chemie (GTFCh) und der Food and Drug Administration (FDA) (Abbildung 22). Zu Beginn werden zunächst sechs verschiedene Leerplasmen vermessen, damit wird sichergestellt, dass keine Störpeaks zu den Retentionszeiten der zu bestimmenden Substanzen auftreten. Bei Methoden mit internem Standard erfolgt zusätzlich eine Kontrolle von zwei Leerproben welche mit der Standardsubstanz gespikt wurden. Anschließend werden sechs Mal mindestens sechs verschiedene Konzentrationen, die den erwarteten Konzentrationsbereich einschließen, vermessen und die Homogenität und Linearität bestimmt. Die verwendete Software Valistat 1.0 der Firma Avecon GmbH, Walldorf berechnet den Grubbs-Test zur Identifizierung von Ausreißern, dies sind Werte die nicht repräsentativ für den Rest der Daten sind. Der Analysenwert mit der größten Differenz zum Mittelwert wird überprüft. Der F-Test, ein Test welcher prüft inwieweit zwei Varianzen, die auf Basis von zwei Merkmalsergebnisreihen ermittelt wurden, einer Grundgesamtheit entstammen, wird zur Bestimmung der Homogenität angewandt, überprüft wird hierbei die Varianzhomogenität zwischen niedrigster und höchster Kalibratorkonzentration. Der Mandel-F-Test ist ein spezieller Anpassungs-F-Test zum Vergleich der Reststandardabweichung bei linearer und quadratischer Kalibration, getestet wird, inwieweit die quadratische Regression eine signifikant bessere Anpassung zeigt als die lineare Regression. Ist eine Signifikanz nicht gegeben, kann mit einer linearen Anpassung gerechnet werden. Die Bestimmung der Richtigkeit (Bias) und Genauigkeit (Präzision), sowohl inter- als auch intra-day Präzision erfolgt in Doppelbestimmungen an acht Tagen mit drei unterschiedlichen Konzentrationen;

einer niedrigen, einer mittleren und einer hohen Konzentration. Sowohl der Bias als auch die relative Standardabweichung müssen dabei unterhalb 15% liegen. Die Überprüfung der Präzision kann zusätzlich mit einer gepoolten Patientenprobe erfolgen. Die Bestimmung der Nachweis- sowie Bestimmungsgrenze mit dem Verfahren nach DIN 32645 erfolgt durch Messung von fünf unterschiedlichen Konzentrationen nahe der erwarteten Grenze. Unter Anwendung der linearen Regression berechnet die Software Valistat mit einem voreingestellten Signifikanzniveau von 90% für die Nachweisgrenze und 99% für die Bestimmungsgrenze. Die Ergebnisunsicherheit sollte auf $k = 3$ (entsprechend 33.3%) eingestellt sein. Eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung stellt das 10-malige Messen einer angestrebten Konzentration dar, die relative Standardabweichung muss dabei $< 15\%$ sein. Einen weiteren Weg stellt die Bestimmung aus dem Signal-Rausch-Verhältnis dar. Ein Verhältnis > 6 kann als Bestimmungsgrenze herangezogen werden. Die Wiederfindungsrate wird innerhalb der HPLC-Analytik zwischen Plasmaproben mit Säulenschaltung gegen Eluentenproben ohne Vorsäule ermittelt. Bei der massenspektrometrischen Analyse werden sowohl gefällte Plasmaproben als auch Eluentenproben analysiert. Es werden zwei unterschiedliche Konzentrationen vermessen, die Abweichung darf nicht mehr als 15% betragen. Die Stabilität wird je nach Analyt und verfügbaren Literaturdaten ermittelt. Die Einsendung externer Proben erfordert für einen ungekühlten Versand eine Stabilität, die bei Raumtemperatur für eine Woche gegeben ist, weiterhin dürfen durch Einfrieren und Auftauen keine Konzentrationsveränderungen entstehen. Zuletzt werden verfügbare und mögliche Interferenzen mit Komedikationen überprüft, dies kann nur eine erste Auswertung darstellen, der Überprüfung möglicher Interferenzen muss im Routineeinsatz weiterhin Aufmerksamkeit geschenkt werden.

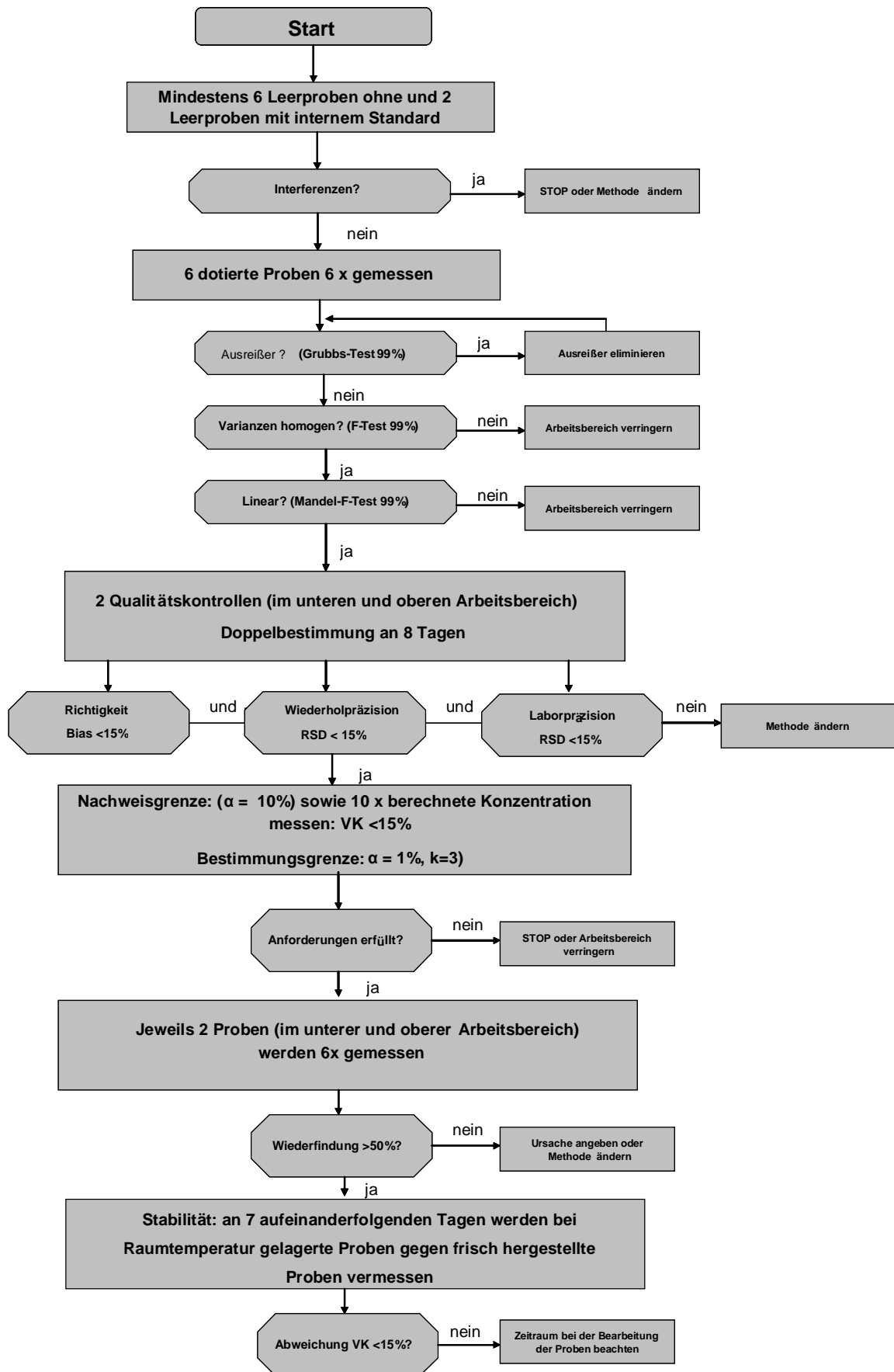


ABBILDUNG 22: Validierungsschema, modifiziert nach Valistat 1.0

3.2.4 Entwicklung einer Rating-Skala zur Bestimmung des Nutzens von Therapeutischem Drug Monitoring

Unter Anregung durch eine Arbeit von Brüggemann und Mitarbeitern¹⁴⁷, welche die potenzielle Rolle von TDM basierend auf vordefinierten Kriterien deskriptiv evaluierten, wurde eine Rating-Skala zur Verifizierung des Nutzens von Therapeutischem Drug Monitoring entwickelt. Brüggemann stellte Pro- und Contra-Listen für TDM von Voriconazol in Bezug auf Wirksamkeit, Pharmakologie, Toxikologie und technische Faktoren auf.

3.2.5 Schwellenwertbestimmung von Naltrexon und 6 β -Naltrexol in der Therapie der Alkoholabhängigkeit

Patienten

Die Bestimmung von Naltrexon und seinem aktiven Metaboliten 6 β -Naltrexol erfolgte in Plasmaproben, die innerhalb einer doppel-blinden und Placebo kontrollierten Studie, welche die Kombinationstherapie von Naltrexon und Acamprosat gegenüber den Monotherapien untersuchte, gewonnen wurden.¹⁴⁸ Die Probandenrekrutierung erfolgte in dem Zeitraum November 1998 bis November 2000. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit, die an einem stationären Entzugsprogramm in der Psychiatrischen Abteilung der Universitätsklinik und der Nordseeklinik von Hamburg teilnahmen. Während des stationären Aufenthaltes wurden die Patienten über die Studie informiert, 196 der 782 informierten Patienten willigten einer Teilnahme an der Studie ein. Diese Probanden wurden untersucht und nahmen an einem strukturierten Interview teil, abgefragt wurden sowohl die vordefinierten Ein- als auch Ausschlusskriterien.

Dies sind im Einzelnen:

Einschlusskriterien

- DSM-IV Kriterien für Alkoholabhängigkeit
- 18 bis 65 Jahre alt
- Körpergewicht 60 bis 90 kg
- vollständige Abstinenz für 12 bis 15 Tage
- frei von Entzugssymptomen
- negatives Ergebnis im Drug-Screen Test für Benzodiazepine, Cannabinoide, Barbiturate, Opiate, Kokain und Amphetamine

Ausschlusskriterien

- zusätzliche Substanzabhängigkeit, außer Nikotinabhängigkeit
- zusätzliche psychiatrische Erkrankung
- Missbrauch von Opioiden oder Kokain in der Vergangenheit
- psychotische Störung in der Vergangenheit
- schwere neurologische oder somatische Erkrankung
- Zirrhose in der Vergangenheit
- Obdachlosigkeit
- Schwangerschaft

Es konnten 160 Probanden eingeschlossen werden. Diese wurden durch eine computergenerierte Liste auf vier Arme ad 40 Probanden randomisiert.

Die Probanden erhielten entweder Naltrexon, Acamprosat, Naltrexon plus Acamprosat oder Placebo. Die Dosierung betrug 50 mg/d für Naltrexon und 1998 mg/d für Acamprosat. Die Medikation war über die Behandlungszeit von 12 Wochen stabil. In die Analyse der Serumkonzentration wurden die beiden Naltrexon-Arme, Monotherapie und Kombinationstherapie mit Acamprosat, eingeschlossen. 22 Probanden der Monotherapiegruppe und 17 mit Kombinationstherapie absolvierten die 12 Studienwochen. Alle Probanden erhielten zusätzlich wöchentliche Psychotherapiesitzungen. Alkohol-Craving wurde anhand der Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS)¹⁴⁹, ein Fragebogen zur Quantifizierung der Gedanken an Alkohol und des Trinkverhaltens einer alkoholabhängigen Person, bestehend aus 14 Subitems, gemessen. Neben sechs Einzelfragen gibt es vier Fragepaare, wobei jeweils der höher bewertete Punkt einbezogen wird, somit können maximal 40 Punkte erzielt werden. Die OCDS wurde zu Baseline, Woche 4, 8 und 12 durchgeführt, weiterhin wurde das Craving mittels der Hopkins Symptom Checkliste (SCL-90)¹⁵⁰ wöchentlich ermittelt. Patienten ohne Rückfall und diejenigen mit nur einer Alkoholeinnahme verblieben 12 Wochen in der Studie, Probanden mit einem echten Rückfall, definiert als fünf oder mehr alkoholischer Standardgetränke pro Tag für Männer und vier pro Tag für Frauen, oder fünf Trinktage pro Woche,⁵⁴ schieden zum gegebenen Zeitpunkt aus der Studie aus.

Serumproben

Die Blutentnahme fand zu Woche 4, 8 und 12 unter Steady-State-Bedingungen um 16:00 Uhr statt, 8 ± 1 Stunden nach der letzten Einnahme. Die Proben wurden zentrifugiert (4000 x g, 10 min) und bei -80°C tiefgefroren.

Die Konzentrationsbestimmung erfolgte für alle erhaltenen Proben mittels der HPLC/UV-Methode. Für einen Methodenvergleich wurden die Proben mit ausreichendem Volumen zusätzlich mittels LC-MS/MS analysiert.

3.2.1 Therapeutisches Drug Monitoring in der Opiatentgiftung

Sudiendesign

Es handelte sich um eine naturalistische Pilotstudie, die in Kooperation mit der Vitos Klinik Rheingau durchgeführt wurde. Die warme Entgiftung mittels L-Polamidon erfolgte stationär nach etabliertem Muster.

Nach der stationären Aufnahme der Patienten wurden diese innerhalb der ersten 24 h mit L-Polamidon aufdosiert, bei auftretenden Entzugssymptomen erhielt der Patient L-Polamidon in kleinen Dosen (2 ml), so oft wie nötig, damit keine Entzugserscheinungen auftreten. Nach den 24 h Stunden wurde die Gesamtdosis als Ausgangsdosis festgelegt. Am Folgetag erhielt der Patient diese Dosis verteilt auf eine morgendliche und abendliche Einnahme. Ab dem darauffolgenden Tag begann die schrittweise Reduktion der L-Polamidon Dosis (Tabelle 12). Ist eine Gesamtdosis oberhalb der Tagesdosis von Tag 1 des Schemas (also über 6 ml/ Tag) ermittelt worden, so wird die Tagesdosis vorerst täglich um 1 ml reduziert bis der Patient die Tagesdosis von Tag 1 des Schemas erreicht hat.

Zusätzlich wurden an vier Untersuchungstagen (U1-U4), der Tag nach der Aufdosierung sowie Tag 2, 6 und 11 des Reduktionsschemas dem Probanden 5-10 ml venöses Blut zur Bestimmung der Plasmakonzentrationen entnommen. Die Konzentrationsbestimmung erfolgte mittels HPLC/UV im Neurochemischen Labor, Mainz. Der behandelnde Arzt erhielt während der Studiendauer keine Information über den bestimmten Wert. An den Untersuchungstagen U1 bis U4 wurden am Patienten außerdem der Blutdruck sowie die Herzfrequenz gemessen. Die Psychopathologie wurde vor der morgendlichen L-Polamidongabe mittels der Subjective Opiate Withdrawal Scale (SOWS) bewertet: Die SOWS ist eine Selbstbeurteilungs-Skala und besteht aus 16 Punkten. Die Fragen werden von null = „gar nicht“ bis vier = „extrem“ bewertet (Tabelle 13). Weiterhin wurde die Objective Opiate Withdrawal Scale (OOWS) herangezogen. Dies ist eine Skala, bei welcher der Arzt den Patienten beobachtet und 13 verschiedene Entzugssymptome mit „nicht vorhanden“ = null oder „vorhanden“ = eins bewertet (Tabelle 14). Verwendet wurde weiterhin der Clinical Global Impression (CGI) Score (Tabelle 15). Beim CGI handelt es sich um eine Fremdbeurteilungsskala.¹⁵¹ Es besteht die Möglichkeit diagnoseunabhängig den Schweregrad der Erkrankung sowie die psychische Veränderung des Patienten zu erfassen. Der CGI unterteilt sich in drei Subskalen, erstens der Schweregrad der Erkrankung, zweitens die Gesamtbeurteilung der Zustandsänderung und drittens die Wirksamkeit der Behandlung.

In dieser Untersuchung wurde der erste Item „Schweregrad der Erkrankung“ herangezogen. Weiterhin wurden mögliche Nebenwirkungen nach der Udalvåg for Kliniske Undersøgelser (UKU)-Skala erfasst¹⁵² (Tabelle 16), hier wird zum einen die Schwere der Nebenwirkung, das Symptom an sich und der kausale Zusammenhang mit dem verordneten Medikament abgefragt. An den Untersuchungstagen U1 bis U4 wurde außerdem ein EKG abgeleitet und die QTc-Zeit bestimmt sowie der Methadon-Wert im semiquantitativen Urin-Drogenscreening erfasst. An allen Untersuchungstagen wurden sowohl die fest angesetzten Begleitmedikamente als auch die Einnahme der Bedarfsmedikation innerhalb der letzten 12-24 Stunden erfasst.

TABELLE 11: Darstellung des Studienablaufs

	U0	U1	U2	U3	U4
		Nach der Aufdosierung	Tag 2 im Reduktions-schema	Tag 6 im Reduktions-schema	Tag 11 im Reduktions-schema
Methadonsubstitution		X	X	X	X
Drogenscreening (Urin)	X	X	X	X	X
Demographische Daten	X				
Diagnose(n)	X				
Begleitmedikamente	X	X	X	X	X
EKG	X	X	X	X	X
Studien bedingte Zusatzuntersuchungen					
Prüfung der Einschlusskriterien	X				
Prüfung der Ausschlusskriterien	X				
Patientenaufklärung	X				
Einwilligungserklärung	X				
Blutentnahme für Methadon/THC-Spiegel		X	X	X	X
Blutdruck- und Herzfrequenzmessung	X	X	X	X	X
SOWS		X	X	X	X
OOWS		X	X	X	X
CGI	X	X	X	X	X
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (nach UKU)		X	X	X	X
Bedarfsmedikation der (letzten 12-24 Stunden)		X	X	X	X

TABELLE 12: L-Polamidon Reduktionsschema

Tag	Dosis	Tag	Dosis
1	3-0-3-0	11	0,5-0-1,0-0
2	3-0-2-0	12	0,5-0-0,5-0
3	2-0-2-0	13	0,5-0-0,5-0
4	1,5-0-1,5-0	14	X-0-0,5-0
5	1,5-0-1,5-0	15	X-0-0,5-0
6	1,5-0-1,0-0	16	X-0-X-0
7	1,5-0-1,0-0	17	X-0-X-0
8	1,0-0-1,0-0	18	3. Cleantag
9	1,0-0-1,0-0	19	4. Cleantag
10	0,5-0-1,0-0	20	5. Cleantag

Cleantag bedeutet „keine Gabe von Methadon“

TABELLE 13: Die subjektive Opiatentzugsskala - SOWS (Subjective Opiate Withdrawal Scale)¹⁵³

	Symptom	gar nicht (=0)	ein wenig (=1)	mäßig (=2)	ziemlich viel (=3)	extrem (=4)
1	Ich fühle mich ängstlich.					
2	Ich muss gähnen.					
3	Ich schwitze.					
4	Meine Augen tränen.					
5	Meine Nase läuft.					
6	Ich habe Gänsehaut.					
7	Ich zittere.					
8	Ich habe Hitzewallungen.					
9	Ich habe Kältegefühl.					
10	Meine Muskeln und Knochen schmerzen.					
11	Ich fühle mich unruhig.					
12	Ich habe Übelkeit.					
13	Ich muss Erbrechen.					
14	Ich habe Muskelzuckungen.					
15	Ich habe Bauchkrämpfe.					
16	Ich habe Suchtdruck.					

TABELLE 14: Die objektive Opiatentzugsskala - OOWS (Objective Opiate Withdrawal Scale)¹⁵³

Der Patient wird in einem Zeitraum von 5 Minuten (z. B. im Gespräch) beobachtet. Dann wird für jedes genannte Opiatentzugssymptom (Items 1-13) ein entsprechender Wert (= Score) angegeben. Die einzelnen Werte werden am Schluss addiert, um eine Gesamtpunktzahl (= Gesamtscore) zu ermitteln.

	Zeichen/ Symptom	Werte		Score
1	Gähnen	0 = kein Gähnen	1 = 1x oder mehr Gähnen	
2	Naselaufen	0 = weniger als 3x Schniefen	1 = mehr als 3x Schniefen	
3	Gänsehaut	0 = nein	1 = ja	
4	Schwitzen	0 = nein	1 = ja	
5	Augentränen	0 = nein	1 = ja	
6	Händetremor	0 = nein	1 = ja	
7	Mydriasis	0 = nein	1 = ja	
8	Hitzewallungen und Kältegefühl	0 = nein	1 = ja	
9	Unruhe	0 = nein	1 = ja	
10	Erbrechen	0 = nein	1 = ja	
11	Muskelzuckungen	0 = nein	1 = ja	
12	Bauchkrämpfe	0 = nein	1 = ja	
13	Angst	0 = nein	1 = ja	
Gesamtscore:				

TABELLE 15: Clinical Global Impression (CGI)¹⁵¹

Schweregrad der Krankheit
<input type="checkbox"/> 0 Nicht beurteilbar
<input type="checkbox"/> 1 Patient ist überhaupt nicht krank.
<input type="checkbox"/> 2 Patient ist Grenzfall psychiatrischer Erkrankung.
<input type="checkbox"/> 3 Patient ist nur leicht krank.
<input type="checkbox"/> 4 Patient ist mäßig krank.
<input type="checkbox"/> 5 Patient ist deutlich krank.
<input type="checkbox"/> 6 Patient ist schwer krank.
<input type="checkbox"/> 7 Patient gehört zu den extrem schwer Kranken.

TABELLE 16: Nebenwirkungs-Rating-Skala (UKU)¹⁵²

Bitte fragen Sie den Patienten nach jedem nachstehend aufgeführten Item und beurteilen Sie jedes nach Schweregrad und Kausalität.

Schweregrad (Grad)

0= nicht vorhanden

1= leicht

2= mittel

3= stark

9= nicht beurteilbar

Kausalität (Kaus.)

0= unwahrscheinlich

1= möglich

2= wahrscheinlich

9= nicht zutreffend

Konzentrationsstörungen	Polyurie/Polydipsie	Übelkeit/Erbrechen
Verstopfung	Orthostatischer Schwindel	Diarrhoe
Schläfrigkeit/Sedierung	Herzklopfen/Tachykardie	Ejaculatio praecox
Miktionsstörungen	Gewichtszunahme	Ejaculatio retardata
nachlassendes Gedächtnis	Gewichtsabnahme	fehlende Erektion
Spannung/innere Unruhe	Emotionale Indifferenz	Verminderter Speichelfluss/Mundtrockenheit
Erhöhte Schlafzeit	Konfusion/Bewusstseinstörung	Kopfschmerzen
Verringerte Schlafzeit/ Schlaflosigkeit	Verminderte Libido	Vermehrter Speichelfluss
Erhöhte Schwitzneigung	Tremor	Libidosteigerung
Erhöhte Traumaktivität	Akkommodationsstörungen/ Sehstörungen	Orgasmus-Dysfunktion

Typische Levomethadon-Nebenwirkungen (nach gültiger Fachinformation vom März 2009)

Bradykardie	Atemdepression	Verminderte Harnmenge
Herzrhythmusstörungen/ Synkopen	Blasenentleerungsstörungen	Schwächeanfälle
Hautausschläge/ Nesselfieber/ Juckreiz	Gallenwegskrämpfe	Ödeme
Verwirrtheit	Dysphorie	Kreislaufstörungen
Desorientiertheit	Euphorie	Schock
Benommenheit	Appetitlosigkeit	

Patienten

Alle Patienten, die in der Vitos Klinik Rheingau eine stationäre Entgiftung mittels L-Polamidon beginnen wollten, wurden auf Ein- und Ausschlusskriterien überprüft.

Einschlusskriterien:

- Männliche und weibliche Patienten mit einer Opiatabhängigkeit (ICD-10-Diagnose der Gruppe F11) mit oder ohne Konsum anderer psychotroper Substanzen (ICD-10-Diagnose der Gruppe F19).
- Patienten mit einer psychiatrischen Zweiterkrankung (medikamentös behandelt oder unbehandelt), wie z. B. einer Psychose / Schizophrenie (ICD-10-Diagnose der Gruppe F20) oder einer affektiven Störung (ICD-10-Diagnose der Gruppe F3) wurden zur Teilnahme an der Studie zugelassen.
- Zur Studienteilnahme musste die vom Patienten unterschriebene Einwilligungserklärung vorliegen.

Ausschlusskriterien:

- Patienten, welche die Einwilligungserklärung nicht unterschrieben hatten, durften an der begleitenden Untersuchung nicht teilnehmen.
- Auch Patienten, die ausschließlich von anderen Substanzen als von Opiaten oder aber Buprenorphin-gestützt von Opiaten entgiftet, wurden nicht eingeschlossen.
- Patienten mit Venenverhältnissen, die es nicht gestatteten, im Laufe der Behandlung drei Blutentnahmen durchzuführen, konnten ebenso nicht eingeschlossen werden.
- Durch die begleitende Untersuchung mit der systematischen Symptomerfassung war davon ausgegangen worden, dass bei den eingeschlossenen Patienten eine erhöhte Sicherheit bzgl. zu hoher Plasmakonzentrationen besteht, weshalb eine körperliche Erkrankung nicht zwingend ein Ausschlusskriterium darstellte, sondern einer individuellen Prüfung bedurfte.

Vor Einschluss wurde mit dem Patienten ein ausführliches Aufklärungsgespräch geführt, er erhielt eine 24-stündige Bedenkzeit, um die Einwilligungserklärung zu unterschreiben.

Internationale statistische Klassifikation von Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10)

Das ICD-10 ist ein von der WHO herausgegebenes Diagnoseklassifikationssystem. Die Verschlüsselung der Diagnosen ist ein international anerkanntes System, die englischsprachige Version von 2006 wurde vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) in deutscher Sprache verfasst und als ICD-10-GM

herausgegeben. Die Psychiatrischen- und Verhaltensstörungen sind unter den Verschlüsselungen F00 bis F99 aufgeführt.

Serumproben

Die Blutentnahme fand zu U1, 2, 3 und 4 aufgrund der schrittweisen Reduktion nicht unter Steady-State-Bedingungen statt, Talspiegelbedingungen sind durch die morgendliche Blutentnahme vor der nächsten L-Polamidoneinnahme gegeben. Die Proben wurden in das Neurochemische Labor, Mainz gebracht, zentrifugiert (4000 x g, 10 min) und bei -20°C tiefgefroren. Die Konzentrationsbestimmung erfolgte für alle erhaltenen Proben mittels der HPLC/UV-Methode für R,S-Methadon und R,S-EDDP.

3.2.2 Messung und Untersuchung der Adhärenz bei komorbider Abhängigkeitserkrankung

Patienten

Die Anwendung eines TDM-Adhärenzmessinstrumentes zur Untersuchung der Adhärenz bei komorbider Abhängigkeitserkrankung erfolgte in einer retrospektiven und naturalistischen Untersuchung. Alle Patienten mit der ICD-10 Diagnose einer Alkoholabhängigkeit, Opiatabhängigkeit, Cannabisabhängigkeit, Kokainabhängigkeit, Halluzinogenabhängigkeit oder multiplem Substanzmissbrauch, die aufgrund einer weiteren psychiatrischen Erkrankung, wie Schizophrenie, affektive Störungen und Neurotische-, Belastungs- und somatoforme Störungen in der Institutsambulanz der Psychiatrischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz pharmakotherapeutisch behandelt und eine Konzentrationsbestimmung im Neurochemischen Labor im Jahr 2009 durchgeführt wurde, wurden in die Auswertung eingeschlossen. Eine Kontrollgruppe ohne Abhängigkeitserkrankung (außer Nikotinabhängigkeit) wurde anhand der weiteren psychiatrischen Diagnose(n) generiert. Neben den Daten auf dem Anforderungsschein (Abbildung 23) wurden aus dem Blutbild die Leberwerte Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Gamma-Glutamyl-Transferase Werte (γ -GT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) zur Auswertung herangezogen.

Adhärenz-Messung

Die Bestimmung der Non-Adhärenz folgte dem aufgeführten Schema. Es stellt eine Kombination aus der Adhärenzbestimmung nach Haen¹¹⁷ (dosisbezogener Referenzbereich) und nach Reis¹²² (individuelle Varianz in der Metabolisierungsratio) unter Hinzunahme der individuellen Varianz des Quotienten aus Konzentration und Dosis dar.

1.) totale Non-Adhärenz

Keine detektierbare Plasmakonzentration

2.) partielle Non-Adhärenz

a) Überprüfung des dosisbezogenen Referenzbereichs, ein adäquater Spiegel ist als erster Hinweis auf Adhärenz zu sehen
→ gehe weiter zu Punkt b)

b) Überprüfung der Komedikation und des Raucherstatus auf mögliche Metabolismusinhibition oder -induktion, keine Erklärung des abweichenden Spiegels
→ gehe weiter zu c)

c) Ausschluss individueller Veränderungen (z. B. genetische Polymorphismen, reduzierte Leberfunktion, ...) durch Berechnung der individuellen Varianz innerhalb der Ratio Metabolit zu Muttersubstanz bzw. falls nicht verfügbar innerhalb der Ratio Plasmaspiegel zu Dosis

Individuelle Varianz

Berechnung des Mittelwertes \pm SD von mindestens 3 Ratios, liegt die Standardabweichung (SD) $>$ 50% liegt eine partielle Non-Adhärenz vor

Neurochemisches Labor Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Universitätsmedizin Mainz Untere Zahlbacher Str. 8 D-55131 MAINZ		EINSENDER (Stempel mit Fax-Nr. für die Befundmitteilung):	
NAME: VORNAME: Geb:	Diagnose:	stationär ambulant privat	Nichtraucher Raucher (mäßig, < 10 Zig/Tag) Raucher (stark, > 10 Zig/Tag)
Medikament(e):	Dosis:	Seit wann:	Letzte Einnahme:

Begleitmedikamente (bitte alle angeben, psychiatrische und nicht psychiatrische Medikation)

.....

.....

Anforderung (bitte vollständig ausfüllen und Hinweise auf Seite 2 beachten)

BLUTENTNAHME nüchtern, mind. 12 Stunden nach der letzten Medikamenteneinnahme, 5 bis 10 ml Vollblut in Serum-Monovette, weiß (gewünschte Bestimmung ankreuzen)

Antidepressiva Amitriptylin (AMI, 80-200 ng/ml)* Citalopram (CIT, 50-110 ng/ml) Clomipramin (Cl, 230-450 ng/ml)* Doxepin (DOX, 50-150 ng/ml)* Duloxetine (DLX, 30-120 ng/ml) Escitalopram (ESC, 15-80 ng/ml) Fluvoxamin (FLV, 60-230 ng/ml)	Fluoxetin (FLUOX, 120-500 ng/ml) Paroxetin (PAROX, 30-120 ng/ml) Sertralin (SER, 10-50 ng/ml) Venlafaxin (VEN, 200-400 ng/ml)* Antipsychotika Amisulprid (AMS, 100-320 ng/ml) Aripiprazol (ARI 150-500 ng/ml)	Clozapin (CLZ, 350-600 ng/ml) Olanzapin (OLZ, 20-80 ng/ml) Paliperidon (Pali, 20-60 ng/ml) Quetiapin (QUE, 100-500 ng/ml) Risperidon (RIS, 20-60 ng/ml)* Ziprasidon (ZIP, 50-200 ng/ml)
---	--	---

* Summe Muttersubstanz plus pharmakologisch aktiver Metabolit

(Zutreffendes bitte ankreuzen, siehe auch Hinweise für Einsender)

GRUND DER ANFORDERUNG	SCHWEREGRAD DER ERKRANKUNG (nach CGI)	THERAPIE-EFFEKT (nach CGI)
Ersteinstellung Dosisänderung Umstellung der Medikation Nichtansprechen Compliance-Kontrolle Verlaufskontrolle Nebenwirkung (bitte unten spezifizieren) Sonderuntersuchung (bitte spezifizieren) anderer Grund (bitte spezifizieren)	nicht beurteilbar nicht krank Grenzfall leicht krank mäßig krank deutlich krank schwer krank extrem schwer krank	sehr gut mäßig gering unverändert oder verschlechtert nicht beurteilbar
NEBENWIRKUNGEN (nach UKU):	keine	leicht
Schläfrigkeit/Sedierung Hauterscheinungen EPS-Nebenwirkungen (Dystonie/Rigidität/Hypokinese/Akinese) kardiovaskuläre Störung (orthostatische Dysregulation/Tachykardie) gastrointestinale Störungen (Übelkeit/Erbrechen/Nausea/Diarrhoe/Obstipation) urogenitale Störungen (Miktionsstörung/sexuelle Dysfunktion/Polyurie)- andere Nebenwirkung (bitte spez.)	Spannung/innere Unruhe Speichelfluss (erhöht/verringert)	Akkomodationsstörungen Polydipsie Tremor Akathisie Gewichtszunahme
Zusammenhang mit dem zu analysierenden Medikament:	wahrscheinlich	möglich
		unwahrscheinlich

Datum Behandelnde/r Arzt/ Ärztin

ERGEBNISSE (ng/ml) und BEURTEILUNG		
..... ng/ml Blutspiegel: ng/ml im therapeutisch üblichen Bereich	Summe: ng/ml zu niedrig zu hoch
Empfehlung:	Dosis beibehalten	erhöhen reduzieren
Datum	Unterschrift (Labor)	

ABBILDUNG 23: Anforderungsschein des Neurochemischen Labors, Mainz

3.2.3 Optimierung des Therapeutischen Drug Monitoring durch interdisziplinäre Zusammenarbeit

Studiendesign

Es handelte sich um eine naturalistische Studie, die in der psychiatrischen Klinik der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg Universität, Mainz im Zeitraum April bis August 2009 durchgeführt wurde. Weiterhin erfolgte eine retrospektive Analyse der vorausgegangenen fünf Monate der Interventionsstation.

Interaktives Therapeutisches Drug Monitoring (iTDM)

Die Studie betrachtete und verglich die beiden geschützten Akutstationen der psychiatrischen Klinik. Auf einer der beiden Stationen wurde interaktives TDM durchgeführt, während die andere Station als Vergleichsstation diente und das traditionelle TDM (tTDM) beibehalten wurde. iTDM basierte überwiegend auf der Kommunikation zwischen behandelnden Ärzten und der Apothekerin des Labors. Neben der Edukation einer Ärztin im Bereich Therapeutisches Drug Monitoring von Psychopharmaka wurde eine Liste mit den korrekten Blutentnahmezeitpunkten auf Station ausgelegt, an der sich alle dort tätigen Mitarbeiter, also Ärzte und Pflegepersonal, orientierten. Weiterhin nahm die Apothekerin an den wöchentlich stattfindenden Teambesprechungen teil. Dies sollte zu mehr Hintergrundverständnis der Apothekerin über den Patienten sowie seiner sozialpsychiatrischen Situation führen. Ebenso wurde die Möglichkeit genutzt, die schriftlich vom Labor mitgeteilten Befunde dem Stationspersonal zu erklären. Neben den wöchentlichen Treffen wurde bei ungewöhnlich hohen oder niedrigen Spiegeln und bei besonderen Anforderungsgründen auf der Station angerufen. Weitere Schritte bezüglich Dosis- oder Medikationsveränderungen wurden gemeinsam besprochen.

Klinische Beurteilung

Für eine Vergleichbarkeit der Stationen wurden die beiden geschützten Stationen mit ähnlichem Patientenkontext herangezogen. Die Clinical Global Impression Scale (CGI) wurde eingesetzt, um den Schweregrad (Tabelle 15) und auch den Therapieeffekt zu erfassen. In die Beurteilung des Schweregrades geht der Zustand des Patienten der vergangenen Woche ein, die Einschätzung des Therapieeffekts erfolgt anhand einer 5 Item Skala (sehr gut, mäßig, gering, unverändert/verschlechtert und nicht beurteilbar). Bewertet wird der Effekt seit Therapiebeginn. Zur Erfassung der Nebenwirkungen wird die UKU-Skala eingesetzt.

Bewertung der TDM Anwendung

In die Bewertung flossen die spezifischen Qualitätsparameter von TDM sowie die klinischen Effekte Besserung und Nebenwirkungen ein. Die Qualität des tTDM und des iTDM wurde durch Betrachtung folgender Aspekte in Anlehnung an die Untersuchungen von Mann und Mitarbeitern (2006)¹⁴⁰ untersucht:

1. Zeit der Blutentnahme nach Dosisanpassung:

Nach jeder Dosisveränderung gibt es einen von der Halbwertszeit abhängigen optimalen Zeitrahmen TDM anzufordern, also nach Erreichen der Steady-State-Bedingungen. Als Fehler wurde eine zu frühe Anforderung bewertet, da damit Laborressourcen verschwendet werden und falsche Schlussfolgerungen für die weitere Behandlung gezogen werden können. Auch eine zu späte Anforderung wurde als Fehler gewertet, da dies möglicherweise notwendige Interventionen verzögert.

2. Zusammenhang zwischen der Laborempfehlung und der klinischen Umsetzung:

Die Dosisempfehlungen des Labors (beibehalten, erhöhen oder reduzieren) erfolgten unter Betrachtung der gemessenen Konzentration im Kontext mit den klinischen Angaben zum Patienten und der Medikation. Die Befundinterpretation erfolgte innerhalb der Routinearbeit des Labors und wurde abwechselnd von vier Apotheker/innen durchgeführt. Als optimaler Zeitraum wurde angesehen, wenn eine klinische Entscheidung innerhalb von zwei Werktagen nach Eintreffen des Befundes gefällt wurde. Es wurde angenommen, dass damit die Behandlung innerhalb der kürzestmöglichen Zeit zum Erfolg führt. Zu der medizinischen Bewertung kommen auch wirtschaftliche Aspekte. Eine rasch durchgeführte Dosisanpassung nach Erhalten der Laborbefunde beschleunigt das Ansprechen und hat somit einen günstigen Effekt auf die Verweildauer in der Klinik. Reagieren nach drei oder mehr Tagen wurde daher als Fehler gewertet.

Serumproben

Die Konzentrationen der angeforderten Antipsychotika und Antidepressiva wurden im Neurochemischen Labor innerhalb der Routinearbeit von Montag bis Freitag vermessen. Anforderungen oder Befundmitteilungen, die sich durch ein dazwischen liegendes Wochenende verzögerten, wurden nicht negativ bewertet.

3.2.4 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS/PASW (Version 15.0.1 Copyright© 1989-2006, 17.0.0 Copyright© 1993-2007 sowie 18.0.2 Copyright©1993-2007) der Firma SPSS Inc (Chicago, USA) und dem Programm R¹⁵⁴ (Auswertung durch Prof. Berres, Statistiker des IMBEI Institutes)

Statistische Signifikanz wurde definiert, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ war.

Die in dieser Arbeit verwendeten Tests waren folgende:

Deskriptive Statistik

Die Deskriptive Statistik dient der Beschreibung der zu analysierenden Population, es werden univariate Auswertungsstatistiken für verschiedene Variablen verwendet. Berechnet werden die Kenngrößen:

- absolute Häufigkeit: Sie gibt an, wie häufig die einzelnen Ausprägungen eines Merkmals in einem Datensatz vorkommen.
- Mittelwert (arithmetisches Mittel): Er beschreibt den statistischen Durchschnittswert, es werden alle Werte eines Datensatzes addiert und die Summe durch die Anzahl aller Werte geteilt.
- Minimum: der kleinste Wert einer Stichprobe.
- Maximum: der größte Wert einer Stichprobe.
- Standardabweichung: Sie ist das Maß für die Streubreite der Werte eines Merkmals rund um den Mittelwert (arithmetisches Mittel). Die Standardabweichung trägt immer die Einheit des Merkmals. Für normalverteilte Merkmale gilt, dass innerhalb der Entfernung einer Standardabweichung nach oben und unten vom Mittelwert rund 68% aller Antwortwerte liegen.
- Median: Es ist der Wert, oberhalb und unterhalb dessen jeweils 50% der gemessenen Daten liegen.
- Varianz: Sie ist ein Streuungsmaß, welches die Verteilung von Werten um den Mittelwert kennzeichnet. Sie ist das Quadrat der Standardabweichung.
- Konfidenzintervall: Es gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit die Lageschätzung eines statistischen Parameters aus einer Stichprobenerhebung auch für die Grundgesamtheit zutreffend ist.

Explorative Statistik

Die explorative Statistik dient der Analyse unbekannter Zusammenhänge. Zu Beginn einer Untersuchung erfolgt die Überprüfung auf Normalverteilung mittels des Kolmogorov-

Smirnow-Tests. Der Vergleich der Mittelwerte zwischen zwei Gruppen findet bei normalverteilten Variablen mittels t-Test, bei nicht normalverteilten Variablen mittels Mann-Whitney-U-Test statt. Beim Vergleich von mehr als zwei Gruppen wird eine One-Way-ANOVA durchgeführt, wobei für den Vergleich innerhalb der Gruppen zusätzlich ein Post-Hoc-Test (Tamhane –T2 für ungleiche Varianzen) durchgeführt wird. Die Überprüfung von Zusammenhängen zweier Variablen erfolgt mittels Korrelationsanalyse, berechnet wird der Korrelationskoeffizient, dieser gibt die Stärke und Richtung eines linearen Zusammenhangs wieder. Der Korrelationskoeffizient liegt immer zwischen -1 und +1. Ein negativer Wert weist auf eine negative Korrelation hin. Berechnet wird entweder eine Korrelation nach Pearson (kardinale Variablen) oder Spearman (ordinale Variablen).

Eine multiple lineare Regressionsanalyse wird verwendet, um die quantitative Beziehung von einer abhängigen und mehreren unabhängigen Variablen darzustellen. Eine weitere Darstellung von Zusammenhängen erfolgt durch die Mixed-Effekt-Model-Analyse die von dem Statistiker Prof. Bernhard Berres unter Verwendung des Programm R¹⁵⁴ durchgeführt wurde. Der Zusammenhang zwischen einer abhängigen und unabhängigen Variable kann für abhängige Systeme analysiert werden. Das Mixed-Model bezieht sich auf zufällige Abschnitte und Steigungen, dabei berücksichtigt es heterogene Abweichungen.

Box-Plot-Analyse

Die Box-Plot-Analyse, auch Box-Whisker-Plot-Analyse genannt, wird als Verfahren für die explorative Datenanalyse für kontinuierliche Variablen angewandt. Boxplots zeigen die wesentlichen Beschreibungsmerkmale einer Verteilung in einem Diagramm. Berechnet wird der Median, das untere und obere Quartil (die untere und obere Begrenzung der Box, die 50% der Daten umfasst) und damit auch der Interquartilabstand. Die Whisker zeigen das Maximum beziehungsweise das Minimum einer Verteilung. Datenpunkte, die außerhalb dieses Ranges liegen, gelten als Ausreißer und werden als einzelne Datenpunkte dargestellt.

ROC-Analyse

Die Receiver Operating Characteristics (ROC)-Analyse wurde ursprünglich zur Bewertung diagnostischer Instrumente entwickelt.¹⁵⁵ Es werden dabei die richtig positiven Einschätzungen (Sensitivität – y-Achse) den falsch positiven (100 - Spezifität – X-Achse) gegenüber gestellt. Der Schwellenwert ergibt sich hierbei durch Bestimmung der größten Abweichung von der Winkelhalbierenden, dort trifft eine maximal große Sensitivität auf eine maximal mögliche Spezifität. Weiterhin gibt die Area under the curve (AUC) Aufschluss über die Aussagekraft der Analyse, wobei diese Werte zwischen 0 und 1 annehmen können, angestrebt wird eine signifikante Abweichung von $p = 0,5$. Für diese Arbeit wurde die ROC-

Analyse angewandt, um Schwellenwerte zu berechnen, z. B. Medikamentenspiegel, oberhalb derer mit verbessertem Therapieansprechen zu rechnen ist.

Bland-Altman-Analyse

Diese Analyse wird für den Vergleich verschiedener Methoden verwendet, um die Abhängigkeit des Messfehlers vom "wahren" Wert zu beurteilen. Auf der „x-Achse“ wird dabei der Mittelwert der beiden Methoden aufgetragen, dies dient der Schätzung des „wahren“ Werts, auf der „y-Achse“ wird die Differenz der beiden Methoden aufgetragen, hierdurch wird die Variabilität zwischen den Beobachtungen eliminiert. Für die Bewertung werden drei Linien in das Punktdiagramm eingezeichnet, diese bezeichnen den Mittelwert sowie die untere und obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls. Werte unter- oder oberhalb dieser Grenzen bedeuten keine Übereinstimmung der Methoden.¹⁵⁶

4 Ergebnisse

4.1 Entwicklung und Anwendung einer Rating-Skala für die Evaluierung des potenziellen Nutzens von TDM für Antidepressiva und Antipsychotika

In der Consensus-Leitlinie der TDM-Gruppe der AGNP (Baumann et al. 2004; Hiemke et al. 2011) wurden von einer Experten-Gruppe vier Empfehlungsgrade von eins bis vier zur Anwendung von TDM für Psychopharmaka definiert (Hiemke et al. 2011). Stufe 1, bedeutet „highly recommended“, Stufe 2 „recommended“, Stufe 3 „useful“ und Stufe 4 „potentially useful“. Die Empfehlungen basieren auf Literatur zum medizinischen Nutzen von TDM und auf der Einschätzung von Experten, die seit vielen Jahren TDM in der Psychiatrie praktisch anwenden und darüber forschen. Mit dieser Arbeit sollte TDM für eine Wirkstoffgruppe eingeführt werden, Medikamente zur Behandlung von Suchtpatienten, für die TDM so gut wie nicht etabliert ist, klinische Studien und Erfahrung dazu also weitgehend fehlen. Daher sollte im ersten Ansatz der potenzielle Nutzen von TDM für die medikamentöse Einstellung von Suchtpatienten mit Hilfe einer objektiven Skala überprüft werden. Hierfür wurde eine Rating-Skala entwickelt, welche 22 Substanz- und Patientencharakteristika enthält, diese sind den fünf Hauptkategorien Pharmakokinetik, Wirksamkeit, Toxizität, Patientencharakteristika und Kosteneffektivität zugeordnet. Die einzelnen Kriterien sind alle als Argumente für Therapeutisches Drug Monitoring ausgewählt worden. Jeder einzelne Aspekt wird bei der Begutachtung in Abhängigkeit von der wissenschaftlichen Evidenz mit null oder einem Punkt bewertet.

Die erste Kategorie beschreibt pharmakokinetische Aspekte der zu bewertenden Substanz. Punkte wurden für das Vorliegen einer nicht-linearen Kinetik und für eine lange Halbwertszeit, definiert als > 48 h verteilt. Hinzu kamen Punkte für potentielle pharmakokinetische Interaktionen mit Komedikationen sowie auch Interaktionen mit Nahrungs- und Genussmitteln wie Rauchen, Coffein und Alkohol, welche Gründe darstellen, die den Einsatz von TDM rechtfertigen.

Die zweite Kategorie „Wirksamkeit“ beinhaltet vier Aspekte. Das erste Kriterium ist ein enger therapeutischer Bereich, definiert durch den therapeutischen Index (die Ratio erhält man durch Division der letalen durch die therapeutische Dosis – LD_{50}/ED_{50}) mit einem Wert ≤ 5 oder durch Spezifikation in der Literatur. Der zweite Wirksamkeitspunkt wurde verteilt, wenn kein etablierter Surrogatmarker, wie z. B. Körpertemperatur im Falle einer systemischen Infektion, zur Bestimmung des pharmakotherapeutischen Erfolges zur Verfügung stand. Aufgrund der negativen Natur dieses Aspektes wurde dieser Punkt ohne zugrundeliegende Literatur vergeben. Ein wichtiger Aspekt für eine Therapiesteuerung mittels TDM ist ein etablierter Zusammenhang zwischen der Wirksamkeit und der

Serumkonzentration und ein weiterer Punkt wurde vergeben, wenn durch eine Dosisreduktion der Verlust der Wirksamkeit oder eine erhöhte Rückfallwahrscheinlichkeit resultiert.

Die dritte Kategorie „Toxizität“ umfasst drei Aspekte. Der erste Punkt wurde erteilt beim Vorliegen eines Zusammenhangs zwischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen und einer Plasmakonzentration, weiterhin punktete eine Intoxikation bei Plasmaspiegeln zweifach höher als der Wert des oberen therapeutischen Bereichs, definiert durch die TDM-Gruppe der AGNP sowie der Bericht von fatalen und letalen Ausgängen infolge von Überdosierung.

Die vierte Kategorie beschreibt die patientenbezogenen Charakteristika und beinhaltete 12 Subitems. Der erste ist ein hoher Anteil von Patienten mit ungenügender Adhärenz, dies trifft zu, wenn weniger als 40% der Patienten eine zuverlässige Adhärenz für ihre Medikamenteneinnahme aufweisen.¹⁵⁷ Weitere Punkte erzielte eine Substanz, wenn eine hohe intra- und interindividuelle Variabilität im Plasmaspiegel beschrieben war. So auch bei notwendiger Dosisanpassung in Relation zum Alter, Geschlecht und Leber- oder Nierenfunktionsstörung, aber auch bei klinisch relevanten Polymorphismen im Metabolismus. Zwei weitere Items für spezielle Charakteristika beinhalten besondere pharmakodynamische Reaktionen bei Gerontopatienten sowie weitere beachtenswerte Risiken.

Bezüglich der Kosteneffektivität, die Kategorie fünf, erhielt die Substanz einen Punkt bei jeglichen günstigen pharmakoökonomischen Daten, wie z. B. die Darstellung einer kürzeren stationären Aufenthaltsdauer durch Anwendung von TDM.

Neben der Punkteverteilung basierend auf evidenzbasierter Literatur wurden Expertenpunkte verteilt. Dies war besonders für die in der Literatur schlecht untersuchten und beschriebenen Substanzen von Bedeutung, ohne die Möglichkeit der Expertenpunkte wäre unter Umständen eine Bewertung neuerer Substanzen weniger aussagekräftig. Die Art der Punktvergabe wird in der Skala durch Angabe der Literaturstellen deutlich. Innerhalb der Auswertung wird neben der Addition der Punkte auch die Anzahl der zitierten Arbeiten angegeben.

Um die Validität der selbst entwickelten TDM-Rating-Skala Skala darzustellen, die in Anlehnung an Überlegungen einer Übersichtsarbeit von Brüggemann und Mitarbeitern (2008) zum möglichen Nutzen von TDM für das Antimycoticum Voriconazol entworfen wurde, wurde die TDM-Rating-Skala im ersten Schritt auf Antidepressiva und Antipsychotika angewandt, für die TDM etabliert ist und mit den graduierten Empfehlungen der TDM-Experten-Gruppe verglichen. Die Auswahl der Substanzen erfolgte mit Hilfe der Konsensus Leitlinien 2011,¹⁰⁶ Substanzen aus allen Empfehlungsgraden werden eingeschlossen. Eine Literaturrecherche in „Pubmed“ wurde für jede der Substanzen für jedes Subitem durchgeführt. Weiterhin wurden Angaben aus Fachinformationen aufgenommen. Die

resultierenden Punkte wurden mit den Empfehlungsgraden der Konsensus Leitlinie 2011 abgeglichen.

Die Anwendung der Skala erfolgte an Substanzen, die in der Pharmakotherapie von Substanzabhängigkeiten eingesetzt werden, eine Substanzgruppe für welche TDM mit Ausnahme von Methadon noch nicht etabliert ist. Die ausgewählten Substanzen waren Acamprosat, Bupropion, Buprenorphin, Clomethiazol, Disulfiram, Methadon, Naltrexon, getrennt für die Indikationen Alkohol- und Opiatabhängigkeit, und Vareniclin. Die Literaturrecherche wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt und die Punkteverteilung nach Abschluss verglichen und diskutiert. Nach Überprüfung durch zwei weitere unabhängige Personen wurden von einer klinischen Suchtexpertin nicht-literaturbasierten Punkte verteilt.

4.2 Antidepressiva

Für die erste Evaluation der TDM-Rating-Skala wurden die zehn Antidepressiva Reboxetin, Clomipramin, Duloxetin, Mirtazapin, Sertralin, Venlafaxin, Citalopram, Maprotilin, Tranylcypromin und Nortriptylin herangezogen. Diese Auswahl beinhaltete Substanzen mit allen auf dem Markt befindlichen antidepressiven Wirkmechanismen.

Reboxetin

Der selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Reboxetin wird vorzugsweise über das CYP-Isoenzym 3A4 metabolisiert. CYP3A4-Inhibitoren wie z. B. Ketokonazol¹⁵⁸ oder auch das Nahrungsmittel Grapefruit, aber auch Induktoren wie Carbamazepin können somit die Konzentration von Reboxetin klinisch relevant verändern. Auch bei Patienten mit einem genetisch bedingten beschleunigten oder verlangsamten Metabolismus zeigen sich starke Abweichungen von der dosisbezogenen „Normkonzentration“.⁹⁶ Aber ebenso nimmt eine veränderte Metabolisierungsleistung im Alter¹⁵⁹ Einfluss auf die resultierende Konzentration. Überwiegend bedingt durch die unterschiedliche hepatische Metabolisierung ergeben sich hohe interindividuelle Variabilitäten,¹⁶⁰ so ist bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen eine Dosisanpassung empfohlen.¹⁶¹ Die Elimination der in Phase II entstehenden glucuronidierten Abbauprodukte, erfolgt renal. In einer Kinetikstudie konnte gezeigt werden, dass auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz eine Dosisanpassung erforderlich ist.¹⁶² Reboxetin erreichte auf der Skala acht Punkte, davon zwei basierend auf Expertenmeinung (Tabelle 17). Der Empfehlungsgrad der TDM-Gruppe ist für Reboxetin mit 3 angegeben, „useful“.

Clomipramin

Das trizyklische Antidepressivum Clomipramin ist ein starker, aber nicht spezifischer Serotonin- und auch Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer. Die Metabolisierung zum aktiven Metaboliten Desmethylclomipramin erfolgt durch CYP2C19, CYP1A2 und CYP3A4 sowie zu Hydroxymetaboliten durch CYP2D6. Clomipramin weist eine nicht-lineare Pharmakokinetik auf, dies konnte nach oraler Administration sowie Infusion an Patienten gezeigt werden.¹⁶³ Die in einer Pharmakokinetik-Studie von Balant-Gorgia und Co-Autoren gefundene Halbwertszeit ist für Clomipramin 24 h und den aktiven Metaboliten Desmethylclomipramin 96 h. Bezüglich der Zeit bis zum Erreichen von Steady-State-Bedingungen müssen drei Wochen gerechnet werden.¹⁶⁴ Hinsichtlich pharmakokinetischer Interaktionen kann die gleichzeitige Verabreichung von CYP2D6-Inhibitoren zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels beider aktiver Substanzen führen. So resultiert die gleichzeitige Gabe von Fluoxetin zu einer Vervierfachung des Plasmaspiegels.¹⁶⁵ Auch das Nahrungsmittel Grapefruit nimmt Einfluss auf die Metabolisierung von Clomipramin und führt zu einer veränderten Ratio von Metabolit zu Muttersubstanz.¹⁶⁶ Im Bereich „Wirksamkeit“ punktete Clomipramin in allen Aspekten. Neben dem engen therapeutischen Bereich^{164, 167} gibt es einen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Wirksamkeit und dem Plasmaspiegel,¹⁶⁸ wobei die Therapie durch keinen anderen Marker gesteuert werden kann.¹⁶⁹ Auch bezüglich der „Toxizität“ erfüllte Clomipramin alle TDM-relevanten Punkte. Neben einem eindeutigen Zusammenhang zwischen Konzentration und unerwünschten Arzneimittelwirkungen^{167, 168} gibt es einen Bericht über eine Intoxikation mit Todesfolge bei einer post-mortem Konzentration von 540 ng/ml.¹⁷⁰ Der extensive hepatische Metabolismus unter Beteiligung polymorpher Enzyme¹⁶⁴ führt zu hohen interindividuellen Schwankungen in der Plasmakonzentration.¹⁶⁴ Für ältere Patienten konnte gezeigt werden, dass bereits niedrigere Dosen in den erwünschten therapeutischen Bereich führen,¹⁶⁴ wobei ältere Patienten generell eine Risikogruppe für die Therapie mit Trizyklika darstellen. Neben der potentiellen QTc-Verlängerung können bei älteren Patienten, insbesondere in der Nacht, delirante Psychosen auftreten.¹⁶⁵ Clomipramin erreichte insgesamt 16 Punkte, nur einer basierte auf Expertenmeinung (Tabelle 17). Der Empfehlungsgrad der TDM-Gruppe ist für Clomipramin mit 1 angegeben, „highly recommended“.

Duloxetin

Das im Jahr 2004 zugelassene Duloxetin gehört zu den „neueren Wirkstoffen“ im Bereich der Antidepressiva. Durch eine selektive Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahmehemmung entsteht ein duales Wirkprinzip. Duloxetin besitzt eine lineare Kinetik und wird extensiv hepatisch unter Beteiligung der polymorphen Enzyme CYP1A2 und CYP2D6

verstoffwechselt,¹⁷¹ es resultieren keine aktiven Metaboliten. Klinisch relevante Interaktionen zeigen sich insbesondere durch Veränderung der Aktivität von CYP1A2. Fluvoxamin, ein potenter Inhibitor, senkt die Plasma-Clearance von Duloxetin um 77% und erhöht die AUC_{0-t} um das 6fache.¹⁷² Rauchen induziert das CYP-Isoenzym 1A2, dies führt zu erniedrigten Plasmakonzentrationen bei Rauchern.^{173, 174} Der nachgewiesene Zusammenhang zwischen Plasmaspiegel und Effektivität erlaubt eine Therapiesteuerung mittels TDM.¹⁷⁴ Die hepatische Metabolisierung führt zu interindividuell variablen Spiegeln¹⁷⁴ sowie zu einer notwendigen Dosisanpassung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen.¹⁷⁵ Somit erzielte Duloxetin acht Punkte, wovon zwei auf Expertenmeinung basierten (Tabelle 17). Der Empfehlungsgrad der TDM-Gruppe ist für Duloxetin mit 2 angegeben, „recommended“.

Mirtazapin

Das sedierende Antidepressivum Mirtazapin ist pharmakodynamisch ein zentral wirksamer präsynaptischer α_2 -Antagonist, dadurch kommt es zu einer indirekten Verstärkung der noradrenergen und serotonergen Neurotransmission. Der postsynaptische 5-HT₂- und 5-HT₃-Antagonismus führt zu einer vermehrten Stimulation von 5-HT₁-Rezeptoren. Zusätzlich weist Mirtazapin eine potente antihistaminerge Wirkung auf. Die Elimination erfolgt unter extensiver hepatischer Metabolisierung unter Beteiligung von CYP3A4, CYP1A2 und CYP2D6, das demethylierte Substrat ist pharmakologisch schwach aktiv, es wird aufgrund des zu großen Aktivitätsunterschiedes zur Muttersubstanz jedoch nicht als aktive Summe gewertet. Der Metabolit weist das gleiche pharmakokinetische Verhalten wie die Muttersubstanz auf. Eine Enzyminduktion durch z. B. Carbamazepin führt zu einem um 60% reduzierten Plasmaspiegel von Mirtazapin und auch eine Induktion von CYP1A2 resultiert in niedrigeren Konzentration, wohingegen die CYP3A4 Inhibition durch Grapefruit zu erhöhten Serumkonzentrationen führt.¹⁷⁶ Für den Plasmaspiegel von Mirtazapin konnte ein Zusammenhang zur Wirkung¹⁷⁷ und auch zu Nebenwirkungen gezeigt werden.¹⁷⁶ Die Spiegel unterliegen dabei einer hohen interindividuellen Variabilität,¹⁷⁶ wobei die metabolisierenden Enzyme genetisch bedingte unterschiedliche Aktivitäten aufweisen.¹⁷⁷ Frauen haben höhere Konzentration-zu Dosis-Beziehungen und auch ältere Patienten (> 65 Jahre) weisen im Mittel höhere Mirtazapinspiegel auf.¹⁷⁶ Auch für Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung empfohlen.¹⁷⁸ In der Summe erreichte Mirtazapin auf der Skala elf Punkte, zwei davon aufgrund der Expertenmeinung (Tabelle 17). Der Empfehlungsgrad der TDM-Gruppe ist für Mirtazapin mit 2 angegeben, „recommended“.

Sertralin

Der selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Sertralin unterliegt einer extensiven hepatischen Metabolisierung unter Beteiligung der zum Teil polymorphen Enzyme CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19¹⁷⁹ und CYP3A4; der entstehende Hauptmetabolit ist das in der Aktivität etwa 20fach schwächere N-Desmethylsertralin. Auf der Basis der metabolisierenden Enzyme resultieren Interaktionen mit den CYP-Induktoren Carbamazepin und Phenytoin,¹⁸⁰ und dem CYP3A4 inhibierenden Nahrungsmittel Grapefruit.¹⁸¹ Auch für Raucher konnte gegenüber Nichtrauchern eine erniedrigte Konzentration-zu-Dosis-Ratio gesehen werden.¹⁸² Für Sertralin zeigt sich ein Zusammenhang zwischen der gemessenen Plasmakonzentration und dem klinischen Effekt, dieser ist für Jugendliche vergleichbar mit der Wirkung bei Erwachsenen.¹⁸³ Sertralin punktet weiterhin bei den Patientencharakteristika, es zeigt sich eine hohe interindividuelle Variabilität.¹⁸² Ältere Patienten haben unter gleicher Dosis höhere Konzentrationen als Jüngere,¹⁸² so konnte auch gezeigt werden, dass TDM von SSRI bei älteren depressiven Patienten häufig zu niedrigeren Dosen führt, wodurch Arzneimittelkosten eingespart werden können.¹²⁷ Auch Patienten mit komorbider Leberfunktionsstörung weisen erhöhte Konzentrationen auf, so dass eine Anpassung der Dosis empfohlen wird.¹⁸⁴ Sertralin erreichte zehn Punkte auf der TDM-Rating-Skala, zwei davon durch Expertenmeinung (Tabelle 17). Der Empfehlungsgrad der TDM-Gruppe ist für Sertralin mit 2 angegeben, „recommended“.

Venlafaxin

Venlafaxin ist ein selektiver Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahmehemmer mit zusätzlich schwacher Dopamin-Wiederaufnahmehemmung. In niedrigen Dosis- sowie Spiegelbereichen überwiegt die Serotonin-Wiederaufnahmehemmung. Venlafaxin wird durch das polymorphe CYP2D6¹⁸⁵ zu seinem aktiven Metaboliten O-Desmethylvenlafaxin umgesetzt. Die Bildung des inaktiven N-Desmethylvenlafaxin wird durch CYP3A4, CYP2C19 und CYP2C9 katalysiert. Bedeutend ist die Interaktion mit potenten CYP2D6 Inhibitoren, wie z. B. Bupropion, Fluoxetin oder Paroxetin.¹⁸⁶ Ein Zusammenhang kann zwischen dem Plasmaspiegel und der Effektivität¹⁸⁵ sowie auch zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen gesehen werden.¹⁸⁵ In einem Fallbericht von Bosse et al. wird auch ein fataler Ausgang infolge einer Überdosierung beschrieben.¹⁸⁷ Für Venlafaxin kann neben einer hohen interindividuellen Varianz im Konzentrations-Dosis-Verhältnis auch eine verlangsamte Elimination bei älteren Patienten gesehen werden.¹⁸⁶ Für Patienten mit Leberfunktionsstörung werden Dosisanpassungen vom Hersteller empfohlen.¹⁸⁸ In einer Studie von Troy et al. zeigte sich auch, dass eine Dosisanpassung für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min notwendig wird.¹⁸⁹ Venlafaxin erzielte inklusive der zwei

Expertenpunkte elf Punkte. Der Empfehlungsgrad der TDM-Gruppe ist für Venlafaxin mit 2 angegeben, „recommended“.

Citalopram

Der selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer wird vorzugsweise über das polymorphe CYP2C19¹⁹⁰ sowie CYP3A4 und CYP2D6 zu den zwei schwach aktiven Metaboliten Desmethylcitalopram und Didesmethylcitalopram umgesetzt. Unter gleichzeitiger Einnahme von inhibierender Komedikation werden höhere dosiskorrigierte Spiegel gemessen.^{191, 192} Bezüglich eines Zusammenhangs zur Wirksamkeit konnte Elnaz Ostad-Haji (Neurochemisches Labor, Mainz) in einer noch nicht publizierten Studie den sich aus PET-Studien ergebenden unteren Schwellenwert klinisch nachvollziehen.¹⁹³ Im Bereich der „Toxizität“ erhält Citalopram für einen Todesfall infolge einer Überdosierung einen Punkt.¹⁹⁴ Zu den besonderen Patientencharakteristika zählt eine hohe interindividuelle Variabilität¹⁹² sowie das Risiko von älteren Patienten eine veränderte Metabolisierung aufzuweisen.¹⁹⁵ Für Gerontopatienten besteht weiterhin das Risiko einer Citalopram-induzierten Hyponatriämie mit daraus resultierendem Risiko für EKG-Veränderungen.¹⁹⁶ Auch für Citalopram empfiehlt der Hersteller eine Dosisanpassung für Patienten mit Leberfunktionsstörungen.¹⁹⁷ Weiterhin ist, wie schon für Sertralin beschrieben, eine Einsparung von Arzneimittelkosten durch TDM bei älteren Patienten berichtet.¹²⁷ Insgesamt punktete Citalopram bei elf Aspekten, zwei Punkte werden durch die Expertenmeinung vergeben (Tabelle 17). Der Empfehlungsgrad der TDM-Gruppe ist für Citalopram mit 2 angegeben, „recommended“.

Maprotilin

Das tetrazyklische Antidepressivum besitzt eine relativ selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung, antihistaminerge Effekte und einen α_1 -Antagonismus. Der aktive Hauptmetabolit N-Desmethylmaprotilin wird unter Beteiligung der polymorphen Enzyme CYP2D6 und 1A2 gebildet.¹⁹⁸ Die mittlere Halbwertszeit beträgt 58 h.¹⁹⁹ Pharmakokinetisch relevante Interaktionen können mit Inhibitoren der beteiligten Enzyme wie Fluvoxamin und Fluoxetin entstehen.²⁰⁰ Bezüglich der Korrelation Plasmakonzentration und Effektivität ergibt sich eine Tendenz, dass höhere Spiegel auf der einen Seite wirksamer sind, auf der anderen Seite aber auch zu mehr Nebenwirkungen führen.²⁰¹ Im Bereich „Toxizität“ gibt es weiterhin auch einen Bericht über eine fatale Intoxikation.²⁰² Auch Maprotilin weist eine hohe interindividuelle Variabilität im Konzentrations-Dosis-Verhältnis auf.²⁰³ Weiterhin konnten bei älteren Patienten im Mittel erhöhte Konzentrations-Dosis-Ratios ermittelt werden.²⁰⁰ Für Maprotilin konnten mit den zwei Expertenpunkten insgesamt zehn TDM-bezogene Punkte

verzeichnet werden (Tabelle 17). Der Empfehlungsgrad der TDM-Gruppe ist für Maprotilin mit 2 angegeben, „recommended“.

Tranlycypromin

Der irreversible und nichtselektive MAO-Hemmer, Tranlycypromin weist zwei stereoisomere Formen auf, das R-Enantiomer hemmt hauptsächlich MAO-B und das L-Enantiomer beeinflusst die Wiederaufnahme und Freisetzung biogener Amine. Wird Tranlycypromin im Übermaß mit der Nahrung aufgenommen, können toxische Erscheinungen vor allem in Form von Veränderungen des Blutdruckes bis hin zu einer hypertensiven Krise auftreten. Besonders unangenehme Wirkungen rufen Konzentrationen von mehr als 6 mg Tyramin sowie mehr als 1 mg Phenylethylamin in einer Mahlzeit hervor. Zu den verbotenen Nahrungsmitteln gehören unter anderem verschiedene Käsesorten, Alkohol, verschiedene Fischarten, Hefeprodukte, einige Milchprodukte aber auch manche Obst- und Gemüsesorten.²⁰⁴ Besonders bei älteren Patienten muss auf eine Blutdruckkontrolle während der Einnahme geachtet werden, bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz wird eine Dosisanpassung empfohlen.²⁰⁴ Innerhalb des Bereiches Toxizität erhält Tranlycypromin einen Punkt für drei Berichte über tödliche Intoxikationen.^{205, 206} Tranlycypromin erreichte nur sechs Punkte, wovon einer durch die Expertenmeinung vergeben wurde. Der Empfehlungsgrad der TDM-Gruppe ist für Tranlycypromin mit 4 angegeben, „potentially useful“, insbesondere wegen des Wirkmechanismus der irreversiblen Hemmung von Monoaminoxidase, die auch noch anhält, wenn kein Wirkstoff mehr im Blut vorhanden ist.

Nortriptylin

Das trizyklische Antidepressivum Nortriptylin ist ursprünglich der aktive Metabolit des Amitriptylins. Nortriptylin besitzt eine stärkere Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahmehemmung sowie weniger vegetative Nebenwirkungen. Nortriptylin wird bevorzugt über das polymorphe CYP2D6²⁰⁷ zu seinem Hauptmetaboliten 10-Hydroxynortriptylin metabolisiert. Die Pharmakokinetik ist nicht-linear.²⁰⁸ Pharmakokinetisch relevante Interaktionen treten insbesondere mit starken CYP2D6 Inhibitoren wie Paroxetin oder Fluoxetin auf.²⁰⁹ Der Zusammenhang zwischen der Plasmakonzentration und der Wirksamkeit wurde bereits 1971 von Asberg et al. gezeigt.¹⁰⁷ Die Arbeit beschreibt auch den Zusammenhang mit Nebenwirkungen, der U-kurvige Zusammenhang wird durch die Überlagerung der positiven antidepressiven Wirkung durch das Auftreten unerwünschter Wirkungen erklärt.¹⁰⁷ Auch für den Aspekt „Todesfälle durch Intoxikation“ erhält Nortriptylin einen Punkt.²¹⁰ Im Bereich Patientencharakteristika erhält Nortriptylin weitere sechs Punkte. In

einer Arbeit von Demyttenaere et al. wird ein Patientenanteil von 60% als Non-adhärenz eingestuft. Weiterhin zeigen sich große inter- aber auch intraindividuelle Variabilitäten im Plasmaspiegel,²⁰⁸ so weisen auch ältere Patienten²¹¹ und Patienten mit Leberinsuffizienz²¹² einen veränderten Metabolismus auf. Für Nortriptylin wurde zudem eine Kosteneffektivitätsstudie durchgeführt, welche für die TDM-gesteuerte Therapie gegenüber der Standardtherapie einen Benefit zeigt.¹²⁶ In der Summe erreichte Nortriptylin 14 Punkte, lediglich ein Punkt wurde durch Expertenmeinung vergeben (Tabelle 17). Der Empfehlungsgrad der TDM-Gruppe ist für Nortriptylin mit 1 angegeben, „highly recommended“.

TABELLE 17: Punkte der TDM-bezogenen Eigenschaften von zehn Antidepressiva. Literaturbasierte Punkte sind durch die Referenznummer kenntlich gemacht, Punkte basierend auf Expertenmeinung sind ohne Nummer dargestellt.

	Reboxetin	Clomipramin	Duloxetin	Mirtazapin	Sertralin	Venlafaxin	Citalopram	Maprotilin	Tranylcypromin	Nortriptylin
Pharmakokinetische Eigenschaften										
Nicht-lineare Pharmakokinetik		+163								+208
Lange Halbwertszeit (>48h)		+164						+199		
Klinisch relevante Arzneimittelinteraktion	+158	+165	+172	+213	+180	+186	+191, 192	+200		+209
Potentielle Interaktion mit Nahrungs- und Genussmittel (Fett, Kalorien, Salz, Grapefruit, Rauchen, Coffein und Alkohol ...)	+	+166	+173, 174	+176	+181,1 82				+204	
	2	4	2	2	2	1	1	2	1	2
Wirksamkeit										
Enger therapeutischer Bereich		+164, 167								
Kein Surrogatmarker vorhanden	+	+169	+	+	+	+	+	+	+	+
Zusammenhang zwischen Effekt und Plasmakonzentration		+168	+174	+177	+183	+185	+214	+201		+107
Risiko des Wirkverlusts oder Rückfalls bei Dosisreduktion		+	+	+	+	+	+	+		
	1	4	3	3	3	3	3	3	1	2
Toxizität										
Zusammenhang zwischen Nebenwirkungen und Plasmakonzentration		+167, 168		+176		+185		+201		+107
Intoxikation bei Plasmakonzentrationen zweifach über dem oberen therapeutischen Bereich		+170								+107
Tod durch Überdosis		+170				+187	+194	+202	+205, 206	+210
	0	3	0	1	0	2	1	2	1	3
Patientencharakteristika										
Hoher Anteil an Patienten mit Non-Adhärenz (>40%)										+215
Hohe interindividuelle Variabilität	+160	+164	+174	176	+182	+186	+192	+203		+208
Hohe intraindividuelle Variabilität										+208
Relevanter Polymorphismus im Metabolismus	+96	+164	+171	+177	+179	+185	+190, 191	+198		+207
Spezielle Risiken bei älteren Patienten		+165					+196		+204	
Veränderungen im Metabolismus bei älteren Patienten	+159	+164		+176	+182	+186	+195	+200		+211
Geschlechtsbezogene Risiken				+176						
Notwendige Dosisanpassung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen	+161	+	+175	+178	+184	+188	+197		+204	+212
Notwendige Dosisanpassung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen	+162					+189			+204	
Weitere Risiken										
	5	5	3	5	4	5	5	3	3	6
Kosten-Effektivität										
					+127		+127			+126
	0	0	0	0	1	0	1		0	1
Gesamtpunkte	8	16	8	11	10	11	11	10	6	14
Punkte anhand der Expertenmeinung	2	1	2	2	2	2	2	2	1	1
Anzahl der Publikationen	6	8	5	4	7	6	9	6	3	9

4.2.1 Antipsychotika

Neben den zehn oben beschriebenen Antidepressiva gingen auch zehn Antipsychotika in die Evaluation der Rating-Skala ein. Ausgewählt wurden Haloperidol, Amisulprid, Quetiapin, Aripiprazol, Olanzapin, Risperidon, Ziprasidon, Perazin, Melperon und Clozapin, Antipsychotika der ersten und zweiten Generation mit unterschiedlichem Wirkprofil.

Haloperidol

Das typische Butyrophenon-Antipsychotikum Haloperidol wirkt überwiegend durch Blockade der Dopamin D_2 -Rezeptoren sowie untergeordnet α_1 -antagonistisch. Die Metabolisierung erfolgt durch CYP3A4 sowie dem polymorphen CYP2D6²¹⁶ zum gering aktiven reduzierten Haloperidol. Sowohl Muttersubstanz als auch Metabolit weisen keine lineare Pharmakokinetik auf.²¹⁷ Auf der Basis der metabolisierenden Enzyme besteht die Gefahr des Wirkverlusts durch eine CYP3A4-Induktion, unter anderem durch Carbamazepin²¹⁸ oder das Risiko einer Intoxikation durch eine CYP3A4-Inhibition, wie sie z. B. durch Grapefruit erfolgt.²¹⁹ Der therapeutische Bereich, also der Zusammenhang zwischen Wirkung und Plasmaspiegel wurde für Haloperidol bereits 1994 von Paolo et al. untersucht,¹⁰⁸ der Bereich konnte 1998 von Ulrich et al. bestätigt werden.¹⁰⁸ Basierend auf der Erkenntnis, dass eine Dosisreduktion das Risiko des Wirkverlusts sowie der Rückfallwahrscheinlichkeit erhöht, wurde schon früh das Haloperidoldecanoat, eine Depotform entwickelt.²²⁰ Es ergibt sich jedoch nicht nur ein Zusammenhang für die Plasmakonzentration mit erwünschten, sondern auch mit unerwünschten Effekten.²²¹ Durch die hohe interindividuelle Variabilität können Patienten mit therapeutischen Dosen bereits Intoxikationen, die schon bei 30 ng/ml auftreten, erleiden.²²¹ Das Risiko ist aufgrund einer veränderten Elimination bei älteren Patienten und auch Patienten mit Leberfunktionsstörungen erhöht.^{221, 222} Auch gibt es beschriebene Todesfälle, die in Verbindung mit der Einnahme von Haloperidol stehen.²²³ Bezüglich der Compliance wird eine allgemeine geringe Adhärenz von nur 50 bis 60% der schizophrenen Patienten beschrieben.¹⁰⁰ Für Haloperidol liegt keine Untersuchung vor, die eine bessere Adhärenz zeigt. Weiterhin wird in einem Review von Eilers et al. eine potentielle Kosteneffektivität beschrieben, insbesondere wenn TDM mit pharmakokinetischem Hintergrundwissen durchgeführt wird.¹³⁵ In der Summe erhielt Haloperidol 15 Punkte, mit einem Punkt durch Expertenmeinung (Tabelle 18). Der Empfehlungsgrad der TDM-Gruppe ist für Haloperidol mit 1 angegeben, „highly recommended“.

Amisulprid

Amisulprid gehört zu der Substanzklasse der Benzamide und wirkt durch selektive Blockade von D_2 -artigen Rezeptoren ($D_2 = D_3 > D_4$). Amisulprid wird beinahe vollständig unverändert

renal eliminiert, eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz ist somit notwendig.²²⁴ Trotz überwiegender renaler Elimination zeigt sich auch für Amisulprid eine große Varianz im Plasmaspiegel.²²⁵ Sowohl ältere als auch weibliche Patienten weisen höhere dosiskorrigierte Spiegel auf und auch die Komedikation mit Lithium und Clozapin führt zu erhöhten Werten.^{225, 226} Weiterhin zeigt sich eine Korrelation zwischen Wirksamkeit und Plasmaspiegel, Patienten ohne Therapieansprechen hatten dabei signifikant niedrigere und Patienten mit EPS-Nebenwirkungen signifikant höhere Plasmaspiegel.²²⁷ Ferner wurde im Bereich „Toxizität“ ein Bericht über einen fatalen Fall publiziert.²²⁸ In Addition erzielte Amisulprid inklusive zwei Expertenpunkte zehn Punkte (Tabelle 18). Der Empfehlungsgrad der TDM-Gruppe ist für Amisulprid mit 1 angegeben, „highly recommended“.

Quetiapin

Das trizyklische, jedoch atypische Antipsychotikum Quetiapin besitzt ein großes pharmakodynamisches Spektrum. In erster Linie erfolgt eine Blockade von H₁-Rezeptoren, sowie schwächer von 5-HT₂-, 5-HT₁-, D₁-, D₂-, D₃- und α₁-Rezeptoren. Quetiapin unterliegt einer extensiven hepatischen Metabolisierung, die nahezu ausschließlich über CYP3A4 verläuft und wodurch etwa 20 pharmakologisch inaktive sowie drei möglicherweise aktive Metabolite, darunter Norquetiapin, entstehen. Auch für das Cytochrom P450 Isoenzym 3A4 wurden polymorphe Genvarianten gezeigt,⁹⁶ die zum Teil eine hohe interindividuelle Variabilität im dosiskorrigierten Plasmaspiegel erklären.²²⁹ Für Patienten mit einer Leberinsuffizienz zeigt sich eine mittlere Reduktion der Clearance um 25%, eine Dosisanpassung wird daher vom Hersteller empfohlen.²³⁰ Bezüglich möglicher Interaktionen, stehen insbesondere CYP3A4-Inhibitoren und –Induktoren im Fokus, besonders stark ist die Interaktion mit Carbamazepin, wodurch auch bei extrem hohen Dosen keine wirksamen Plasmaspiegel aufgebaut werden.^{230, 231} Der Schwellenwert einer wirksamen Konzentration basiert auf der Arbeit von Hasselstrom et al.²²⁹ Einen Zusammenhang zwischen Serumspiegel und Nebenwirkungen konnte nicht gesehen werden. Die häufigste Nebenwirkung, die Sedierung, tritt bereits bei niedrigeren Konzentrationen auf. Jedoch gibt es berichtete Todesfälle infolge einer Quetiapin-Intoxikation.¹⁹⁴ Insgesamt erreichte Quetiapin neun Punkte, davon zwei durch die Expertenmeinung (Tabelle 18). Der Empfehlungsgrad der TDM-Gruppe ist für Quetiapin mit 2 angegeben, „recommended“.

Aripiprazol

Das Dichlorphenyl-Piperaziny-Chiloninon-Derivat unterscheidet sich von den anderen Antipsychotika durch einen partiellen und hochaffinen Agonismus an D₂- und D₃-Rezeptoren, partiellem Agonismus an 5-HT_{1A}-Rezeptoren sowie reinem Antagonismus an 5-HT_{2A}- und 5-

HT_{2C}-Rezeptoren. Die Metabolisierung wird durch die polymorphen Enzyme CYP3A4 und CYP2D6 katalysiert.²³² Der entstehende Hauptmetabolit ist das Dehydroaripiprazol. Aripiprazol besitzt mit 60 - 80 h eine lange Halbwertszeit, bis sich das Steady-State-Gleichgewicht eingestellt hat vergehen somit 12 bis 14 Tage. Aus den pharmakokinetischen Eigenschaften der Substanz resultiert wiederum eine hohe interindividuelle Varianz.²³³ Bezüglich möglicher Interaktionen zeigt sich für die Komedikation mit dem CYP3A4-Induktor Carbamazepin eine um 88% reduzierte Aripiprazol-Konzentration und mit CYP2D6-Inhibitoren eine um 44% erhöhte Konzentration.^{234, 235} Der Hersteller gibt auch eine mögliche Interaktion mit dem CYP3A4-Inhibitor Grapefruit an.²³⁶ Im Bereich der Wirksamkeit zeigt Kirschbaum et al. einen Bereich auf, indem sich Patienten mit dem besten Ansprechen sowie Patienten mit nur leichten Nebenwirkungen wiederfinden.²³³ Auch ein Review von Sparshatt et al., in welches Daten aus PET-, sowie Plasmakonzentrationsstudien eingingen, führt zu einem ähnlichen Konzentrationsbereich für Aripiprazol.²³⁷ Im Bereich „Toxizität“ erhält Aripiprazol einen Punkt aufgrund eines Berichts über einen Todesfall.²³⁸ In der Summe punktete Aripiprazol neunmal, zwei Punkte basierten dabei auf der Expertenmeinung. Der Empfehlungsgrad der TDM-Gruppe ist für Aripiprazol mit 2 angegeben, „recommended“.

Olanzapin

Auch Olanzapin ist ein trizyklisches, atypisches Antipsychotikum. Die Wirkung erzielt Olanzapin durch die Blockade von mACh-, 5-HT₂- und D₁₋₅-Rezeptoren sowie von α_1 - und H₁-Rezeptoren. Die Elimination erfolgt durch hepatische Konjugation, Oxidation sowie Metabolisierung über die N-Glucuronyltransferase, Flavinmonooxygenase, CYP1A2 und geringfügig über CYP2D6. Eine Untersuchung über den Einfluss des CYP1A2*F Polymorphismus auf die Olanzapin-Serumkonzentration zeigte eine um 22% reduzierte Konzentration in CYP1A2*1F/*1F Allelträgern gegenüber den homo- und heterozygoten CYP1A2*1A Trägern.²³⁹ Auch Komedikation, welche die Metabolisierung über CYP1A2 beeinflussen, wie der potente CYP1A2-Inhibitor Fluvoxamin vermag den Olanzapinspiegel zu verändern.²⁴⁰ Die Kombination mit Fluvoxamin kann unter Spiegelkontrolle als therapeutische Strategie genutzt werden, um entweder die Olanzapin-Dosis reduzieren zu können oder dem durch Rauchen induzierten Effekt entgegenzuwirken.²⁴¹ Zudem verfügt Olanzapin über einen Zusammenhang zwischen Wirkung und Plasmakonzentration, so dass eine TDM-basierte Therapiesteuerung möglich wird.²⁴² Weiterhin zeigt sich eine hohe inter- aber auch intraindividuelle Varianz in der dosiskorrigierten Plasmakonzentration²⁴³ sowie ein geschlechtsabhängiger Effekt, weibliche Patientinnen weisen höhere Konzentrationen auf.²⁴² Ferner gibt es zwei berichtete Fälle von Überdosierung mit Todesfolge bei Kindern und Jugendlichen.²⁴⁴ Olanzapin erhielt inklusive zweier Expertenpunkte zehn Punkte auf der

Rating-Skala (Tabelle 18). Der Empfehlungsgrad der TDM-Gruppe ist für Olanzapin mit 1 angegeben, „highly recommended“.

Risperidon

Risperidon, ein Benzisoxazolpiperidin wirkt durch Hemmung von 5-HT_{2A(C)}-, 5-HT₇-, D₂- und α_1 -Rezeptoren. Die Metabolisierung verläuft überwiegend über das polymorphe CYP2D6²⁴⁵ zu seinem aktiven Metaboliten 9-Hydroxyrisperidon, welches als Paliperidon auch eine alleinige Zulassung besitzt. Über CYP2D6 können Substanzen wie das Paroxetin den Abbau von Risperidon inhibieren.²⁴⁶ Für Risperidon gibt es Publikationen, die einen klaren Zusammenhang zwischen der Plasmakonzentration und dem therapeutischen Effekt, aber auch mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen aufzeigen.^{247, 248} Weiterhin gibt es auch für Risperidon berichtete Todesfälle infolge einer Intoxikation.²⁴⁴ Zusätzlich erhält Risperidon Punkte für eine große interindividuelle Varianz²⁴⁸ sowie eine vom Hersteller empfohlenen Dosisanpassung für Patienten mit Leber- und Niereninsuffizienz.²⁴⁹ In der Summe erzielt Risperidon zehn Punkte, davon zwei basierend auf der Expertenmeinung (Tabelle 18). Der Empfehlungsgrad der TDM-Gruppe ist für Risperidon mit 2 angegeben, „recommended“.

Ziprasidon

Die pharmakodynamischen Effekte von Ziprasidon entstehen durch eine Hemmung mit mittelstarker Affinität von 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren sowie von D₂-, D₃- und H₁-Rezeptoren. Ziprasidon besitzt nur eine geringe Bioverfügbarkeit, die durch die Einnahme mit fetthaltiger Nahrung auf 60% gesteigert werden kann.²⁵⁰ Ziprasidon unterliegt einer fast vollständigen hepatischen Metabolisierung, davon werden 2/3 über die Aldehydoxidase und 1/3 über CYP3A4 verstoffwechselt. Relevante Interaktionen können mit CYP3A4-Induktoren²⁵¹ und -Inhibitoren entstehen.²⁵² Ziprasidon punktet überwiegend im Bereich der Patientenbesonderheiten, insbesondere durch das erhöhte Risiko für QTc-Verlängerungen, welches für Gerontopatienten sowie weibliche Patientinnen zusätzlich erhöht ist.²⁵³ Die Autoren diskutieren pharmakodynamische und pharmakokinetische Ursachen, die interindividuellen Unterschiede können durch Plasmaspiegelbestimmungen minimiert werden²⁵⁴ und dadurch die Anzahl weiterer Todesfälle reduziert werden.²³⁸ Weiterhin werden vom Hersteller Dosisanpassungen für Patienten mit Leber- und Niereninsuffizienz empfohlen.²⁵⁵ Ziprasidon erzielte zehn Punkte auf der Rating-Skala mit einem Expertenpunkt (Tabelle 18). Der Empfehlungsgrad der TDM-Gruppe ist für Ziprasidon mit 2 angegeben, „recommended“.

Perazin

Das trizyklische Antipsychotikum aus der Reihe der Phenothiazine hemmt mit mittelstarker Affinität D₂-artige Rezeptoren sowie H₁-, α₁- und mACh-Rezeptoren. Die Metabolisierung erfolgt unter Beteiligung von CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 und einer Flavinmonooxygenase. Bezüglich möglicher Interaktionen sind sowohl hemmende als auch induzierende Substanzen dieser Enzyme denkbar. So ist bei starken Rauchern die Clearance mit einer größeren Streuung erhöht und die gleichzeitige Gabe von oralen Kontrazeptiva kann zu einer Hemmung des Abbaus führen, mit der Folge einer Verstärkung von erwünschten und unerwünschten Wirkungen.²⁵⁶ Auch für Perazin konnte ein U-förmiger Zusammenhang zwischen Wirkung und Plasmakonzentration gesehen werden, wobei der Wirkungsabfall durch überlagerte Nebenwirkungen entstehen kann.²⁵⁷ Im Bereich der Toxizität gibt es weiterhin beschriebene Todesfälle, die in Verbindung mit der Einnahme von Perazin stehen.¹⁹⁴ Innerhalb der Kategorie „Patientencharakteristika“ gibt es auch für Perazin keine Untersuchung, die eine bessere Adhärenzrate als 50-60% zeigt.¹⁰⁰ Ferner zeigen sich große interindividuelle Variabilitäten im dosiskorrigierten Plasmaspiegel²⁵⁷ sowie eine verlangsamte Elimination bei älteren Patienten und Patienten mit einer Leberfunktionsstörung.²⁵⁶ In Addition erreichte Perazin 12 Punkte auf der TDM-Skala, zwei der Punkte basieren auf der Expertenmeinung (Tabelle 18). Der Empfehlungsgrad der TDM-Gruppe ist für Perazin mit 1 angegeben, „highly recommended“.

Melperon

Das Butyrophenon-Antipsychotikum wirkt über eine Blockade von 5-HT₂-, α₁- und deutlich weniger D₂-artiger Rezeptoren. Zugelassen ist Melperon für die Indikationen Schlafstörungen, Verwirrheitszustände, psychomotorische Unruhe, Erregungszustände bei Psychosen, Oligophrenie, organisch bedingter Demenz, alkoholassoziierten Störungen sowie Psychoneurosen. Die Pharmakokinetik von Melperon ist nicht-linear,²⁵⁸ die an der Metabolisierung beteiligten Enzyme sind derzeit noch nicht bekannt, man weiß aber, dass Melperon selbst ein starker Inhibitor von CYP2D6 ist.²⁵⁹ In einer Untersuchung von Molander et al. konnte eine gute Korrelation zwischen dem Plasmaspiegel und der Wirkung auf Erregungszustände gezeigt werden.²⁶⁰ Weiterhin gebietet der Hersteller Vorsicht beim Einsatz bei älteren Patienten, da sich eine erhöhte Mortalität bei älteren Menschen mit Demenz-Erkrankungen gezeigt hat, es werden keine Angaben zu möglichen pharmakokinetischen Gründen gemacht.²⁶¹ Melperon erreichte inklusive von zwei Expertenpunkten sieben Punkte. Der Empfehlungsgrad der TDM-Gruppe ist für Melperon mit 3 angegeben, „useful“.

Clozapin

Clozapin ist ein Reserveantipsychotikum, es darf nur gegeben werden, wenn zwei vorherige Therapieversuche fehlgeschlagen sind. Es besitzt eine sehr vielfältige Pharmakodynamik, es greift mit hoher Affinität H_1 -, α_1 -, $5-HT_{2A}$ -, $5-HT_{2C}$ -, M_1 -, M_4 - und D_4 -Rezeptoren sowie mit niedriger Affinität D_1 -, D_2 -, D_3 -, D_5 -, $5-HT_{1A}$ -, $5-HT_3$ -, α_2 - und M_2 -Rezeptoren an. Die hepatische Metabolisierung wird überwiegend durch CYP1A2 und nachgeordnet von CYP3A4 und CYP2D6 katalysiert. Es entstehen zwei inaktive Hauptmetabolite, N-Desmethylclozapin und Clozapin-N-Oxid. Über den Hauptabbauweg können relevante Interaktionen auftreten. So können bei nicht überwachter Kombination mit potenten CYP1A2-Inhibitoren wie Fluvoxamin oder Perazin schwerwiegende Intoxikationen auftreten²⁶² oder die Induktion durch Rauchen ein Therapieansprechen verhindern.²⁶³ In der Kategorie „Wirksamkeit“ punktete Clozapin mit einem klaren Zusammenhang zwischen dem Plasmaspiegel und dem Therapieeffekt^{262, 264} sowie mit den Risiken für Unwirksamkeit und Rückfall bei Dosisreduktion.²⁶⁵ Im Bereich „Toxizität“ punktete Clozapin in allen drei Aspekten^{266, 267} und auch bei den Patientencharakteristika erzielte es mit sieben Punkten eine hohe Punktzahl. Bezüglich der Adhärenz zeigte sich eine Rate von 40-50% non-adhärenter Patienten, was unter anderem auf die Schwere der Erkrankung der Patienten, die Clozapin erhalten zurückzuführen ist.²⁶⁸ Weiterhin ist die Varianz in der Konzentration sowohl inter- als auch intraindividuell sehr groß.^{262, 269} Ein Teil der Varianz geht dabei auf den single nucleotid Polymorphismus im CYP1A2 Enzym zurück.²⁷⁰ Ferner gibt der Hersteller eine reduzierte Elimination bei älteren Patienten sowie auch bei Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörung an.²⁶⁷ Clozapin erreichte in der Summe 15 Punkte, davon basierte einer auf der Expertenmeinung (Tabelle 18). Der Empfehlungsgrad der TDM-Gruppe ist für Clozapin mit 1 angegeben, „highly recommended“.

TABELLE 18: Punkte der TDM-bezogenen Eigenschaften von zehn Antipsychotika. Literaturbasierte Punkte sind durch die Referenznummer kenntlich gemacht, Punkte basierend auf Expertenmeinung sind ohne Nummer dargestellt.

	Haloperidol	Amisulprid	Quetiapin	Aripiprazol	Olanzapin	Risperidon	Ziprasidon	Perazin	Melperon	Clozapin
Pharmakokinetische Eigenschaften										
Nicht-lineare Pharmakokinetik	+217								+258	
Lange Halbwertszeit (>48h)				+271						
Klinisch relevante Arzneimittelinteraktion	+218	+225	+231	+234, 235	+240	+246	+251, 252	+256	+259	+262
Potentielle Interaktion mit Nahrungs- und Genussmittel (Fett, Kalorien, Salz, Grapefruit, Rauchen, Coffein und Alkohol ...)	+219		+230	+236	+241		+250	+256		+263
	3	1	2	3	2	1	2	2	2	2
Wirksamkeit										
Enger therapeutischer Bereich										
Kein Surrogatmarker vorhanden	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Zusammenhang zwischen Effekt und Plasmakonzentration	+ ^{108,} 272	+227	+ ²²⁹	+ ^{233,} 237	+ ²⁴²	+ ²⁴⁷		+ ²⁵⁷	+ ²⁶⁰	+ ²⁶²
Risiko des Wirkverlusts oder Rückfalls bei Dosisreduktion	+ ²²⁰	+	+	+	+	+		+	+	+ ²⁶⁵
	3	3	3	3	3	3	1	3	3	3
Toxizität										
Zusammenhang zwischen Nebenwirkungen und Plasmakonzentration	+ ²²¹	+ ²²⁷				+ ²⁴⁸		+ ²⁵⁷		+ ²⁶⁶
Intoxikation bei Plasmakonzentrationen zweifach über dem oberen therapeutischen Bereich	+									+ ²⁶⁶
Tod durch Überdosis	+ ²²³	+ ²²⁸	+ ¹⁹⁴	+ ²³⁸	+ ²⁴⁴	+ ²⁴⁴	+ ²³⁸	+ ¹⁹⁴		+ ²⁶⁷
	3	2	1	1	1	2	1	2	0	3
Patientencharakteristika										
Hoher Anteil an Patienten mit Non-Adhärenz (>40%)	+100							+100		+ ²⁶⁸
Hohe interindividuelle Variabilität	+ ^{221,} 273	+225	+229	+233	+243	+248	+254	+257		+ ²⁶²
Hohe intraindividuelle Variabilität					+243					+ ²⁶⁹
Relevanter Polymorphismus im Metabolismus	+216		+96	+232	+ ²³⁹	+245	+253	+274		+270
Spezielle Risiken bei älteren Patienten							+253		+261	
Veränderungen im Metabolismus bei älteren Patienten	+221	+225						+256		+267
Geschlechtsbezogene Risiken		+ ²²⁶			+242		+253			
Notwendige Dosisanpassung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen	+222		+230			+249	+255	+256	+	+ ²⁶⁷
Notwendige Dosisanpassung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen		+224				+249	+255			+ ²⁶⁷
Weitere Risiken										
	5	4	3	2	4	4	6	5	2	7
Kosten-Effektivität										
	+ ¹³⁵									
	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gesamtpunkte	15	10	9	9	10	10	10	12	7	15
Punkte anhand der Expertenmeinung	1	2	2	2	2	2	1	2	2	1
Anzahl der Publikationen	11	5	5	8	6	6	7	6	4	8

4.2.2 Vergleich der TDM-Rating-Skala mit dem Empfehlungsgrad des Konsensus 2011

Die Evaluation der TDM-Rating-Skala erfolgte durch eine Korrelation der Ergebnisse der zehn Antidepressiva und zehn Antipsychotika, für die zum größten Teil TDM etabliert ist, mit dem Empfehlungsgrad des Konsensus 2011 der TDM-Gruppe der AGNP(Hiemke et al 2011). Von den 20 Substanzen wird für sieben die Therapiesteuerung mittels TDM von der AGNP-TDM-Expertengruppe im Konsensus 2011 sehr empfohlen, für zehn wird sie empfohlen, für zwei wird sie als nützlich bewertet und für eine Substanz als potentiell nützlich (Tabelle 19). Die Werte, welche mittels der entwickelten TDM-spezifischen Skala erhoben wurden, korrelierten stark und signifikant mit den Empfehlungsgraden ($r^2 = 0,762$, $p < 0,01$, Pearson).

TABELLE 19: Gegenüberstellung der erreichten Punkte in der TDM-Rating-Skala und dem Empfehlungsgrad des Konsensus 2011 (Empfehlungsgrad: 1 = sehr empfohlen, 2= empfohlen, 3 = nützlich, 4 = potentiell nützlich)

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
Mirtazapin	11	2
Sertralin	10	2
Venlafaxin	11	2

Citalopram	11	2
Maprotilin	10	2
Tranylcypromin	6	4

Die Berechnung der Mittelwertsunterschiede unter Verwendung der One-Way-ANOVA ergab eine signifikante Verschiedenheit ($p = 0,001$) zwischen den Empfehlungsgruppen. Die Differenzierung per Post-Hoc-Test zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen „sehr empfohlen“ und „empfohlen“ sowie „nützlich“ (Abbildung 24). Aufgrund der kleinen Fallzahl von $N = 1$ entfällt die Gruppe „potentiell nützlich“ bei dieser Berechnung. Unter Zuhilfenahme der Werte des 25igsten Perzentils können Grenzen abgeleitet werden, welche die zu erreichenden Punkte auf der Rating-Skala für die einzelnen Gruppen widerspiegeln. Dies bedeutet im Einzelnen: Um den Empfehlungsgrad 1 = „sehr empfohlen“ zu erreichen müssen auf der Rating-Skala elf Punkte erzielt werden, für den Grad 2 = „empfohlen“ neun und für die Empfehlung 3 = „nützlich“ sieben Punkte, den Empfehlungsgrad 4 = „potentiell nützlich“ erhalten alle Substanzen mit einer Punktzahl kleiner sieben (Abbildung 24).

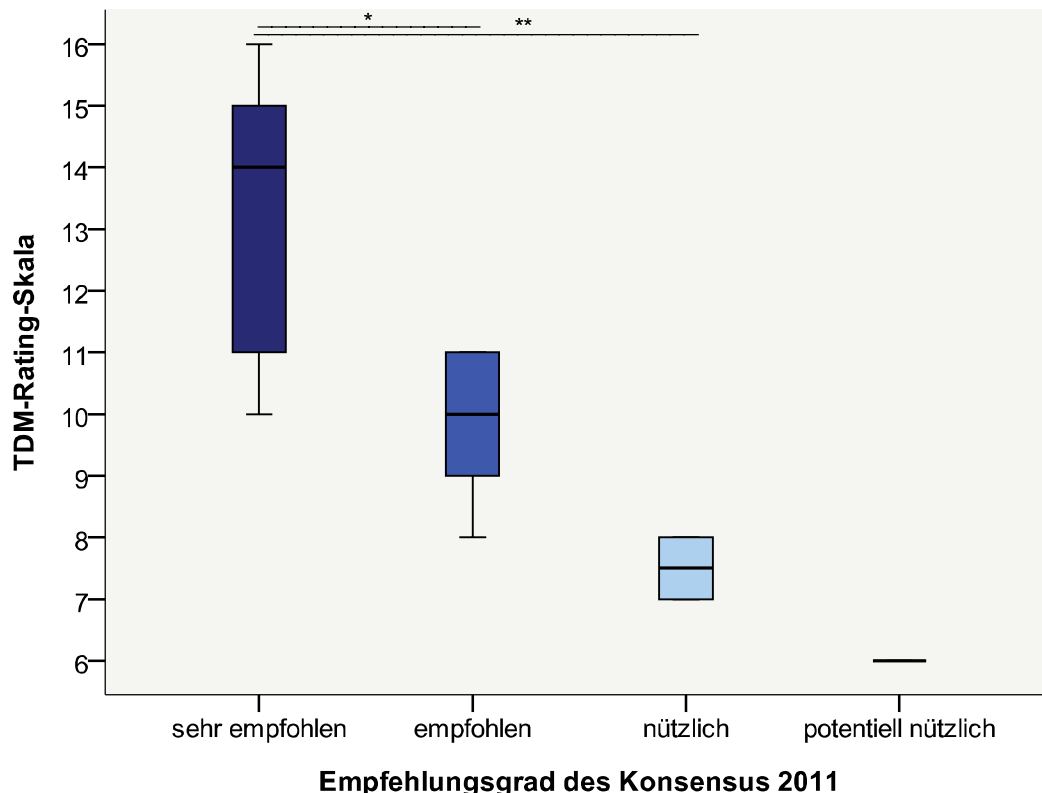


ABBILDUNG 24: Box-Plot-Diagramm: Erreichte TDM-Rating-Skalen Punkte der Substanzen aufgeteilt nach den Empfehlungsgraden des Konsensus 2011

Für den Empfehlungsgrad 1 ergab sich durch die ROC-Kurven-Analyse (Abbildung 25) bei einer Sensitivität von 71,4% und Spezifität von 92,3% ein Schwellenwert von 11,5 Punkten, die ROC-Kurven-Analyse war mit $p = 0,007$ signifikant. Gegenüber dem Wert aus der Box-Plot-Analyse (11) besteht eine Diskrepanz von einem halben Punkt. Für die weitere Bewertung wurden elf Punkte als Schwelle verwendet, um die Anwendung von TDM mindestens als „empfohlen“ einzuordnen.

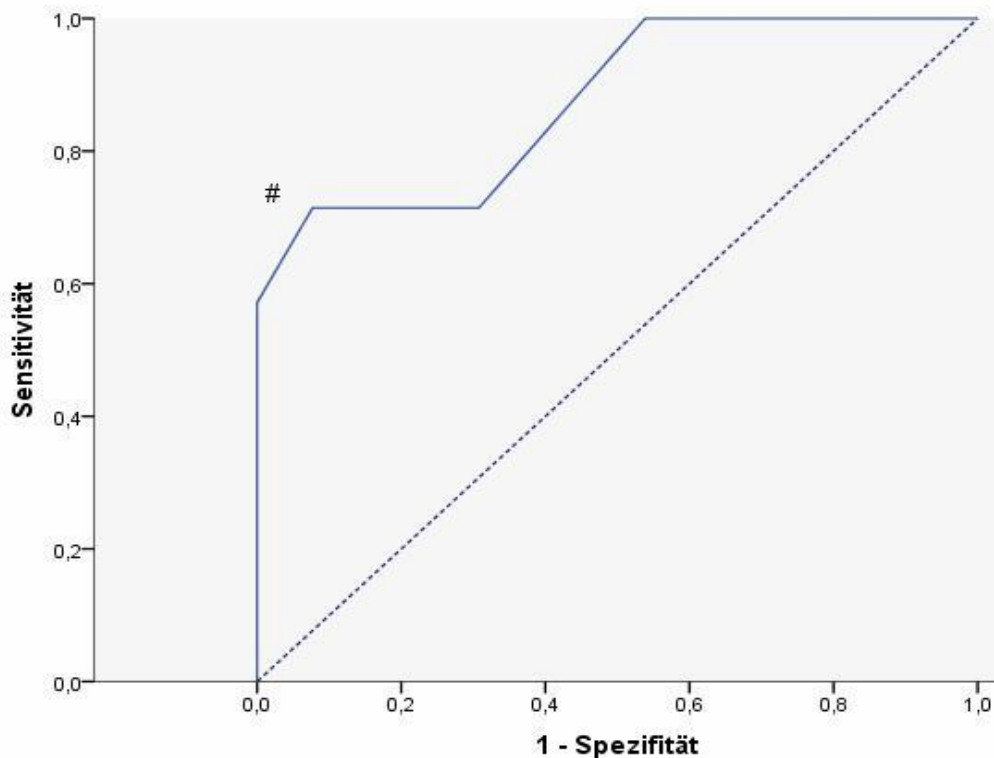


ABBILDUNG 25: ROC-Kurven-Analyse: Ermittlung eines Cut-Off-Wertes für den Empfehlungsgrad 1 (TDM: sehr empfohlen). # = größtmögliche Abweichung von der diagonalen Bezugslinie bei einer Sensitivität von 71,4% und Spezifität von 92,3%.

4.3 Anwendung der TDM-Rating-Skala zur Evaluierung des potenziellen Nutzens von Therapeutischem Drug Monitoring für die pharmakologische Behandlung substanzbezogener Störungen

Die TDM-bezogene Rating-Skala wurde an acht Substanzen, die Einsatz in der Pharmakotherapie von Substanzabhängigkeiten finden, angewendet. Die Tabelle 20 gibt einen Überblick über die pharmakokinetischen Eigenschaften der bewerteten Substanzen.

Innerhalb des Bewertungsverfahrens stimmten die beiden Rater in 80% der Punkteverteilung überein und einigten sich anhand der verfügbaren Literatur.

4.3.1 Acamprosat

Die Literaturrecherche ergab drei Artikel mit TDM-relevanten Informationen (Tabelle 21). Interaktionsstudien zeigen, dass eine gleichzeitige Aufnahme von Nahrung die Bioverfügbarkeit reduziert und dass die gewöhnliche Kombination mit Naltrexon die AUC von Acamprosat um 25 % vermindert, trotzdem werden für die Konstellationen keine Dosisanpassungen empfohlen.^{49, 275, 276} Innerhalb der Kategorie „Wirksamkeit“ wird durch die Expertendiskussion festgelegt, dass kein Surrogatmarker zur Überprüfung des Effektes besteht, weiterhin zeigt sich eine negative Korrelation zwischen den Acamprosat-Plasmakonzentrationen und dem Alkoholverlangen.²⁷⁷ Der erwartete Plasmaspiegel, berechnet aus den pharmakokinetischen Daten (Tabelle 20), liegt für die therapeutisch empfohlene Dosis von 1998 mg/d bei 250 bis 700 ng/ml.^{275, 278} Ferner zeigt Saivin et al., dass eine Niereninsuffizienz die renale Elimination deutlich beeinflusst.²⁷⁶ Gemäß der Expertenmeinung erhält Acamprosat vier weitere Punkte, die eine Anwendung von TDM rechtfertigen. Im klinischen Alltag besteht im Falle einer Dosisreduktion die Gefahr für eine Unwirksamkeit und einen Rückfall. Die Plasmaspiegel weisen in Bezug zur Dosis eine große interindividuelle Variabilität auf. Weiterhin ist das Risiko einer unzureichenden Adhärenz erhöht, da Acamprosat dreimal täglich eingenommen werden muss. Insgesamt wurden sieben Punkte zu Gunsten von TDM von Acamprosat vergeben, vier davon basierten auf klinischer Erfahrung ohne Evidenz in der Literatur. Die sieben Punkte würden gemäß der Evaluation anhand der Antidepressiva und Antipsychotika einem Empfehlungsgrad „TDM nützlich“ (3) entsprechen. Diese Empfehlung wird auch im Konsensus 2011 (Hiemke et al 2011) für Acamprosat gegeben.¹⁰⁶

4.3.2 Buprenorphin

Die Literaturrecherche für Buprenorphin ergab acht Artikel mit TDM-relevanten Informationen (Tabelle 21). Der erste wichtige Aspekt ist eine nicht-lineare Pharmakokinetik von Buprenorphin und ein großes pharmakokinetisches Interaktionspotential mit CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren. Im Bereich der „Wirksamkeit“ werden drei Aspekte erfüllt; es ist kein Surrogatmarker zur Therapiesteuerung verfügbar, auf pharmakodynamischer Ebene zeigt sich ein inverser Zusammenhang zwischen der Plasmakonzentration und den Entzugssymptomen bei heroinabhängigen Patienten,^{279, 280} mit einem Schwellenwert für die Vermeidung von Entzugssymptomen bei 0.8 ng/ml²⁸⁰ und zusätzlich besteht bei einer

Dosisreduktion das Risiko des Wirkverlustes und des Rückfalls. Die erwarteten Plasmakonzentrationen für eine mittlere therapeutische Dosis von 4 mg/d liegen zwischen 0.7 und 1.6 ng/ml.^{280, 281} Bei nicht-opiatabhängigen Personen hat Buprenorphin einen engen therapeutischen Bereich mit kardiovaskulären Effekten als häufigste Nebenwirkung, jedoch werden in der Substitution aufgrund der Rezeptordynamik 40fach höhere Dosen gut vertragen.²⁷⁹ Bezüglich der Toxizitätskriterien gibt es einen berichteten Todesfall durch Überdosis bei einer 83 Jahre alten Frau.²⁸² Für die Plasmaspiegel werden hohe interindividuelle Variabilitäten beschrieben, teilweise resultieren diese aus dem Polymorphismus innerhalb des Metabolismus (Tabelle 20).⁹⁶ Spezielle TDM-Indikationen bestehen für Patienten mit Leberfunktionsstörungen²⁸³ und für ältere Patienten, die ein höheres Risiko für Nebenwirkungen bereits bei niedrigeren Dosen aufweisen.²⁸⁴ Zusätzlich zeigt sich eine geschlechtsabhängige Pharmakodynamik sowie Pharmakokinetik für Buprenorphin.²⁸⁵ In Addition wurden für Buprenorphin elf Punkte vergeben, die für eine Therapiesteuerung mit TDM sprechen. Zwei dieser Punkte basierten auf der Expertenmeinung. Die erreichten elf Punkte entsprechen einem Empfehlungsgrad „TDM sehr empfohlen“ (1). Im Vergleich vergibt die TDM-Expertengruppe für Buprenorphin den Empfehlungsgrad „TDM empfohlen“ (2).

4.3.3 Bupropion

In der Literatur wurden für Bupropion sieben Veröffentlichungen mit relevanten Informationen bezüglich TDM identifiziert (Tabelle 21). Bupropion ist ein Inhibitor von CYP2D6, worauf pharmakokinetische Interaktionen mit CYP2D6-Substraten wie z. B. Venlafaxin, Risperidon oder auch Imipramin basieren.²⁰⁹ Für eine tägliche Dosis von 300 mg/d werden auf der Basis von pharmakokinetischen Daten, Plasmakonzentrationen von 45 bis 75 ng/ml für Bupropion und resultierende Spiegel von 500 bis 1500 ng/ml für Hydroxybupropion erwartet.²⁸⁶ Für Bupropion wurde ein therapeutischer Bereich erstmals von Preskorn et al. für die Indikation einer affektiven Störung berichtet.²⁸⁷ Aber auch für die Nikotin-Abstinenzbehandlung konnte ein Zusammenhang zwischen der Effektivität und der Konzentration des Metaboliten Hydroxybupropion gezeigt werden.²⁸⁶ Zusätzlich zeigt sich auch eine Korrelation zwischen Nebenwirkungen und den Steady-State-Konzentrationen.²⁸⁶ Bei Überdosierung wird Bupropion toxisch, beobachtete Symptome sind Tachykardie, Überleitungsstörung und Krämpfe,²⁸⁸ auch gibt es einen Bericht über den Tod einer 35 Jahre alten Frau, die eine Überdosis (vermutlich 30 Tabletten Bupropion) eingenommen hatte.²⁸⁹ Im Bereich der Patientencharakteristika muss mit einem hohen Anteil non-adhärenter Patienten gerechnet werden.²⁹⁰ Weiterhin führt der Polymorphismus im Metabolisierungsweg von Bupropion zu einer hohen interindividuellen Varianz im dosiskorrigierten Plasmaspiegel.^{95, 291} Zusätzlich

wird eine Dosisanpassung für Patienten mit Leber- und Niereninsuffizienz, aufgrund einer überwiegend renalen Ausscheidung, empfohlen.⁹⁷ In der Summe wurden für die Therapiesteuerung mittels TDM elf Punkte an Bupropion vergeben, wobei zwei durch die Expertenpunkte erzielt wurden. Elf Aspekte für TDM entsprechen dem Konsensus 2011 Level 1, die Expertengruppe hat jedoch den Empfehlungsgrad 2 ausgesprochen.

4.3.4 Clomethiazol

Für Clomethiazol identifizierte die Literaturrecherche fünf Artikel mit TDM-relevanter Information (Tabelle 21). Zur Einschätzung einer anzustrebenden Plasmakonzentration fehlen adäquate pharmakokinetische Daten. Es werden Konzentrationen im Bereich von 100-5000 ng/ml berichtet.²⁹² Die einzige pharmakokinetische Eigenschaft, die TDM für Clomethiazol erfordert, ist das Interaktionspotential, eine erhöhte Konzentration wird bei der Kombination mit Cimetidin beobachtet, während Carbamazepin sie erniedrigt.⁴⁵ In der Kategorie „Effizienz“ wird ein Punkt durch die klinische Expertin vergeben. Es liegt keine Studie vor, die eine robuste Beziehung zwischen Clomethiazol und den klinischen Effekten bei Alkoholentzugssymptomen zeigt, jedoch einen Zusammenhang zwischen der Effektivität und der Dosis. Es besteht somit das Risiko von Unwirksamkeit mit erhöhter Rückfallgefahr durch Dosisreduktion. Aufgrund des toxikologischen Profils von Clomethiazol wurde ein Punkt vergeben. Fatale Intoxikationen in einem Spiegelbereich von 8-20 µg/ml (therapeutischer Bereich: 0,1-5 µg/ml) sind auf die gleichzeitige Einnahme mit Alkohol zurückzuführen, neun weitere Todesfälle werden Clomethiazol selbst zugeschrieben.¹⁹⁴ Weiterhin wurden für die Patientencharakteristika drei Punkte vergeben; einer für eine hohe interindividuelle variable Plasmakonzentration (0,3-5,4 µg/ml bei Dosen von 1920-4608 mg/d),²⁹² ein weiterer für einen veränderten Metabolismus bei älteren Patienten²⁹³ sowie einen für die empfohlene Dosisanpassung bei Patienten mit Leberinsuffizienz.²⁹⁴ Für Clomethiazol gibt es allerdings einen gut etablierten Surrogatmarker zur Therapiesteuerung, die klinischen Symptome. Sie werden üblicherweise in Form eines Fragebogens über Alkoholentzugssymptome (AESB)⁴³ erfasst und damit die Dosis festgelegt. Dies ist als Knock-out-Kriterium für eine Therapiesteuerung mit TDM zu werten. Clomethiazol erreichte sechs Punkte, die einem Empfehlungsgrad „potentiell nützlich“ entsprechen würden.

4.3.5 Disulfiram

Die Literaturrecherche und Auswahl ergab neun Artikel mit TDM-relevanten Informationen für Disulfiram (Tabelle 21). Zwei Aspekte der pharmakokinetischen Eigenschaften erhielten jeweils einen Punkt. Disulfiram und sein Metabolit Diethyldithiocarbamat (DDTC) sind

potente Inhibitoren von CYP2E1 mit vergleichbarem Effekt nach akuter und chronischer Gabe.⁶⁴ Die Hemmung von Aldehyddehydrogenase und damit des Abbaus von Acetaldehyd ist das Hauptwirkprinzip von Disulfiram. Nach Alkoholkonsum reichert sich toxisches Acetaldehyd im Blut im mikromolekularen Bereich an und führt zu Symptomen wie Flush, Übelkeit und Erbrechen, Tachypnoe, Dyspnoe, Herzrasen Schwindel, pochender Kopfschmerz und Angst.²⁹⁵ Im Bereich der Wirksamkeit erzielte Disulfiram zwei Punkte. Eine Konzentration-Wirksamkeits-Beziehung besteht über einen weiten Dosisbereich,⁶⁵ die klinischen Symptome treten dabei länger auf als Ethanol metabolisiert wird. Plasmaspiegel von 50 - 400 ng/ml Disulfiram werden unter therapeutischen Dosen berichtet.^{65, 296} Für eine TDM-gesteuerte Therapie scheinen jedoch die Konzentrationen der vier aktiven Metabolite Methylthiethylthiocarbamat, Diethylthiocarbamat, Methylthiethylthiocarbamat oder Diethylthiomethylthiocarbamat geeigneter.^{66, 296} Schließlich ist eine konstante Einnahme von Disulfiram mit einer verbesserten Abstinenzrate assoziiert.²⁹⁷ Wie bereits erwähnt ist die Toxizität in Anwesenheit von Alkohol dosisabhängig,⁶⁶ toxische Spiegel von Disulfiram sind für Konzentrationen über 5000 ng/ml beschrieben.⁷⁷ Weiterhin erhält die Kategorie „Patientenbesonderheiten“ fünf Punkte. Es werden inter- und intraindividuelle Unterschiede in der Effektivität von Disulfiram beschrieben, die Ursache kann in einem variablen Metabolismus gesehen werden.²⁹⁸⁻³⁰⁰ Ferner haben ältere Patienten aufgrund eines verlangsamten Metabolismus ein höheres Risiko für eine schwerwiegende Disulfiram-Alkohol-Reaktion.²⁹⁸⁻³⁰⁰ Ein moderates Risiko wird überdies für Patienten mit einer Leberfunktionsstörung beschrieben, so dass eine Dosisanpassung notwendig sein kann.^{301, 302} Für Disulfiram wurden in der Summe zehn Punkte vergeben, lediglich einer basierte auf der Expertenmeinung. Die zehn Punkte entsprechen einem Empfehlungsgrad „TDM empfohlen“ (2), die TDM-Expertengruppe der AGNP stuft Disulfiram in die dritte Kategorie, „TDM nützlich“ ein.

4.3.6 Methadon

Für Methadon ergab die Literaturrecherche neun Artikel mit wesentlicher Information zu TDM (Tabelle 21). Methadon besitzt eine lange und sehr variable Halbwertszeit,⁸² die extensive hepatische Metabolisierung verläuft über die Enzyme CYP2B6, CYP3A4 und CYP2C19, der entstehende Metabolit 2-Ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidin (EDDP) besitzt keine pharmakologische Aktivität.^{303, 304, 305, 306} Die involvierten Enzyme haben eine hohe interindividuelle Variabilität^{82, 307} sowie ein relevantes Interaktionspotential.³⁰⁸ Innerhalb der Substitutionsbehandlung wird bei Personen mit chronischem Opiat-Gebrauch ein therapeutischer Bereich von 400-600 ng/ml angenommen.^{306, 309} In der Kategorie „Wirksamkeit“ punktet Methadon in allen Aspekten. Neben der Assoziation der

therapeutischen Response mit (R)-Methadon-Konzentrationen von 250 ng/ml und (R,S)-Methadon-Konzentrationen von 400 ng/ml,¹⁴² besitzt Methadon einen engen therapeutischen Bereich,³¹⁰ die Toxizität ist dabei abhängig vom individuellen Rezeptorprofil, so unterstützt die Messung und Interpretation von Plasmaspiegeln die Therapiesicherheit. Eine Studie, die den Effekt von Dosisveränderungen untersuchte, zeigt ein stärkeres Craving mit dem erhöhten Risiko eines Rückfalls bei Dosisreduktionen.³¹¹ Weiterhin besitzt Methadon ein hohes toxisches Potential, z. B. wurde der Tod eines jungen Mannes bei post-mortem Blutkonzentrationen von 740 ng/ml (R,S)-Methadon beobachtet, obwohl diese Konzentration für viele Konsumenten unkritisch ist.³¹² Im Bereich Patientenbesonderheiten besitzt Methadon eine hohe interindividuelle Variabilität sowie einen Metabolisierungsweg über polymorphe Enzyme (Tabelle 20). Weiterhin ist der Metabolismus von älteren Patienten im Mittel verlangsamt³⁰⁷. Diese besitzen ein erhöhtes Risiko für Opiat-spezifische Nebenwirkungen. Für Frauen konnte gezeigt werden, dass sie Methadon schneller metabolisieren als Männer, wodurch das Risiko für Entzugssymptome ansteigt.³¹³ Schließlich wird für Patienten mit Leberfunktionsstörungen eine Anpassung der Dosis empfohlen.³¹⁴ Insgesamt wurden 17 Punkte vergeben, die für eine Therapiesteuerung mittels TDM sprechen. Diese 17 Punkte ergaben gemäß der Evaluierung der TDM-Rating-Skala den Empfehlungsgrad „TDM sehr empfohlen“. Die Empfehlung im Konsensus 2011 „TDM empfohlen“ ist zurückhaltender.

4.3.7 Naltrexon

Die Bewertung von Naltrexon erfolgte getrennt für die Indikationen Alkoholabhängigkeit und Opiatabhängigkeit. Die Literatursuche und Auswahl ergab für Naltrexon insgesamt elf TDM-relevante Publikationen (Tabelle 21). Prüft man die Pharmakokinetik-Studien erwartet man für die zugelassene Dosis von 50 mg/d Steady-State-Plasmakonzentrationen zwischen 3 und 25 ng/ml für Naltrexon und resultierende Konzentrationen von 25 bis 70 ng/ml für den aktiven Metaboliten 6 β -Naltrexol.^{315, 316} Ein Surrogatmarker um den Effekt zu bestimmen, wurde in der Literatur nicht gefunden. Eine Studie von Vereby et al. zeigt, dass Konzentrationen von 2 ng/ml notwendig sind, um die Wirkung von 25 mg Heroin zu inhibieren.³¹⁷ Die klinische Erfahrung zeigt weiterhin, dass eine Dosisreduktion die Rückfallwahrscheinlichkeit durch Verlust der Wirksamkeit erhöht. Im Bereich Effektivität erreicht Naltrexon für die Indikation Alkoholabhängigkeit zwei und in der Indikation Opiatabhängigkeit drei Punkte. Im Bereich der Toxizität erhält Naltrexon einen Punkt für den Zusammenhang zwischen den 6 β -Naltrexol-Spiegeln im Urin und den auftretenden Nebenwirkungen.^{318, 319} Bei den Patientencharakteristika punkteten beide Indikationen aufgrund der hohen inter- und intraindividuellen Varianz im Plasmaspiegel der Dosis 50

mg/d, es zeigt sich eine mittlere AUC von 717 ng/ml * h mit einer Standardabweichung von 417 ng/ml * h.³¹⁵ Die intraindividuelle Variabilität geht aus einer kleinen doppel-blinden Studie von Mason et al. hervor,²⁷⁵ die Schwankungen lagen bei $702 \pm 157\%$ für die Monotherapie. Die interpersonelle Varianz kann zum Teil durch den Polymorphismus im metabolisierenden Enzym, der Dihydrodioldehydrogenase 4,⁵⁷ oder auch Aldoketoreduktase 1C4 genannt,⁵⁸ erklärt werden. Ein zusätzliches Risiko besteht für Patienten mit einer Opiatabhängigkeit, während der chronischen Behandlung mit Naltrexon werden die μ -Rezeptoren supersensitiviert. Eine mit dem Konsum eines μ -Opiatrezeptor-Agonisten zugleich auftretende Non-Adhärenz geht somit mit einem hohen Intoxikationsrisiko einher,⁸³ die Messung der Adhärenz ist somit ein relevanter Sicherheitsaspekt. Bei Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit zeigt Kranzler et al. eine sehr niedrige Adhärenzrate,³²⁰ nur 14,2% der Patienten mit einer Naltrexon-Erstverschreibung waren nach sechs Monaten noch adhären für ihre Behandlung.

Zusammengefasst ergaben dies neun Aspekte, die für eine TDM-gesteuerte Therapie in der Indikation Alkoholabhängigkeit sprechen und zehn innerhalb der Indikation Opiatabhängigkeit. Dies bedeutet für beide Indikationen die Empfehlung „TDM empfohlen“, dies stimmte mit der Empfehlung im Konsensus 2011 überein.

4.3.8 Vareniclin

Für Vareniclin konnte lediglich ein Artikel mit TDM-relevanter Literatur gefunden werden (Tabelle 21). Auf der Basis pharmakokinetischer Daten werden für die therapeutisch empfohlene Dosis von 1 mg/d Plasmakonzentrationen im Bereich 4 bis 5 ng/ml erwartet (Tabelle 20).³²¹ Insgesamt erzielte Vareniclin drei Punkte, einen für die Dosis-Response-Beziehung, wodurch Ineffektivität und Rückfallrisiko mit einer Dosisreduktion hergeleitet werden können.³²¹ Weiterhin wurden Punkte für die Nichtverfügbarkeit eines Surrogatmarkers sowie die notwendige Dosisanpassung bei Patienten mit Niereninsuffizienz vergeben.³²² Die drei Punkte ergaben die Empfehlung „TDM potentiell nützlich“, die TDM Expertengruppe vergibt den Empfehlungsgrad „TDM nützlich“.

TABELLE 20: Pharmakokinetische Daten von Substanzen, die in der Pharmakotherapie von Substanzabhängigkeiten eingesetzt werden und durch die TDM-Rating-Skala bewertet werden.

	Acamprosat	Buprenorphin	Bupropion	Clomethiazol
Pharmakokinetische Parameter				
Spitzenspiegel [h]	3-8 ³²³	IM:0.08 SL: 0.7 ± 0.1 BC: 0.8 ± 0.2 ³²⁴	2.5-3 ⁹⁷	1-1.5 ⁴⁵
Bioverfügbarkeit [%]	11 ³²³	IM: 40->90 SL: 51 ± 30 BC: 29 ± 9 ³²⁴	> 87 ⁹⁷	90 ³²⁵
Plasmaproteinbindung [%]	0 ³²⁶	96 ³²⁷	84 ⁹⁷	60-70 ⁴⁵
Eliminationshalbwertszeit [h]	20 -33 ³²³	2.33 ± 0.24 ³²⁷	20 ⁹⁷	2,3-5 ⁴⁵
Clearance [l/h]	84 – 108 ³²³	56 ³²⁷	200 ⁹⁷	40±10 ^{328, 329}
Verteilungsvolumen [l/kg]	0.9-1.4 ³²³	1.3 – 1.6 ³²⁷	30 ⁹⁷	7.9±1.1 ^{45, 329}
Am Metabolismus beteiligte Enzyme	Nicht relevant ³²³	CYP3A4, CYP2C8 ³³⁰	CYP2B6 (CYP1A2, CYP2A6, CYP3A4, CYP2E1) ⁹⁷	CYP2A6, CYP3A4, CYP2B6 ³²⁹
Metabolite	Kein Metabolismus ³²³	Niedrige intrinsische Aktivität: Norbuprenorphin ^{280, 331}	Aktiv: Hydroxy-, Threohydro-, Erythrohydrobupropion ⁹⁷	Aktiv: 5-Acetyl-4-methylthiazol ⁴⁵
Talspiegel-Plasmakonzentrationen unter therapeutischen Dosen [ng/ml]	250-700 ^{275, 278}	0.7-1.6 ²⁸⁰	Bupropion: 45-75 Hydroxybupropion: 500-1500 ²⁸⁶	100-5000 ²⁹²
Pharmakokinetische Parameter				
	Disulfiram	(R,S)-Methadon	Naltrexon	Vareniclin
Spitzenspiegel [h]	8-10 ²⁹⁶	2.5-4 ⁸²	0.6-2 ³¹⁵	3-4 ³²²
Bioverfügbarkeit [%]	80-90 ⁶⁵	92±21 ³³²	5-60 ^{301, 333}	high ³²²
Plasmaproteinbindung [%]	96 ³³⁴	90 ³³⁵	21 ³³⁶	Low (<20) ³²¹
Eliminationshalbwertszeit [h]	7±2 ²⁹⁶	22 (Bereich 5-130) ^a (R)-Enantiomer: Mittelwert um 40 ^{82 b}	4 ³³⁶	24 ³²¹
Clearance [l/h]	n.a.	3.36-10.9 ³³²	140±18 ³³⁷	10-12 ³²¹
Verteilungsvolumen [l/kg]	n.a.	4 (range 2-13) ⁸²	491 ³³⁷	415 ³²²
Am Metabolismus beteiligte Enzyme	CYP2A6, 2B6, 2E1, CYP3A4 ^{67, 338}	CYP2B6, CYP3A4, CYP2D6 ^b , CYP2C19 ^{c 303}	ARK1C4 ^{57, 58}	81% unveränderte Elimination ⁸⁹
Metabolite	Aktiv: Methyldiethylthiocarbamat, Diethyldithiocarbamat ⁶⁵	Inaktiv: 2-Ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidin ³⁰⁴	Aktiv: 6β-Naltrexol ³³⁶	Inaktiv: (2-Hydroxyvareniclin) ⁸⁹
Talspiegel-Plasmakonzentrationen unter therapeutischen Dosen [ng/ml]	50-400 ^{65, 296}	400-600 ^a , 250-400 ^b _{306, 309}	Naltrexon plus 6β-Naltrexol 25-100 ³¹⁶	4-5 ³²¹

Die Daten beschreiben den Mittelwert ± SD oder die in der Literatur berichteten Bereiche

n.a. = keine Daten verfügbar

a für R,S-Methadon, b für R-Methadon, c für S-Methadon

ARK1C4 = Aldehydketoreduktase1C4

IM: intr. muskulär, SL: sublingual, BC: buccal

TABELLE 21: Einschätzung der TDM-bezogenen Eigenschaften von Substanzen für die Therapie von Substanzabhängigkeiten. Literaturbasierte Punkte sind durch die Referenznummer kenntlich gemacht, Punkte basierend auf Expertenmeinung sind ohne Nummer dargestellt.

	Acamprosat	Buprenorphin	Bupropion	Clomethiazol	Disulfiram	Methadon	Naltrexon (Alkohol)	Naltrexon (Opiate)	Vareniclin
Pharmakokinetische Eigenschaften									
Nicht-lineare Pharmakokinetik		+ ³³¹							
Lange Halbwertszeit (>48h)						+ ⁸²			
Klinisch relevante Arzneimittelinteraktion	+ ⁴⁹	+ ³³¹	+ ²⁰⁹	+ ⁴⁵	+ ²⁹⁹	+ ³⁰⁸			
Potentielle Interaktion mit Nahrungsmittel (Fett, Kalorien, Salz, Grapefruit, Rauchen, Coffein und Alkohol...)					+ ²⁹⁸	+ ³¹⁴			
	1	2	1	1	2	3	0	0	0
Wirksamkeit									
Enger therapeutischer Bereich						+ ³¹⁰			
Kein Surrogatmarker vorhanden ^a	+	+	+			+	+	+	+
Zusammenhang zwischen Effekt und Plasmakonzentration	+ ²⁷⁷	+ ^{279, 280}	+ ^{286b}		+ ^{65b}	+ ¹⁴²		+ ³¹⁷	
Risiko des Wirkverlusts und des Rückfalls bei Dosisreduktion	+	+	+	+	+ ²⁹⁷	+ ³¹⁴	+	+	+
	3	3	3	1	2	4	2	3	2
Toxizität									
Zusammenhang zwischen Nebenwirkungen und Plasmakonzentration			+ ²⁸⁶		+ ³³⁹	+ ³¹³	+ ³¹⁸	+ ³¹⁸	
Intoxikation bei Plasmakonzentrationen zweifach über dem oberen therapeutischen Bereich						+ ³¹²			
Tod durch Überdosis		+ ²⁸²	+ ²⁸⁹	+ ¹⁹⁴		+ ³¹²			
	0	1	2	1	1	3	0	0	0
Patientencharakteristika									
Hoher Anteil an Patienten mit Non-Adhärenz (>40%)	+		+ ²⁹⁰				+ ³²⁰		
Hohe interindividuelle Variabilität	+	+ ⁹⁶	+ ²⁹¹	+ ²⁹²	+ ²⁹⁸⁻³⁰⁰	+ ^{82, 307, 340}	+ ³¹⁵	+ ³¹⁵	
Hohe intraindividuelle Variabilität					+ ²⁹⁹	+	+ ²⁷⁵	+ ^{311, 315}	
Relevanter Polymorphismus im Metabolismus		+ ⁹⁶	+ ⁹⁵			+ ³⁰⁸	+ ⁵⁷	+ ⁵⁷	
Spezielle Risiken bei älteren Patienten		+ ²⁸⁴			+ ³⁴¹	+			
Veränderungen im Metabolismus bei älteren Patienten				+ ²⁹³	+ ³⁴¹	+ ³⁰⁷			
Geschlechtsbezogene Risiken		+ ²⁸⁵				+ ³¹³			
Notwendige Dosisanpassung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen		+ ²⁸³	+ ⁹⁷	+ ²⁹⁴	+ ^{301, 302}	+ ³¹⁴	+ ³⁴²	+ ³⁴²	
Notwendige Dosisanpassung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen	+ ²⁷⁶		+ ⁹⁷				+ ³³⁶	+ ³³⁶	+ ³²²
Weitere Risiken								+ ⁸³	
	3	5	5	3	5	7	6	6	1
Kosten-Effektivität									
	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gesamtpunkte									
	7	11	11	6	10	17	9	10	3
Punkte anhand der Expertenmeinung									
	4	2	2	1	1	3	2	2	2
Anzahl der Publikationen									
	3	8	7	5	9	9	7	9	1

+ Punkte mit Referenz zeigen klinische Evidenz

a Aufgrund der negativen Natur dieses Aspektes wurde keine Referenz vergeben

b Gezeigt für den aktiven Metaboliten

Vergleich der Einschätzungen des Nutzens von TDM nach der eigenen TDM-Rating-Skala versus nach Konsensus 2011

Der Vergleich zwischen der TDM-Rating-Skala und der Empfehlung durch die TDM-Expertengruppe innerhalb des Konsensus 2011 zeigte Übereinstimmungen für Acamprosat, Clomethiazol sowie Naltrexon. Buprenorphin, Bupropion, Disulfiram und Methadon lagen bei der eigenen Einschätzung durch die entwickelte TDM-Rating-Skala jeweils einen Empfehlungsgrad höher, während die Nützlichkeit von TDM für Vareniclin von der Expertengruppe besser bewertet wird als durch die Rating-Skala (Tabelle 22). Im Gegensatz zu der Bewertung der Antidepressiva und Antipsychotika sich für die Substanzen der Pharmakotherapie von zeigte Substanzabhängigkeiten keine signifikante Korrelation zwischen der Rating-Skala und der Konsensus-Empfehlung, sondern nur ein Trend ($r^2 = 0,646$, $p = 0,06$).

TABELLE 22: Vergleich der Empfehlungsgrade gemäß der TDM-Rating-Skala und dem Konsensus 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

4.4 Entwicklung analytischer Methoden zur Konzentrationsbestimmung von Arzneistoffen zur Behandlung von Substanzabhängigkeiten

Im Neurochemischen Labor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Mainz gab es noch keine analytischen Methoden für die Bestimmung von Substanzen, die in der Pharmakotherapie von Substanzabhängigkeiten Anwendung finden. Die in der Literatur beschriebenen Methoden waren nur bedingt tauglich für einen Einsatz von TDM unter Alltagsbedingungen. Entwickelt wurden daher Methoden zur Bestimmung von Substanzen für die Indikationen Alkoholabhängigkeit, Nikotinabhängigkeit sowie Opiatabhängigkeit. Ausgewählt wurden die Substanzen Naltrexon, Bupropion und Methadon, sowie Levomethadon, sie erreichten in der Rating-Skala mindestens die Graduierung „TDM empfohlen“.

4.4.1 Bestimmung von Naltrexon und 6 β -Naltrexol mittels HPLC mit Säulenschaltung und UV-Detektion

Die Bestimmung von Naltrexon und seinem aktiven Hauptmetaboliten 6 β -Naltrexol erfolgte mit der in Tabelle 9 beschriebenen Methode. Die Herausforderung in der Methodenentwicklung bestand in der für eine HPLC-Methode sehr niedrigen, anhand von Testpatienten ermittelten und somit angestrebten, Bestimmungsgrenze von 1 bis 2 ng/ml. Die entwickelte HPLC-UV-Methode mit Säulenschaltung erreichte diese Bestimmungsgrenze und ermöglichte eine automatische Analyse von Naltrexon und 6 β -Naltrexol innerhalb von 20 min (Abbildung 26).

Ablauf der Chromatographie

Zu Beginn wurden gemäß der Anleitung, beschrieben in Kapitel 3.1.3, die Stammlösungen, Kontrollproben und Kalibratoren hergestellt. Die Patientenproben wurden wie in Kapitel 3.1.4 dargestellt aufbereitet. Mittels der Software „Chemstation“ wurde das zu analysierende Samplefile geschrieben und 300 μ l der Proben gemäß der Vorgabe in die Vials pipettiert, diese wurden auf dem Autosampler in der vorgegebenen Reihenfolge angeordnet. Vor den Kalibratoren und Kontrollproben wurden jeweils Leerproben analysiert. Zwischen die einzelnen Kontrollproben wurden maximal zehn Patientenproben gestellt. Die Proben wurden wie folgt analysiert. Der Aufreinigungseluent, bestehend aus demineralisiertem Wasser und 2% Acetonitril (v/v), nimmt die vom Autosampler zweimal eingespritzten 100 μ l auf und transportiert sie mit einem Fluss von 1,0 ml/min zur Aufreinigungssäule (Perfect Bond C18, 20 μ m, 10 x4.0 mm I.D.). Störende Plasmabestandteile werden durch die Vorsäule hindurch in den Abfall transportiert, während die zweimal injizierte Probe an der

Vorsäule angereichert wird. Nach 7 min schaltet das 6-Wege-Ventil in Position zwei, nun wird der analytische Eluent (0,4%iger TEMED-Puffer, mittels Essigsäure auf pH 6,0 eingestellt und 11,5% Acetonitril) mit einem Fluss von 0,7 ml/min im Back-Flush-Verfahren durch die Vorsäule gespült. Die angereicherte Probe wird aufgenommen und auf die temperierte analytische Säule (40°C) (ODS Hypersil C18: 3 µm, 150 x 3 mm I.D.) gespült. Die aufgetrennten Substanzen erreichen nach dem Verlassen der Säule den UV-Detektor ($\lambda = 225 \text{ nm}$). Nach 15 min schaltet das Ventil in seine Ausgangsposition.

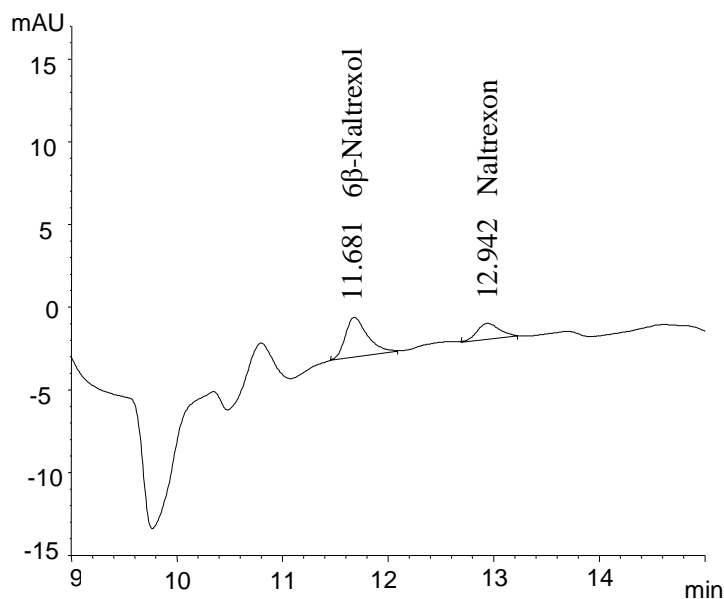


ABBILDUNG 26: HPLC-Chromatogramm von Naltrexon und 6β-Naltrexol (50 ng/ml Naltrexon und 6β-Naltrexol).

4.4.1.1 Methodvalidierung

Für die Methodvalidierung wurden zur Bestimmung der Linearität sechs unterschiedliche Konzentrationen im Bereich 2 bis 100 ng/ml (2, 5, 10, 20, 50, 100 ng/ml) analysiert. Die Kalibrationskurven waren gemäß der linearen Regressionsanalyse mit einem Korrelationskoeffizienten von $r^2 > 0.998$ linear (Abbildung 27). Der Grubbs-Test zeigte keinen *Straggler* oder Ausreißer und der F-Test demonstrierte Homogenität für alle sechs analysierten Serien. Die Linearität wurde durch den Mandel-Test bestätigt. Die Richtigkeit (Bias) und Genauigkeit (Präzision) der HPLC-UV-Methode zur Bestimmung von Naltrexon und 6β-Naltrexol wurde durch Messung von drei Qualitätskontrollproben (Tabelle 23: niedrig

2, mittel und hoch) und einer gepoolten Patientenprobe bestimmt. Untersucht wurde die Präzision innerhalb eines Laufes sowie zwischen den Läufen desselben Tages und zwischen den Tagen. Die Abweichungen entsprachen der Vorgabe, dass der Variationskoeffizient nicht > 15% sein darf. Für die Ermittlung der Bestimmungsgrenze gilt die Vorgabe, dass der Variationskoeffizient innerhalb eines Laufes < 15% sein muss und die Konzentration ein Signal-Rausch-Verhältnis von > 6 aufweist. Die Konzentration 2 ng/ml erfüllte diese Bedingungen für Naltrexon sowie für 6 β -Naltrexol. Die Nachweisgrenze mit einem Signal-Rausch-Verhältnis von 3 liegt bei 1,2 ng/ml. Die Wiederfindung wurde mit und ohne Vorsäule unter Verwendung von Plasma- und Eluentenproben durchgeführt, sie lag > 85% und entspricht somit den Vorgaben. Die Aufreinigung mittels der Vorsäule hatte effektiv Plasmabestandteile ausgewaschen und die zu messenden Substanzen ausreichend zurückgehalten. Weiterhin wurde die Methode auf mögliche Interferenzen getestet. Hierfür wurden 30 psychotrope Substanzen, die eine mögliche Komedikation darstellen, analysiert. Keine der getesteten Substanzen coeluierte mit Naltrexon oder 6 β -Naltrexol (Tabelle 24). Sie hatten eine deutlich andere Retentionszeit, bzw. sie wurden unter den für Naltrexon optimierten Bedingungen nicht detektiert. Naltrexon und sein aktiver Metabolit 6 β -Naltrexol zeigten sich in Plasma über fünf Tage bei Raumtemperatur stabil (VK < 15%), auch das Einfrieren und Auftauen der Proben hatte keinen Einfluss auf die Stabilität.

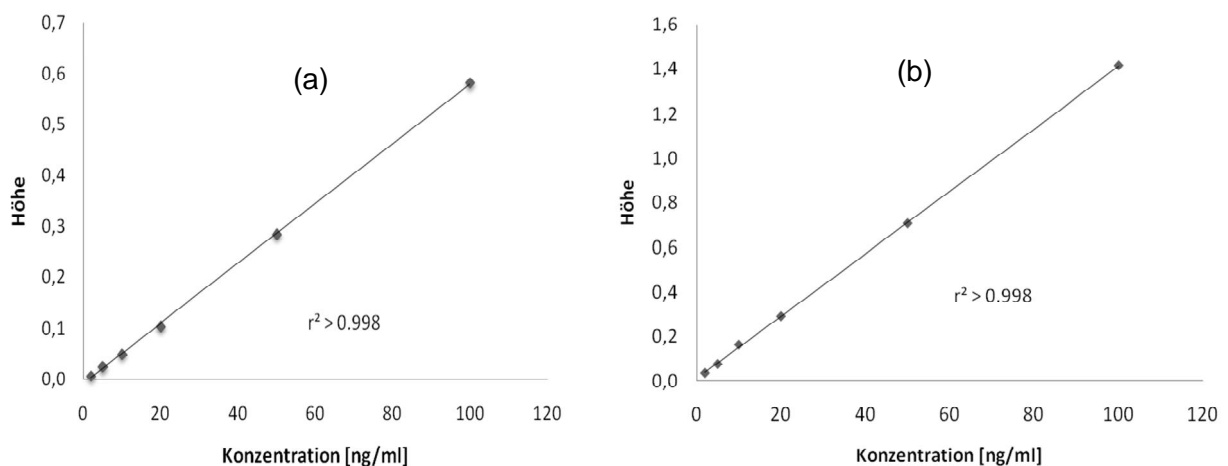


ABBILDUNG 27: Überprüfung der Linearität, dargestellt sind die Mittelwerte der sechs Messungen mittels HPLC-UV von sechs unterschiedlichen Konzentrationen von Naltrexon (a) und 6 β -Naltrexol (b).

TABELLE 23: Variationskoeffizient der Unpräzision (%) und Richtigkeit (%) zur Bestimmung von eingewogenem Naltrexon und 6β-Naltrexol mittels der HPLC-UV-Methode.

	Naltrexon					6β-Naltrexol				
	Niedrig 1	Niedrig 2	Mittel	Hoch	Pool	Niedrig 1	Niedrig 2	Mittel	Hoch	Pool
Konzentration [ng/ml]	2	5	20	100	2,1	2	5	20	100	38,7
within-run Unpräzision[%]	13,3				11,2	14,5				2,52
between-day Unpräzision [%]		5,5	5,3	5,2			3,0	6,9	7,0	
between-run Unpräzision [%]		3,0	4,2	5,0			2,6	6,9	7,0	
Richtigkeit [%]		98,9	94,7	99,4			100,0	99,6	98,9	

TABELLE 24: Retentionszeiten möglicher psychiatrischer Komedikation, bestimmt mittels der HPLC-UV-Methode (Naltrexon/6β-Naltrexol); (n.d. = nicht detektierbar)

Substanz	Retentionszeit [min]	Substanz	Retentionszeit [min]
Naltrexon	12.9	Imipramin	n.d.
6β-Naltrexol	11.7	Maprotilin	n.d.
Antipsychotika		Mirtazapin	n.d.
Clozapin	n.d.	N-Desmethylcitalopram	n.d.
Doxepin	18.4	N-Desmethylclomipramin	n.d.
Haloperidol	16.8	N-Desmethylimipramin	n.d.
N-Desmethyldoxepin	n.d.	N-Desmethylmaprotilin	n.d.
N-Desmethylperazin	n.d.	N-Desmethylsertralin	n.d.
Olanzapin	n.d.	O-Desmethylvelafaxin	18.5
Perazin	n.d.	Paroxetin	n.d.
Quetiapin	n.d.	Sertralin	n.d.
Sulpirid	16.5	Tianeptin	16.3
Zotepin	n.d.	Trimipramin	n.d.
Antidepressiva		Venlafaxin	n.d.
Amitriptylin	n.d.	Andere Substanzen	
Citalopram	n.d.	Donepezil	16.3
Fluoxetin	n.d.	Oxazepam	16.3

4.4.2 Bestimmung von Naltrexon und 6β-Naltrexol mittels LC-MS/MS

Aufgrund der niedrigen Naltrexonkonzentrationen bei den behandelten Patienten wurde zusätzlich eine LC-MS/MS Methode entwickelt. Ein entscheidender Schritt während der Entwicklung war die Ermittlung eines geeigneten Gradienten, die Trennung von Naltrexon und 6β-Naltrexol wurde aufgrund eines überlappenden Isotopenmusters notwendig. Der

erste Isotopenpeak (^{13}C) von 6 β -Naltrexol besitzt dieselbe nominale Masse wie der monoisotopische Peak des internen Standards Naltrexon- d_3 (m/z 345.1). Eine Differenzierung würde eine sehr hohe massenspektrometrische Auflösung erfordern, da sich die m/z -Werte nur um 0,17 mDa voneinander unterscheiden (345,18899 für $\text{C}_{19}^{13}\text{C}_1\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_1$ versus 345,18882 für $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{D}_3\text{O}_4\text{N}_1$). Die überwiegend auftretende Fragmentierungsreaktion ist die Abspaltung von Wasser (-18 Da), daher resultierte kein spezifisches Fragment-Ion mit akzeptabler Intensität, so dass die beiden Substanzen nicht durch MRM unterschieden werden können. Mit dem in Kapitel 3.2.2 beschriebenen Gradienten konnten Naltrexon und sein Metabolit um 0,4 min getrennt werden. Es ergab sich für Naltrexon eine Retentionszeit von 4,1 und für 6 β -Naltrexon von 4,5 min. Für die deuterierten internen Standards wurden keine Verschiebungen zu den nicht deuterierten Ausgangssubstanzen beobachtet. Ein Beispiel der Trennung ist in Abbildung 28 dargestellt. Die Analysezeit verlängerte sich durch diesen Vorgang auf 9,5 min (inklusive der Equilibrierungszeit).

Analysenverlauf

Die hergestellten Kontrollproben wurden, wie in Kapitel 3.1.4 beschrieben, mit dem Fällungsreagenz, welches den internen Standard enthielt, aufbereitet. Der vorgekühlte Probenhalter wurde mit den Vials bestückt und das 100 μl Insert eingesetzt. Mindestens 20 μl der Probe wurden in das Vial injiziert, wobei darauf geachtet werden musste, dass sich in der Spitze des Inserts keine Luftblase gebildet hat. Das Vial wurde mit der Kappe unter Zuhilfenahme der Bördelzange verschlossen. Der bestückte Probenhalter wurde dem Autosampler zugeführt. Hier erfolgte die Injektion von 10 μl in das chromatographische System. Die Probe wurde mit einem Fluss von 0,5 ml/min erst durch die Vorsäule (Perfect Bond C18, 20 μm , 10 x4.0 mm I.D.), die mögliche Verunreinigungen zurückhält, gepumpt. Anschließend wurde sie auf die 30°C warme analytische Säule gespült (MZ-Aqua Perfect C18, 5 μm ; 2,1 mm x 150mm). Nach dem Verlassen des chromatographischen Systems wurde die Probe durch eine dünne Kapillare in das Tandem-Massenspektrometer eingeleitet. Die Protonierung erfolgte durch die Elektrospray-Ionisation (siehe Kapitel 3.2.2). Detektiert wurden die Massenübergänge der protonierten Substanzen (MRM-Übergänge: Naltrexon $m/z = 342 \rightarrow 324$, 6 β -Naltrexol $m/z = 344 \rightarrow 326$, Naltrexon- d_3 $m/z = 345 \rightarrow 327$ und 6 β -Naltrexol- d_4 $m/z = 348 \rightarrow 330$).

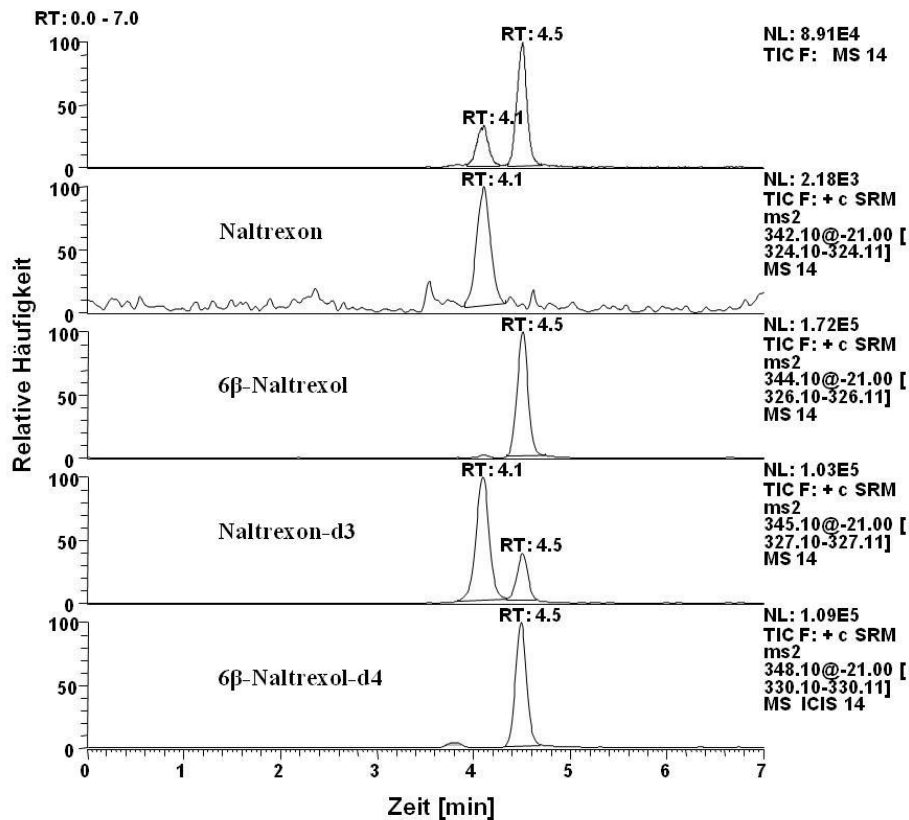


ABBILDUNG 28: Repräsentatives Chromatogramm, welches die Trennung von Naltrexon und 6β-Naltrexol und die Interferenz in der Naltrexon-d₃ MRM Spur darstellt. Die Interferenz entsteht aufgrund des ersten Isotopenpeaks von 6β-Naltrexol, welches dieselbe nominale Masse wie der monoisotopische Peak des internen Standards Naltrexon-d₃ besitzt. Die gemessenen Konzentrationen dieser Patientenprobe betragen 1,9 ng/ml für Naltrexon und 65,4 ng/ml für 6β-Naltrexol.

4.4.2.1 Methodvalidierung

Die Standardkurven mit acht unterschiedlichen Konzentrationen in substanzfreiem Plasma waren über einen Bereich von 0,5 bis 200 ng/ml linear. Die Linearität konnte durch den Mandel-Test sowie die lineare Regressionsanalyse gezeigt werden ($r^2 > 0,999$) (Abbildung 29). Für die Ermittlung der Präzision und Richtigkeit wurden drei unterschiedliche Konzentrationen (5, 50, 100 ng/ml) an acht Tagen in Doppelbestimmungen vermessen. Wie aus der Tabelle 25 hervorgeht, lag die Abweichung, die mittels Variationskoeffizient bestimmt wurde, für die „zwischen den Tagen Unpräzision“, „zwischen den Läufen Unpräzision“ und Richtigkeit $< 5\%$, dies entspricht der Vorgabe $< 15\%$. Die Ermittlung der Bestimmungsgrenze ergab für beide Substanzen einen Wert von 0,5 ng/ml, für Naltrexon betrug der Variationskoeffizient 12,6 %, das Signal-Rausch-Verhältnis war 8, für 6β-Naltrexol war das Signal-Rausch-Verhältnis bei der Konzentration 0,5 ng/ml 11, der Variationskoeffizient betrug

11,2%. Die Nachweisgrenze mit einem Signal-Rausch-Verhältnis von 3 lag bei 0,2 ng/ml. Abbildung 30 zeigt ein Chromatogramm der Konzentration 0,5 ng/ml für Naltrexon und 6 β -Naltrexol. Bezüglich der Wiederfindung wurden methanolische, gespikete Lösungen mit gespikten und gefällten Plasmaproben verglichen. Für die Konzentration 5 ng/ml zeigte sich eine Wiederfindung von 95% und für die hohe Kontrolle mit 100 ng/ml, lag diese bei 99%. Die Spuren von Naltrexon, 6 β -Naltrexol, Naltrexon-d₃ und 6 β -Naltrexol-d₄ waren frei von Interferenzen, getestet wurden die in Tabelle 24 dargestellten Substanzen. Citalopram, Desmethylperazin, Clozapin und Desmethylclozapin weisen ähnliche Massenzahlen auf, doch keine dieser Substanzen zeigte ein detektierbares Signal unter den beschriebenen LC-MS/MS-Bedingungen.

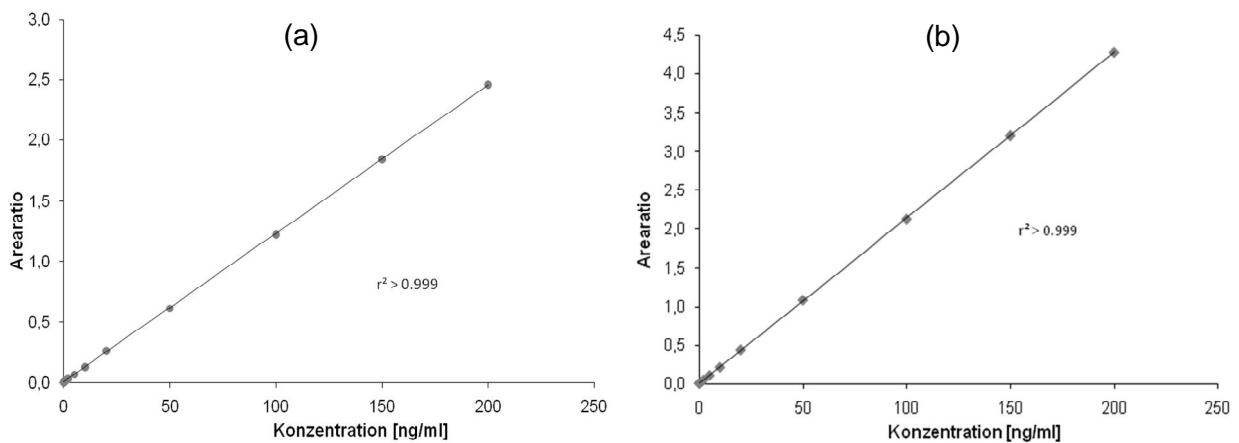


ABBILDUNG 29: Überprüfung der Linearität, dargestellt sind die Mittelwerte der sechs Messungen mittels LC-MS/MS von acht unterschiedlichen Konzentrationen von Naltrexon (a) und 6 β -Naltrexol (b).

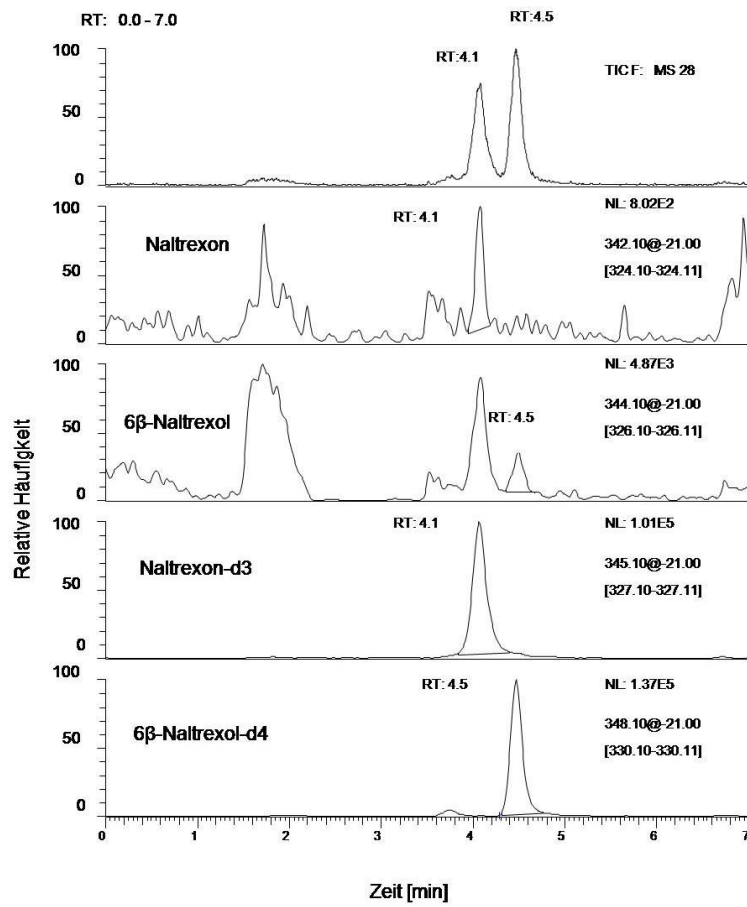


ABBILDUNG 30: Chromatogramm einer Standardprobe mit der Konzentration 0,5 ng/ml für Naltrexon sowie 6β-Naltrexol. Die Konzentration 0,5 ng/ml entspricht der Bestimmungsgrenze beider Substanzen.

TABELLE 25: Variationskoeffizient der Unpräzision (%) und Richtigkeit (%) zur Bestimmung von eingewogenem Naltrexon und 6β-Naltrexol mittels der LC-MS/MS-Methode.

	Naltrexon					6β-Naltrexol				
	Niedrig 1	Niedrig 2	Mittel	Hoch	Pool	Niedrig 1	Niedrig 2	Mittel	Hoch	Pool
Konzentration [ng/ml]	0,5	5	50	100	0,56	0,5	5	50	100	33,75
within-run Unpräzision [%]	12,6				8,18	11,2				2,13
between-day Unpräzision [%]		3,3	2,5	2,1			2,7	2,8	2,4	
between-run Unpräzision [%]		2,5	2,3	2,1			2,4	2,8	1,0	
Richtigkeit [%]		98,4	101,3	97,9			96,7	98,9	98,2	

4.4.3 Methodenvergleich: HPLC mit UV-Detektion versus LC-MS/MS

Der Vergleich der Naltrexon und 6 β -Naltrexol-Bestimmung mittels HPLC und UV-Detektion sowie mittels LC-MS/MS kann auf unterschiedlichen Ebenen erfolgen, verglichen wurden die Analysebedingungen, die Validierungsergebnisse sowie die Analyseergebnisse anhand der Bestimmung von 186 Patientenproben.

Wie in Tabelle 26 dargestellt zeigte sich bezüglich der Probenaufarbeitung ein Vorteil für die Bestimmung mittels HPLC-UV. Die on-line Festphasenextraktion mittels Säulenschaltung bringt eine Einsparung von Arbeitszeit, also personeller Ressource, mit sich. Die Chromatographiezeit hingegen ist bei der LC-MS/MS-Methode mit 9,5 min um mehr als das Doppelte kürzer als bei der HPLC-UV-Methode mit 20 min, obwohl auch hier eine chromatographische Trennung notwendig wurde. Die kurze Chromatographiezeit führt zu einer höheren Probenkapazität. Der Vergleich des Lösungsmittelverbrauches zeigt wiederum einen deutlichen Vorteil für die HPLC-UV-Methode, die Analyse von 100 Proben verbraucht lediglich 100 ml Acetonitril. Da nur der Aufreinigungseluent verbraucht wird und der analytische Eluent rückgewonnen werden kann (Haltbarkeit drei Monate) verringert sich der direkte Verbrauch auf nur 20 ml/100 Proben. Für die Analyse mittels LC-MS/MS werden innerhalb der Gradientenmischung 250 ml Methanol pro 100 Proben benötigt. Die Analyse mittels Säulenschaltung innerhalb der HPLC-UV-Methode führt einerseits zu einer verkürzten Aufarbeitungszeit, andererseits jedoch zu einer verringerten Probenkapazität, von nur 100 Proben pro analytische Säule. Bei der Bestimmung mittels LC-MS/MS wurde bisher nur eine Säule benötigt, d. h. es können offensichtlich > 600 Proben pro Säule aufgearbeitet werden. Für die Berechnung der Analysekosten müssen allerdings nicht nur die dargestellten Parameter beachtet werden, sondern auch die im Vergleich mit der HPLC hohen Anschaffungskosten für ein Chromatographiesystem mit Massenspektrometer. Die Kosten für eine Analyse werden gemäß des einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung angegeben, für die Bestimmung mittels HPLC-UV werden 17,30 € und mittels LC-MS/MS 51,90 € berechnet.

Bezüglich der Validierungsparameter erwies sich die LC-MS/MS-Methode als vorteilhaft. Der Linearitätsbereich war mit 0,5 bis 200 ng/ml größer und die Bestimmungsgrenze mit 0,5 ng/ml niedriger (Tabelle 26). Auch die Präzision und Richtigkeit wiesen kleinere Abweichungen auf als bei der HPLC-UV-Methode.

TABELLE 26: Methodencharakteristika inklusive der Analysekosten für die HPLC-UV- und LC-MS/MS-Methoden zur Bestimmung von Naltrexon und 6β-Naltrexol.

	HPLC-UV	LC-MS/MS
Probenaufreinigung	On-line Festphasenextraktion	Off-line Proteinfällung
Chromatographie Zeit (min)	20	9.5
Verbrauch an organischen Lösungsmittel / 100 Proben	100 ml (davon 80ml im Rückfluss)	215 ml
Probenkapazität / analytische Säule	100	>600
Linearität (ng/ml)	2-100	0.5-200
Bestimmungsgrenze (ng/ml)	2	0.5
Unpräzision (%)	<11.5	<8.5
Richtigkeit (%)	<5.5	<3
Kosten laut EBM* (€/ Probe)	17,30	51,90

* <http://www.kbv.de/ebm2009/ebmgesamt.htm>

Die beiden entwickelten Methoden wurden an 186 Proben von Probanden, die mit einer Tagesdosis von 50 mg/d Naltrexon behandelt wurden, angewendet. Bezüglich des Methodenvergleichs gab es zwei Möglichkeiten, weshalb eine analysierte Probe nicht in die Auswertung eingeschlossen werden konnte. Die erste Möglichkeit lag vor, wenn kein detektierbares Signal in beiden analytischen Methoden gesehen wurde, dies war in 91 Proben bezüglich der Naltrexon-Bestimmung und in 51 Proben der 6β-Naltrexol-Bestimmung zu beobachten. Die zweite Möglichkeit, weshalb Proben nicht in die Auswertung aufgenommen wurden, war eine Konzentration unterhalb der Nachweisgrenze der HPLC-UV-Methode. Dies war der Fall in 17 Proben bei der Naltrexon-Bestimmung und in 6 Proben bei der 6β-Naltrexol-Bestimmung. Nach Ausschluss der beschriebenen Proben konnten 78 Naltrexon- und 129 6β-Naltrexol-Werte in den Methodenvergleich aufgenommen werden. Die Konzentrationsbestimmung mit beiden Methoden führte zu ähnlichen mittleren Werten ± Standardabweichung. Die Analyse mittels HPLC-UV ergab Naltrexon-Konzentrationen von 13 ± 20 ng/ml und 6β-Naltrexol-Werte von 58 ± 33 ng/ml. Die Auswertung der LC-MS/MS Bestimmung zeigte für Naltrexon eine mittlere Konzentration von 14 ± 20 ng/ml und für 6β-Naltrexol von 57 ± 32 ng/ml. Die mit beiden Methoden gemessenen Konzentrationen korrelierten signifikant (Naltrexon $r^2 = 0,996$; $p < 0,001$ und 6β-Naltrexol $r^2 = 0,967$; $p < 0,001$) über den Bereich der für beide Methoden validiert wurde (Abbildung 31 und 32). Keine der beiden Methoden zeigte eine systematische Abweichung nach unten oder oben, wodurch ein systematischer Fehler ausgeschlossen werden kann. Die Aufteilung der gemessenen Proben in eine Gruppe mit niedrigen (Naltrexon < 12 ng/ml; 6β-Naltrexol < 50 ng/ml) und eine weitere Gruppe mit hohen (Naltrexon > 12 ng/ml; 6β-Naltrexol

> 50ng/ml) Konzentrationen zeigte vergleichbare Korrelationen für den unteren und oberen Konzentrationsbereich für beide Substanzen. Für Naltrexon ergaben sich Korrelationen von $r^2 = 0,996$ für beide Gruppen und für 6β -Naltrexol Korrelationen von $r^2 = 0,963$ und $r^2 = 0,905$ im niedrigen und hohen Bereich. Die Korrelationen waren alle mit $p < 0,001$ hochsignifikant.

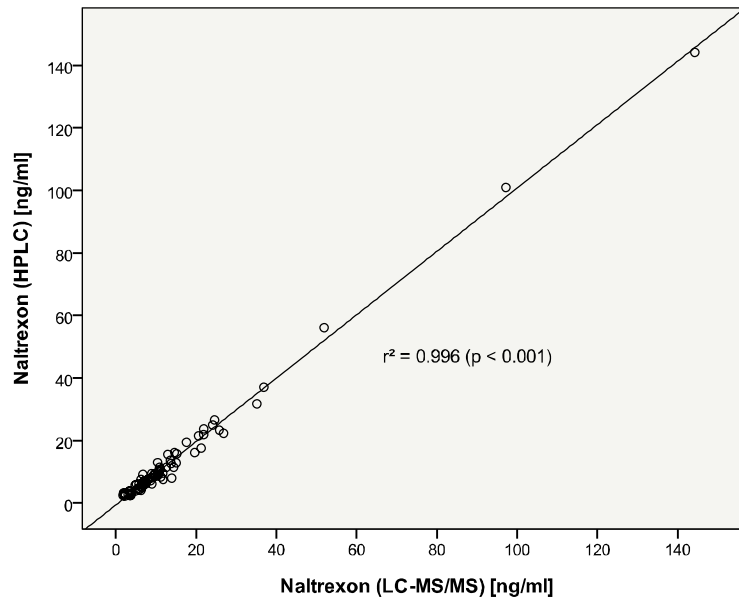


ABBILDUNG 31: Bestimmung von Naltrexon: Korrelation zwischen der Bestimmung mittels der HPLC-UV- und der LC-MS/MS-Methode

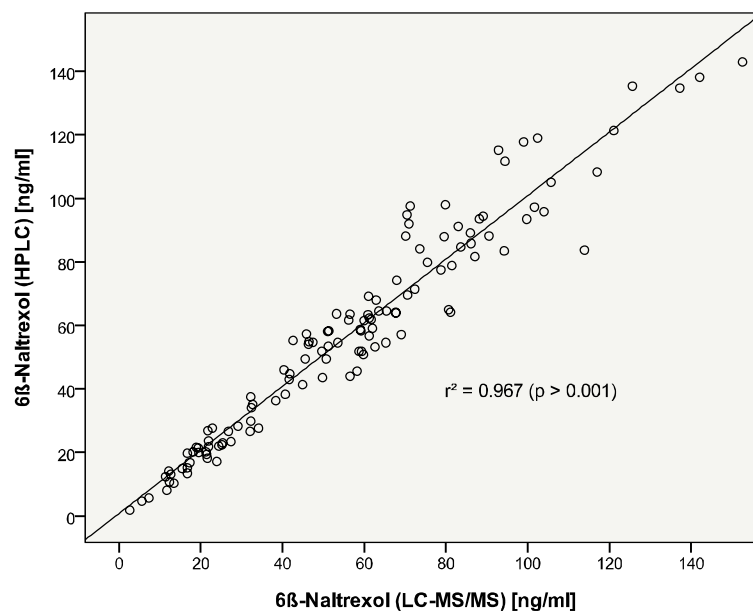


ABBILDUNG 32: Bestimmung von 6β -Naltrexol: Korrelation zwischen der Bestimmung mittels der HPLC-UV- und der LC-MS/MS-Methode

Weiterhin wurde ein Methodenvergleich nach Bland und Altman durchgeführt. Für die Bestimmung von Naltrexon zeigt Abbildung 33 drei Werte der 78 bestimmten Konzentrationen außerhalb der erlaubten Grenzen. Bei der Bestimmung des aktiven Metaboliten sind dies sieben Werte von 129 Bestimmungen (Abbildung 34).

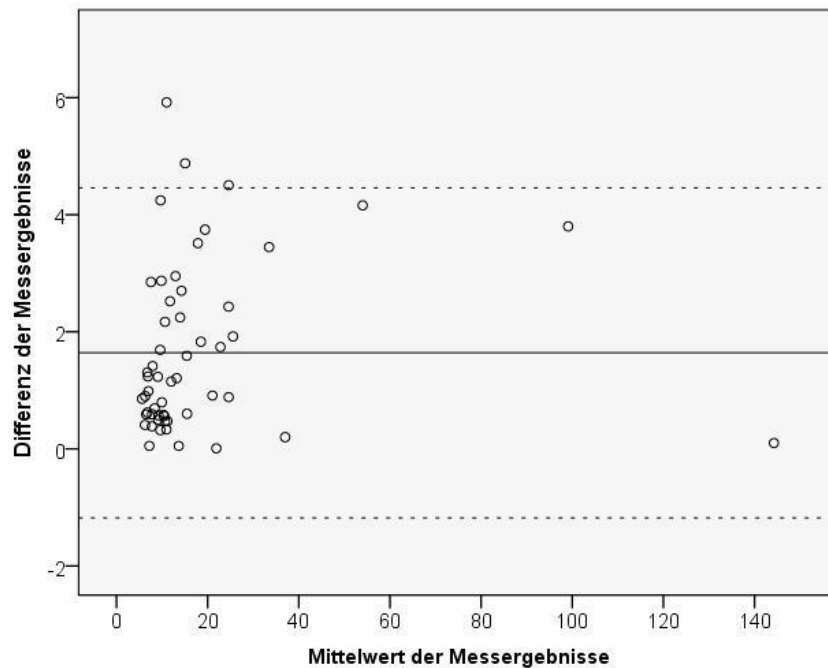


ABBILDUNG 33: Bland-Altman-Diagramm der Bestimmung von Naltrexon mittels HPLC-UV und LC-MS/MS. Die durchgezogene Linie ist der Mittelwert und die äußeren Grenzen beschreiben das 95%-Konfidenzintervall.

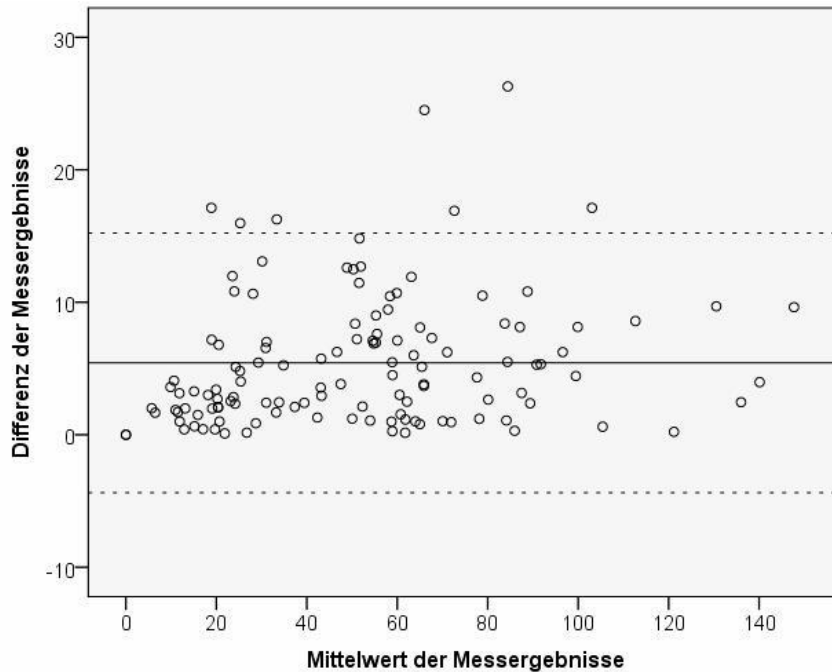


ABBILDUNG 34: Bland-Altman-Diagramm der Bestimmung von 6 β -Naltrexol mittels HPLC-UV und LC-MS/MS. Die durchgezogene Linie ist der Mittelwert und die äußeren Grenzen beschreiben das 95%-Konfidenzintervall.

4.4.4 Bestimmung von Bupropion und Hydroxybupropion mittels HPLC mit Säulenschaltung und UV-Detektion

Die Entwicklung einer HPLC-Methode zur Bestimmung von Bupropion und seinem aktiven Hauptmetaboliten Hydroxybupropion beinhaltete neben der Auswahl geeigneter chromatographischer Parameter auch die Entwicklung eines Stabilisierungsverfahrens für Bupropion in Serum. Bereits 1985 wurde die Instabilität von Bupropion in Plasma beschrieben³⁴³. Sie ist abhängig vom vorliegenden pH-Wert und der Temperatur, erst bei pH 2,5 und bei -17°C ist die Muttersubstanz stabil.³⁴³ Es zeigt sich über den Konzentrationsbereich von 10 bis 200 ng/ml über 24 Stunden ein Konzentrationsverlust von 70%. Es musste daher eine Lösung gefunden werden, die Probe nicht nur während der Lagerung, die bei -20°C erfolgen kann, sondern auch während der Chromatographiezeit zu stabilisieren. Daher erfolgte im ersten Schritt die Einstellung der Probe auf pH 2,5 durch Zugabe einer starken Säure. Im Detail wurden zu 500 μ l Plasma 10 μ l 85% ortho-Phosphorsäure pipettiert. In dieser Form konnte Bupropion nicht detektiert werden. Ein zweiter Versuch erfolgte mit dem Antioxidantium Ascorbinsäure, getestet wurden Lösungen mit unterschiedlichen Konzentrationen (12,5, 1,25 und 0,125 mg/ml). Die hohe Konzentration

führt zu starken Verbreiterungen im Peak, während die niedrige Konzentration keinen Effekt zeigt. Mit der mittleren Konzentration konnte eine Stabilisierung über 12 Stunden erreicht werden.

Verlauf der Chromatographie

Wenn Bupropion nicht unmittelbar nach der Blutentnahme analysiert werden kann, so wird nach den eigenen Untersuchungen empfohlen, die Blutproben direkt nach der Entnahme zu zentrifugieren und den Überstand (Serum) einzufrieren. Wenn die Probe verschickt werden muss, ist sie auf Trockeneis zu versenden, andernfalls ist keine aussagekräftige Bestimmung möglich. Die tiefgefrorenen Proben wurden aufgetaut und unmittelbar danach mittels Ascorbinsäure stabilisiert. Zu 700 µl Serum wurden 100 µl Ascorbinsäurelösung (10 mg/ml) pipettiert, die Probe wurde gevortext und anschließend zentrifugiert. Nach dem entwickelten Verfahren können pro Chromatographielauf maximal 25 Patientenproben gemessen werden, da die Stabilität von Bupropion für 12 h gegeben ist. Die Proben werden zuerst bei 254 nm zur Bestimmung von Bupropion und anschließend bei 214 nm zur Bestimmung von Hydroxybupropion analysiert (Abbildung 35). Für die Doppelbestimmung werden 500 µl der zu bestimmenden Proben in die Vials pipettiert. Der Autosampler injiziert anschließend jeweils zweimal 100 µl, diese werden vom Aufreinigungseluenten, bestehend aus demineralisiertem Wasser und 8% Acetonitril (v/v), auf die Vorsäule (Perfect Bond C18, 20 µm, 10 x 4.0 mm I.D.) mit einem Fluss von 1,0 ml/min transportiert. Nach 5 min schaltet das 6-Wege-Ventil in die zweite Position, der analytische Eluent (0,3% TEMED, 79% Aqua demin, mit Essigsäure auf pH 5 einstellen + 21% Acetonitril) nimmt die angereicherte Probe auf und befördert sie mit einem Fluss von 1,0 ml/min auf die analytische Säule (ODS Hypersil C18: 5 µm, 150 x 3 mm I.D.), der Säulenofen ist auf 25°C eingestellt, dies entspricht der Raumtemperatur. Nach 15 min schaltet das 6-Wege-Ventil in seine Ausgangsposition zurück. Die Probenmessung ist nach 20 min abgeschlossen. Die Analyse bei zwei unterschiedlichen Wellenlängen hat neben dem Nachteil des größeren Zeitaufwandes auch zwei Vorteile. Zum einen können die Substanzen bei der jeweils optimalen Wellenlänge detektiert werden, was eine niedrigere Bestimmungsgrenze ermöglicht. Zum anderen ist eine zusätzliche interne Kontrolle möglich, da bei Proben, die bei beiden Wellenlängen detektierbar sind, größere Abweichungen zwischen den Konzentrationen (bei beiden Wellenlängen bestimmt) entweder ein Hinweis auf eine mögliche Interferenz oder auch auf ein Problem beim Ansaugen der Probe bei der Probeninjektion darstellen.

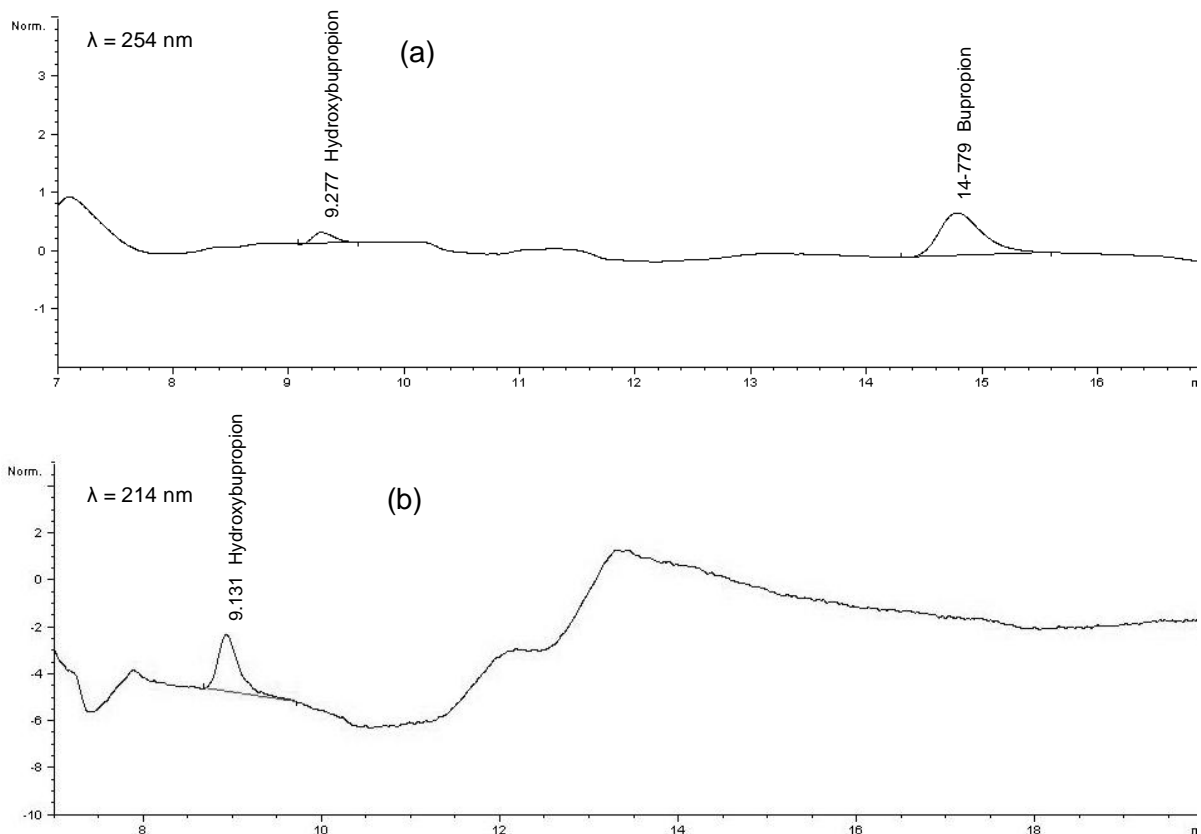


ABBILDUNG 35: Chromatogramme der Bestimmung von Bupropion und Hydroxybupropion. a) zeigt ein Chromatogramm der Wellenlänge 254 nm, die Standardkonzentrationen sind 200 ng/ml Bupropion und 1000 ng/ml Hydroxybupropion; b) zeigt ein Chromatogramm der Wellenlänge 214 nm und einer Hydroxybupropionkonzentration von 200 ng/ml, die 50 ng/ml Bupropion sind bei dieser Wellenlänge nicht detektierbar.

4.4.4.1 Methodvalidierung

Die sechs unterschiedlichen Standardlösungen (Bupropion: 5, 10, 20, 50, 100, 200 ng/ml; Hydroxybupropion: 20, 50, 100, 200, 500, 1000 ng/ml), hergestellt gemäß der erwarteten Patienten-Konzentrationen, wurden zur Überprüfung der Linearität jeweils sechs Mal analysiert. Die Regressionsanalyse ergibt für beide Substanzen hohe Korrelationskoeffizienten $r^2 > 0,999$ (Abbildung 36). Der F-Test auf Varianzhomogenität zeigte mit einer 99%igen Signifikanz eine Homogenität über den jeweiligen Konzentrationsbereich und der Mandel-Test bestätigte für beide Analyte die Linearität. Der Grubbs-Test konnte keine Straggler oder Ausreißer identifizieren. Die Bestimmung der Präzision und Richtigkeit erfolgte in einer Doppelbestimmung an acht Tagen. In Tabelle 27 sind die wichtigsten Merkmale im Detail aufgeführt, die Präzision stieg mit zunehmender

Konzentration, über den gesamten Messbereich lag sie < 13%. Die Richtigkeit war bereits bei den niedrigen Konzentrationen mit über 95 % sehr hoch. Die Ermittlung der Nachweisgrenze erfolgte durch die Regressionsberechnung mittels der Software „Valistat 1.0“. Für Bupropion ergab sich eine Nachweisgrenze von 2,0 ng/ml und für Hydroxybupropion von 7,8 ng/ml. Die Bestimmungsgrenze, welche ein Signal-Rausch-Verhältnis von > 6 und einen Variationskoeffizienten < 15% aufweisen muss, lag für Bupropion bei 5 ng/ml und für Hydroxybupropion bei 20 ng/ml. Weiterhin erfolgte die Überprüfung der Wiederfindung. Ermittelt wurde, inwieweit durch die on-line Festphasenextraktion mittels Vorsäule Substanz verloren geht. Für Bupropion ergab sich ein Verlust von 5,4% und für Hydroxybupropion von 2,6 %, die ausgewählte Vorsäule ist somit gut geeignet für die Aufreinigung der beiden Analyte. Im Weiteren wurden mögliche Komedikationen auf Interferenzen im Chromatogramm hin überprüft. Wie in Tabelle 28 dargestellt, gab es für Bupropion Interferenzen mit Olanzapin, N-Desmethylozapin, Quetiapin und Naltrexon, Hydroxybupropion interferierte mit Perazin. Zum Schluss wurde die Stabilität der tiefgefrorenen Proben über 5 Monate überprüft, da eine Stabilität über mehrere Monate die Planung von möglichen Studien für externe Einsender vereinfacht. Die Stabilität war bei einer Lagerung bei -80°C gegeben (Abbildung 37).

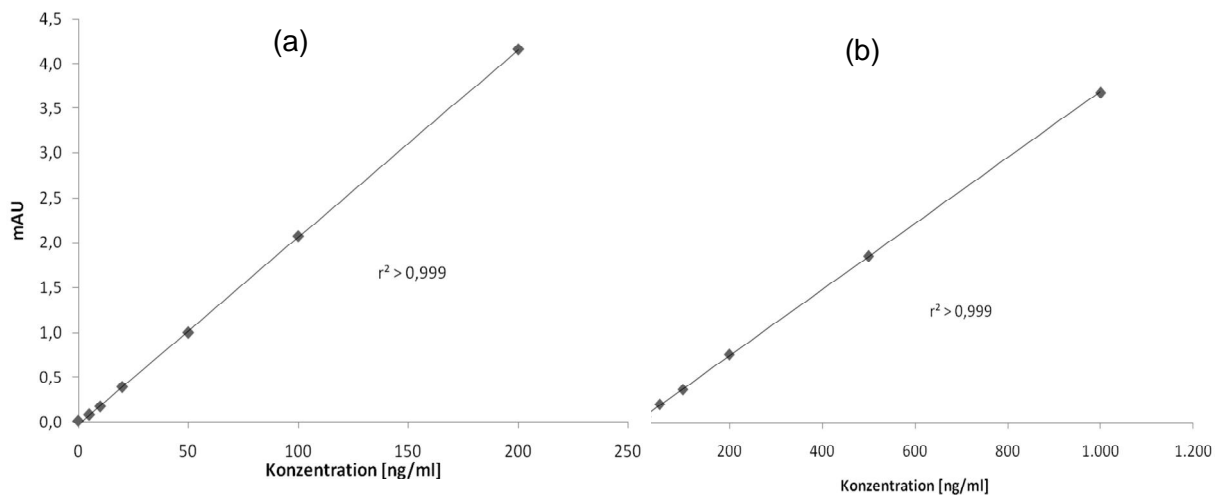


ABBILDUNG 36: Überprüfung der Linearität, dargestellt sind die Mittelwerte der sechs Messungen mittels HPLC von sechs unterschiedlichen Konzentrationen von (a) Bupropion und (b) Hydroxybupropion.

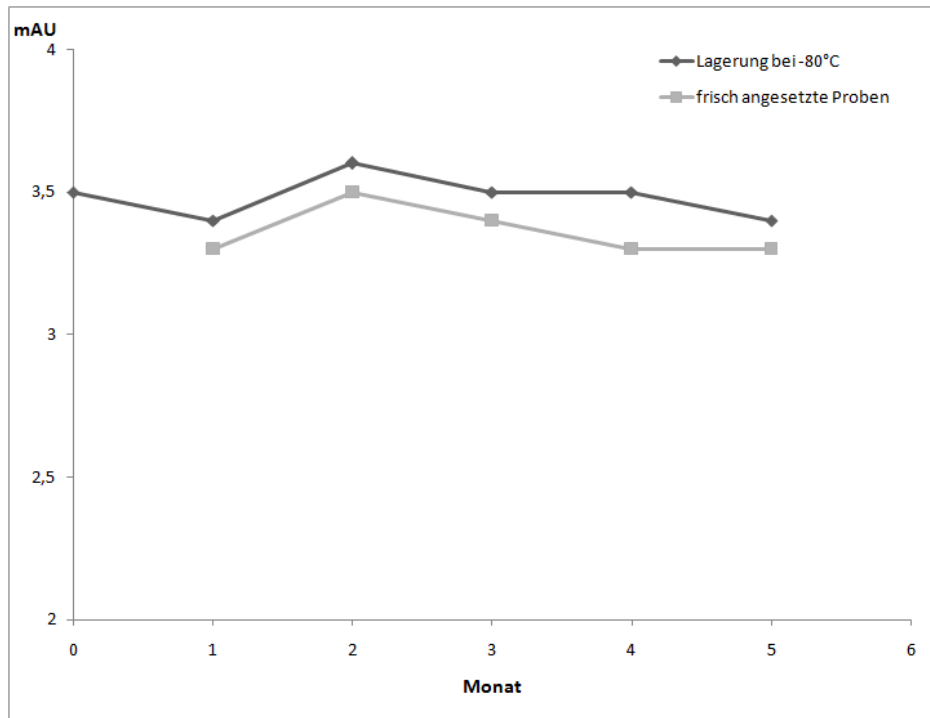


ABBILDUNG 37: Bestimmung der Stabilität von Bupropion über einen Zeitraum von 5 Monaten. Die Proben der Konzentration 200 ng/ml wurden einzeln bei -80°C tiefgefroren und im Vergleich mit frisch zubereiteten Proben analysiert.

TABELLE 27: Variationskoeffizient der Unpräzision (%) und Richtigkeit (%) zur Bestimmung von eingewogenem Bupropion und Hydroxybupropion mittels der HPLC-UV-Methode.

	Bupropion			Hydroxybupropion		
	Niedrig	Mittel	Hoch	Niedrig	Mittel	Hoch
Konzentration [ng/ml]	10	50	200	20	200	1000
between-day Unpräzision [%]	12,2	10,7	3,1	10,5	9,4	5,2
between-run Unpräzision [%]	12,2	10,7	2,1	10,5	9,0	5,2
Richtigkeit [%]	99,6	97,9	99,0	95,3	97,3	97,1

TABELLE 28: Retentionszeiten möglicher psychiatrischer Komedikation, bestimmt mittels der HPLC-UV-Methode (Bupropion/Hydroxybupropion); (n.d. = nicht detektierbar)

Substanz	Retentionszeit [min]		Substanz	Retentionszeit [min]	
	254 nm	214 nm		254 nm	214 nm
Bupropion	14,78		Amitriptylin +	n.d.	n.d.
Hydroxybupropion		9,13	Nortriptylin	n.d.	n.d.
Antipsychotika			Maprotilin	n.d.	n.d.
Olanzapin	13,75	13,36	Doxepin	n.d.	n.d.
Clozapin	n.d.	n.d.	Clomipramin	n.d.	n.d.
N-Desmethyloclazapin	14,28	14,14	Imipramin + Desipramin	n.d.	7,93
Quetiapin	14,30	14,47	Perazin	9,32	9,32
Ziprasidon	13,54	7,73	Fluvoxamin	6,98	6,97
Sulpirid	n.d.	n.d.	Andere Substanzen		
Risperidon + OH-Risperidon	12,9	12,9	Domperidon	n.d.	n.d.
Haloperidol	n.d.	n.d.	Naltrexon	14,26	n.d.
Aripiprazol + Dehydroaripiprazol	n.d.	n.d.	6β-Naltrexol	11,6	11,5
Sertindol	n.d.	n.d.	Dipiperon	16,6	16,7
Antidepressiva			Melperon	15,58	15,7
Mirtazapin + Desmethylmirtazapin	n.d.	n.d.	Lorazepam	n.d.	n.d.
Venlafaxin + O-Desmethylvenlafaxin	10,13	10,1/13,6/14,5	Coffein	n.d.	n.d.
Paroxetin	n.d.	n.d.	Theobromin	n.d.	n.d.
Duloxetin	n.d.	10,02	Promethazin	12,03	11,86
Reboxetin	n.d.	n.d.	Diazepam	n.d.	n.d.
Trimipramin	8,61	8,61	Carbamazepin	18,43	18,6
Citalopram + 2 Metabolite	7,6/7,9/11,26	n.d.	Clomethiazol	n.d.	n.d.
Fluoxetin	n.d.	n.d.			

Patientenproben

Die entwickelte HPLC-Methode zur Bestimmung von Bupropion und Hydroxybupropion fand Anwendung an 21 Proben, die im Rahmen einer Studie an der Universität Ulm („SAMFRI“) gewonnen worden waren. Die Probanden waren mit einer Bupropion-Dosis von 150 mg/d behandelt und die Einsendung und Lagerung der Proben war gemäß der Bestimmungen für Bupropion (direkte Zentrifugation, Lagerung bei mindestens -20°C und Sendung auf Trockeneis) korrekt ausgeführt. Weiterhin wurden Proben von Patienten im Routinebetrieb des Neurochemischen Labors von Patienten mit affektiven Störungen analysiert, die Einsendung dieser Proben erfolgte inkorrekt, die Blutproben wurden bei Raumtemperatur auf dem normalen Postweg (1-3 Tage) versandt. Eine korrekte Bestimmung der Bupropionkonzentration war somit nicht mehr möglich und wurde bei der Interpretation der Werte berücksichtigt. Von den 34 Patienten der naturalistischen Messung (Tabelle 29) erhielten 61% eine Tagesdosis von 300 mg/d, 21% 150 mg/d und 18% die Höchstdosis 450

mg/d. Die gemessenen Konzentrationen der unter Studienbedingungen gewonnenen Proben betragen 38 ± 15 ng/ml für Bupropion und 253 ± 91 ng/ml für Hydroxybupropion, es ergab sich eine Ratio (Metabolit/Muttersubstanz) von 7. Im Vergleich hierzu lagen bei Patienten, die auch 150 mg/d erhielten und die Proben jedoch unter naturalistischen Bedingungen und bei Raumtemperatur versendet wurden, die Bupropionspiegel um 47% niedriger (20 ± 6 ng/ml). Die Konzentration von Hydroxybupropion lag mit 534 ± 150 ng/ml mehr als doppelt so hoch, es ergab sich hieraus eine Ratio von 29. Mit steigender Dosis wurden kaum Veränderungen bei den Bupropionkonzentrationen beobachtet, bei den mit 300 mg/d behandelten Patienten ergaben sich Werte von 32 ± 19 ng/ml und mit 450 mg/d Konzentrationen von 32 ± 14 ng/ml. Die Hydroxybupropionspiegel zeigten zwischen der 150- und 300 mg/d Dosis einen Anstieg proportional zur Dosis von 534 ± 150 auf 1062 ± 581 ng/ml, die gemessene Konzentration der 450 mg/d Dosis lag bei 1295 ± 471 ng/ml. Aus den jeweiligen Standardabweichungen gingen sehr hohe interindividuelle Schwankungen hervor (Abbildung 38).

TABELLE 29: Demographische und klinische Parameter der naturalistisch mit Bupropion behandelten Patienten

	Anzahl [n]	Prozent [%]	Mittelwert	Standard- abweichung
Patienten	44			
Frauen	26	59,1		
Alter [Jahre]	42		50,2	13,9
Therapieeffekt (CGI)	36		2,3	0,9
Schweregrad der Erkrankung (CGI)	37		5,8	0,9
Nebenwirkungen (UKU)	34		1,2	0,6

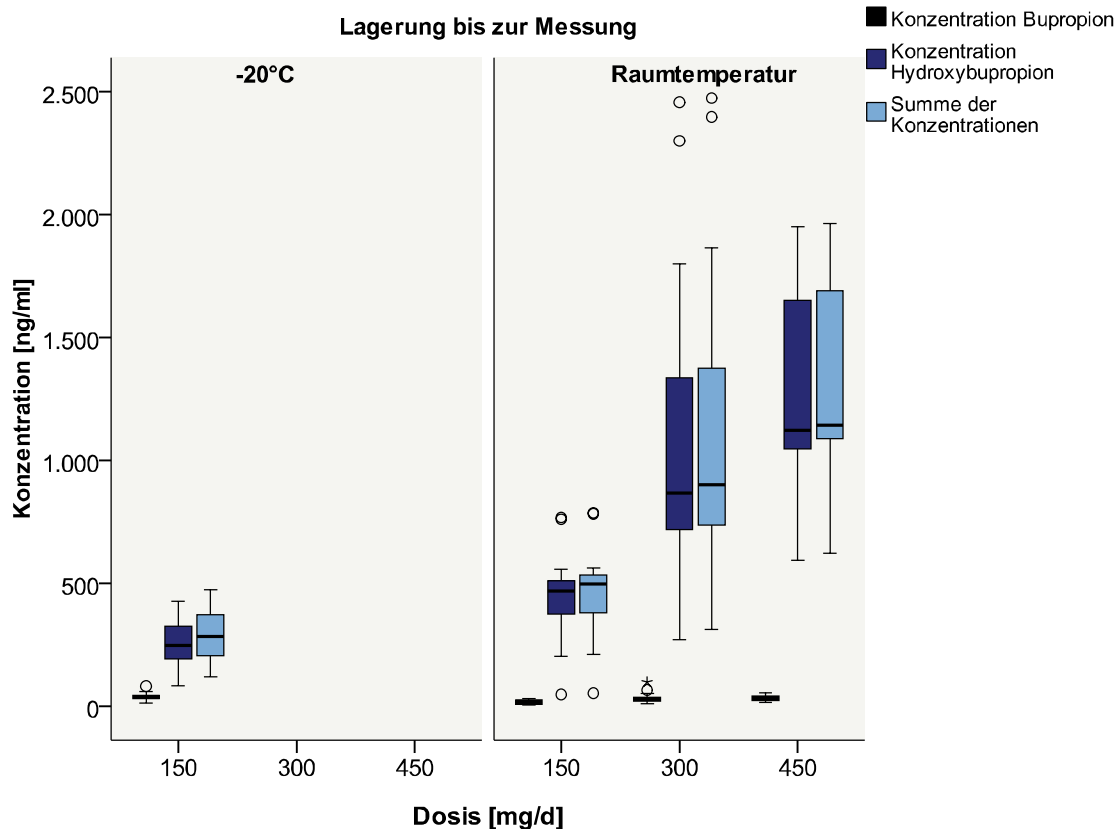


ABBILDUNG 38: Bestimmung von Bupropion und Hydroxybupropion. Vergleich von korrekter sowie inkorrekt Lagerung sowie Darstellung der aus drei verschiedenen Dosen resultierenden Konzentrationen.

4.4.5 Stereoselektive Quantifizierung von Methadon und 2-Ethyliden-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidin mittels HPLC mit Säulenschaltung und UV-Detektion

Für die Bestimmung von R,S-Methadon und R,S-2-Ethyliden-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidin (R,S-EDDP) wurde eine Methode zur chiralen Bestimmung entwickelt. Die Trennung der beiden Enantiomere besitzt den Vorteil nicht nur die Gesamtsumme, sondern auch die individuelle Ratio der beiden unterschiedlich metabolisierten Enantiomere erfassen zu können. Ein Nachteil der chiralen Trennung ist eine geringere Auflösung und die daraus resultierenden höheren Bestimmungsgrenzen. Diese sind aufgrund der geplanten Messung von Patientenproben innerhalb einer Detoxifikationsbehandlung wichtig, angestrebt wurde daher eine untere Grenze von 20 ng/ml. Erstmals wurde eine HPLC-UV-Methode zur Bestimmung von Methadon und EDDP mit einer on-line Festphasenextraktion entwickelt. Zur Aufreinigung eignet sich eine Perfect Bond C8 Vorsäule (20 µm, 10 x 4 mm I.D) und ein Aufreinigungseluent mit 4% (v/v) Acetonitril in demineralisiertem Wasser. Die Perfect Bond

C8 Vorsäule hält im Vergleich mit einer C18 oder auch CN Vorsäule die meisten Substanzen, so auch Methadon und seinen Metaboliten, aber auch mehr Verunreinigungen zurück.

Ablauf der Chromatographie

Gemäß der Anleitung in Kapitel 3.1.3 wurden die Stammlösungen, Kontrollproben und Kalibratoren hergestellt. Die Patientenproben wurden wie in Kapitel 3.1.4 dargestellt aufbereitet. Mittels der Software „Chemstation“ wurde das zu analysierende Samplefile geschrieben und 300 µl der Proben gemäß der Vorgabe in die Vials pipettiert, diese wurden auf dem Autosampler in der vorgegebenen Reihenfolge angeordnet. Der Ablauf der Analyse ist folgender: Vor den Kalibratoren und Kontrollproben werden jeweils Leerproben analysiert. Zwischen die einzelnen Kontrollproben werden maximal zehn Patientenproben gestellt. Es werden zweimal 100 µl der Probe injiziert und zur Aufreinigung mit einem Fluss von 1,0 ml/ auf die Vorsäule transportiert. Nach 5 min schaltet das 6-Wege-Ventil in Position 2, nun wird der analytische Eluent (0,87g K₂HPO₄ x 3H₂O + 410 ml H₂O, mit Phosphorsäure auf pH 6,6 einstellen + 90 ml Acetonitril (18%)) mit einem Fluss von 1,2 ml/min im Back-Flush-Verfahren durch die Vorsäule gespült. Die angereicherte Probe wird aufgenommen und auf die analytische Säule (Chromasil chiral ADG: 5 µm, 100 x 4 mm I.D.), welche auf 40°C temperierte wurde, gespült. Die aufgetrennten Substanzen erreichen nach dem Verlassen der Säule den UV-Detektor ($\lambda = 200$ nm). Nach 15 min schaltet das Ventil in seine Ausgangsposition.

4.4.5.1 Methodvalidierung

Die Methodvalidierung erfolgte gemäß der Beschreibung in Kapitel 3.2.3. Die Trennung der Enantiomere der Muttersubstanz und des Metaboliten war auch bei hohen Konzentrationen noch ausreichend gegeben. Abbildung 39 zeigt ein Chromatogramm mit den Konzentrationen 750 ng/ml für R- und S-Methadon und 350 ng/ml für R- und S-EDDP. Die Linearität wurde für R- und S-Methadon über den Bereich 25 bis 750 ng/ml und für den Metaboliten R- und S-EDDP für den Bereich 10 bis 500 ng/ml überprüft. Die Regressionsanalyse zeigte für alle vier Geraden einen Korrelationskoeffizienten $r^2 > 0,999$ (Abbildung 40). Die Linearität wurde jeweils durch den Mandel-Test bestätigt. Der Grubbs-Test auf Ausreißer und Straggler war negativ.

Die Richtigkeit und Präzision der HPLC-UV-Methode zur Bestimmung von R- und S-Methadon und R- und S-EDDP wurde durch Messung von drei Qualitätskontrollproben (Tabelle 30: niedrig, mittel und hoch) bestimmt. Untersucht wurde die Präzision zwischen den Läufen desselben Tages und zwischen den Tagen. Die Abweichungen entsprechen mit

einem Variationskoeffizient $< 10\%$ der Vorgabe ($< 15\%$). Die Richtigkeit liegt für alle Konzentrationen $> 90\%$. Die Ermittlung der Bestimmungsgrenze erfolgte entweder durch eine Regressionsanalyse mit Hilfe der Software „Valistat“ oder durch Erfüllung der Vorgaben (Variationskoeffizient $< 15\%$ innerhalb eines Laufes, sowie ein Signal-Rausch Verhältnis von > 6). Die Vorgaben wurden durch eine Konzentration von 50 ng/ml R- und S-Methadon erfüllt; für R-EDDP wurde ein Wert von 18,5 ng/ml und für S-EDDP von 16 ng/ml berechnet (Abbildung 41). Die errechnete Nachweisgrenze lag bei 24 ng/ml für R-Methadon, 26,3 ng/ml für S-Methadon, 5,3 ng/ml für R-EDDP und 4,6 ng/ml für S-EDDP. Die Wiederfindung wurde mit und ohne Vorsäule, unter Verwendung von Plasma- und Eluentenproben durchgeführt, es zeigte sich eine Wiederfindung von $> 50\%$ für R,S-Methadon und $> 70\%$ für R- und S-EDDP. Dies entspricht somit den Vorgaben der DIN 32645 ($> 50\%$), jedoch nicht der Vorgabe durch die Food and Drug Administration (FDA) ($> 85\%$). Die Aufreinigung mittels der Vorsäule hatte effektiv Plasmabestandteile ausgewaschen, jedoch die zu messenden Substanzen nicht vollständig zurückgehalten. Weiterhin wurde die Methode auf mögliche Interferenzen getestet. Hierfür wurden Substanzen, die eine mögliche Komedikation darstellen, analysiert (Tabelle 31). Die Stabilität von R,S-Methadon und R,S-EDDP in Plasma wurde für eine Lagerung bei Raumtemperatur (RT) über 10 Tage anhand der hohen Kontrollprobe (1000 ng/ml R,S-Methadon und 500 ng/ml R,S-EDDP) untersucht, die maximale Abweichung lag bei 19% und befand sich damit innerhalb der Herstellergrenzen von 24%.

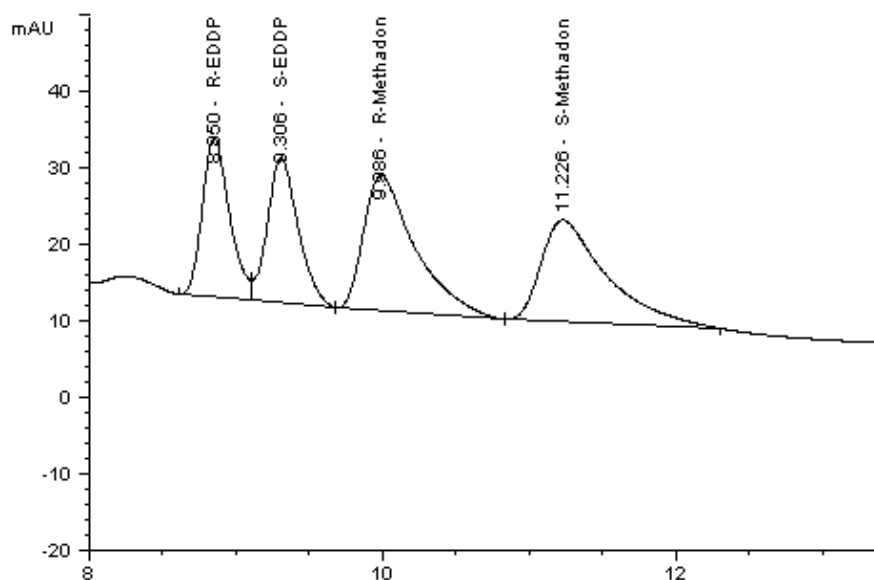


ABBILDUNG 39: Chromatogramm der Bestimmung von R- und S-Methadon sowie dem inaktiven Metaboliten R- und S-EDDP. Die dargestellten Standardkonzentrationen sind 750 ng/ml für R- und S-Methadon und 350 ng/ml für R- und S-EDDP.

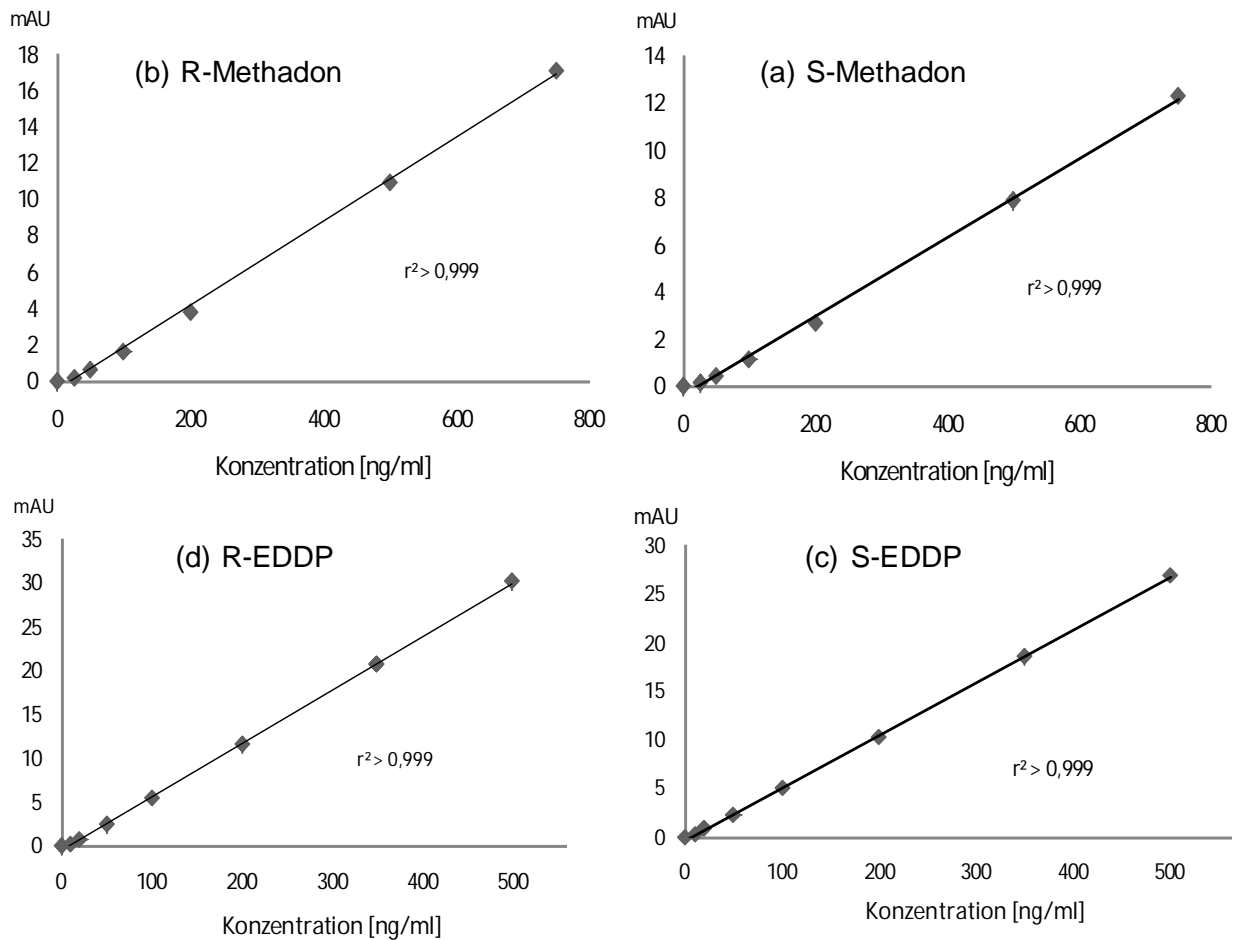


ABBILDUNG 40: Überprüfung der Linearität, dargestellt sind die Mittelwerte der sechs Messungen mittels HPLC von sechs beziehungsweise sieben unterschiedlichen Konzentrationen von (a) R-Methadon, (b) S-Methadon, (c) R-EDDP und (d) S-EDDP.

TABELLE 30: Variationskoeffizient der Unpräzision (%) und Richtigkeit (%) zur Bestimmung von eingewogenem R,S-Methadon und R,S-EDDP mittels der HPLC-UV-Methode.

	R-Methadon			S-Methadon		
	Niedrig	Mittel	Hoch	Niedrig	Mittel	Hoch
Konzentration [ng/ml]	50	200	750	50	200	750
between-day Unpräzision [%]	8,0	5,3	2,3	6,7	5,2	1,4
between-run Unpräzision [%]	8,0	2,0	2,3	6,0	5,2	1,4
Richtigkeit [%]	95,2	91,5	99,2	99,6	91,0	98,6

	R-EDDP			S-EDDP		
	Niedrig	Mittel	Hoch	Niedrig	Mittel	Hoch
Konzentration [ng/ml]	20	100	350	20	100	350
between-day Unpräzision [%]	6,4	2,9	2,0	9,9	3,2	1,7
between-run Unpräzision [%]	4,2	2,1	2,0	5,0	3,2	1,7
Richtigkeit [%]	97,2	95,2	99,9	97,1	93,4	99,9

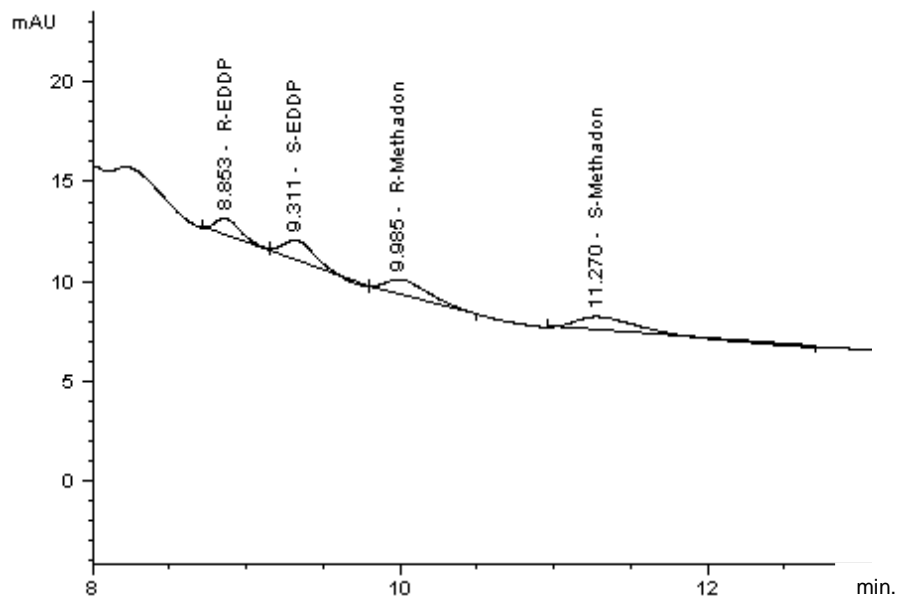


ABBILDUNG 41: Chromatogramm der Bestimmung von R- und S-Methadon sowie dem inaktiven Metaboliten R- und S-EDDP. Die dargestellten Standardkonzentrationen sind 50 ng/ml für R- und S-Methadon und 20 ng/ml für R- und S-EDDP.

TABELLE 31: Retentionszeiten möglicher psychiatrischer Komedikation, bestimmt mittels der HPLC-UV-Methode (R,S-Methadon/R,S-EDDP)

Substanz	Retentionszeit [min]	Substanz	Retentionszeit [min]
R-Methadon	10,4	Andere Substanzen	
S-Methadon	11,78	Dipiperon	n.n.
R-EDDP	9,12	Melperon	n.n.
S-EDDP	9,64	Lorazepam	7,8
Antipsychotika		Coffein	n.n.
Quetiapin	n.n.	Theobromin	n.n.
Antidepressiva		Promethazin	n.n.
Mirtazapin + Desmethylmirtazapin	n.n.	Diazepam	n.n.

Doxepin	12,3	Desmethyldiazepam	n.n.
Bupropion	17,6	Carbamazepin	n.n.
Hydroxybupropion	8,6	Levomethazin	13,03
Reboxetin	13,02	Prothipendyl	12,9
		Bromazepam	n.n.
		Verapamil	n.n.

n.n.: nicht nachweisbar

4.5 Therapeutisches Drug Monitoring von Naltrexon in der Rückfallprophylaxe alkoholabhängiger Patienten

Die Bestimmung von Naltrexon und seinem aktiven Metaboliten 6β-Naltrexol erfolgte in 98 Serumproben von 43 Probanden der „NALCAM“-Studie. Alle Proben waren unter Steady-State- und Talspiegelbedingungen gewonnen worden. Tabelle 32 zeigt die Charakteristiken des Studienkollektivs.

TABELLE 32: Demographische Daten und klinische Parameter der Studienpopulation der „NALCAM“-Studie

	Anzahl [n]	Prozent [%]	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum
Patienten	43					
Frauen	15	35				
Alter [Jahre]			49	10	33	68
Bestimmungen pro Patient			2,4	0,7	1	3
Monotherapie	20	46,5				
Versuche aufzuhören			7	11	0	50
Gramm Alkohol im letzten Monat			238	98	40	400
γ-Glutamyltransferase			64	69	7	339
OCDS [Baseline]	43		21	9	3	40
OCDS [Tag 28]	35		4,6	5,8	0	23
OCDS [Tag 56]	30		3,2	4,3	0	17
OCDS [Tag 84]	23		3,4	4,0	0	15
Abstinente Tage			76	20	7	85

Von den 43 Probanden erhielten 10 eine einzelne Bestimmung, 13 eine Bestimmung zu zwei Zeitpunkten und 20 zu allen drei Zeitpunkten. Dies bedeutete im Mittel ± SD, 2,4 ± 0,7 Bestimmungen pro Patient. Die analysierten Serumspiegel der 96 Proben ergaben mittlere

Naltrexon-Konzentrationen \pm SD von $0,8 \pm 2,8$ ng/ml und 6β -Naltrexol Spiegel von 17 ± 13 ng/ml. Die tägliche Dosis von 50 mg/d war über den gesamten Zeitraum für alle Probanden konstant. Die resultierenden Plasmaspiegel wiesen mit 0 bis 18 ng/ml für Naltrexon und 0 bis 51 ng/ml für 6β -Naltrexol hohe interindividuelle Schwankungen auf. Die mittlere Metabolisierungsrate \pm SD (Metabolit durch Muttersubstanz) lag bei 18 ± 11 . Die Geschlechterverteilung der Probanden lag bei 35% weiblichen Patienten, diese waren im Mittel \pm SD 50 ± 8 Jahre alt, die männlichen Probanden waren nicht signifikant jünger mit 47 ± 10 Jahren. Bezüglich der ermittelten Konzentrationen von Naltrexon und 6β -Naltrexol zeigten Frauen im Mittel etwas höhere Spiegel (weiblich: Naltrexon: $1,2 \pm 4,1$ ng/ml; 6β -Naltrexol: $18,8 \pm 14,7$ ng/ml; männlich: Naltrexon: $0,5 \pm 1,8$ ng/ml; 6β -Naltrexol: $16,1 \pm 10,6$), es konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern gesehen werden (Naltrexon: $p = 0,253$; 6β -Naltrexol: $p = 0,302$). 46,5% der eingeschlossenen Patienten erhielten eine Naltrexon-Monotherapie, während 53,5% eine Kombination mit Acamprosat eingenommen haben. Die beiden Gruppen unterschieden sich in der Ausgangsposition der OCDS-Werte. Probanden der Monotherapiegruppe zeigten einen Wert von 23 ± 8 und Probanden, die mit der Kombination Naltrexon und Acamprosat behandelt wurden, hatten Werte von 20 ± 9 ($p = 0,026$). Bezüglich der Gesamtplasmakonzentrationen und der prozentualen OCDS-Reduktion zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Monotherapierte Patienten hatten eine Gesamtkonzentration von 17 ± 13 ng/ml und eine OCDS Reduktion von 81 ± 21 % und die Patienten der Kombinationstherapie hatten einen Summenspiegel von 18 ± 14 ng/ml ($p = 0,755$) und eine OCDS Reduktion von 69 ± 55 % ($p = 0,257$).

Allgemeine Zusammenhänge konnten zwischen der gemessenen Gesamtkonzentration und dem Alter der Probanden gesehen werden, wobei mit steigendem Alter die Summenspiegel anstiegen ($r^2 = 0,192$; $p = 0,031$). Ältere Patienten hatten weiterhin signifikant weniger häufiger einen Rückfall ($p < 0,001$) und signifikant mehr Versuche, im Vorfeld mit dem Alkoholkonsum aufzuhören ($p = 0,003$). Eine weitere Korrelation zeigte sich zwischen dem Summenspiegel und der γ -Glutamyltransferase (γ -GT). Probanden mit einem höheren Wert hatten signifikant höhere Plasmakonzentrationen ($r^2 = 0,227$; $p = 0,016$).

Ein Zusammenhang zeigte sich zwischen dem Gesamtplasmaspiegel und der prozentualen OCDS-Reduktion, die Regressionsfunktion des Mixed-Modells sagte eine prozentuale OCDS-Reduktion mit $57,195 - 0,341 \cdot \text{Plasmaspiegel} - 0,180 \cdot \text{Tag}$ voraus. Die Korrelationskoeffizienten \pm SD waren $-0,341 \pm 0,132$ ($p = 0,014$) für den Summenspiegel sowie $-0,180 \pm 0,094$ für den Tag der Blutentnahme (Abbildung 42). Die einzelne Betrachtung der Blutentnahmetage ergab folgende Korrelationskoeffizienten, für Tag 28 $r^2 = 0,26$ ($p = 0,18$), für Tag 56 $r^2 = -0,34$ ($p = 0,10$) und für Tag 84 $r^2 = -0,45$ ($p = 0,046$).

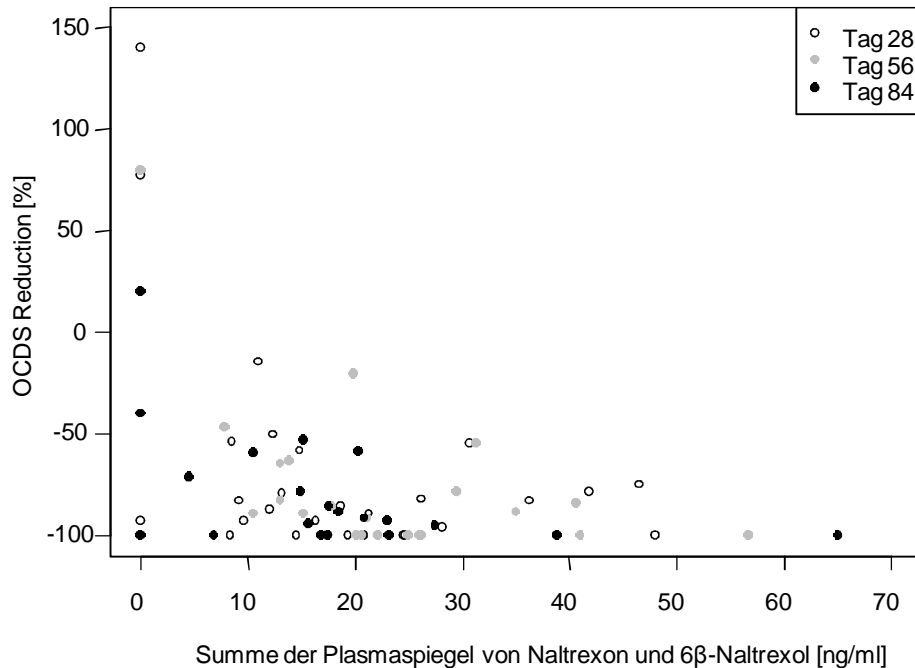


ABBILDUNG 42: Korrelation zwischen dem Plasmaspiegel der aktiven Fraktion und der Reduktion des Alkoholverlangens gemäß der Obsessive Compulsive Drinking Skala (OCDS), aufgeteilt nach Bestimmungstagen. Regressionskoeffizient \pm SD: -0.341 ± 0.132 ($p = 0.014$).

Die Patienten wurden gemäß ihres Therapieansprechens in drei Gruppen eingeteilt (Abbildung 43). Patienten mit einer 70 - 100%igen Reduktion des Cravings auf der OCD-Skala bildeten die Gruppe mit gutem Ansprechen, eine zweite Gruppe mit mäßigem bis geringen Ansprechen zeigte eine Reduktion von 1 - 69% und die dritte Gruppe bildeten die Probanden ohne Veränderung oder mit Verschlechterung auf der OCD-Skala. Diese drei Gruppen wurden in Relation mit den Gesamtplasmaspiegeln gesetzt. Die Gruppe mit gutem Therapieansprechen bestand aus 54 Serumbestimmungen und zeigte eine mittlere Konzentration \pm SD von 22 ± 13 ng/ml. Einen moderaten Effekt zeigten Patienten bei 14 Bestimmungen, sie hatten mittlere Konzentrationen von 15 ± 14 ng/ml. In der dritten Gruppe (Effekt: unverändert oder verschlechtert) befanden sich drei Konzentrationsbestimmungen, die alle unterhalb der Nachweisgrenze waren. Die One-Way-ANOVA zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Im Weiteren ergaben sich aus dem Post-Hoc-Test signifikante Unterschiede zwischen Gruppe eins und zwei: $p = 0,045$, sowie zwischen Gruppe eins beziehungsweise zwei und Gruppe drei: $p < 0,001$.

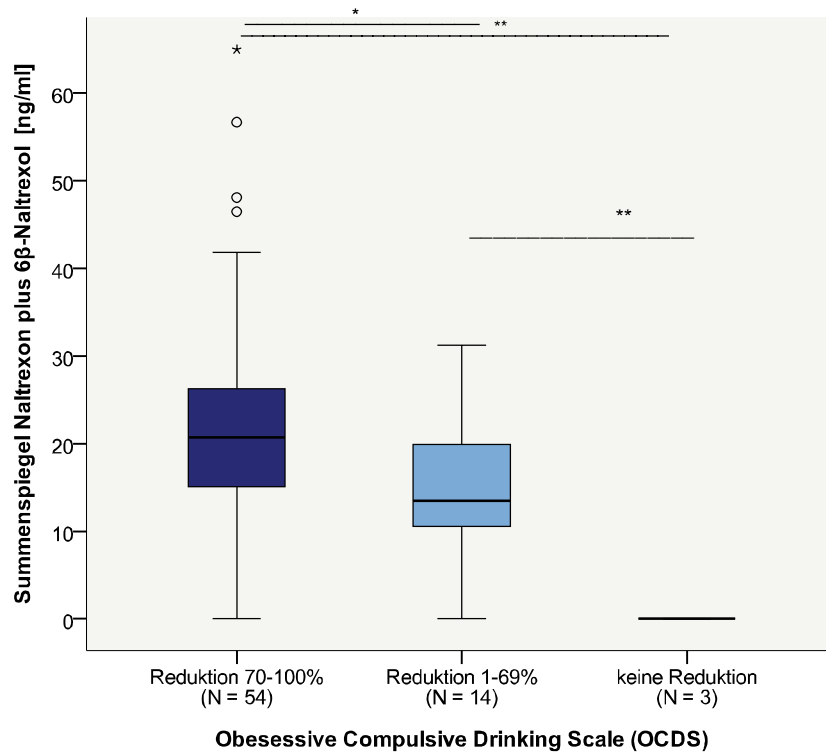


ABBILDUNG 43: Box-Plot-Analyse: Dargestellt ist die Reduktion auf der Obsessive Compulsive Drinking Skala (OCDS), aufgeteilt in Gruppen gemäß des Therapieansprechens in Relation zur Plasmakonzentration von Naltrexon plus 6β-Naltrexol.

Mit Hilfe einer Receiver Operating Characteristics (ROC)-Analyse wurde ein Schwellenwert für die Summenkonzentration von Naltrexon plus 6β-Naltrexol berechnet (Abbildung 44), bei einer Schwellenkonzentration von 16,6 ng/ml kann mit einer Sensitivität von 80,0% und Spezifität von 44,7% sowie einer Signifikanz von $p = 0,043$ ein Therapieansprechen prädiziert werden. Für die Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) errechnete sich ein Wert von $0,354 \pm 0,069$ (95% Konfidenzintervall: 0,218 – 0,490).

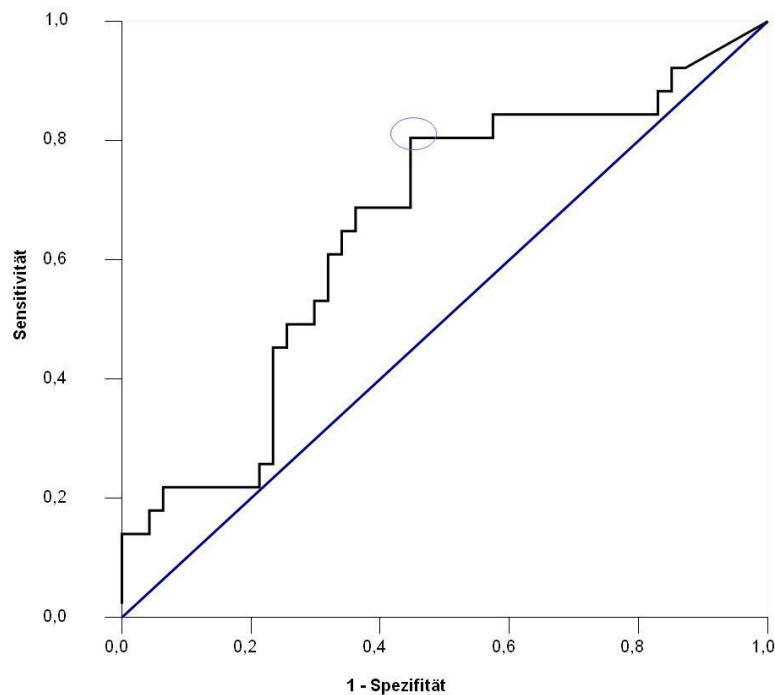


ABBILDUNG 44: ROC-Kurven-Analyse des Plasmaspiegels aus der Summe von Naltrexon und 6 β -Naltrexol und dem Alkoholverlangen, gemessen mit Hilfe der OCD-Skala. Das Alkoholverlangen war bei einer Summenkonzentration von 16,6 ng/ml signifikant reduziert (Sensitivität 80%, Spezifität 44,7%).

Unter Zuhilfenahme einer Box-Plot-Analyse wurde der ermittelte Schwellenwert auf seine Patientenunabhängigkeit hin überprüft. Die Werte wurden in zwei Gruppen eingeteilt, Spiegel kleiner 16,6 ng/ml und größer-gleich 16,6 ng/ml. Weiterhin erfolgte die Differenzierung nach dem Tag der Blutentnahme (Abbildung 45). Patienten mit einem Spiegel größer-gleich 16,6 ng/ml hatten an Tag 28 eine OCDS-Reduktion von $89 \pm 14\%$ bei Plasmakonzentrationen von 28 ± 9 ng/ml, an Tag 56 hatten sie eine OCDS-Reduktion von $88 \pm 22\%$ bei Serumspiegeln von 28 ± 10 ng/ml und an Tag 84 wiesen sie eine Reduktion von $92 \pm 12\%$ bei Plasmakonzentrationen von 26 ± 14 ng/ml auf. Patienten mit einer Serumkonzentration kleiner 16,6 ng/ml wiesen an Tag 28 eine OCDS-Reduktion von $49 \pm 72\%$ bei Plasmakonzentrationen von 8 ± 6 ng/ml auf, an Tag 56 zeigten sie einen OCDS-Abfall von $57 \pm 58\%$ bei Serumspiegeln von 8 ± 6 ng/ml und an Tag 84 hatten sie eine Reduktion von $64 \pm 38\%$ bei Plasmakonzentrationen von 6 ± 7 ng/ml. Zwischen den Gruppen kleiner sowie größer-gleich 16,6 ng/ml zeigte sich ein Trend mit $p = 0,053$ an Tag 28 und ein signifikanter Unterschied an den Tagen 56 ($p = 0,032$) und 84 ($p = 0,033$) (t-Test) bezüglich einer größeren Craving-Reduktion innerhalb der Gruppe größer-gleich 16,6 ng/ml.

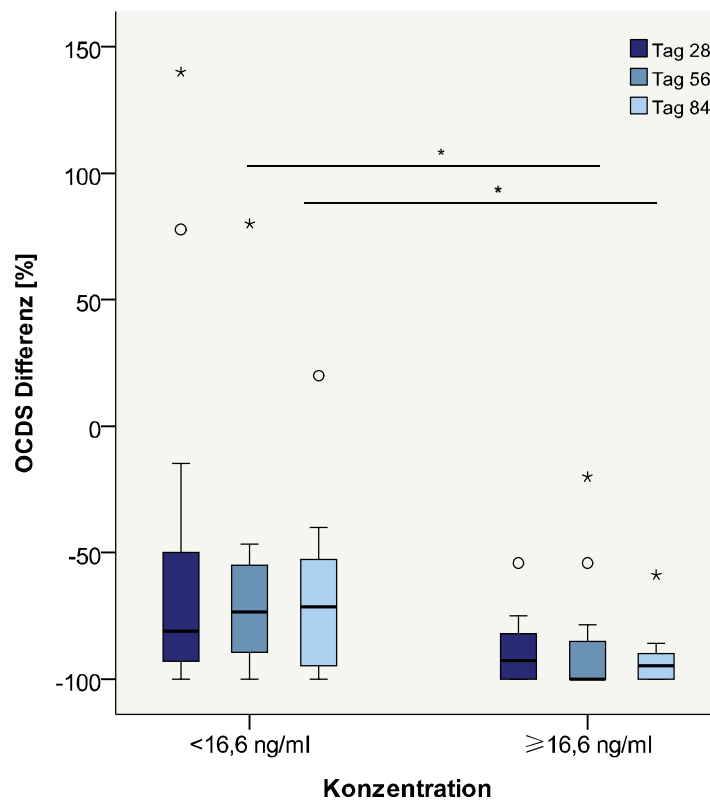


ABBILDUNG 45: : Box-Plot-Analyse, Darstellung der Reduktion auf der Obsessive Compulsive Drinking Skala (OCDS) für Konzentrationsbestimmungen kleiner und größer-gleich 16,6 ng/ml aufgeteilt nach dem Tag der Blutentnahme.

4.6 Therapeutisches Drug Monitoring in der Polamidongestützten Opiatentgiftung

Innerhalb der naturalistischen Untersuchung wurde nach Einschluss von neun Probanden eine Zwischenanalyse durchgeführt. In Tabelle 33 sind die demographischen und klinischen Parameter der einzelnen Probanden aufgeführt. Alle neun Studienteilnehmer waren starke Raucher und der Beikonsum von Tetrahydrocannabinol (THC) belief sich auf 46,2 %. Aus Tabelle 33 geht hervor, dass die Probanden unterschiedliche Ausgangssituationen bezüglich ihrer benötigten Anfangsdosis aufwiesen, dies geht einher mit einem differenzierten Fortschritt in Hinsicht auf die μ -Rezeptordesensibilisierung. Patient 1, 5, 8 und 9 hatten Startdosen von 60, 50, 40 und 40 mg/d. Diese Probanden hatten einen höheren Schweregrad im Vergleich mit den Patienten 2, 3, 4, 6 und 7 ($p = 0,033$, t-Test), die mit 20, 12,5, 10, 30 und 30 mg/d starteten. Im Mittel waren die Probanden „deutlich krank“ (CGI) und zeigten leichte Nebenwirkungen, die unabhängig von der Methadonkonzentration waren. Die

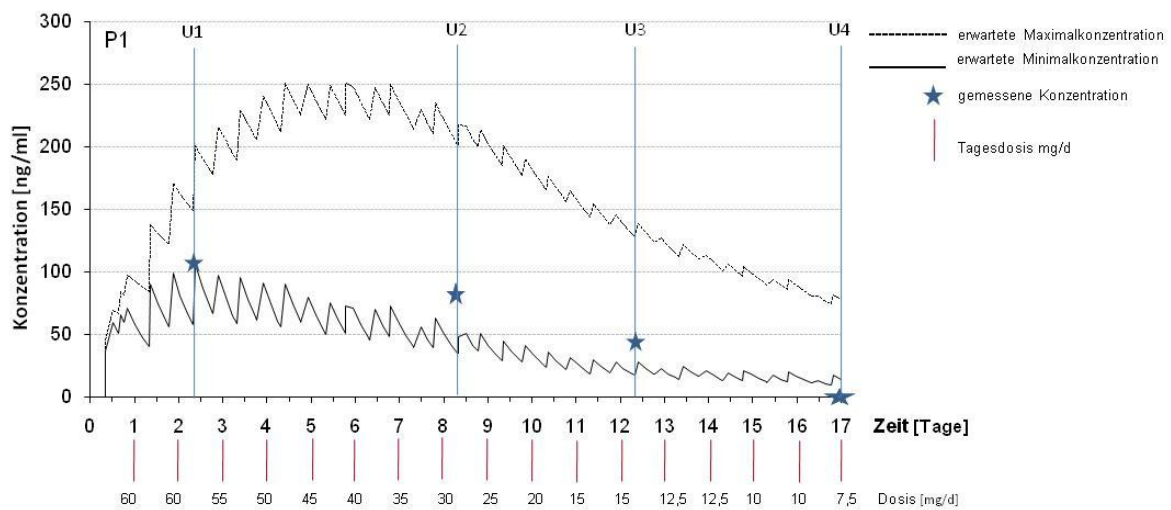
Plasmakonzentrationen lagen im Mittel \pm SD bei $65,4 \pm 39,6$ ng/ml bei einer mittleren Dosis von $20,5 \pm 14,5$ mg/d. Die berichteten Nebenwirkungen waren orthostatische Dysregulation, vermehrtes Schwitzen, Obstipation, Sedierung, Schwindel, Reduktion der Libido, Übelkeit und Erbrechen sowie Tachykardie, wobei das vermehrte Schwitzen, die Übelkeit und die Tachykardie auch als Entzugssymptomatik gewertet werden könnten. Die Probanden unterschieden sich nicht nur in der Startdosis, sondern auch in ihrem Entgiftungsprofil. Das vorgegebene Schema konnte in dem naturalistischen Setting nur als Basis verstanden werden, welches sich den individuellen Bedürfnissen der Patienten anpasst. So befanden sich Patient 3 und 8 schon zuvor in einem Methadon-Substitutionsprogramm, bei allen anderen Probanden konnten Opiate zu U1 noch nachgewiesen werden, nur bei Patient 5 war dies auch noch zu U2 der Fall. Patient 4 hatte zu U1 zusätzlich Kokain im Urin mittels Drug-Screen-Test nachweisbar und Patient 8 entgiftete nach der Methadonauddosierung erst von Clonazepam und startete danach in die Polamidonreduktion.

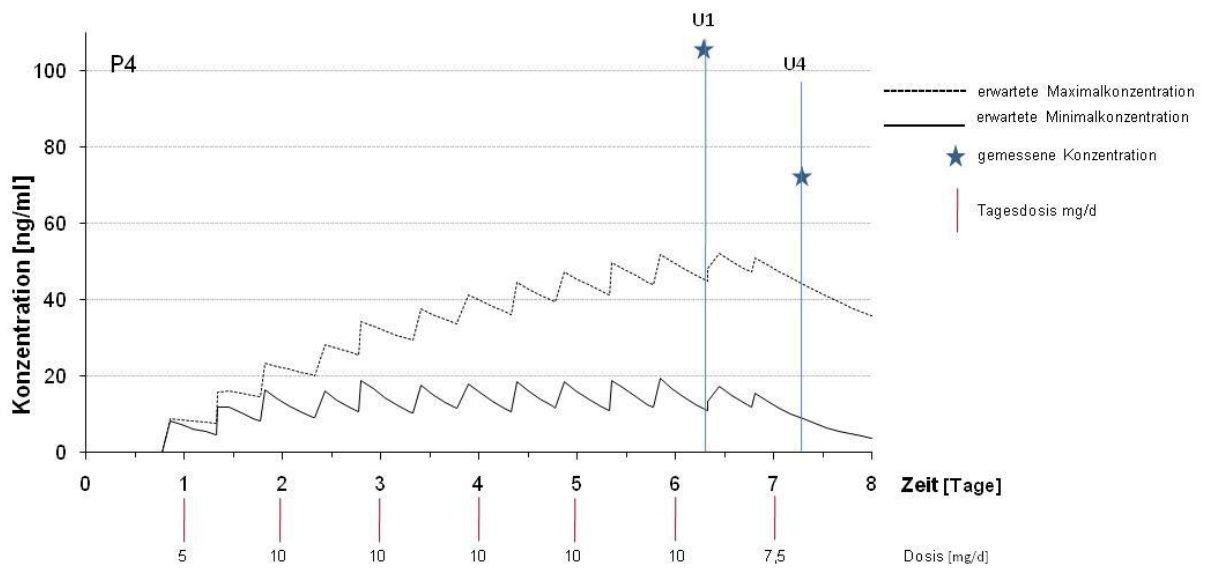
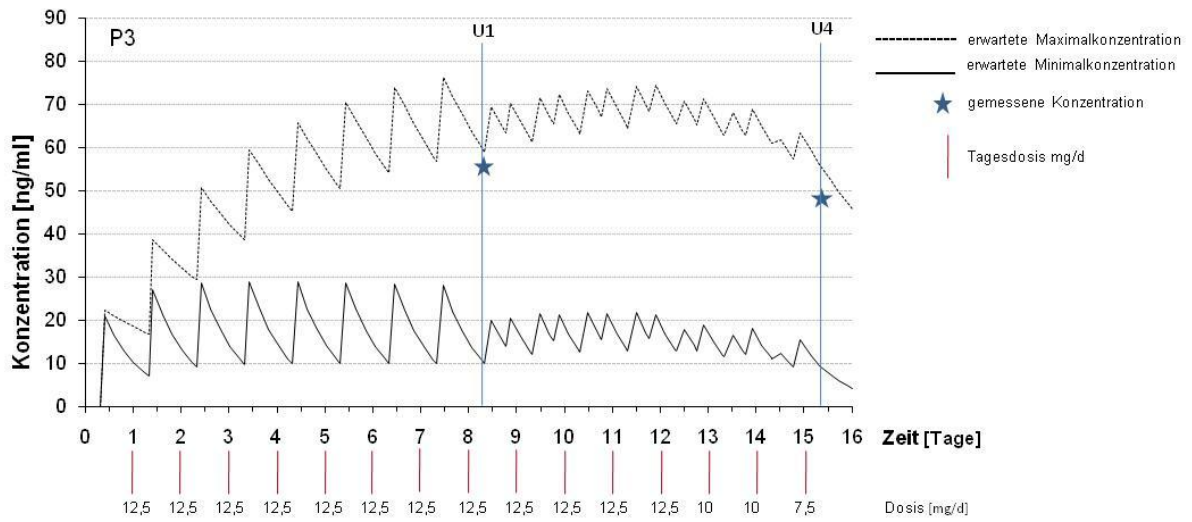
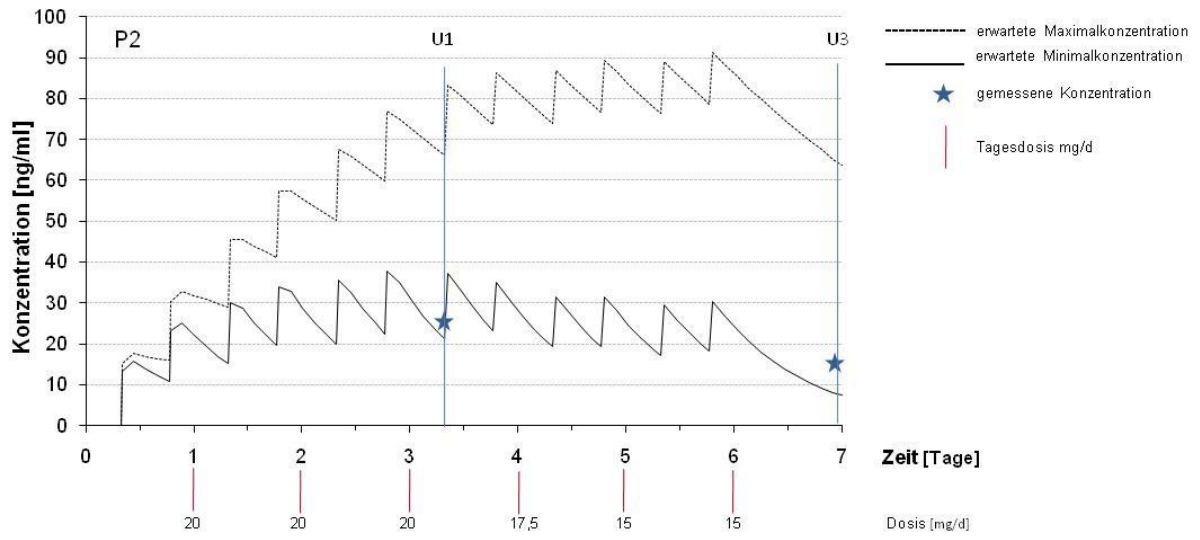
TABELLE 33: Demographische und klinische Daten der einzelnen Patienten die mittels L-Polamidon entgiftet wurden

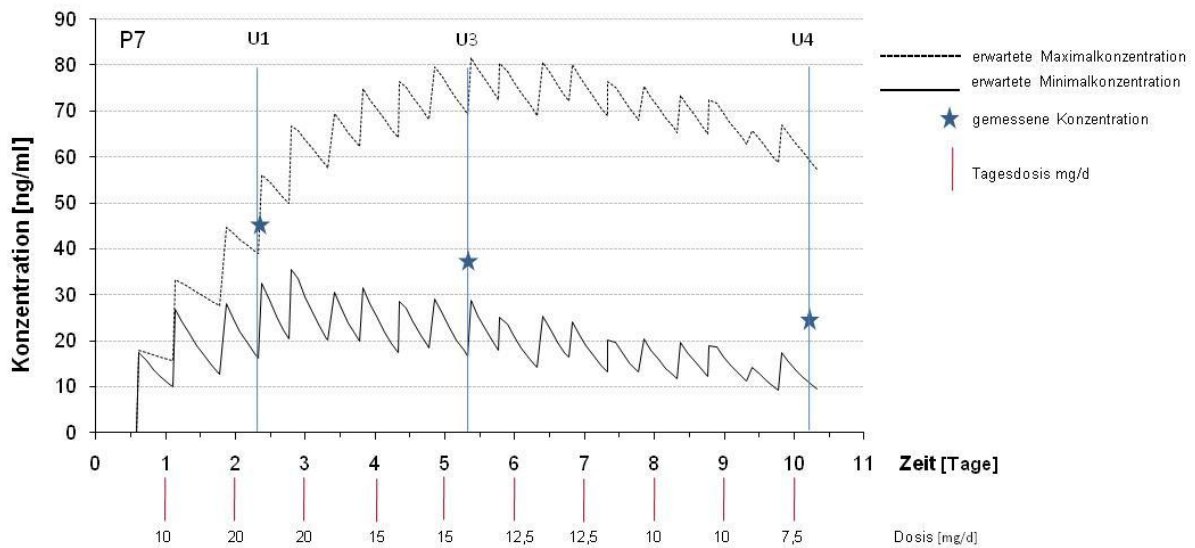
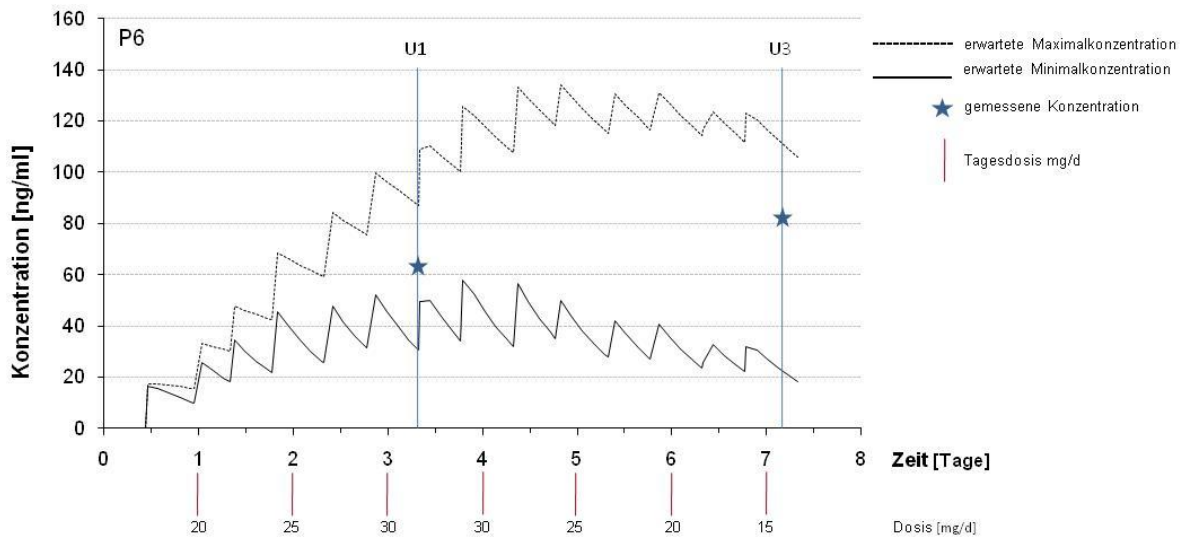
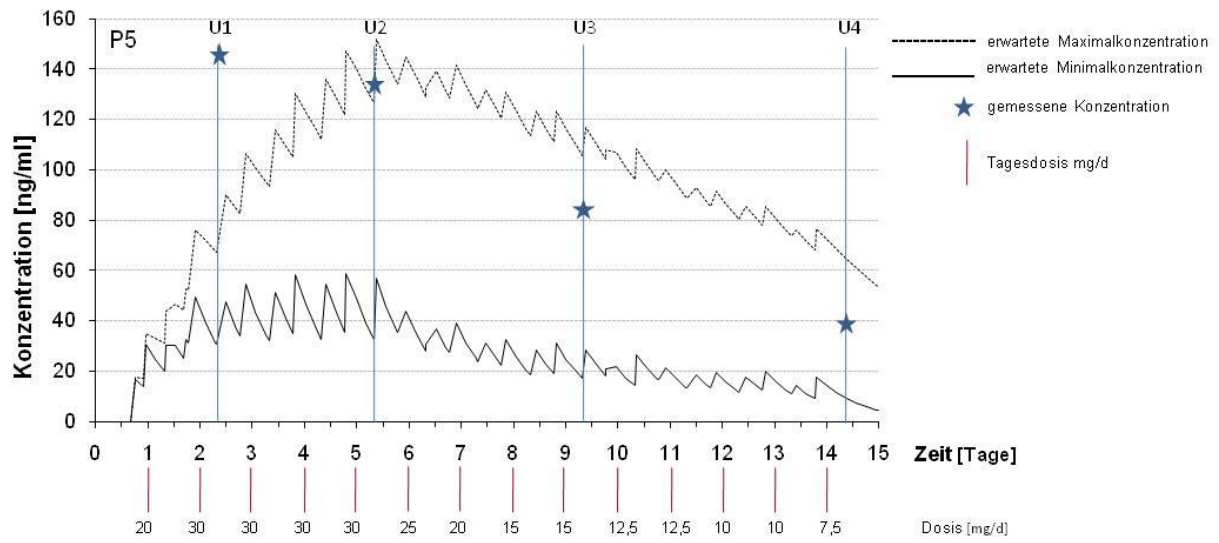
n.n.: nicht nachweisbar; HF: Herzfrequenz; Dosis: 1 ml entspricht 5 mg

Pat-Nr.	Untersuchung	Dosis [ml/d]	Blutdruck systolisch	Blutdruck diastolisch	HF	EKG	Schweregrad [CGI]	OOWS	SOWS	Nebenwirkung	Methadon	EDDP
1	U1	12	110	90	124	normal	schwer krank	2	30	keine	111	n.n.
1	U2	6	120	70	96	normal	schwer krank	3	33	keine	84	n.n.
1	U3	3	110	70	112	grenzwertig	schwer krank	3	32	keine	43	n.n.
1	U4	1,5	110	85	84		schwer krank	5	28	keine	0	n.n.
2	U1	4	120	70	84	normal	deutlich krank	0	3	keine	24	n.n.
2	U3	3	110	70	50	Bradykardie	deutlich krank	0	2	leicht Orthost. Dysregulation	17	n.n.
3	U1	2,5	160	100	108	normal	mäßig krank	1	5	leicht Schwitzen	56	n.n.
3	U4	1,5	140	90	80		mäßig krank	2	7	leicht Schwitzen	49	n.n.
4	U1	2	110	70	96		deutlich krank	2	6	leicht Obstipation	107	n.n.
4	U4	1,5					deutlich krank	2	7	keine	71	n.n.
5	U1	10	110	70	92	normal	deutlich krank	1	10	keine	148	12
5	U2	6	110	70	92	normal	deutlich krank	3	9	keine	135	n.n.
5	U3	2,5	90	60	104		deutlich krank	2	12	keine	85	19
5	U4	1,5	120	75	92		deutlich krank	6	34	keine	39	n.n.
6	U1	6	110	70	76	normal	mäßig krank	0	0	keine	64	n.n.
6	U3	3	100	80	80		mäßig krank	1	1	leicht Obstipation	82	16
7	U1	6	120	80	80	normal	deutlich krank	0	1	mittel Sedierung	46	n.n.
7	U3	3					deutlich krank	0	1	mittel Sedierung	37	n.n.
7	U4	1,5	110	60	80	normal	deutlich krank	0	0	mittel Sedierung	25	n.n.
8	U1	8	130	75	76		schwer krank	0	2	mittel Schwindel	149	n.n.
8	U2	6	140	80	76		schwer krank	4	13	leicht Libidoverlust	96	9
8	U3	3	120	70	84	normal	schwer krank	3,5	12	leicht Libidoverlust	59	n.n.
8	U4	1,5	130	80	76	normal	schwer krank	4	23	leicht Libidoverlust	40	11
9	U1	8	110	70	84		deutlich krank	1	21	schwer Erbrechen	45	n.n.
9	U3	3	120	80	100				10	mittel Tachykardie	48	11
9	U4	1,5	100	60	72	normal	deutlich krank	3	21	keine	40	n.n.

Die individuellen Verläufe der Probanden sind in den Abbildungen 46 dargestellt. Berechnet wurden die erwarteten Konzentrationen mithilfe des Kinetikprogramms „AutoKinetic v3.2“, entwickelt von Dr. Stefan W. Toennes, unter Berücksichtigung von Patientengewicht (Annahme von 75 kg), Bioverfügbarkeit, Zeit bis zum Spitzenspiegel und der Halbwertszeit. Die untere und obere erwartete Konzentration ergab sich aus den in der Literatur beschriebenen großen Varianzen in der Halbwertszeit von 14 bis 55 Stunden. Die Verläufe stellten sich sehr unterschiedlich dar. Patient 1 und 2 erreichten Konzentrationen im unteren erwarteten Bereich, Patient 6 und 8 im mittleren Bereich und Patient 3 im oberen Erwartungsbereich. Patient 4 zeigte Spiegel deutlich oberhalb der berechneten Konzentrationen. Patient 5 und 7 hatten zu Beginn (U1 und U2) Spiegel oberhalb des erwarteten Bereichs, bei U3 und U4 jedoch Konzentrationen im mittleren Erwartungsbereich und bei Patient 9 stellte es sich umgekehrt dar, er startete bei U1 mit einer Konzentration im unteren und hatte bei U3 und U4 Spiegel im mittleren Bereich.







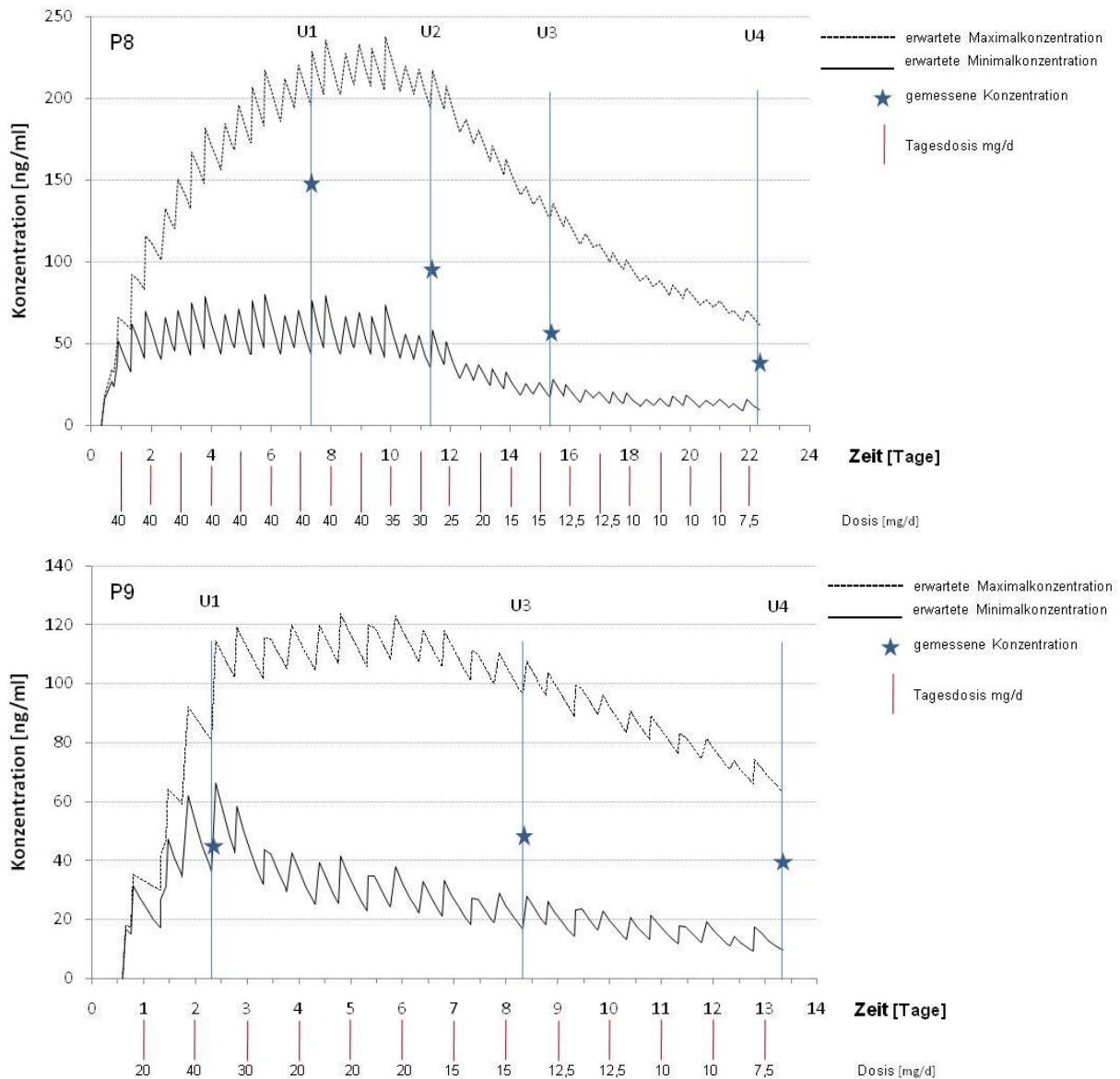


ABBILDUNG 46: Darstellung der gemessenen Polamidon-Konzentrationen und der mithilfe des Kinetikprogramms „AutoKinetic v3.2“ berechneten zu erwartenden Konzentrationen von 9 Probanden (P1 bis P9) an den Untersuchungstagen U1-U4 innerhalb der Detoxifikation mit L-Polamidon.

Den in dieser naturalistischen Studie ermittelten Plasmakonzentrationen konnte aufgrund der dargestellten individuellen Verläufe nicht direkt die gemessene Entzugssymptomatik gegenüber gestellt werden. Als Hilfsparameter wurde somit die prozentuale Reduktion in der Plasmakonzentration zwischen den einzelnen Untersuchungen berechnet. Da zwischen den Untersuchungen eine unterschiedliche Anzahl an Tagen lag, wurde die berechnete prozentuale Reduktion durch die Anzahl der Tage geteilt, so dass sich als Variable die

prozentuale Reduktion pro Tag ergab. Diese wurde mit den beiden verwendeten Entzugsskalen OOWS und SOWS korreliert. Für die objektive Entzugsskala OOWS ergab sich eine Korrelation von $r^2 = 0,461$ ($p = 0,014$) (Abbildung 47) und für die subjektive Entzugsskala $r^2 = 0,472$ ($p = 0,028$) (Abbildung 48). Die Korrelation mit der verabreichten Dosis an Stelle der Konzentrationsdifferenz weist keinen Zusammenhang auf (OOWS: $r^2 = -0,277$ ($p = 0,180$); SOWS: $r^2 = 0,079$ ($p = 0,709$)).

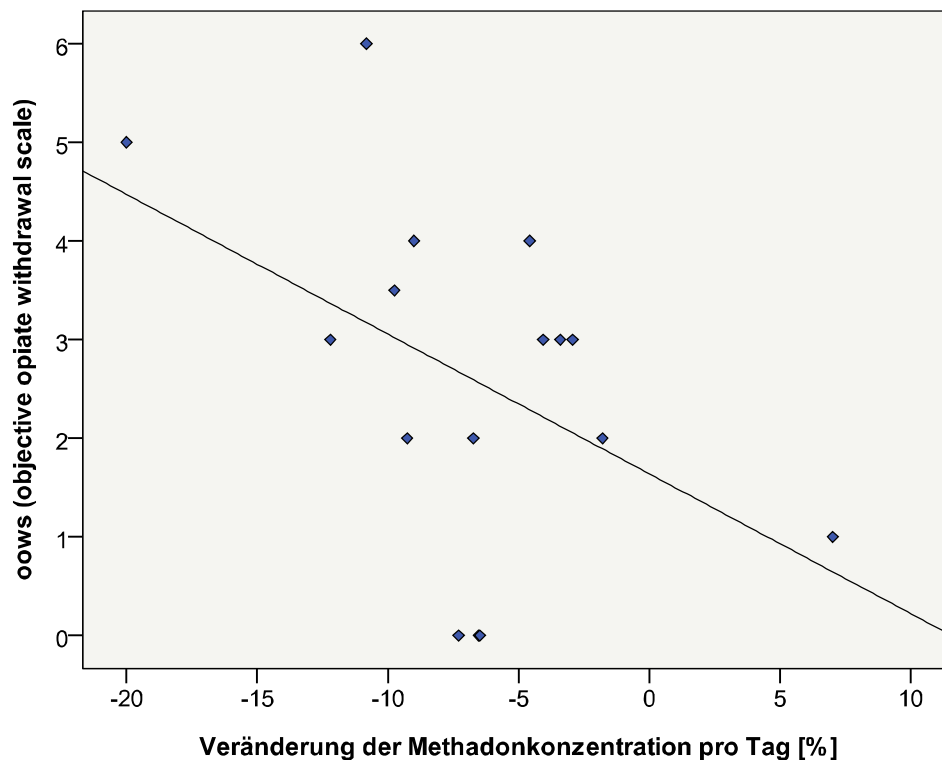


ABBILDUNG 47: Streudiagramm mit linearer Bezugslinie: Darstellung des Zusammenhangs zwischen der objektiven Entzugsskala (OOWS) und der prozentualen Reduktion der R-Methadonkonzentration pro Tag ($r^2 = 0,461$, $p = 0,014$). Die neun Probanden hatten zwischen zwei und vier Untersuchungstage, so dass 15 Konzentrationsdifferenzen gebildet werden konnten, die in die Korrelation einfließen.

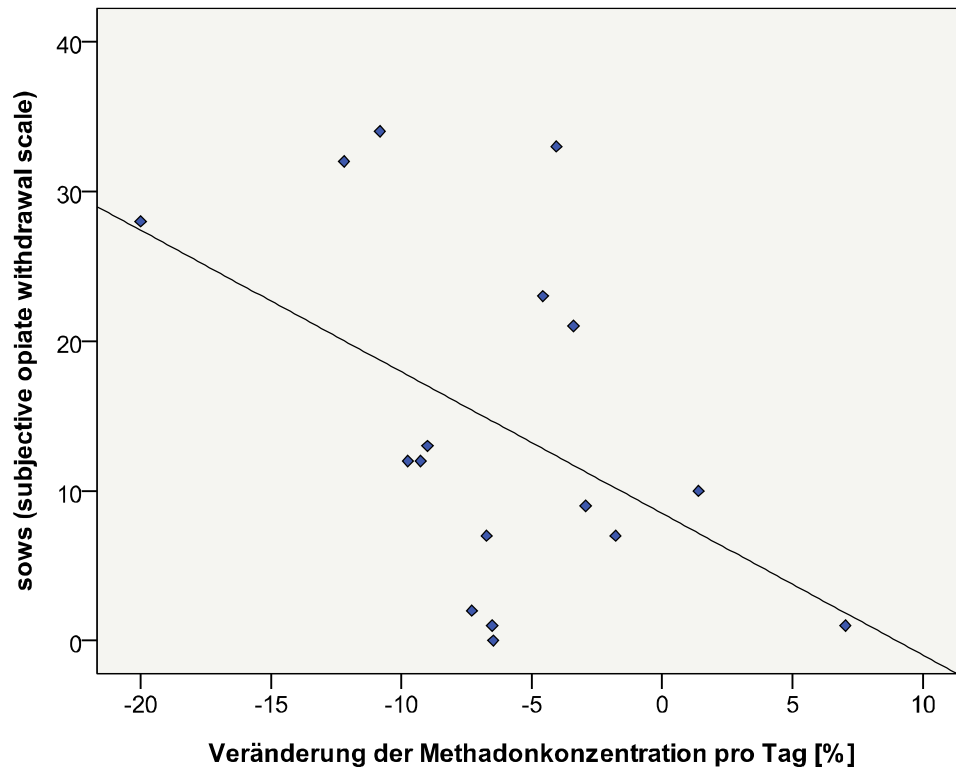


ABBILDUNG 48: Streudiagramm mit linearer Bezugslinie: Darstellung des Zusammenhangs zwischen der subjektiven Entzugsskala SOWS und der prozentualen Reduktion der R-Methadonkonzentration pro Tag ($r^2 = 0,472$, $p = 0,028$). Die neun Probanden hatten zwischen zwei und vier Untersuchungstage, so dass 15 Konzentrationsdifferenzen gebildet werden konnten, die in die Korrelation einfließen.

4.7 Adhärenz-Bestimmung mit Therapeutischem Drug Monitoring bei ambulanten Patienten mit komorbider Substanzabhängigkeit

Für die Bestimmung patientenbezogener Charakteristika von einer Population mit Abhängigkeitserkrankungen wurden 54 ambulante Patienten mit einer psychiatrischen Erkrankung und einer zusätzlichen Abhängigkeitserkrankung mit 54 ambulanten Patienten mit einer psychiatrischen Erkrankung außer einer F1x-Diagnose verglichen. Von den 108 Patienten wurden alle klinischen und demographischen Daten der ersten Plasmaspiegelbestimmung des Jahres 2009 herangezogen. Weiterhin wurde die Anzahl der Anforderungen und die Adhärenz der Patienten über ein Jahr erfasst. Die demographischen und klinischen Daten sind in Tabelle 34 zusammengefasst. Die beiden Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Geschlecht, Medikation, Schweregrad der Erkrankung (CGI), Therapieeffekt (CGI) und Nebenwirkungen (UKU). Sie wurden im Mittel als mäßig bis deutlich krank eingestuft und hatten einen sehr guten bis mäßigen

Therapieeffekt. Die Nebenwirkungen lagen im Mittel im Bereich keine bis leichte Nebenwirkungen (UKU-Skala). Die beiden Gruppen zeigten weiterhin eine große Übereinstimmung bezüglich ihrer psychiatrischen Hauptdiagnose ($p = 0,988$). Innerhalb der Gruppe mit komorbider Abhängigkeit wiesen 67% eine psychische- und Verhaltensstörung durch Alkohol auf, 14% durch multiplen Substanzmissbrauch und Gebrauch anderer psychoaktiver Substanzen, 12% durch Cannabis und 7% durch Opiate. Eine medikamentöse Therapie der Substanzabhängigkeit erfolgte lediglich in vier von 54 Fällen, die verordneten Substanzen waren Buprenorphin, Naltrexon, Acamprosat und Topiramate. Zwischen den Gruppen zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich der Anzahl an Anforderungen pro Jahr. Die Gruppe mit komorbider Abhängigkeitserkrankung hatte im Mittel 2,5 Anforderungen im Jahr weniger ($p = 0,033$). Bezüglich der erhobenen Leberwerte zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT)-Werte ($p = 0,031$), nicht aber bei der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)- ($p = 0,653$) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)-Werte ($p = 0,323$). Ein weiterer Unterschied zeigte sich bei der Einstufung des dosisbezogenen Referenzbereichs; die Überprüfung, inwieweit ein Messergebnis im Verhältnis zur Dosis zu niedrig, adäquat oder zu hoch ist ($p = 0,016$). Die Gruppe der Patienten mit komorbider Abhängigkeitserkrankung zeigte häufiger Spiegel, die im Verhältnis zur Dosis zu niedrig waren. Bezüglich der Metabolisierungsrate (Metabolit / Muttersubstanz) wiesen die beiden Gruppen hingegen keine Unterschiede auf ($p = 0,688$).

TABELLE 34: Demographische und klinische Parameter, Vergleich komorbider Patienten versus der Kontrollgruppe

	Anzahl [N]	Komorbide Abhängigkeit	Anzahl [N]	Kontrollgruppe	p-Werte
Alter [Jahre]	54	44 ± 14	54	47 ± 16	0.297
Männlich/weiblich [N]	54	34/20	54	26/28	0.124
Schweregrad der Erkrankung [CGI]	33	5.7 ± 1.1	40	5.5 ± 1.5	0.525
Therapieeffekt [CGI]	34	1.6 ± 0.7	39	1.7 ± 0.9	0.815
Nebenwirkungen [UKU]	27	1.6 ± 0.8	34	1.8 ± 1.0	0.414
AD/AP [N]	53	27/26	54	28/26	0.731
Anforderungen [im Mittel/Jahr]	53	4.0 ± 3.7	54	6.5 ± 7.6	0.033
GOT [U/l]	52	31.5 ± 15.8	54	33.9 ± 36.0	0.653
γ -GT [U/l]	52	58.4 ± 81.4	54	33.0 ± 24.1	0.031
GPT [U/l]	52	38.0 ± 17.1	54	43 ± 36.0	0.323
Dosisbezogener Referenzbereich	53	zu niedrig: 21 adäquat: 18 zu hoch: 14	53	zu niedrig: 5 adäquat: 32 zu hoch: 16	0.016

Komedikation [Induktor/Inhibitor]	2	0/2	2	1/1	0.393
Metabolisierungsratio	31	zu niedrig: 7 adäquat: 18 zu hoch: 6	34	zu niedrig: 5 adäquat: 23 zu hoch: 6	0.688
Adhärenz [ja/fraglich/nein]	53	27/1/25	54	48/0/6	<0.001
Non-Adhärenz pro Jahr [%]	53	45 ± 42	54	17 ± 21	<0.001
Diagnose (ICD-10)					0.988
% Non-Adhärenz zwischen den Diagnosegruppen [p-Wert]		0.819		0.755	
F20	17		17		
F22	2		2		
F25	5		5		
F31	5		5		
F32	7		8		
F33	14		14		
F34	2		1		
F40	2		1		
F41	0		1		

AD: Antidepressivum; AP: Antipsychotikum; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (Norm: ♀ 10-35, ♂ 10-50 U/l); γ-GT: Gamma-Glutamyl-Transferase (Norm: ♀ < 39, ♂ < 66 U/l); GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase (Norm: ♀ 10-35, ♂ 10-50 U/l); Dosisbezogener Referenzbereich und Metabolisierungsratio: die Einstufung erfolgte spezifisch für jedes Medikament in Anlehnung an die Angaben im Konsensus Papier 2011¹⁰⁶.

Die Bewertung der Adhärenz erfolgte schrittweise gemäß Kapitel 3.2.2. Im ersten Schritt wurden die Messungen unterhalb der Nachweisgrenze erfasst und als total non-adhärenz bewertet. Dies war in sieben Bestimmungen von Patienten der Gruppe mit komorbider Abhängigkeit und in keiner der Kontrollgruppe der Fall. Im nächsten Schritt erfolgte die Betrachtung der dosisbezogenen Referenzbereiche. Innerhalb der komorbiden Gruppe waren 21 der gemessenen Konzentrationen in Bezug zur Dosis zu niedrig, 18 im erwarteten Bereich und 14 zu hoch, in der Kontrollgruppe lagen nur fünf Bestimmungen zu niedrig, 32 waren adäquat und sechs zu hoch. Die Überprüfung der Komedikation ergab zweimal inhibierende Begleitmedikamente in der komorbiden Gruppe und eine inhibierende sowie eine induzierende Substanz in der Kontrollgruppe. Im nächsten Schritt wurde die Metabolisierungsratio der Substanzen, für die auch ein Metabolit quantifiziert wurde und das Dosis-Konzentrationsverhältnis für die Substanzen ohne gemessenen Metaboliten bestimmt. Mit Hilfe des Jahresverlaufs wurde aus drei Bestimmungen für jeden Patienten eine individuelle Ratio oder wenn nicht verfügbar, eine individuelle Konzentration-zu-Dosis-Beziehung berechnet, sowie die Varianz der einzelnen Messungen ermittelt. Bei einer Abweichung von 50 % wurde der Patient als nicht adhärenz eingestuft. Um die Aussagekraft des dosisbezogenen Referenzbereichs und der Metabolisierungsratio darzustellen, wurde

die jeweilige Einstufung gegen die Adhärenzbestimmung mittels der individuellen Varianz in einem Balkendiagramm aufgetragen (Abbildung 49). Im Diagramm a) zeigte der dosisbezogene Referenzbereich eine große Übereinstimmung mit der Adhärenzbestimmung mittels individueller Varianz ($r^2 = 0,621$, $p < 0,001$). Gemessene Konzentrationen, die im Verhältnis zur Dosis zu niedrig waren, wurden in 96% als non-adhärenz eingestuft. Die Spiegel, die im Verhältnis zur Dosis adäquat oder zu hoch waren und mittels der Methode „dosisbezogener Referenzbereich“ als adhärenz angesehen würden, wurden in sechs beziehungsweise 13% durch die Bestimmung mittels individueller Varianz zusätzlich als non-adhärenz eingestuft. Aus der Metabolisierungsrate (Diagramm b) der Abbildung 49) selbst lässt sich keine Aussage zur Adhärenz ableiten ($r^2 = 0,077$, $p = 0,273$). Unabhängig von der Einstufung wurden 64 bis 83% der Patienten als adhärenz und 17 bis 36 % als non-adhärenz eingeschätzt.

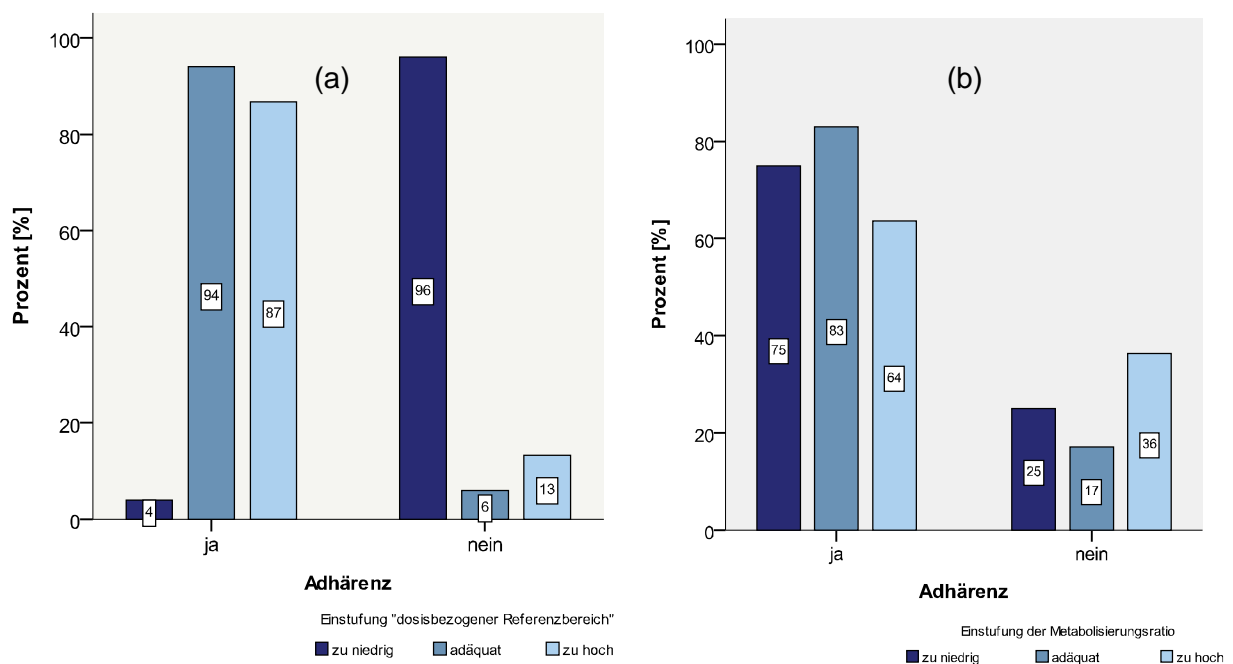


ABBILDUNG 49: Bewertung der Adhärenz bezüglich der psychiatrischen Medikation in Patienten mit und ohne komorbider Substanzabhängigkeit mit a) dem dosisbezogenen Referenzbereich (jeweils 53 Patienten) und b) der Metabolisierungsrate (31 Patienten mit und 34 ohne komorbide Abhängigkeit), jeweils in Bezug zur endgültigen Adhärenzbewertung mittels individueller Varianz in der Metabolisierungsrate beziehungsweise der Konzentration-Dosis-Beziehung.

Neben der Adhärenzbewertung der ersten Anforderung des Jahres erfolgte weiterhin auch eine Auswertung über den Jahresverlauf der einzelnen Patienten. Beide Darstellungen zeigten eine deutlich größere Non-Adhärenzrate innerhalb der Gruppe mit komorbider Abhängigkeitserkrankung, hier wurden 25 der 53 Einzelbestimmungen als non-adhärenz eingestuft, in der Kontrollgruppe nur sechs von 54 ($p < 0,001$). Im Jahresverlauf wies die komorbide Gruppe im Mittel \pm SD eine 45 ± 42 %ige Non-Adhärenz auf, während in der Kontrollgruppe 17 ± 21 % als non-adhärenz angesehen wurden ($p < 0,001$). Der signifikante Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen ist in Abbildung 50 dargestellt. Um weitere Einflussfaktoren auf die Adhärenz auszuschließen, wurde eine Regressionsanalyse mit der abhängigen Variable „prozentuale Non-Adhärenz“ durchgeführt. Überprüft wurde der Einfluss von sieben Parametern, dies waren im Einzelnen „das Alter“, „das Geschlecht“, „der Schweregrad der Erkrankung“, „der Therapieeffekt“, „die Nebenwirkungen“, „die Anforderungen pro Jahr“ und „die Substanzabhängigkeit“. Lediglich für den Parameter „komorbide Substanzabhängigkeit“ zeigte sich ein signifikanter Einfluss ($p = 0,002$) für die Patienten mit einer Abhängigkeit.

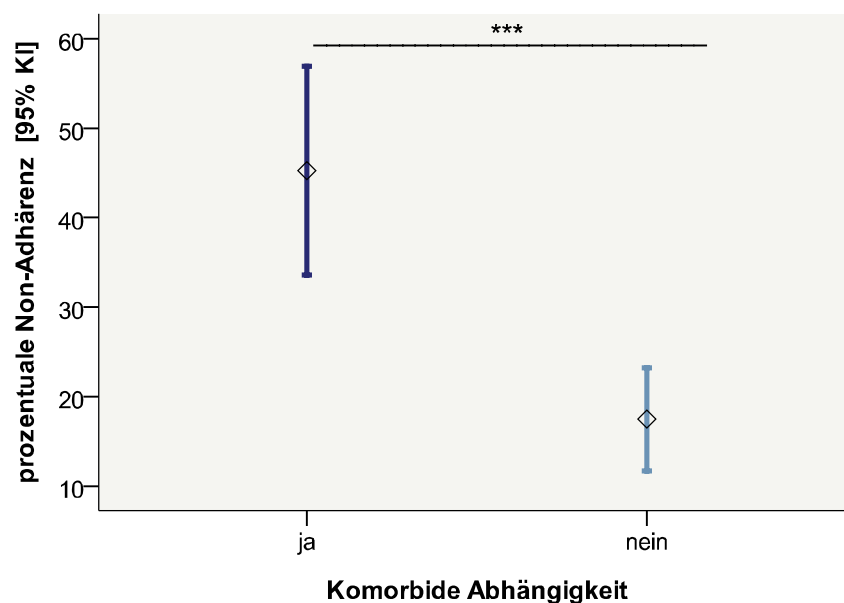


ABBILDUNG 50: Darstellung des 95% Konfidenzintervalls der prozentualen Non-Adhärenz, im Jahresverlauf getrennt nach Probanden mit (N=53) und ohne komorbide (N= 54) Substanzabhängigkeit. Die komorbide Gruppe zeigte im Mittel \pm SD eine 45 ± 42 %ige Non-Adhärenz, während in der Kontrollgruppe 17 ± 21 % als non-adhärenz angesehen wurden ($p < 0,001$).

Weiterhin wurde untersucht, inwieweit sich die Adhärenzrate zwischen den psychiatrischen Hauptdiagnosen unterscheidet. Mit jeweils 17 beziehungsweise 14 Patienten bildeten die Diagnosen Schizophrenie sowie rezidivierende depressive Störung die größten Gruppen. Jeweils fünf Patienten wiesen eine schizoaffektive Störung und eine bipolar affektive Störung auf. Sieben Patienten der Gruppe mit komorbider Störung und acht Patienten der Kontrollgruppe hatten eine depressive Episode. Bezüglich der Adhärenzrate konnte in allen Diagnosegruppen ein ähnlicher Trend bezüglich eines Unterschiedes zwischen Patienten mit und ohne komorbider Abhängigkeit gesehen werden. Zwischen den Hauptdiagnosen zeigte sich kein Unterschied (Abbildung 51).

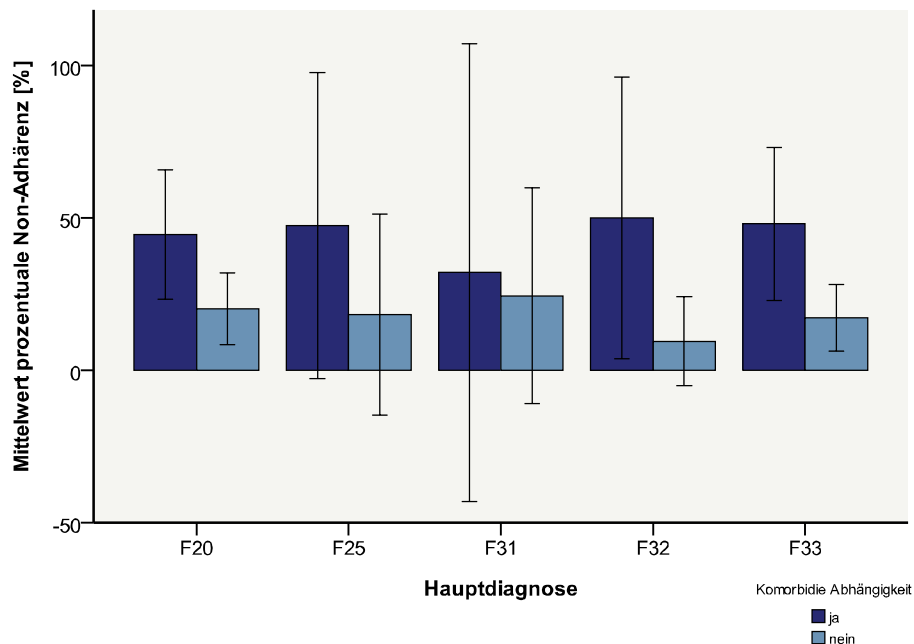


ABBILDUNG 51: prozentuale Adhärenzraten der Patienten mit komorbider Abhängigkeit und der Kontrollgruppe aufgeteilt nach den psychiatrischen Hauptdiagnosen (F20: Schizophrenie (komorbide Patienten N=17, Kontrollgruppe N=17), F25: schizoaffektive Störung (komorbide Patienten N=5, Kontrollgruppe N=5), F31: bipolar affektive Störung (komorbide Patienten N=5, Kontrollgruppe N=5), F32: depressive Episode (komorbide Patienten N=7, Kontrollgruppe N=8) F33: rezidivierende depressive Störung (komorbide Patienten N=14, Kontrollgruppe N=14))

Ferner wurde der Parameter „Leberwerte“ als weiteres Charakteristikum für substanzabhängige Patienten untersucht. Bezüglich der γ -GT-Werte zeigten sich, wie in Tabelle 34 dargestellt, direkte Unterschiede zwischen den Werten. Patienten mit einer komorbiden Substanzabhängigkeit hatten zu 67% eine Alkoholabhängigkeit, ihre γ -GT-Werte

lagen im Mittel \pm SD bei $58,4 \pm 81,4$ U/l, während die Kontrollgruppe $33,0 \pm 24,1$ U/l aufwiesen ($p = 0,031$). 30% der Patienten mit komorbider Abhängigkeit hatten gegenüber 11% der Patienten der Kontrollgruppe erhöhte Werte. Im direkten Vergleich konnten keine Unterschiede bezüglich der GOT oder der GPT gesehen werden. Die Darstellung der Leberwerte, eingeordnet nach „im Normbereich“ und „erhöht“ in Bezug zur Metabolisierungsrate, zeigte eine signifikante Korrelation für alle drei Leberwerte innerhalb der Gruppe mit komorbider Abhängigkeit (GOT: $r^2 = -0.619$, $p = 0.003$; γ -GT: $r^2 = -0.491$, $p = 0.019$; GPT: $r^2 = -0.619$, $p = 0.003$), jedoch nicht für die Kontrollgruppe (GOT: $r^2 = -0.000$, $p = 0.500$; γ -GT: $r^2 = -0.138$, $p = 0.225$; GPT: $r^2 = -0.118$, $p = 0.261$) (Abbildung 52). Unterschiede wurden insbesondere bei einer zu niedrigen Metabolisierungsrate deutlich, dies zeigte, dass der Einfluss erhöhter Leberwerte auf den Abbau der Medikation bei Patienten mit einer Substanzabhängigkeit ausgeprägter ist.

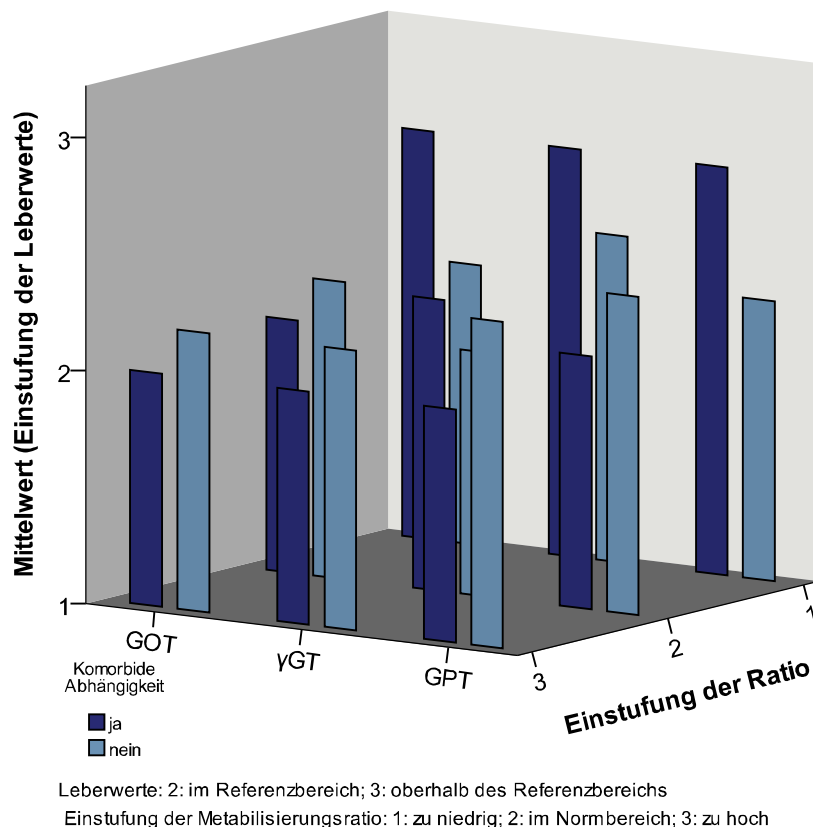


ABBILDUNG 52: Zusammenhang zwischen den Leberwerten GOT, γ -GT und GPT und der Metabolisierungsrate (Metabolit / Muttersubstanz) aufgeteilt in Patienten mit und ohne komorbide Substanzabhängigkeit.

4.8 Optimierung des Therapeutischen Drug Monitoring in der Psychopharmakotherapie durch interdisziplinäre Zusammenarbeit

Neben der Untersuchung substanzspezifischer und patientenbezogener Charakteristika im Bereich der Therapie von Abhängigkeitserkrankungen wurde eine Strategie überprüft, allgemeine TDM-bezogene therapeutische Defizite auszuräumen und so die Versorgung zu verbessern. Die angewandte Strategie ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen behandelndem Arzt und Labor-Apotheker, in Kapitel 3.2.3 definiert als interaktives TDM (iTDM). Dieses iTDM wurde in der durchgeführten Pilotstudie mit dem traditionellen TDM (tTDM) verglichen. Hierfür wurden über einen Zeitraum von fünf Monaten 64 Patienten von den beiden Akutstationen eingeschlossen, darunter 36 männliche und 28 weibliche Patienten mit einem mittleren Alter von 42,2 Jahren (19 - 79 Jahre). Weiterhin wurde auf der Station, auf der durch Einführung von iTDM interveniert wurde, die Anwendung von TDM retrospektiv über fünf Vormonate analysiert (pre-iTDM). An 32 weiteren Patienten, 14 männliche und 18 weibliche, im mittleren Alter von 45,9 Jahren (22 - 69 Jahre). Von den 32 Patienten pro Gruppe wurden jeweils die ersten drei Konzentrationsbestimmungen in die Auswertung einbezogen. Die Gruppen zeigten vergleichbare Werte in den Parametern „Alter“, „Geschlecht“, „Schweregrad der Erkrankung“ und der „verordneten Medikation“, die am häufigsten verordneten Substanzen waren Olanzapin, Quetiapin, Clozapin und Risperidon. Insgesamt waren es von den jeweils 96 Spiegelmessungen in der tTDM-Gruppe 80 Antipsychotika- und 16 Antidepressiva-Bestimmungen. In der iTDM-Gruppe wurden 83 Antipsychotika und 13 Antidepressiva und in der pre-iTDM Gruppe 77 Antipsychotika und 19 Antidepressiva analysiert. Die demographischen und klinischen Daten der Patienten sind in Tabelle 35 aufgeführt.

TABELLE 35: Demographische und klinische Daten der Patienten zur Untersuchung der Effekte von iTDM

	Anzahl Konzentrations- bestimmungen [N]	tTDM Pat. 42 ± 14	Anzahl Konzentrations- bestimmungen [N]	iTDM Pat. 43 ± 12	Anzahl Konzentrations- bestimmungen [N]	pre- iTDM Pat. 46 ± 13	p- Werte 0,069
Alter [Jahre]	96	42 ± 14	96	43 ± 12	96	46 ± 13	0,069
Männlich/weiblich [N]	96	51/45	96	57/39	96	42/54	0,093
Schweregrad der Erkrankung [CGI]	68	6,2 ± 0,98	59	6,2 ± 1,19	81	6,0 ± 0,99	0,438
Therapieeffekt [CGI]	69	2,3 ±0,86	65	2,5 ± 0,90	84	2,4 ± 0,74	0,294

Nebenwirkungen [UKU]	69	1,4 ± 0,87	61	1,1 ± 0,30	68	1,8 ± 0,49	<0,001
Anforderungsgrund	73		69		87		0,045
Ersteinstellung		14		4		5	
Umstellung der Medikation		3		5		3	
Verlaufskontrolle		41		38		72	
Nichtansprechen		1		6		2	
Compliance-Kontrolle		8		12		5	
Nebenwirkungen		1		0		0	
Dosisänderung		3		3		0	
Anderer		2		1		0	
AD/AP [N]	96	80/16	96	83/13	96	77/19	0,512
Medikation							
Amisulprid		2		3		1	
Aripiprazol		3		6		0	
Clozapin		16		20		11	
Haloperidol		7		0		2	
Olanzapin		17		25		30	
Paliperidon		2		0		2	
Quetiapin		20		19		18	
Risperidon		11		10		12	
Sertindol		2		0		0	
Citalopram		1		0		1	
Duloxetin		0		0		1	
Doxepin		1		0		0	
Escitalopram		0		0		3	
Fluoxetin		0		1		0	
Fluvoxamin		1		0		0	
Mirtazapin		3		4		3	
Nortriptylin		0		0		1	
Sertralin		5		0		3	
Trimipramin		2		0		1	
Venlafaxin		3		7		7	

Bezüglich der Diagnosen klassifiziert nach ICD-10 zeigten auf der tTDM-Station acht Patienten „eine andere psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit“ (F06). 46 zeigten eine „Schizophrenie“ (F20), drei „eine akute vorübergehende psychotische Störungen“ (F23) sowie 18 eine „schizoaffektive Störung“ (F25). Weiterhin wiesen neun eine „bipolar affektive Störung“ (F31), drei eine „depressive Episode“ (F32) und drei eine „rezidivierende depressive Störung“ (F33) auf. Ferner zeigten drei Patienten eine „spezifische Persönlichkeitsstörung“ (F60) und weitere drei eine „leichte Intelligenzminderung“ (F70).

69,8% der Patienten wiesen somit eine Erkrankung aus dem Bereich „Schizophrenie“, „schizotype und wahnhaftige Störungen“ auf. Innerhalb der iTDM-Gruppe wurde für drei Patienten eine „Schädigung der Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit“ (F06) beschrieben. Weitere drei zeigten eine „psychische und Verhaltensstörung durch Alkohol“ (F10), 60 Patienten hatten eine „Schizophrenie“ (F20), drei zeigten eine „anhaltende wahnhaftige Störung“ (F22) und weitere drei eine „vorübergehend psychotische Störung“ (F23). Weitere neun Patienten hatten Symptome einer „schizoaffektiven Störung“ (F25), 12 einer „bipolaren Störung“ (F31) und drei hatten eine „depressive Episode“ (F32). In dieser Gruppe waren es somit 78,1% der Patienten, welche eine F2x- Diagnose aufwiesen. Zur Zeit der retrospektiven Auswertung der späteren Interventionsstation befanden sich drei Patienten mit der ICD-10-Diagnose F06 auf der Station, 54 Patienten hatten eine F20-, sechs eine F25-, 12 eine F31-, sechs eine F33- und 12 eine F60-Diagnose, weitere drei Patienten hatten eine schwere Intelligenzminderung (F72). Aus dem Bereich der F2x-Diagnosen zeigten 62,6% der Patienten eine Erkrankung, (Abbildung 53) die Stationen zeigten sich bezüglich der Diagnosen somit vergleichbar ($p = 0,3$, ANOVA).

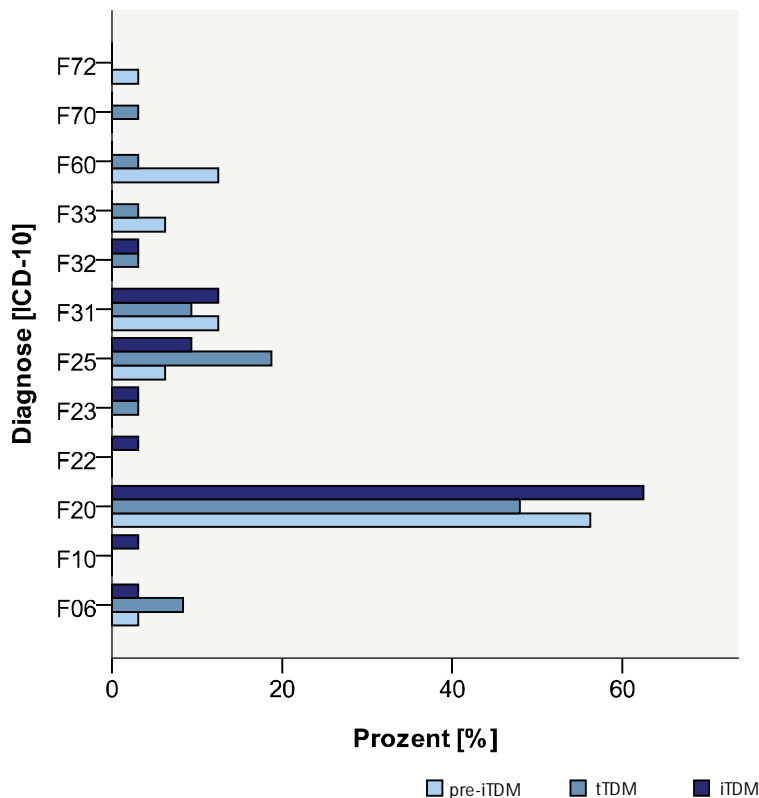


ABBILDUNG 53: Übersicht über die Diagnosen klassifiziert nach ICD-10, aufgeteilt nach den Untersuchungsgruppen tTDM, iTDM und Vorwerte

Die Auswertung und der Vergleich bezüglich der Spiegelanforderung erfolgten durch Betrachtung des Anforderungsgrundes und der zeitlichen Korrektheit der Anforderung unter gegebenen Steady-State-Bedingungen, die nach fünf Halbwertszeiten und somit substanzspezifisch unterschiedlich schnell erreicht wurden. Der Anforderungsgrund wurde in 73, 69 und 87 Fällen der 96 Anforderungen für die Gruppen tTDM, iTDM und pre-iTDM angegeben. Zwischen den angezeigten Gründen war ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festzustellen. Wie in Tabelle 35 aufgeführt, war der überwiegende Grund mit 72 Anforderungen in der Gruppe der Vorwerte eine Verlaufskontrolle, in den beiden anderen Gruppen war dies auch der häufigste Grund, aber auch andere Gründe wie Ersteinstellung mit 14 Anforderungen in der tTDM-Gruppe und Compliance-Kontrolle mit 12 Anforderungen in der iTDM-Gruppe waren vertreten ($p = 0,045$). Das Vorliegen von korrekten Steady-State-Bedingungen war in 70,5% bei der Spiegelanforderung der supervidierten Gruppe gegeben, in 18,2% der Fälle erfolgte die Anforderung zu früh und in 11,4% zu spät. Die Referenzstation (tTDM) forderte nur in 28,9% zeitlich korrekt die Konzentrationsbestimmung an, 36,8% der Anforderungen erfolgten zu früh und 34,2% zu spät. Bei den Vorwerten der iTDM-Station (pre-iTDM) waren die Anforderungen noch zu 49,1% zu früh und in 19,3% zu spät und nur in 31,6% der Fälle korrekt. Durch das interaktive TDM konnten somit insbesondere die zu frühen Anforderungen reduziert werden. Abbildung 54 zeigt die Verteilung der Spiegelanforderungen, die Unterschiede zwischen der iTDM-Gruppe und der tTDM- sowie pre-iTDM-Gruppe stellten sich im Post-Hoc-Test auf dem Signifikanzniveau $p < 0,001$ dar.

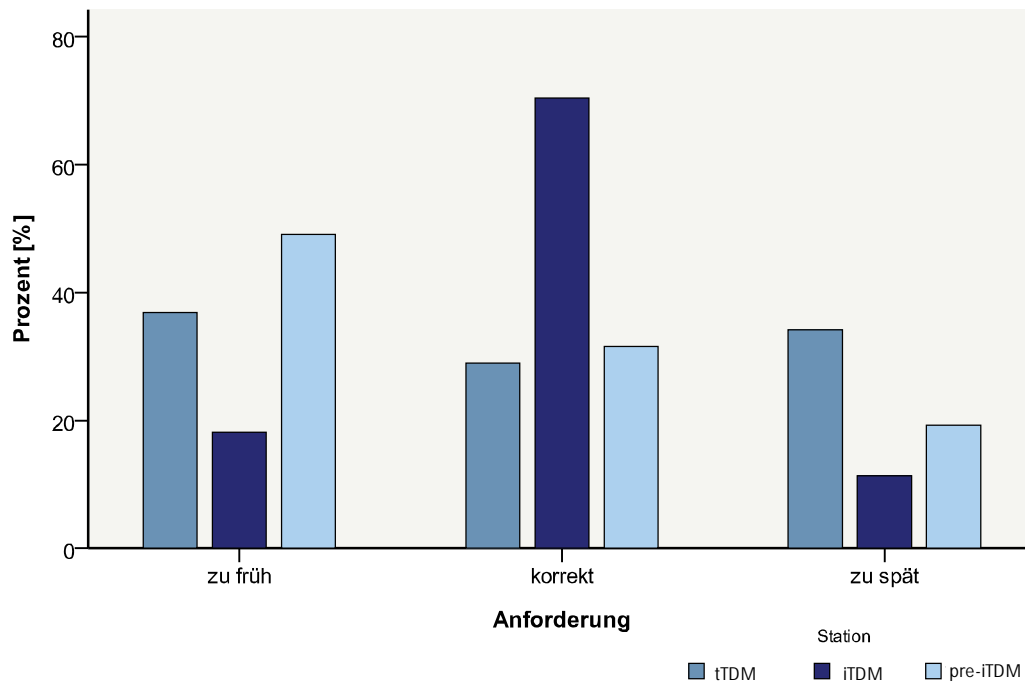


ABBILDUNG 54: Vergleich zwischen den Gruppen iTDM, tTDM sowie den Vorwerten hinsichtlich der Anforderungszeitpunkte unter Steady-State-Bedingungen, aufgeteilt nach zu früher, korrekter und zu später Anforderung in Prozent.

Ein weiterer Parameter für die Bewertung der Qualität der Verwendung von TDM ist der Umgang mit der erhaltenen Empfehlung. Dieser kann weiter unterteilt werden in die Art der Handlung, diese ergibt sich aus der Reaktion, welche einer Empfehlung folgt, und die Geschwindigkeit der Handlung, diese kann anhand der Zeit bis zur Reaktion bewertet werden. Die Reaktionszeit wurde als qualitativ gut eingestuft, wenn die Umsetzung innerhalb von zwei Tagen nach Erhalt der Empfehlung erfolgte. In Abbildung 55 wurde die Art der Reaktion der vom Labor übermittelten Empfehlung gegenübergestellt, im linken Block ist die Handlung der tTDM-Gruppe zu sehen, im mittleren die iTDM-Gruppe und rechts die Gruppe mit den Vorwerten. Für 45,8% der Bestimmungen der tTDM-Gruppe konnte eine Empfehlung bezüglich der Dosis gegeben werden, davon wurde in 30% eine Dosiserhöhung und in 20% eine Dosisreduktion empfohlen. In 50% wurde angeregt die Dosis beizubehalten. Bezüglich der interaktiven Station konnte in 52,1% eine Dosisempfehlung vom Labor-Apotheker ausgesprochen werden. Im Einzelnen wurde in 34% der Fälle eine Dosiserhöhung sowie in 8% eine Dosisreduktion angeregt. In 58% wurde keine Veränderung empfohlen. Für die retrospektive Auswertung (pre-iTDM) ergab sich eine Dosisempfehlung in 50% der Bestimmungen, in 31% lautete die Empfehlung die Dosis zu erhöhen, in 13% sie zu reduzieren und in 56% sie beizubehalten. Die Umsetzung der Empfehlung erfolgte auf der

tTDM-Station für die Empfehlung „Dosis erhöhen“ in 53% gemäß der Empfehlung, in 14% wurde die Dosis beibehalten und in 23% reduziert. Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich für die Empfehlung „Dosis reduzieren“: In 67% der Fälle wurde die Dosis gemäß der Empfehlung reduziert, in 22% jedoch beibehalten und in 23% sogar erhöht. Auf der supervidierten Station erfolgte in 86% keine Dosisänderung, wenn diese nicht empfohlen wurde, jeweils 7% der Dosen wurden reduziert beziehungsweise erhöht. In 88% wurde eine Dosiserhöhung und in 75% eine Dosisreduktion gemäß der Empfehlung umgesetzt. In 12% wurde die Dosis bei einer Empfehlung sie zu erhöhen und in 25% bei der Empfehlung sie zu reduzieren beibehalten. Im Vergleich hierzu erfolgte die Umsetzung in Übereinstimmung mit der Empfehlung in der retrospektiven Analyse nur zu 33 - 59%. In einer bivariaten Korrelation nach Pearson zeigte sich weiterhin ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Empfehlung und der Umsetzung für die interaktive Station ($r^2 = 0.630$, $p < 0.001$), aber nicht für die Station mit traditionellem TDM oder für die Vorwerte der interaktiven Station ($r^2 = 0.101$, $p = 0.515$; $r^2 = 0.066$, $p = 0.656$).

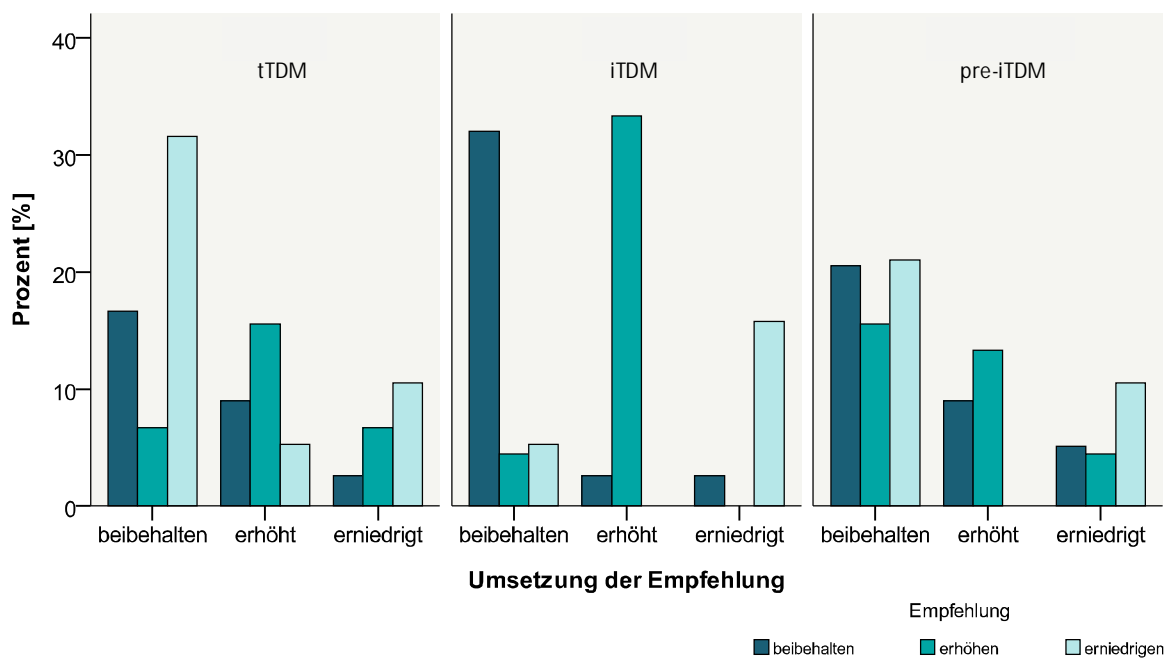


ABBILDUNG 55: Reaktionen des behandelnden Arztes und Empfehlungen des Labors, die Dosis beizubehalten, zu erhöhen oder zu erniedrigen. Die Analyse erfolgte aufgeteilt in die Gruppen tTDM, iTDM und Vorwerte. Die Prozentangabe bezieht sich hierbei auf den Gesamtanteil an Empfehlungen pro Gruppe.

Die Auswertung der Reaktionszeit ergab einen signifikanten Unterschied zwischen der tTDM- und der iTDM-Gruppe ($p = 0,041$, t-Test), die Ärzte der tTDM-Station reagierten bei durchgeführter Dosisänderung gemäß der Empfehlung, in 44,4% innerhalb der ersten zwei Tage. Auf der supervidierten Station erfolgte eine schnelle Reaktion in 77,8%, die pre-iTDM-Gruppe erreichte hier eine 50%ige Reaktion innerhalb der ersten zwei Tage (Abbildung 56). Die längste Reaktionszeit trat auf der tTDM-Station mit 14 Tagen auf, 11% der Dosisveränderungen erfolgten hier erst nach zwei Wochen. Auf der iTDM-Station betrug die längste Reaktionszeit neun Tage, dies traf auf 5,6% der Umsetzungen zu, bei den Vorwerten waren es noch 16.7% der Dosisänderungen an Tag neun.

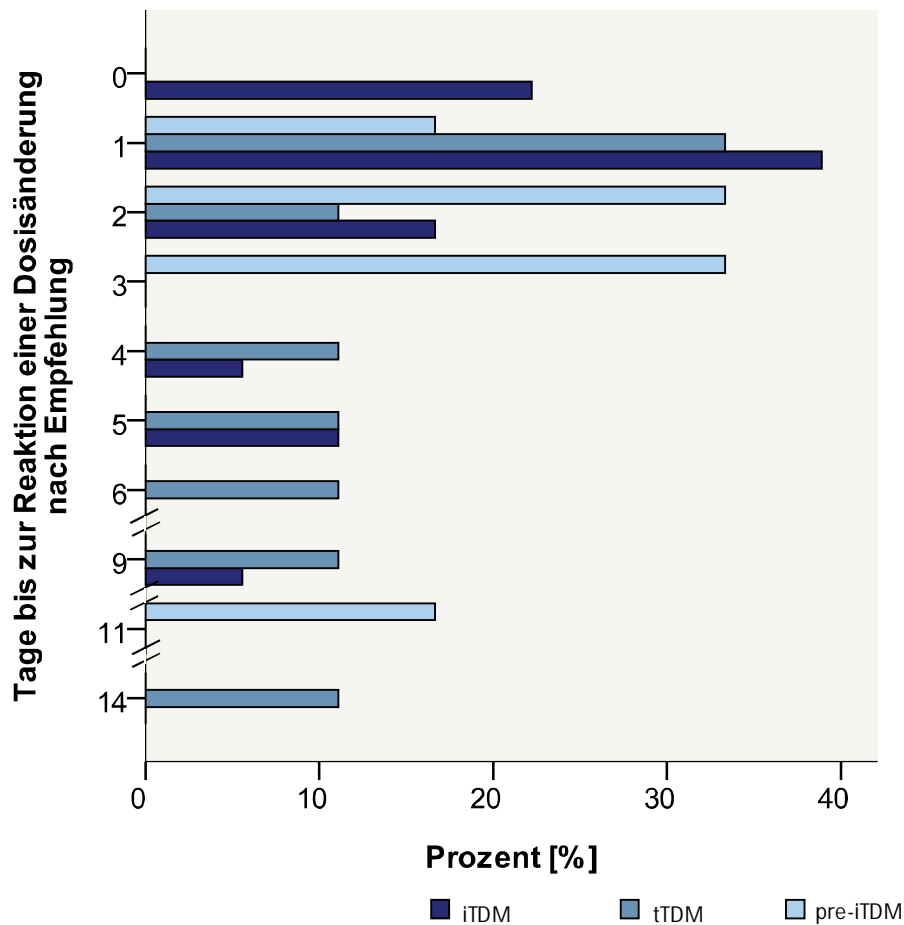


ABBILDUNG 56: Reaktionszeit in Tagen bis zur Dosisänderung gemäß der Empfehlung für die Gruppen tTDM, iTDM und Vorwerte.

Neben den Qualitätsmerkmalen für die Anwendung von TDM wurde der Effekt der intensivierten Zusammenarbeit auf klinische Parameter untersucht. Bezüglich des

Therapieeffektes, bestimmt mittels Clinical Global Impression Score (CGI), konnte kein Unterschied zwischen den Stationen gesehen werden ($p = 0,145$, ANOVA). Der Effekt wurde für alle drei Gruppen im Mittel als mäßig bis gering eingestuft. Die Ermittlung der Dauer des stationären Aufenthaltes ergab für die tTDM-Gruppe eine mittlere Hospitalisierungsdauer von 44 Tagen (17 - 110) (N=15), für die iTDM-Gruppe von 31,4 Tagen (5 - 83) (N=15) und für die pre-iTDM-Gruppe 43,8 Tage (5 - 99) (N=33). Abbildung 57 zeigt die Verteilung für die einzelnen Gruppen, dabei ist ein Trend für eine kürzere Aufenthaltsdauer auf der iTDM-Station zu sehen ($p = 0,155$, ANOVA). Die niedrige Probandenanzahl ergab sich für diese Berechnung aus der häufigen Verlegung innerhalb der Klinik, so dass lediglich ein kleiner Anteil, der auf der jeweiligen Station verblieb, einbezogen werden konnte.

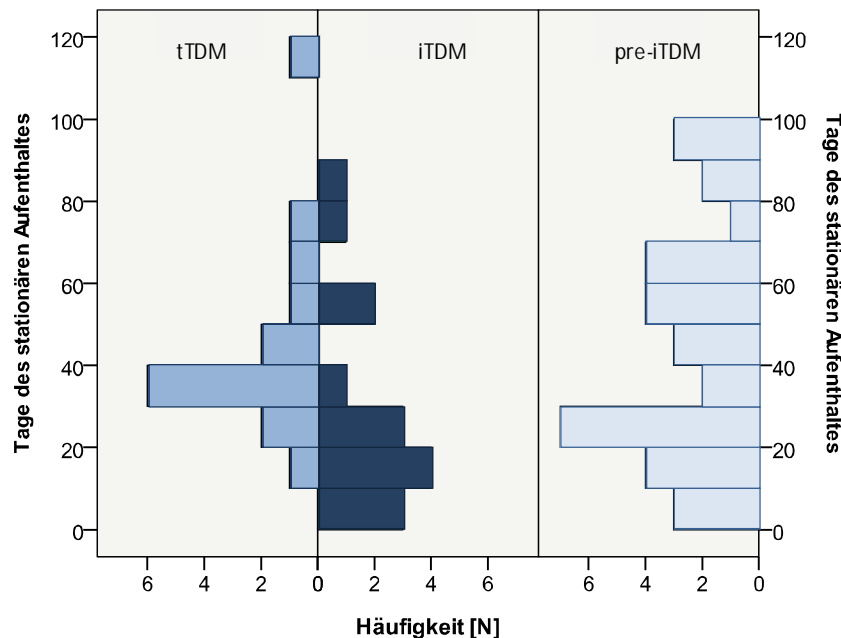


ABBILDUNG 57: Darstellung der Häufigkeiten der stationären Aufenthaltsdauer für die Gruppen tTDM, iTDM und pre-iTDM.

Die Auswertung der auftretenden Nebenwirkungen, aufgenommen mittels UKU-Skala, zeigte, dass in der tTDM-Gruppe die Patienten zu 77,9% keine Nebenwirkungen aufwiesen, in 11,8% der Fälle handelte es sich um leichte, in 2,9% um mittelstarke und in 7,4% um schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Die Patienten in der iTDM-Gruppe hatten lediglich in 9,8% der Spiegelanforderungen leichte Nebenwirkungen, bei der pre-iTDM-

Gruppe wurden noch zu 70,6% leichte und in 2,9% mittelstarke Nebenwirkungen vom behandelnden Arzt angegeben ($p = 0,012$, ANOVA) (Abbildung 58). Die überwiegend berichteten Nebenwirkungen waren vermehrter Speichelfluss, Sedierung und innere Unruhe.

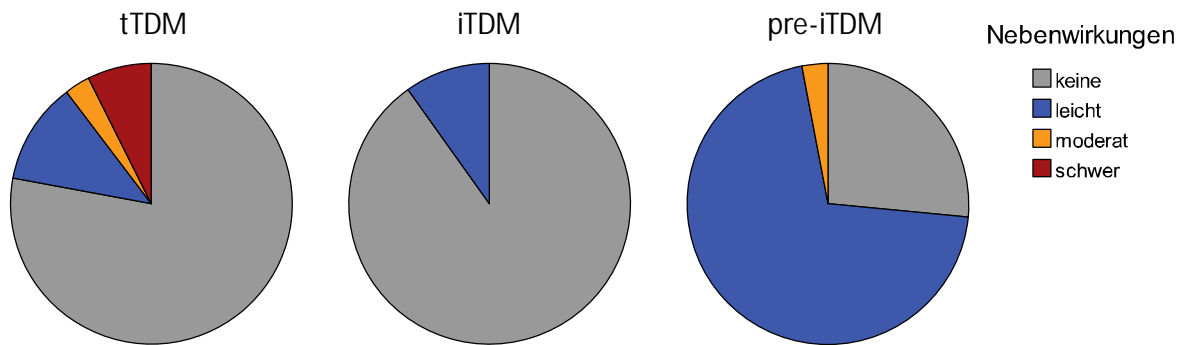


ABBILDUNG 58: Stärke der aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Gruppen tTDM, iTDM und pre-iTDM.

5 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war im Wesentlichen die Einführung des Therapeutischen Drug Monitoring in die Pharmakotherapie von Substanzabhängigkeiten sowie die Verbesserung der Durchführungsqualität von TDM im Allgemeinen. TDM ist innerhalb der psychiatrischen Versorgung für die Behandlung mit Antidepressiva, Antipsychotika und Stimmungsstabilisierern für ihren jeweiligen primären Indikationsbereich zu großen Teilen gut etabliert.¹⁰⁵ Übergeordnetes Ziel von TDM ist die Erhöhung der Therapiesicherheit und die Steigerung der Therapieeffizienz. Dies ist jedoch nur möglich, wenn TDM im klinischen Alltag integriert ist und korrekt eingesetzt wird. Die optimale Anwendung wird in den Konsensus-Leitlinien der AGNP-TDM-Expertengruppe beschrieben.^{105, 106} In der Praxis erfolgen nur 30% der Anforderung korrekt und nur ein Drittel der Laborempfehlungen werden von den behandelnden Ärzten umgesetzt.¹⁴⁰ Für eine Optimierung wurde interaktives TDM entwickelt und dessen klinischer Nutzen nachgewiesen.

Für die Wirkstoffe, die in der Pharmakotherapie von Substanzabhängigkeiten angewandt werden, liegen so gut wie keine Daten oder Erfahrungen zur Anwendung von TDM vor. Lediglich die Messung von Plasmakonzentrationen innerhalb der Substitutionstherapie mit Methadon ist in einigen wenigen Kliniken etabliert.¹⁴² Für die meisten Medikamente, die zur Behandlung von Abhängigkeitserkrankungen zugelassen sind, fehlen valide Messverfahren. Im Alltag werden überwiegend *Drogen-Screening-Tests* in Form immunologischer Schnelltests angewendet.³⁴⁴ Dies ist indiziert, um einen Missbrauch von Medikamenten oder Konsum von illegalen Drogen zu prüfen. Solche Tests, die in erster Linie für Urinproben entwickelt worden sind, sind für TDM nicht geeignet. Selbst für die Klärung einer ausreichenden Adhärenz sind sie nicht aussagekräftig genug. Für eine individuelle Dosistitration eignen sich Serum- oder Plasmaspiegel, da diese im Gegensatz zu den Urinkonzentrationen den Gehalt am Wirkort, dem Gehirn widerspiegeln.^{99,345}

Die Annahme, dass TDM für die medikamentöse Einstellung von Patienten mit Abhängigkeitserkrankung sinnvoll sein könnte, wurde in dieser Arbeit im ersten Schritt durch die Entwicklung einer Rating-Skala zum potenziellen Nutzen von TDM theoretisch überprüft. Im Weiteren wurde für drei der Substanzen durch Entwicklung analytischer Methoden die Möglichkeit der Plasmaspiegelbestimmung im Neurochemischen Labor, Mainz geschaffen. Naltrexon und Levomethadon wurden durch Anwendung an Patienten bezüglich kinetischer Besonderheiten charakterisiert und die Serumkonzentrationen mit klinischen Effekten korreliert. Doch nicht nur die Wirkstoffe, sondern auch das Patientenmerkmal

substanzbezogene Abhängigkeit wurde charakterisiert, zum einen bezüglich pharmakokinetischer Besonderheiten, zum anderen in Hinsicht auf die Therapietreue.

5.1 Die „TDM-Rating-Skala“ im Vergleich mit den Empfehlungsgraden des „Konsensus 2011“

Unterstützt durch drei TDM-Experten, langjährige Mitglieder der TDM-Expertengruppe der AGNP, wurde eine TDM-Rating-Skala entwickelt, die grundlegende Aspekte beinhaltet, welche die Anwendung von TDM begründen. Zusätzlich wurden „patientenbezogene Besonderheiten“ aufgenommen. Insgesamt besteht die entwickelte Skala aus 22 Subitems, aufgeteilt auf fünf Hauptkategorien. Die Punkte wurden in erster Linie auf der Grundlage publizierter Originalarbeiten vergeben und dann durch eine Bewertung aufgrund klinischer Erfahrung durch Experten ergänzt.

Die Rating-Skala ist insbesondere für Substanzen, für die TDM noch nicht etabliert ist, eine Möglichkeit, den theoretischen Nutzen von TDM abzubilden. Die Aspekte: „Nicht-lineare Pharmakokinetik“, „lange Halbwertszeit“, „Interaktionen“, „enger therapeutischer Bereich“, „Polymorphismen und kinetische Veränderungen bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung“ können bereits durch die Ergebnisse aus den Zulassungsstudien bewertet werden. Für die Evaluation der Rating-Skala wurden die Ergebnisse mit den Empfehlungsgraden der Konsensus Leitlinien 2011 verglichen. Die Empfehlungsgrade basieren auf einer Evidenzeinstufung von Studien, aus welchen ein therapeutischer Referenzbereich der jeweiligen Substanzen abgeleitet wird. Dabei ist das Vorliegen von TDM-spezifischen Untersuchungen eine wesentliche Voraussetzung. Fehlen entsprechende Studien, dann kann daraus ein niedriger Empfehlungsgrad für TDM eines Medikamentes resultieren. Für den Vergleich wurden zehn Antidepressiva und zehn Antipsychotika ausgewählt, für welche TDM gut etabliert und akzeptiert ist. Die Ergebnisse der beiden Klassifizierungssysteme korrelierten für Antidepressiva und Antipsychotika signifikant. Daraus lässt sich ableiten, dass das in dieser Arbeit entwickelte Rating-System geeignet ist, den Nutzen von TDM zu erfassen. Darüber hinaus konnte ein Schwellenwert für die jeweiligen Empfehlungsgrade ermittelt werden. Demnach waren \geq elf Punkte erforderlich für die Einstufung „TDM sehr empfohlen“, neun bis zehn für „empfohlen“, sieben bis acht für „nützlich“ und unter sieben für „potenziell nützlich“.

Die Klassifizierung einer Substanz anhand der neuen Rating-Skala für TDM erlaubt somit eine Aussage, inwieweit TDM für die Therapieoptimierung nützlich sein könnte, wenn keine Untersuchungen zum Einsatz von TDM vorliegen. Die Klassifizierung hilft somit Laboren, den Fokus auf diejenigen Substanzen zu richten, für die TDM sinnvoll erscheint, um Methoden

für die Analyse zu entwickeln und damit die Anwendung von TDM im klinischen Alltag zu ermöglichen.

Eine Limitierung der Untersuchung ist in der kleinen Anzahl an Substanzen der Empfehlungsgrade drei und vier zu sehen, wodurch die Abgrenzung weniger valide ist als zwischen den Empfehlungsgraden eins und zwei. Weiterhin wurde bislang die Inter-Rater-Reliabilität nicht überprüft. Die Möglichkeit der Vergabe von Expertenpunkten hat den Nachteil, dass eine subjektive Einschätzung zugelassen wurde. Andererseits ist dies ohne Vorliegen von Daten die einzige Möglichkeit, den Bedarf von TDM für den klinischen Einsatz zu erfassen. Es wurden zwischen ein und drei Punkten durch den Experten vergeben, die Analyse wäre bei Ausschluss dieser subjektiv vergebenen Punkte zu keinem anderen Ergebnis bezüglich des potenziellen Nutzens von TDM kommen. Einer der Punkte, der ohne Vorliegen einer literaturbasierten Evidenz vergeben wurde, ist „das Vorliegen eines Surrogatmarkers“, dieser Aspekt stellt sogar ein *Knock-out* Kriterium dar, so dass nicht darauf verzichtet werden konnte. Auch für die Kategorie „Toxizität“ liegt keine totale Objektivität vor. Die drei maximal zu vergebenden Punkte können auf Fallberichten basieren. Aufgrund der finanziellen Situation des Gesundheitssystems ist die Kategorie „Kosteneffektivität“ für alle diagnostischen Tests eine weitere wichtige Frage. Dabei müssen den Kosten für die Durchführung der TDM-Analyse, die Kosten gegenübergestellt werden, die durch die Therapie, welche ohne TDM-Steuerung erfolgt, entsteht. Valide Studien sind extrem selten, sogar bei Substanzen für die TDM etabliert ist.

Trotz einiger Limitierungen erscheint die entwickelte TDM-Rating-Skala ein geeignetes Instrument zu sein, den potentiellen Nutzen von TDM für ein Medikament selbst dann zu erfassen, wenn Daten zum Einsatz von TDM fehlen. Damit besitzt sie eindeutige Vorteile im Vergleich mit den Einschätzungen, die in bisherigen Konsensus-Leitlinien berichtet wurden.^{105, 106, 346}

5.2 Der Nutzen von Therapeutischem Drug Monitoring innerhalb der pharmakologischen Behandlung der Substanzabhängigkeit

Anhand einer Literaturrecherche und klinischer Einschätzung wurde der Nutzen von TDM für die Substanzen Acamprosat, Buprenorphin, Bupropion, Clomethiazol, Disulfiram, Methadon, Naltrexon und Vareniclin evaluiert. Innerhalb der TDM-Rating-Skala wurden alle TDM-relevanten Aspekte abgefragt und bewertet. Die Ergebnisse wurden in Relation zu den erzielten Punkten von zehn Antidepressiva und zehn Antipsychotika gesetzt und somit den Empfehlungsgraden der TDM-Expertengruppe der AGNP gegenübergestellt.

Fünf der Wirkstoffe (Buprenorphin, Bupropion, Disulfiram, Methadon sowie Naltrexon), die in der Behandlung von Substanzabhängigkeiten Anwendung finden, erreichten eine Punktzahl von \geq neun und damit die Einschätzung „TDM empfohlen“. Diese Substanzen punkteten bei den zentralen Aspekten, die für eine Therapiesteuerung mittels TDM sprechen. Für alle diese Substanzen gibt es publizierte klinische Studien, die einen Zusammenhang zwischen der Konzentration im Serum und dem therapeutischen Effekt aufzeigen.^{65, 107, 142, 262, 277, 279, 280, 286, 317, 347} Ein weiteres Charakteristikum, welches Buprenorphin, Bupropion, Methadon und Naltrexon aufweisen, ist ein genetischer Polymorphismus im Metabolismus,^{57, 95, 96, 207, 308, 348} ein in der TDM-Routine psychiatrischer Medikation gängiger Anforderungsgrund. Auch der Aspekt „klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung“ wurde außer von Naltrexon und Vareniclin von allen Substanzen erfüllt.^{45, 49, 209, 262, 299, 308, 331, 349}

Methadon ist die einzige Substanz mit einem engen therapeutischen Bereich. Für Methadon wird darüber hinaus beschrieben, dass bei Dosisreduktion Entzugssymptome vermehrt auftreten, weshalb ein individueller therapeutischer Bereich definiert werden sollte.^{312, 314} Je nach Fortschritt der Toleranzentwicklung kann dieselbe Konzentration sowohl therapeutisch, als auch toxisch wirken. Der Aspekt „Interaktion mit einem Nahrungs- oder Genussmittel“ ist zutreffend für Methadon und Disulfiram.^{312, 298} Methadon und Buprenorphin sind die einzigen Substanzen, welche ein geschlechtsabhängiges Risiko aufweisen^{285, 313} und Buprenorphin ist darüber hinaus die einzige Substanz mit einer nicht-linearen Pharmakokinetik. Weiterhin gibt es für vier Wirkstoffe, Buprenorphin, Bupropion, Clomethiazol und Methadon, Berichte über Todesfälle durch Intoxikation.^{194, 282, 289, 312} Patienten, die mit Naltrexon oder Bupropion behandelt werden, weisen häufig eine unzureichende Adhärenz für ihre Medikation auf.^{288, 318} Nach klinischer Erfahrung ist die Adhärenz während einer Substitutionsbehandlung höher als bei einer Anticravingtherapie.

Acamprosate und Clomethiazol punkteten mit sieben beziehungsweise sechs erfüllten Aspekten vergleichsweise niedrig. Acamprosate erhielt keinen Punkt in der Kategorie „Toxizität“ und der einzige Punkt im Bereich der pharmakokinetischen Eigenschaften wurde aufgrund der klinisch nicht sehr bedeutenden Interaktionen mit Naltrexon sowie Nahrungsfetten vergeben. Clomethiazol wird in einer Kurzzeittherapie verabreicht, die Dosis titration erfolgt aufgrund der ermittelten Entzugssymptome, so dass eine Routinemessung der Plasmakonzentration nicht notwendig ist (*knock out*-Kriterium für TDM). Vareniclin erzielte lediglich drei Punkte, wobei zwei davon ohne Evidenz in der Literatur vergeben wurden. Es weist keine der bedeutenden Charakteristika, wie eine hohe Non-Adhärenz-Rate, enger therapeutischer Bereich, hohe interindividuelle Variabilität oder einen Zusammenhang zwischen Plasmakonzentration und Wirkung auf, so dass TDM von

Vareniclin nur im besonders gelagerten Einzelfall, z. B. bei unsicherer Adhärenz, von Nutzen ist.

Die Umsetzung der erzielten Punktzahlen in Empfehlungsgrade der Konsensus Leitlinie 2011 anhand der Evaluation mit Antidepressiva und Antipsychotika ergab für die Wirkstoffe Buprenorphin, Bupropion und Methadon die Einstufung „TDM sehr empfohlen“, Disulfiram und Naltrexon erhielten die Einstufung „TDM empfohlen“, für Acamprosat ergab sich „TDM nützlich“ und für Clomethiazol und Vareniclin „potentiell nützlich“. Der Vergleich mit den tatsächlich vergebenen Empfehlungsgraden der Konsensus-Leitlinie zeigte, dass es nur für drei Substanzen Übereinstimmungen gibt, viermal wurde TDM für die untersuchten Substanzen von der Expertengruppe niedriger eingestuft und lediglich Vareniclin eine Stufe höher. Für die Substanzklassen Antidepressiva und Antipsychotika war demgegenüber eine gute Übereinstimmung gefunden worden. Die Abweichungen sind durch die schlechte Datenbasis bezüglich TDM-spezifischer Literatur zu erklären. Die Experten-Gruppe stützte sich ausschließlich auf publizierte Arbeiten mit Bezug zu TDM, während in der eigenen Einschätzung pharmakologische Eigenschaften der Wirkstoffe gewertet wurden. Methadon hatte mit 17 Punkten, von allen beurteilten Substanzen die höchste Punktzahl erhalten, gefolgt von Clomipramin mit 16 Punkten, Haloperidol und Clozapin erzielten 15 Punkte.

Jeder Punkt innerhalb der TDM-Rating-Skala bedeutet ein belegtes Argument für die Anwendung von TDM. Für die Behandlung von Patienten ist eine hohe Punktzahl ein Hinweis, dass TDM Potential besitzt, die Therapie zu verbessern. Bei der vorgenommenen Einschätzung kann nicht vermieden werden, dass Substanzen, die eine niedrige Punktzahl erreichen, durchaus von TDM profitieren können, wenn nämlich wichtige Aspekte, wie ein Zusammenhang zwischen der Plasmakonzentration und der Wirkung oder Toxizität nicht durch Literatur belegt sind.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die entwickelte Skala ausreichende Sensitivität besitzt, um das TDM-Potential für Substanzen mit und ohne etabliertem TDM aufzuzeigen. Nach der vorgenommenen Einschätzung sollte TDM für Bupropion, Buprenorphin, Disulfiram (oder einen Metaboliten), Methadon (chirale Bestimmung wenn möglich) und Naltrexon entwickelt werden. Die Pharmakotherapie von Substanzabhängigkeiten benötigt solch eine neue Strategie für ein besseres Management und eine verbesserte Wirkung.

5.3 Entwicklung analytischer Methoden zur Konzentrationsbestimmung von Arzneistoffen zur Behandlung der Substanzabhängigkeit

Bedingung für die Anwendung von TDM ist die Möglichkeit der exakten Quantifizierung der Wirkstoffe in Blut oder anderen Körperflüssigkeiten, die mit den Konzentrationen am Wirkort

korrelieren. Für drei der Substanzen und ihre Hauptmetaboliten, Naltrexon, Bupropion und Methadon, die in der Pharmakotherapie von Substanzabhängigkeiten Anwendung finden und für die TDM aus theoretischen Überlegungen sinnvoll erschien, wurden analytische Methoden entwickelt, die über den Bereich der bei therapeutischen Dosen erwarteten Konzentrationen der behandelten Patienten eine präzise und korrekte Bestimmung ermöglichen. Die von Naltrexon in der TDM-Rating-Skala erzielten Punkte entsprechen dem Empfehlungsgrad „TDM empfohlen“, es punktete insbesondere im Bereich der Patientenbesonderheiten, mit einem hohen Anteil an Patienten mit vermuteter Non-Adhärenz. Bupropion erhielt den Empfehlungsgrad „TDM sehr empfohlen“ und erzielte nach Methadon die höchste Punktzahl im Bereich Toxizität. Methadon erreichte mit 17 von 22 möglichen Punkten, die höchste Einstufung, so dass für diese Substanz die Entwicklung einer analytischen Methode besonders dringend erschien.

Naltrexon und 6 β -Naltrexol

Für Naltrexon und den aktiven Metaboliten 6 β -Naltrexol wurde eine HPLC-UV-Methode und eine massenspektrometrische Methode mittels LC-MS/MS entwickelt. In der Literatur sind unterschiedliche analytische Verfahren zur Bestimmung von Naltrexon beschrieben, von denen einige auch 6 β -Naltrexol beinhalten. Die berichteten Methoden verwenden Dünnschichtchromatographie,³⁵⁰ HPLC mit elektrochemischer Detektion,^{63, 351-353} Gaschromatographie mit Flammenionisation oder massenspektrometrischer Detektion.^{317, 354, 355} Neuere Entwicklungen setzen LC-MS- und LC-MS/MS-Methoden ein,³⁵⁶⁻³⁵⁹ primär zur Bestimmung von Naltrexon und 6 β -Naltrexol in Tierplasma. Die bestehenden Verfahren verwenden für die Probenaufarbeitung zeitaufwendige off-line Flüssig- oder Festphasenextraktionen, innerhalb eines Routine-TDM-Ablaufes ist dies ein Nachteil, da die Ergebnisse der Konzentrationsbestimmungen rasch vorliegen sollen, idealerweise am Tag des Probeneingangs.¹⁰⁵ Ein Ziel bei der Entwicklung einer HPLC-UV-Methode war daher eine kurze Zeit der Probenaufbereitung, welche durch das Verfahren der on-line Präparation mit Hilfe der Säulenschaltung umgesetzt werden konnte. Andererseits sollte eine möglichst niedrige Bestimmungsgrenze erzielt werden. Auch dies wurde mit der HPLC-Methode erreicht. Zusätzlich wurde eine LC-MS/MS-Methode entwickelt. Dieses Verfahren ermöglichte eine höhere Sensitivität und somit niedrigere Bestimmungsgrenzen. In Hinsicht auf den noch nicht ausreichend untersuchten therapeutischen Bereich könnte dies von Bedeutung sein.

Innerhalb des Validierungsprozesses war die HPLC-UV-Methode über den Bereich von 2-100 ng/ml linear, die Nachweisgrenze lag sowohl für Naltrexon als auch 6 β -Naltrexol bei 2 ng/ml. Die LC-MS/MS-Methode war von 0,5 – 200 ng/ml linear und die Nachweisgrenze

konnte für die Konzentration 0,5 ng/ml bestimmt werden. Für die LC-MS/MS-Methode war ein einzelner off-line Aufreinigungsschritt erforderlich. Für die Anwendung innerhalb der Routine-Applikation wurden zwei deuterierte interne Standards verwendet. Dies hatte zur Folge, dass eine Trennung von Naltrexon-d₃ und 6β-Naltrexol notwendig wurde, da sie ein überlappendes Isotopenmuster aufweisen. Die Trennung führte zu einer verlängerten Analysenzeit und niedrigeren Sensitivität. Neben dieser Limitierung hatte die Verwendung der deuterierten Standards den entscheidenden Vorteil einer sehr hohen Präzision für die LC-MS/MS-Methode. Der Einsatz einer Substanz (Naloxon) mit nur ähnlicher Struktur wie Naltrexon war nicht zufriedenstellend.

Die neu entwickelte HPLC-UV-Methode zeigt gegenüber bestehenden HPLC-Methoden zwei Vorteile. Die on-line Festphasenextraktion mit Säulenschaltung erlaubt eine automatische Analyse von Serum oder Plasma, gegenüber den off-line Aufreinigungen kann somit Zeit und personelle Ressourcen gespart werden. Weiterhin verwendeten die bestehenden Methoden eine elektrochemische Detektion,³⁵¹ dies erlaubt niedrige Bestimmungsgrenzen, ist aber anfällig gegenüber Kontamination und erfordert lange Equilibrierungsphasen.

Auch die entwickelte LC-MS/MS-Methode zeigt Vorteile im Vergleich mit den bereits beschriebenen LC-MS-Methoden.³⁵⁶⁻³⁵⁹ Die Methode von Iyer et al. beinhaltet keine Bestimmung des aktiven Metaboliten³⁵⁷ und andere Methoden sind aufwendiger bezüglich ihrer Probenaufbereitung. Lediglich Clavijo et al. verwendeten eine on-line Probenaufbereitung mit Säulenschaltung innerhalb einer LC-MS/MS-Methode.³⁵⁸ Sie erzielten weiterhin sehr niedrige Bestimmungsgrenzen, dies wird möglich durch Einsatz einer Apparatur der neuesten Generation. Die Bestimmung von Konzentrationen im picogramm-Bereich kann für Pharmakokinetik-Studien sinnvoll sein, ist jedoch für eine Bestimmung im TDM-Routinebetrieb nicht notwendig.

Der Vergleich der beiden neu entwickelten Methoden zeigt Vorteile für die LC-MS/MS-Methode, sie wies eine höhere Sensitivität als auch Spezifität auf, die Chromatographiezeit war verkürzt und der Probendurchsatz erhöht. Ein Nachteil kann in dem Unvermögen, Komedikation zu detektieren, gesehen werden. Auch der notwendige Bedarf an teuren deuterierten Standards und die generelle teurere Anschaffung sowie Instandhaltung der Apparatur kann nachteilig bewertet werden. Beide Methoden erwiesen sich zur Bestimmung von Naltrexon und 6β-Naltrexol als geeignet, bei niedrigen Konzentrationen ist jedoch die LC-MS/MS-Methode vorzuziehen.

Bupropion und Hydroxybupropion

Für die analytische Quantifizierung von Bupropion und seinem aktiven Hauptmetaboliten Hydroxybupropion wurde eine HPLC-UV-Methode mit Säulenschaltung entwickelt. In der Literatur beschriebene analytische Verfahren sind Radio-Immunoassays (RIA),³⁶⁰ HPLC-UV-Methoden,³⁶¹⁻³⁶³ und auch LC-MS-³⁶⁴ sowie LC-MS/MS-Methoden.^{365, 366}

Die bereits 1985 beschriebene Instabilität von Bupropion in Plasma³⁴³ wurde im Rahmen der eigenen Methodenentwicklung nachvollzogen. Es zeigte sich ein Verlust von 70% innerhalb der ersten 24h. Die Hinzugabe einer Ascorbinsäurelösung führte zu einer Stabilisierung über 12h. Die veröffentlichten Verfahren beinhalten alle einen off-line Aufreinigungsschritt, entweder eine Flüssig-Flüssig- oder Festphasenextraktion. Es wird dabei kein detaillierter Bezug zur Stabilität hergestellt. Zusammengenommen stellt das entwickelte Verfahren mit einem Stabilisierungsschritt vor der on-line Aufreinigung mittels Säulenschaltung ein schnelleres Verfahren dar als die off-line Probenaufarbeitungen der Literatur.

Die neu entwickelte Methode erwies sich mit einer Nachweisgrenze von 2 ng/ml für Bupropion und 7,8 ng/ml für Hydroxybupropion für die Bestimmung von Patientenproben als ausreichend. Niedrigere Grenzen werden lediglich für eine HPLC-UV-Methode beschrieben, welche jedoch ausschließlich Bupropion quantifiziert.³⁶³ Auch die Bestimmung mittels RIA ist hoch sensitiv, bezüglich der Spezifität zeigen sich allerdings Kreuzreaktionen, insbesondere für Hydroxybupropion. Die Verfahren mittels LC-MS oder auch LC-MS/MS ermöglichen eine höhere Sensitivität und Spezifität, nachteilig sind hier die hohen Anschaffungs- und Unterhaltskosten, wodurch die Kosteneffizienz innerhalb der TDM-Routine sinkt.

Insgesamt stellt die Methode zur Bestimmung von Bupropion und Hydroxybupropion gemäß den Richtlinien der Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie ein valides Verfahren dar und erlaubt eine präzise Quantifizierung innerhalb von 20 min. Zu beachten ist, dass bei einer Routineanwendung die Anforderung von externen Einsendern aufgrund der Instabilität von Bupropion auf Trockeneis erfolgen muss, dies ist in der klinischen Alltagspraxis nur beschränkt durchführbar, wodurch TDM bei der Behandlung mit Bupropion nicht ubiquitär eingesetzt werden kann.

Die Anwendung der entwickelten Methode beschränkte sich auf die Messung von Proben, die einer kleinen Anzahl depressiver Patienten entnommen worden war. Zwischen den Proben, welche für die Bupropion-Bestimmung korrekt gewonnen und gelagert wurden und den naturalistisch gewonnenen Proben, welche ungekühlt versendet wurden, zeigten sich Unterschiede bezüglich der Bupropion-Konzentration, die wie erwartet 47% niedriger war. Bei Beachtung des Problems der Instabilität von Bupropion erscheint die entwickelte Methode für den Einsatz in der klinisch-chemischen Routine und für Studienzwecke als geeignet.

R,S-Methadon und R,S-EDDP

Die Entwicklung einer HPLC-UV-Methode zur Bestimmung von R,S-Methadon und R,S-2-Ethyliden-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidin erforderte eine stereoselektive Trennung. Zum Einsatz kam eine chirale ADG-Säule. Unter den ausgewählten Chromatographiebedingungen konnten R- und S-Methadon mit einem Unterschied in der Retentionszeit von 1,2 min sowie von R- und S- EDDP um 0,45 min getrennt werden.

In der Literatur sind bereits Verfahren zur chiralen Trennung von R,S-Methadon³⁶⁷⁻³⁷¹ sowie R,S-EDDP^{372, 373} beschrieben. Eine der beiden Methoden, die eine Bestimmung von Muttersubstanz und Hauptmetabolit ermöglicht, ist ebenfalls eine HPLC-UV-Methode, welche für die Bestimmung in Urin entwickelt wurde.³⁶⁹ Die beschriebene Methode weist jedoch höhere Nachweisgrenzen von 77 ng/ml für R,S-Methadon und 35 ng/ml für R,S-EDDP auf. Die eigene Methode ermöglicht eine Detektion von 25 ng/ml R,S-Methadon und 5 ng/ml R,S-EDDP. Die zweite Methode, eine LC-MS-Methode für eine Bestimmung beider Substanzen, ist mit einer Nachweisgrenze von 5 ng/ml für R,S-Methadon sensitiver, allerdings ist eine aufwendige Flüssig-Flüssig-Extraktion für die Analyse notwendig.³⁷³ Lediglich eine der beschriebenen Methoden bedient sich ebenfalls des Prinzips der Säulenschaltung, diese LC-MS-Methode wurde zur chiralen Bestimmung von R,S-Methadon entwickelt, nicht jedoch zur Quantifizierung des Metaboliten.³⁷¹ Die Autoren machen keine Angaben über die Wiederfindungsrate, verwendet wurde hier eine Oasis HLB Vorsäule, der Hersteller (Waters®) wirbt mit einer hohen Wiederfindung für den Einsatz in LC-MS/MS-Geräten. Mit einer Wiederfindung von nur knapp > 50% für R,S-Methadon und >70% für R,S-EDDP weist die eigene Methode eine Schwachstelle auf. Es entspricht den Vorgaben der Richtlinie der Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie, jedoch nicht den von der FDA geforderten 85%. Hieraus resultieren keine direkten Nachteile für die Anwendung der Methode in der Routinebestimmung, jedoch wäre mit einer verbesserten Wiederfindung eine niedrigere Nachweisgrenze möglich.

5.4 Therapeutisches Drug Monitoring von Naltrexon in der Rückfallprophylaxe alkoholabhängiger Patienten

Für die Therapiesteuerung der Naltrexonbehandlung mittels Therapeutischem Drug Monitoring gibt es in der Literatur bezüglich der Indikation „Alkoholabhängigkeit“ keinen Bericht über einen Zusammenhang zwischen der Plasmakonzentration und Wirksamkeit. Die eigene Untersuchung war die erste Studie, die einen Hinweis darauf lieferte, dass Patienten von einer TDM-gesteuerten Behandlung mit Naltrexon profitieren könnten. Dies ergibt sich aus der dargestellten Korrelation zwischen dem verstärkten Rückgang des Cravings und der Plasmakonzentration von Naltrexon plus 6 β -Naltrexol. Die Korrelation wurde insgesamt für

die drei Analysezeitpunkte sowie für Woche 12 signifikant. Auch Patienten mit einem guten Therapieansprechen wiesen signifikant höhere Plasmakonzentrationen auf.

Die Analyse der Plasmakonzentration erfolgte in Proben, die acht Stunden nach der letzten Einnahme gewonnen wurden. Es zeigte sich eine Ratio zwischen der Konzentration von Naltrexon und 6 β -Naltrexol von 0,4:10, dies spiegelt die rasche Metabolisierung des Naltrexons durch die Dihydrodioldehydrogenasen (DD1-4) wieder.⁵⁹ Der entstehende Hauptmetabolit, 6 β -Naltrexol besitzt eine schwächere pharmakologische Aktivität,⁶⁰ dies zeigte sich in Tierstudien, es wird eine 10- bis 100-fach schwächere Potenz bezüglich der Morphin antagonisierenden Wirkung beschrieben.^{61, 62} Der Metabolit verbleibt jedoch länger in der systemischen Zirkulation, dies geht aus der, gegenüber Naltrexon, verlängerten Halbwertszeit hervor, 6 β -Naltrexol besitzt mit 12 h eine dreimal längere Halbwertszeit als Naltrexon.⁶³ Bezüglich der Metabolisierungsratio zeigte eine Pharmakokinetikstudie nach einer Einzelapplikation mit einer Ratio von 0,3:10 ein vergleichbares Verhältnis von Muttersubstanz zu Metabolit.³⁷⁴ Im Urin konnte eine mittlere Ratio zwischen Naltrexon und 6 β -Naltrexol von 1:10 gezeigt werden, allerdings wurde hier ein 3-Stunden-Wert analysiert.³⁷⁵ Unter Verwendung der ROC-Kurven-Analyse wurde der untere Schwellenwert für die Summe aus Naltrexon und 6 β -Naltrexol bestimmt, bei der mit einer therapeutisch erwünschten Wirkung zu rechnen ist. Oberhalb einer Konzentration von 16,6 ng/ml zeigten die Patienten eine signifikant erhöhte Reduktion des Cravings, gemessen mit Hilfe der OCD-Skala. Die ROC-Kurven-Analyse ist ein gut etabliertes Instrument zur Überprüfung von Diagnoseinstrumenten, aber auch zur Bestimmung von Schwellenwertkonzentrationen (Literatur).¹⁵⁵ Im Bereich der Psychopharmaka wurde bereits die optimale Plasmakonzentration von den trizyklischen Antidepressiva Amitriptylin, Nortriptylin, Imipramin und Desipramin sowie von Clozapin und Duloxetin auf diese Weise ermittelt.^{116, 174} Eine Einschränkung in der Anwendung auf das vorliegende Probandenkollektiv ist in der geringen Fallzahl zu sehen, wodurch keine separierte Analyse der drei unterschiedlichen Untersuchungstage möglich wurde. Das Ergebnis der ROC-Kurven-Analyse wurde daher in einer patientenunabhängigen Box-Plot-Analyse verifiziert. Die ermittelte Schwellenwertkonzentration von 16,6 ng/ml entspricht ungefähr der Konzentration, die sich im Mittel aus der Tagesdosis von 50 mg/d ergibt. Die 17 ng/ml, acht Stunden nach der letzten Einnahme, für 6 β -Naltrexol sind vergleichbar mit bereits publizierten Plasmakonzentrationen. Nach chronischer Gabe von 100 mg/d wurden nach 24h Mittelwerte von 17,6 ng/ml bestimmt.³¹⁷ Die gleiche Arbeitsgruppe zeigte zudem eine starke Korrelation zwischen der narkotischen Blockade und den Plasmaspiegeln sowie der individuellen Halbwertszeit, die mit den großen individuellen Unterschieden in der Plasmakonzentration in Verbindung steht. Diese zeigten sich, wie schon in publizierten Arbeiten, auch in dieser

Untersuchung.^{275, 315} Die interindividuellen Unterschiede bezüglich des Naltrexonmetabolismus können zu niedrigen Spiegeln, die mit dem Verlust der Wirksamkeit einhergehen, oder zu hohen Konzentrationen führen, die vermehrte Nebenwirkungen hervorrufen.³⁷⁶ Verantwortlich scheint ein Polymorphismus im metabolisierenden Enzym Dihydrodioldehydrogenase 4 zu sein.³⁷⁷

Bezüglich einer oberen Schwellenwertkonzentration konnte in der eigenen Untersuchung keine direkte Aussage getroffen werden, da Angaben über aufgetretene Nebenwirkungen nicht abgefragt wurden. In der Literatur ist lediglich ein Hinweis bezüglich ausgeprägterer Nebenwirkungen bei höheren Urinspiegeln des 6 β -Naltrexol gegeben.³¹⁸ Aus den eigenen Daten geht jedoch hervor, dass oberhalb von 50 ng/ml eine 100%ige Reduktion des Cravings vorliegt, daraus kann abgeleitet werden, dass höhere Plasmakonzentrationen womöglich keinen Mehreffekt erbringen.

Neben der Erhöhung der Ansprechwahrscheinlichkeit stellt die Kontrolle der Adhärenz eine wichtige Indikation für TDM von psychiatrischer Medikation dar. In einem systematischen Review über die Effektivität und Sicherheit der Naltrexontherapie in der Indikation „Alkoholabhängigkeit“ zeigte sich in zehn Studien mit 1077 Probanden lediglich ein Trend gegenüber der Behandlung mit Placebo.³⁷⁸ Der nicht erzielte signifikante Unterschied wurde, wie schon in anderen Studien, von den Autoren, mit einer niedrigen Medikamentencompliance erklärt.^{54, 379} Eine Stabilisierung ist möglich durch Einsatz einer Darreichungsform mit verzögerter Freisetzung, diese erhielt bislang nur von der FDA die Zulassung.³⁸⁰ Eine weitere Möglichkeit stellt die Kontrolle durch Plasmaspiegelbestimmungen dar. Die Ergebnisse dieser Studie geben einen ersten Hinweis darauf, dass Therapeutisches Drug Monitoring von Naltrexon ein nützliches Instrument zur Therapieoptimierung sowie zur Reduktion der Trinkrate, die wiederum mit einer verbesserten Lebensqualität einhergeht, darstellen könnte.³⁸¹

Zu den Limitierungen dieser Studie zählt, dass keine direkte Korrelation des Plasmaspiegels mit dem Rückfall erfolgen konnte, da Patienten mit Rückfall ohne Blutentnahme aus der Studie ausgeschieden waren, dies führte zu einem überwiegend abstinenten Patientenkollektiv.

5.5 Therapeutisches Drug Monitoring in der R-Methadon-gestützten Opiatentgiftung

Die naturalistische Studie ist die erste Untersuchung, welche Plasmakonzentrationen während einer Detoxifikationsbehandlung mit L-Polamidon untersucht hat. Die Plasmaspiegel wurden analysiert, ohne in die Therapie einzugreifen.

In einer Untersuchung der Detoxifikation mittels Methadon konnte gezeigt werden, dass die subjektive Entzugssymptomatik von der Opiatdosis vor Beginn der Behandlung abhängt.³⁸² Ein Zusammenhang zwischen der Ausgangsdosis und dem subjektiven Empfinden der Entzugssymptome konnte in der eigenen Untersuchung auch gefunden werden, jedoch zeigte sich keine Korrelation zwischen der Ausgangsdosis und der objektiven Bewertung. Die in der Aufdosierungsphase benötigte Dosis variierte zwischen 10 und 60 mg/d. Hieraus lässt sich eine unterschiedliche Ausgangssituation bezüglich der vorliegenden Toleranzentwicklung gegenüber Opiaten ableiten. Dies hat nicht nur Auswirkungen auf das Entzugserleben, sondern auch auf die Methadonkinetik. Wolff et al. beschrieben 1997 eine verringerte Clearance und verzögerte Absorption bei Opiatabhängigen versus gesunden Probanden.³⁸³ Die eigenen Daten deuten darauf hin, dass Patienten mit höheren Ausgangsdosen, in Bezug zur erwarteten Konzentration, Spiegel im unteren Bereich aufbauen und die Konzentrationen derjenigen mit niedrigen Startdosen im oberen Erwartungsbereich liegen. Ein weiterer Einflussfaktor auf die Clearance ist das Vorliegen von Steady-State-Bedingungen, nach Erreichen der Steady-State-Bedingungen steigt die Methadon-Clearance, vermutlich aufgrund einer Autoinduktion, an.³⁸⁴ Insgesamt zeigte sich wie auch schon bei den publizierten Untersuchungen eine hohe interindividuelle Varianz.^{142,}³⁸⁵ Bei mittleren Dosen von $20,5 \pm 14,5$ mg/d ergaben sich Konzentrationen von $65,4 \pm 39,6$ ng/ml. Im Vergleich mit einer Untersuchung, welche Steady-State-Konzentrationen berichtet, liegen die Spiegel im Bezug zur Dosis wie erwartet etwas niedriger.³⁸⁶ Die hoch variable Kinetik von sowohl R- als auch S-Methadon, bedingt durch die schon erläuterten Faktoren, wie Abhängigkeitsstatus und Dauer der Therapie, aber auch bedingt durch den Metabolismus über polymorphe Enzyme und den Einfluss von P-Glykoprotein (P-gp),^{387, 388} führt innerhalb der Substitutionstherapie zur Unterscheidung in Responder und Non-Responder.³⁸⁹

Für die Behandlung mit R-Methadon konnte gezeigt werden, dass oberhalb einer Plasmakonzentration von 250 ng/ml mit einem erhöhten Ansprechen auf die Therapie gerechnet werden kann.¹⁴²

Bezüglich der Detoxifikationsbehandlung zeigte die aktuelle Untersuchung einen Zusammenhang zwischen den subjektiven sowie objektiven Entzugsskalen und der Reduktion des Plasmaspiegels, nicht aber der Dosis, so dass eine Therapiesteuerung mittels TDM für die Entzugsbehandlung zur Eingrenzung der interindividuellen Variabilität vorteilhaft zu sein scheint. Aufgrund der niedrigen Fallzahl von nur neun Probanden innerhalb dieser Zwischenanalyse war keine Berechnung eines Schwellenwertes für eine tägliche prozentuale Reduktion, zur Vermeidung der Entzugssymptomatik, des Plasmaspiegels möglich.

Die Durchführung der Studie unter naturalistischen Bedingungen ermöglichte auf der einen Seite eine Abbildung des Patientenkollektivs unter Alltagsbedingungen, auf der anderen Seite erhöhte es die interindividuelle Variabilität und reduzierte die Vergleichbarkeit der Probanden. Ein wichtiger Aspekt ist hierbei die Abhängigkeit und der Konsum von weiteren Substanzen. So waren alle Probanden in gleicher Weise starke Raucher, 46,2% konsumierten THC und ein Patient hatte einen Kokain-Beikonsum. Ein Einfluss auf die Opiatentzugssymptomatik konnte dabei nicht gesehen werden, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Eine pharmakokinetische Beeinflussung ist weiterhin durch THC auf R-Methadon denkbar. THC erhöht in Lebermikrosomen die Expression von CYP2C19, welches an der Metabolisierung von R-Methadon beteiligt ist.³⁹⁰

Die Analyse dieser Pilotuntersuchung ergab somit einen ersten Hinweis auf einen potentiellen Nutzen von TDM bei der Detoxifikationsbehandlung mit R-Methadon, insbesondere aufgrund der kleinen Fallzahl sind die Aussagen als Trend zu bewerten, welcher durch ein Fortführen der Studie bekräftigt werden sollte.

5.6 Adhärenz-Bestimmung mit Therapeutischem Drug Monitoring bei ambulanten Patienten mit komorbider Substanzabhängigkeit

Die Anwendung eines on-line Adhärenz-Messinstrumentes erfolgte in einer retrospektiven Studie zur Charakterisierung des substanzabhängigen Patientenkollektivs. Verglichen wurden hierfür Patienten mit einer psychiatrischen Störung mit und ohne komorbider Abhängigkeitserkrankung. Dabei zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich der Adhärenz, sowohl in der Einzelanalyse als auch in der Betrachtung des Jahresverlaufes. 47% der substanzabhängigen Patienten und 17% der nicht komorbiden Patienten zeigten eine unzureichende Adhärenz bezüglich ihrer Medikation, dieser Befund war unabhängig von der psychiatrischen Hauptdiagnose. Eine Untersuchung an schizophrenen Patienten zeigte einen Zusammenhang zwischen einer höheren Non-Compliance-Rate und dem Substanzmissbrauch während der Untersuchungstage. Die konsumierenden Patienten zeigten eine 67%ige Non-Adhärenz-Rate gegenüber Patienten ohne Missbrauchshintergrund mit 34% Non-Compliance, eine vergleichsweise hohe Unzuverlässigkeit.³⁹¹ Eine weitere Studie zeigte einen höheren Anteil an inadäquater antidepressiver Therapie bei bipolaren Patienten, wenn diese eine komorbide Alkoholabhängigkeit aufweisen (74% versus 67%).⁴¹ Die Non-Adhärenz-Rate in der eigenen retrospektiven Analyse lag vergleichsweise niedrig. Erwartet hätte man, aufgrund der Art der Compliance-Bestimmung, ein gegenteiliges Ergebnis, da Methoden wie „Tablettenzählen“ eher zu einer Überschätzung der Adhärenz führen. Ein Erklärungsansatz könnte sein, dass die Studie in einer Institutsambulanz durchgeführt wurde, in der TDM seit Jahren etabliert ist. Die Patienten werden regelmäßig

gesehen und die Plasmaspiegel analysiert. So können Patienten bei Verdacht auf partielle Non-Adhärenz im Arztgespräch frühzeitig zur Verbesserung motiviert werden.

Die Methode der Adhärenz-Messung beinhaltet eine Kombination aus bewährten Verfahren^{117, 122}, wobei das Prinzip der individuellen Varianz durch die intraindividuelle Abweichung in der Konzentrations-Dosis-Ratio erweitert wurde. Der erste Schritt, das Verfahren des dosisbezogenen Referenzbereichs erweist sich als effektiv zur Differenzierung zwischen compliant und nicht-compliant. Die Patienten, welche einen Spiegel zu niedrig im Vergleich zur verordneten Dosis aufwiesen, wurden nur in 4% nicht als non-adhärenz eingestuft. Bereits berücksichtigt wurden dabei Arzneimittelinteraktionen, so dass ein schnell metabolisierender Genotyp als ein Erklärungsansatz herangezogen werden. Unter den Kaukasierern befinden sich 4-10% Ultra rapid metabolizer (UM) für CYP2D6 und 20% UM für CYP2C19.^{392, 393} Unter den untersuchten Arzneimitteln sind > 50% bezüglich ihrer Metabolisierung abhängig von diesen beiden CYP-Isoformen.

Die Bestimmung der intraindividuellen Varianz in der Metabolisierungsrate nach Reis et al. wurde zuvor nur an Sertralin untersucht.¹²² Sertralin weist im Vergleich zu seinem Hauptmetaboliten N-Desmethylsertralin eine 3fach verkürzte Halbwertszeit auf, so dass Veränderungen durch das Auslassen einer Medikation deutlich werden. Unter den analysierten Substanzen wurde Venlafaxin am häufigsten verordnet, gefolgt von Quetiapin sowie Clozapin und Olanzapin. Für Venlafaxin und Clozapin konnte die Metabolisierungsrate bestimmt werden. Die Halbwertszeiten der Metaboliten unterscheiden sich bei diesen Substanzen von der jeweiligen Muttersubstanz um den Faktor zwei, somit kann die Varianz bei unzureichender Adhärenz nicht so ausgeprägt sein wie bei Sertralin, dessen Eliminationszeit etwa 24 Stunden beträgt und dessen Metabolit eine drei- bis vierfach längere Halbwertszeit hat. Daher kann es sein, dass ein Teil der non-complianten Patienten über die Berechnung der Ratio nicht detektiert wurde. Zwischen den untersuchten Gruppen bestand keine Verschiedenheit bezüglich der Medikation, so dass dies keinen Einfluss auf die unterschiedliche Compliance-Rate nahm. Die Bestimmung der Adhärenz mit Hilfe der individuellen Varianz in der Ratio „Konzentration zu Dosis“ ergab im Vergleich zur Metabolisierungsrate keine abweichenden Ergebnisse.

Ein Zusammenhang zwischen der Compliance-Rate und dem Therapieeffekt konnte durch diese Studie nicht bestätigt werden. Die Erfassung erfolgte mittels der CGI-Skala, welche ein einfaches und schnell anwendbares Messinstrument darstellt und ohne Einschränkung für jedes Krankheitsbild verwendet werden kann. Der Arzt gibt hierbei ohne differenziertes Interview seinen Eindruck bezüglich des Zustandes des Patienten wieder. Bewertet werden der Schweregrad der Erkrankung sowie der Therapieeffekt, wobei die Bewertung des Schweregrades sich auf die vorausgegangene Woche und die Bewertung des Effekts auf

den Behandlungsbeginn mit der aktuellen Medikation und Dosis bezieht. Die hohe Korrelation, die sich zwischen dem Schweregrad und dem Effekt ergibt, spricht für keine unabhängige Bewertung, so dass für die Darstellung eines Gruppenunterschiedes die Genauigkeit der Skala womöglich nicht ausreicht. In diesem Punkt weist das gewählte naturalistische Setting eine Limitierung auf.

Die Untersuchung einer substanzabhängigen Patientengruppe im Vergleich mit nichtabhängigen psychiatrischen Patienten ermöglichte die Analyse des Einflusses der Leberfunktion auf die Metabolisierungsrate von Metabolit zu Muttersubstanz. Diese Korrelation wurde in dieser Arbeit erstmalig untersucht.

Ein direkter Unterschied bezüglich der Leberwerte konnte lediglich für den Parameter γ -GT gesehen werden, nicht aber für die Enzyme GPT und GOT. Dies kann durch den hohen Anteil an alkoholabhängigen Patienten erklärt werden; während die γ -GT als Marker in der Alkoholismus-Diagnostik eingesetzt wird, sind GOT und GPT nur bei einem Leberparenchym-Schaden erhöht. Weiterhin konnte lediglich für die Gruppe der substanzabhängigen Patienten eine signifikante und hohe Korrelation zwischen allen Leberwerten und der Metabolisierungsrate gesehen werden. Eine Untersuchung, welche alkoholische und nicht-alkoholische Zirrhosen verglich, zeigte ebenso für die alkoholischen Zirrhosen einen signifikanten Anstieg der γ -GT. Zusätzlich beschrieben sie einen Anstieg der N-terminalen Propeptide des Typ III Prokollagen (PIIINP), PIIINP-Fab und Laminin; es scheint möglich, dass Acetaldehyd und andere Ethanol-Metaboliten eine fibrogene Aktivität aufweisen.³⁹⁴

Bezüglich der Compliance-Rate scheint nun die Annahme denkbar, dass Patienten mit komorbider Abhängigkeit, unabhängig von der Adhärenz, eine höhere Variabilität der Metabolisierungsrate, welche eine Abhängigkeit von der aktuellen Konsummenge besitzt, aufweisen. Da jedoch der Großteil der als nicht adhärenz eingestuften Patienten einen Spiegel aufwies, welcher für die Dosis zu niedrig war, ist eine Fehlbewertung aufgrund der erhöhten Variabilität nicht anzunehmen.

Ein weiterer Aspekt, der insbesondere im ambulanten Bereich mit Non-Adhärenz in Verbindung gebracht wird, ist die Nichteinhaltung der Talspiegelbedingungen, welches als bewusster Manipulationsversuch des Patienten verstanden wird. Auch hier kommt es zu einer Verschiebung der Metabolisierungsrate in Richtung der Muttersubstanz, so dass insbesondere bei substanzabhängigen Patienten für die Bewertung der Talspiegelbedingungen die Leberwerte mit herangezogen werden sollten.

Die eigenen Befunde sprechen dafür, dass ein großer Anteil (etwa 30%) der Non-Adhärenz durch die komorbide Erkrankung erklärt werden kann. Dies sollte bei Vorliegen einer komorbiden Substanzabhängigkeit bei der Behandlung der Grunderkrankung unbedingt

bedacht werden. Daher erscheint es auch wichtig, die Substanzabhängigkeit zu behandeln. Inwieweit dies bei den untersuchten Patienten beachtet wurde, ist unklar. Die Pharmakotherapie der Substanzabhängigkeit war scheinbar von untergeordneter Bedeutung. Lediglich vier der 54 Patienten erhielten eine Anti-Sucht-Medikation. Für Naltrexon konnte bereits eine gute klinische Response in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit bei Patienten mit einer weiteren psychiatrischen Haupterkrankung gezeigt werden.³⁹⁵ Positive Daten gibt es auch für die Methadon-Substitutionsbehandlung, welche mit einer verbesserten Adhärenz für eine antiretrovirale Therapie in Verbindung steht.³⁹⁶

5.7 Optimierung des Therapeutischen Drug Monitoring in der Psychopharmakotherapie durch interdisziplinäre Zusammenarbeit

Die durchgeführte prospektive Studie mit Einschluss einer retrospektiven Analyse zeigte, dass TDM bei der Therapie mit Antipsychotika und Antidepressiva im klinischen Alltag implementiert ist. Es zeigte sich aber auch deutliches Optimierungspotential welches in der niedrigen Durchführungsqualität begründet liegt.

Erstmalig wurde der Effekt einer qualifizierten Betreuung der TDM-Anwendung durch intensivierete Zusammenarbeit zwischen Arzt und Apotheker auf klinische Effekte und den Krankheitszustand der Patienten untersucht.

Im Vergleich zum traditionellen TDM beinhaltete das interaktive TDM eine Verbesserung der Qualität und Sicherheit innerhalb der klinischen Routine. Unter Supervision der Ärzte durch das pharmazeutische Personal erfolgten die Plasmaspiegelanforderungen in 70% unter Steady-State-Bedingungen, es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zu der Vergleichsstation, hier erfolgten die Anforderungen lediglich in 28% korrekt. Dies ermöglicht eine schnellere Dosisanpassung, wodurch ein früheres Therapieansprechen mit daraus resultierenden verminderten Therapiekosten erfolgen kann.^{127, 397-399}

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass interaktives TDM zu einer erhöhten Bereitschaft führt, die pharmazeutische Empfehlung umzusetzen. Die intensivierete Therapiebegleitung führte sowohl zu einer schnelleren Umsetzung, als auch zu einer vermehrten Handlung gemäß der Empfehlung. Ursächlich kann eine verbesserte Befundinterpretation aufgrund des üblicherweise fehlenden Hintergrundwissens des Labors sein, aber auch ein besseres Verständnis auf der Seite des ärztlichen Personals. Eine vom Labor empfohlene Dosisreduktion wird oft vom Arzt nicht umgesetzt, da er nicht riskiert, die erreichte Besserung zu verlieren. Ein Wirkverlust wurde in dieser Untersuchung nicht beobachtet. Andererseits erhöht eine Senkung der Dosis bei auftretenden Nebenwirkungen die Therapiesicherheit, und die bessere Verträglichkeit kann die Adhärenz des Patienten fördern.

Die wöchentliche Teilnahme eines Apothekers an den Stationskonferenzen ermöglichte einen detaillierteren Einblick in die Psychopathologie des Patienten, aber auch der soziale Hintergrund, vorausgegangene Therapieversuche und Nebenwirkungen sowie die aktuelle Therapiestrategie und Alternativen wurden besprochen. Die Berücksichtigung aller Informationen befähigen den Apotheker zu plausibleren und individuell angepassteren Empfehlungen. Ohne die interaktive Zusammenarbeit basierten die Empfehlungen des Labors auf Annahmen, und es gab keine Rückmeldung von Seiten der Ärzte, ob diese zutrafen oder nicht. Die Kommunikation zwischen Pharmazeut und Arzt führte zu einer häufigeren Umsetzung der TDM-bezogenen Empfehlung. Es darf angenommen werden, dass zusätzliche Erklärungen, z. B. zu pharmakokinetischen Interaktionen, das Verständnis des Arztes für die Therapieempfehlung des Labors verbessert haben und zu einer häufigeren Umsetzung der Laborempfehlung geführt haben.

Der eindrucksvolle klinische Vorteil, der sich durch das iTDM ergab, ist eine Reduktion der Nebenwirkungen, die sich durch die bereits erwähnte häufigere Umsetzung der empfohlenen Dosisreduktion erklären lässt. Der Haupteffekt des iTDM war somit eine verbesserte Therapiesicherheit. Dies spricht für eine Einbeziehung von Pharmazeuten in die TDM-geleitete Pharmakotherapie. Dies erscheint insbesondere für psychiatrische Intensivstationen mit einer hohen Anzahl an schwerkranken Patienten und einer häufigen Polymedikation nützlich zu sein und könnte zu einer verbesserten und sichereren Therapie führen.

Eine wesentliche Limitierung dieser prospektiven Studie ist die kleine Fallzahl und die kurze Interventionszeit. Weiterhin ist zu beachten, dass der Effekt der Intervention ganz wesentlich von der Qualität der Zusammenarbeit der beteiligten Personen abhängig ist und auch von der Bereitschaft und dem Interesse des Arztes im Bereich der Pharmakokinetik die fundamentalen Prinzipien zu vertiefen und mit einem Apotheker zu diskutieren. Eine regelmäßige Teilnahme des Apothekers an den wöchentlichen Teamkonferenzen ist nicht effektiv, wenn die vorgetragenen Interpretationen des Apothekers von den behandelnden Ärzten nicht beachtet werden. Daher ist eine respektvolle Kooperation zwischen Arzt und Apotheker die Basis für funktionierendes iTDM.

Trotz einiger Limitierungen sprechen die Ergebnisse für iTDM mit verbesserter Kommunikation zwischen Arzt und Labor.⁴⁰⁰ In Studien über TDM bei nicht psychotroper Medikation führte die Implementierung pharmakokinetischer Ansätze zu einer Verbesserung medizinischer und ökonomischer Parameter.⁴⁰¹⁻⁴⁰³ Eine Implementierung computerisierter Systeme für die Kommunikation ist vermutlich hier die zukunftsorientierteste Strategie, um Langzeiteffizienz und Kostenbegrenzung zu erreichen.^{140, 404-406} So könnte ein automatisiertes Warnsystem den Arzt an den optimalen Zeitpunkt der Blutentnahme

erinnern, es könnte unnötige Serum-Spiegel-Analysen vermeiden und irreführende Befundinterpretationen verhindern. Die Bereitstellung aller klinischen Parameter des Patienten und Informationen zu dessen Medikation sowie Spiegel-Vorwerte und Angaben zur Komedikation würde die Generierung eines eindeutigen Befundes erlauben. Auch dieser könnte mit einem computerisierten System erstellt werden und so zu einem höheren Grad an Transparenz für alle an der Behandlung beteiligten Personen führen.

Zusammenfassend beschreibt die prospektive Studie, eine Möglichkeit der Verbesserung von TDM innerhalb der psychiatrischen Versorgung. Gezeigt wurden die Auswirkungen der Edukation im Bereich der Pharmakokinetik sowie der Kommunikation zwischen Arzt und Apotheker auf die Verwendung von TDM in Hinsicht auf therapeutische und ökonomische Aspekte. Zukünftig sind kontrollierte prospektive Studien notwendig, welche die Kombination aus Edukation, Interaktivität und computerisierten Systemen untersuchen, um die Vorteile von TDM für individuelle Patienten und Kosteneffektivität zu zeigen.

5.8 Schlussbetrachtung

Bezüglich der Anwendung von TDM für Substanzen, die in der Behandlung von Substanzabhängigkeiten Einsatz finden, konnte die eigene Arbeit zeigen, dass ein theoretischer Nutzen für die Wirkstoffe Buprenorphin, Bupropion, Disulfiram, Methadon und Naltrexon besteht. Für Naltrexon plus 6 β -Naltrexol, Bupropion plus Hydroxybupropion sowie R,S-Methadon plus R,S-EDDP wurden analytische Verfahren entwickelt und damit technische Voraussetzungen für eine TDM-geleitete Pharmakotherapie geschaffen. In einer Untersuchung konnte für Naltrexon plus 6 β -Naltrexol ein Schwellenwert ermittelt werden, bei dem mit verbessertem Therapieansprechen zu rechnen ist. Weiterhin zeigten sich für die Detoxifikationsbehandlung mit Levomethadon erste Hinweise auf einen Nutzen durch eine TDM-begleitende Therapie. Bezüglich Patienteneigenschaften wurde nachgewiesen, dass bei Substanzabhängigkeit mit einer verminderten Adhärenzrate zu rechnen ist und ein Zusammenhang zwischen erhöhten Leberwerten und einem verminderten Substanzabbau vorliegt.

Bezüglich der Verbesserung der Durchführungsqualität von TDM konnte die interaktive Zusammenarbeit zwischen Arzt und Apotheker als ein effektives Werkzeug ermittelt werden, was sich nicht nur in einer verbesserten Anwendung von TDM, sondern auch einer erhöhten Therapiesicherheit darstellte.

In der Geschichte der psychiatrischen Behandlung gab es wiederholt irrtümliche Denkansätze und fehlerhafte Therapien. Jede Zeit weist ihre eigenen Fehler auf. Nur das vollkommene Wissen über die Krankheit, die Pharmakokinetik und –dynamik der

eingesetzten Substanzen sowie die individuellen Charakteristika des zu behandelnden Patienten kann den Arzt vor Fehlern schützen. TDM kann im Bereich der Dosisindividualisierung einen sinnvollen Beitrag leisten. Die Etablierung einer TDM-geleiteten Pharmakotherapie von Substanzabhängigkeiten mit Einbeziehung eines Apothekers erscheinen auf der Basis dieser Arbeit als aussichtsreiche Strategie, die für die verbesserte psychiatrische Versorgung zukünftig genutzt werden sollte.

6 Zusammenfassung

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) findet Anwendung in der Therapie mit Immunsuppressiva, Antibiotika, antiretroviraler Medikation, Antikonvulsiva, Antidepressiva und auch Antipsychotika, um die Effizienz zu steigern und das Risiko von Intoxikationen zu reduzieren. Jedoch ist die Anwendung von TDM für Substanzen, die Einsatz finden in der Rückfallprophylaxe, der Substitution oder dem Entzug von Abhängigkeitserkrankungen nicht etabliert. Für diese Arbeit wurde im ersten Schritt eine sensitive Rating-Skala mit 22 Items entwickelt, mit Hilfe derer der theoretische Nutzen von TDM in der Pharmakotherapie von substanzbezogenen Abhängigkeitserkrankungen auf der Basis von pharmakologischen Eigenschaften der Medikamente und von Patientencharakteristika evaluiert wurde. Die vorgenommene Einschätzung zeigte für Bupropion, Buprenorphin, Disulfiram (oder einen Metaboliten), Methadon (chirale Bestimmung wenn möglich) und Naltrexon einen potentiellen Nutzen von TDM.

Für die meisten Medikamente, die zur Behandlung von Abhängigkeitserkrankungen zugelassen sind, fehlen valide Messverfahren für TDM. Im Alltag werden überwiegend *Drogen Screening-Tests* in Form immunologischer Schnelltests angewendet. Für die Anwendung von TDM wurden in dieser Arbeit chromatographische Verfahren für die Bestimmung von Naltrexon und 6 β -Naltrexol, Bupropion und Hydroxybupropion sowie R,S-Methadon und R,S-2-Ethyliden-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidin entwickelt, optimiert und validiert. Es handelt sich dabei HPLC-UV-Methoden mit Säulenschaltung sowie zur Bestimmung von Naltrexon und 6 β -Naltrexol zusätzlich eine LC-MS/MS-Methode. Voraussetzung für die Interpretation der Plasmaspiegel ist im Wesentlichen die Kenntnis eines therapeutischen Bereichs. Für Naltrexon und seinen aktiven Metaboliten 6 β -Naltrexol konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem auftretenden Craving und der Summenkonzentration gefunden werden. Mittels Receiver-Operation-Characteristics-Kurven-Analyse wurde ein Schwellenwert von 16,6 ng/ml ermittelt, oberhalb dessen mit einem erhöhten Ansprechen gerechnet werden kann. Für Levomethadon wurde bezüglich der Detoxifikationsbehandlung ein Zusammenhang in der prozentualen Reduktion des Plasmaspiegels und den objektiven und subjektiven Entzugssymptomen gefunden.

Doch nicht nur die Wirkstoffe, sondern auch das Patientenmerkmal substanzbezogene Abhängigkeit wurde charakterisiert, zum einen bezüglich pharmakokinetischer Besonderheiten, zum anderen in Hinsicht auf die Therapietreue (Adhärenz). Für Patienten mit komorbider Substanzabhängigkeit konnte eine verminderte Adhärenz unabhängig von der Hauptdiagnose gezeigt werden. Die Betrachtung des Einflusses von veränderten

Leberwerten zeigt für komorbide Patienten eine hohe Korrelation mit dem Metabolisiererstatus, nicht aber für Patienten ohne Substanzabhängigkeit.

Übergeordnetes Ziel von TDM ist die Erhöhung der Therapiesicherheit und die Steigerung der Therapieeffizienz. Dies ist jedoch nur möglich, wenn TDM im klinischen Alltag integriert ist und korrekt eingesetzt wird. Obwohl es klare Evidenz für TDM von psychiatrischer Medikation gibt, ist die Diskrepanz zwischen Laborempfehlung und der klinischen Umsetzung hoch. Durch Intensivierung der interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Ärzten und Labor, der Entwicklung von interaktivem TDM (iTDM), konnte die Qualität der Anwendung von TDM verbessert und das Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen vermindert werden.

Insgesamt konnte durch die eigenen Untersuchungen gezeigt werden, dass TDM für die medikamentöse Einstellung von Patienten mit Abhängigkeitserkrankung sinnvoll ist und dass optimales TDM eine interdisziplinäre Zusammenarbeit erfordert.

Summary

Therapeutic Drug Monitoring (TDM) is used in the therapy with immunosuppressants, antibiotics, anti-retroviral medications, anticonvulsants, antidepressants and also antipsychotics, to increase efficiency and tolerability and to reduce the risk of intoxications. However, the application of TDM for substances that are used in relapse prevention, substitution or withdrawal of addictive disorders is not established.

In the first step, a rating scale with 22 items related to pharmacological properties of the drugs and to patient characteristics was developed to evaluate the theoretical necessity of TDM in the pharmacotherapy of substance-related disorders. For bupropion, buprenorphine, disulfiram (or a metabolite), methadone (chirale determination if possibly) and naltrexone a potential use of TDM was found.

For most drugs that are approved for the treatment of substance related disorders, valid methods for measurement are not available. In every day practice *drugs screening tests* are applied, predominantly immunological tests. For the application of TDM for substance related disorders, chromatographic methods were developed, optimized and validated for the determination of naltrexone and 6 β -naltrexol, bupropion and hydroxybupropion as well as for R,S-methadone and R,S-2-ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidine. High performance liquid chromatographic methods with ultraviolet detection and column switching and for the determination of naltrexone and 6 β -naltrexol a liquid chromatographic method with tandem mass spectrometry were developed.

A pre-requisite for TDM guided drug therapy is an established therapeutic reference range. For naltrexone and its active metabolite 6 β -naltrexol, a significant correlation between the craving symptoms and the active moiety was found. Furthermore the use of Receiver Operating Characteristics (ROC)-curve analysis revealed a threshold value of 16.6 ng/ml, above which one can expect an increased response. For the detoxification of opiate dependence with levomethadone, a correlation between the percentage reduction of plasma levels and the objective as well as subjective withdrawal symptoms was found.

In addition to substance related properties, patient characteristics and effects on drug adherence were determined. For patients with comorbid substance dependence, decreased adherence was found which was independent of the main diagnosis. Moreover in patients with substance related co-diagnoses, abnormalities in liver enzyme activities in blood correlated with the state of metabolism. This was not observed in patients without substance dependence.

The overall aim of TDM is to increase safety and efficiency of drug therapy. However, this is only possible when TDM is an integral part of clinical practice and when it is used correctly. Intensification of interdisciplinary collaboration between physicians and the laboratory staff,

interactive TDM (iTDM) was developed. This intervention improved significantly the quality of TDM and it reduced the risk of adverse drug effects.

In conclusion, TDM is useful for the pharmacotherapy of patients with drug dependence disorders and it should be used interdisciplinary for optimal outcomes.

7 Anhang

7.1 Literaturverzeichnis

1. WHO. Lexicon of alcohol and drug terms published by the World Health Organization. http://www.who.int/substance_abuse/terminology/who_lexicon/en/, 2011.
2. Wiesemann C. Die Heimliche Krankheit. Eine Geschichte des Suchtbegriffs. Stuttgart: Nelly Tsouyopoulos, Ludwig Sieb, Urban Wiesing; 2000.
3. Grimm JuW. Deutsches Wörterbuch. Vol In 33 Bänden. Leipzig; 1854-1971. online erhältlich auf: <http://www.dwb.uni-trier.de/>.
4. Brant S, Dürer A. Das Narrenschiff, Holzschnitte von Albrecht Dürer, vom Meister des Haintz Narr. 1494. Digitalisierte Ausgabe der Bayerischen Staatsbibliothek, Basel [<http://daten.digital-sammlungen.de/~db/0003/bsb00036978/images/index.html?id=00036978&fip=eayayztsewqeyaxssdaszytsqrseayaxs&no=22&seite=28>].
5. Schott H. Das Alkoholproblem in der Medizingeschichte. Deutsches Ärzteblatt. 2001;98(30):1958 - 1962.
6. Schnorr von Carolsfeld J. Noahs Trunkenheit. Leipzig: Museum der Bildenden Künste; 1827. auf <http://www.zeno.org/Kunstwerke/B/Schnorr+von+Carolsfeld,+Julius%3A+Noahs+Trunkenheit> am 08.03.2011.
7. Younge R. 'The Drunkard's Character'. In R. Hunter. and I. Macalpine (eds.) Three Hundred Years of Psychiatry 1583-1860. London: Oxford Iniversity Press; 1638.
8. Vallee BL. Alcohol in the western world. Sci Am. Jun 1998;278(6):80-85.
9. Lettsom J. History of Some of the Effekts of Hard Drinking. London; 1789.
10. Trotter T. An essay, medical, philosophical, and chemical, on drunkenness, and its effects on the human body. The 2d. ed., corr. and enlarged. London; 1804.
11. Seefelder M. Opium. Eine Kulturgeschichte. München: DTV; 1990.
12. Kritikos PG, Papadaki SP. The History of the Poppy and Opium and ther Expansion in Antiquity in the Estern Mediterranean Area. Bulletin on Narcotics. 1967;19(3;4):17-35; 15-10.
13. Kreutel M. Die Opiumsucht. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag; 1988.
14. Geschwinde T. Rauschdrogen. Marktformen und Wirkungsweisen: Springer-Medizin-Verl., Heidelberg;3. Auflage 1996.
15. Kolte B. Rauchen zwischen Sucht und Genuss. Bremen: VS Verlag für Souialwissenschaften; 2006. Accessed.
16. <http://www.dhs.de/presse/pressemeldungen/pressemeldungen-single/article/pressekonferenz-26-april-2011-in-berlin-br-vorstellung-des->

- jahrbuchs-sucht-2011.html. Jahrbuch Sucht 2011, Pressemitteilung der Deutschen Hauptstelle für Sucht e.V. am 26.04.2011.
17. Kűfner H. Epidemiologie des Substanzkonsums und der Suchterkrankungen in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt. 2010;53:271-283.
 18. Lesch O-M, Walter H. Alkohol und Tabak, Medizinische und Soziologische Aspekte von Gebrauch, Missbrauch und Abhängigkeit; 2009.
 19. Kendler KS, Prescott CA, Neale MC, Pedersen NL. Temperance board registration for alcohol abuse in a national sample of Swedish male twins, born 1902 to 1949. Arch Gen Psychiatry. Feb 1997;54(2):178-184.
 20. Cami J, Farre M. Drug addiction. N Engl J Med. Sep 4 2003;349(10):975-986.
 21. Altarescu G, Rachmilewitz D, Zevin S. Relationship between CYP2A6 genetic polymorphism, as a marker of nicotine metabolism, and ulcerative colitis. Isr Med Assoc J. Feb;13(2):87-90.
 22. Riederer R, Eckert A, Thome J, Müller W. Neurobiologische Grundlagen. In: Riederer P, Laux G, eds. Grundlagen der Neuro-Psychopharmakologie, ein Therapiehandbuch. Wien: Springer Verlag; 2010.
 23. Ross S, Peselow E. The neurobiology of addictive disorders. Clin Neuropharmacol. Sep-Oct 2009;32(5):269-276.
 24. Nestler EJ. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. Nat Rev Neurosci. Feb 2001;2(2):119-128.
 25. Schmitt U. Vorlesung: Neurobiologie der Sucht; SS 2008.
 26. Veltrup C. Sucht. In: Volker Arolt, Kersting A, eds. Psychotherapie in der Psychiatrie - Welche Störung behandelt man wie? Heidelberg: Springer; 2010.
 27. Drake RE, Osher FC, Noordsy DL, Hurlbut SC, Teague GB, Beaudett MS. Diagnosis of alcohol use disorders in schizophrenia. Schizophr Bull. 1990;16(1):57-67.
 28. Swofford CD, Scheller-Gilkey G, Miller AH, Woolwine B, Mance R. Double jeopardy: schizophrenia and substance use. Am J Drug Alcohol Abuse. Aug 2000;26(3):343-353.
 29. Buckley PF. Substance abuse in schizophrenia: a review. J Clin Psychiatry. 1998;59 Suppl 3:26-30.
 30. Dixon L. Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: prevalence and impact on outcomes. Schizophr Res. Mar 1 1999;35 Suppl:S93-100.
 31. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. JAMA. Nov 21 1990;264(19):2511-2518.
 32. Hendrick V, Altshuler LL, Gitlin MJ, Delrahim S, Hammen C. Gender and bipolar illness. J Clin Psychiatry. May 2000;61(5):393-396; quiz 397.
 33. Cassidy F, Ahearn EP, Carroll BJ. Substance abuse in bipolar disorder. Bipolar Disord. Aug 2001;3(4):181-188.

34. Gerding LB, Labbate LA, Measom MO, Santos AB, Arana GW. Alcohol dependence and hospitalization in schizophrenia. *Schizophr Res.* Jul 27 1999;38(1):71-75.
35. Owen RR, Fischer EP, Booth BM, Cuffel BJ. Medication noncompliance and substance abuse among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv.* Aug 1996;47(8):853-858.
36. Miles H, Johnson S, Amponsah-Afuwape S, Finch E, Leese M, Thornicroft G. Characteristics of subgroups of individuals with psychotic illness and a comorbid substance use disorder. *Psychiatr Serv.* Apr 2003;54(4):554-561.
37. Scott H, Johnson S, Menezes P, et al. Substance misuse and risk of aggression and offending among the severely mentally ill. *Br J Psychiatry.* Apr 1998;172:345-350.
38. Brunette MF, Rosenberg SD, Goodman LA, et al. HIV risk factors among people with severe mental illness in urban and rural areas. *Psychiatr Serv.* Apr 1999;50(4):556-558.
39. Soyka M. Substance misuse, psychiatric disorder and violent and disturbed behaviour. *Br J Psychiatry.* Apr 2000;176:345-350.
40. Dickey B, Azeni H. Persons with dual diagnoses of substance abuse and major mental illness: their excess costs of psychiatric care. *Am J Public Health.* Jul 1996;86(7):973-977.
41. Baca-Garcia E, Sher L, Perez-Rodriguez MM, et al. Treatment of depressed bipolar patients with alcohol use disorders: plenty of room for improvement. *J Affect Disord.* May 2009;115(1-2):262-268.
42. Lesch OM, Platz W, Soyka M, Walter H. Die medikamentöse Therapie von Missbrauch und Abhängigkeiten. In: Riederer P, Laux G, eds. *Grundlagen der Neuro-Psychopharmakologie, ein Therapiehandbuch.* Wien: Springer; 2010.
43. Lange-Asschenfeldt C, Muller MJ, Szegedi A, et al. Symptom-triggered versus standard chlormethiazole treatment of inpatient alcohol withdrawal: clinical implications from a chart analysis. *Eur Addict Res.* Jan 2003;9(1):1-7.
44. O Benkert, Hippus H. *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie.* Vol 8. Auflage. Heidelberg: Springer; 2010.
45. Fachinformation Distraneurin Kapsel/Mixtur, (November 2008).
46. Göthert M, Bönisch H, Schlicker E, Maier W. Psychopharmaka - Pharmakotherapie psychischer Erkrankungen. In: Aktories, Förstermann, Hofmann MH, Starke, eds. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* Vol 9. Auflage. München, Jena: Urban & Fischer; 2005.
47. Steinhilber D, Schubert-Zsilavec M, Roth HJ. *Medizinische Chemie - Targets und Arzneistoffe.* Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag; 2005.
48. Garbutt JC, West SL, Carey TS, Lohr KN, Crews FT. Pharmacological treatment of alcohol dependence: a review of the evidence. *JAMA.* Apr 14 1999;281(14):1318-1325.

49. Mason BJ. Acamprosate in the treatment of alcohol dependence. *Expert Opin Pharmacother.* Oct 2005;6(12):2103-2115.
50. Boismare F, Daoust M, Moore N, et al. A homotaurine derivative reduces the voluntary intake of ethanol by rats: are cerebral GABA receptors involved? *Pharmacol Biochem Behav.* Nov 1984;21(5):787-789.
51. Chau P, Stomberg R, Fagerberg A, Soderpalm B, Ericson M. Glycine receptors involved in acamprosate's modulation of accumbal dopamine levels: an in vivo microdialysis study. *Alcohol Clin Exp Res.* Jan;34(1):32-38.
52. Sinclair JD. Drugs to decrease alcohol drinking. *Ann Med.* 1990;22(5):357-362.
53. O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, Schottenfeld RS, Meyer RE, Rounsaville B. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry.* Nov 1992;49(11):881-887.
54. Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry.* Nov 1992;49(11):876-880.
55. Rosner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka M. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 12:CD001867.
56. Gonzales RA, Weiss F. Suppression of ethanol-reinforced behavior by naltrexone is associated with attenuation of the ethanol-induced increase in dialysate dopamine levels in the nucleus accumbens. *J Neurosci.* Dec 15 1998;18(24):10663-10671.
57. Porter SJ, Somogyi AA, White JM. Kinetics and inhibition of the formation of 6beta-naltrexol from naltrexone in human liver cytosol. *Br J Clin Pharmacol.* Nov 2000;50(5):465-471.
58. Breyer-Pfaff U, Nill K. Carbonyl reduction of naltrexone and dolasetron by oxidoreductases isolated from human liver cytosol. *J Pharm Pharmacol.* Dec 2004;56(12):1601-1606.
59. Ohara H, Miyabe Y, Deyashiki Y, Matsuura K, Hara A. Reduction of drug ketones by dihydrodiol dehydrogenases, carbonyl reductase and aldehyde reductase of human liver. *Biochem Pharmacol.* Jul 17 1995;50(2):221-227.
60. Cone EJ, Gorodetzky CW, Yeh SY. The urinary excretion profile of naltrexone and metabolites in man. *Drug Metab Dispos.* Nov-Dec 1974;2(6):506-512.
61. Divin MF, Holden Ko MC, Traynor JR. Comparison of the opioid receptor antagonist properties of naltrexone and 6 beta-naltrexol in morphine-naive and morphine-dependent mice. *Eur J Pharmacol.* Mar 31 2008;583(1):48-55.
62. Li JX, McMahon LR, France CP. Comparison of naltrexone, 6alpha-naltrexol, and 6beta-naltrexol in morphine-dependent and in nondependent rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl).* Jan 2008;195(4):479-486.
63. Meyer MC, Straughn AB, Lo MW, Schary WL, Whitney CC. Bioequivalence, dose-proportionality, and pharmacokinetics of naltrexone after oral administration. *J Clin Psychiatry.* Sep 1984;45(9 Pt 2):15-19.

64. Lauriault VV, Khan S, O'Brien PJ. Hepatocyte cytotoxicity induced by various hepatotoxins mediated by cytochrome P-450IIE1: protection with diethyldithiocarbamate administration. *Chem Biol Interact.* Feb 1992;81(3):271-289.
65. Johansson B. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of disulfiram and its metabolites. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1992;369:15-26.
66. Petersen EN. The pharmacology and toxicology of disulfiram and its metabolites. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1992;369:7-13.
67. Madan A, Parkinson A, Faiman MD. Identification of the human P-450 enzymes responsible for the sulfoxidation and thiono-oxidation of diethyldithiocarbamate methyl ester: role of P-450 enzymes in disulfiram bioactivation. *Alcohol Clin Exp Res.* Sep 1998;22(6):1212-1219.
68. Kranzler HR. Pharmacotherapy of alcoholism: gaps in knowledge and opportunities for research. *Alcohol Alcohol.* Nov-Dec 2000;35(6):537-547.
69. Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, et al. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA.* Oct 10 2007;298(14):1641-1651.
70. Johnson BA, Ait-Daoud N, Akhtar FZ, Ma JZ. Oral topiramate reduces the consequences of drinking and improves the quality of life of alcohol-dependent individuals: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* Sep 2004;61(9):905-912.
71. Colombo G, Serra S, Brunetti G, et al. The GABA(B) receptor agonists baclofen and CGP 44532 prevent acquisition of alcohol drinking behaviour in alcohol-preferring rats. *Alcohol Alcohol.* Sep-Oct 2002;37(5):499-503.
72. Addolorato G, Caputo F, Capristo E, et al. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol Alcohol.* Sep-Oct 2002;37(5):504-508.
73. Garbutt JC, Kampov-Polevoy AB, Gallop R, Kalka-Juhl L, Flannery BA. Efficacy and safety of baclofen for alcohol dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res.* Nov;34(11):1849-1857.
74. Dawes MA, Johnson BA, Ait-Daoud N, Ma JZ, Cornelius JR. A prospective, open-label trial of ondansetron in adolescents with alcohol dependence. *Addict Behav.* Jul 2005;30(6):1077-1085.
75. George DT, Gilman J, Hersh J, et al. Neurokinin 1 receptor antagonism as a possible therapy for alcoholism. *Science.* Mar 14 2008;319(5869):1536-1539.
76. Kakko J, Svanborg KD, Kreek MJ, Heilig M. 1-year retention and social function after buprenorphine-assisted relapse prevention treatment for heroin dependence in Sweden: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* Feb 22 2003;361(9358):662-668.
77. Ponizovsky AM, Margolis A, Heled L, Rosca P, Radomislensky I, Grinshpoon A. Improved quality of life, clinical, and psychosocial outcomes among heroin-dependent

- patients on ambulatory buprenorphine maintenance. *Subst Use Misuse*.45(1-2):288-313.
78. Meader N. A comparison of methadone, buprenorphine and alpha(2) adrenergic agonists for opioid detoxification: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. Apr 1;108(1-2):110-114.
 79. Eap CB, Finkbeiner T, Gastpar M, Scherbaum N, Powell K, Baumann P. Replacement of (R)-methadone by a double dose of (R,S)-methadone in addicts: interindividual variability of the (R)/(S) ratios and evidence of adaptive changes in methadone pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol*. 1996;50(5):385-389.
 80. Eap CB, Crettol S, Rougier JS, et al. Stereoselective block of hERG channel by (S)-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers. *Clin Pharmacol Ther*. May 2007;81(5):719-728.
 81. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(3):CD002209.
 82. Eap CB, Buclin T, Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(14):1153-1193.
 83. Bardo MT, Bhatnagar RK, Gebhart GF. Chronic naltrexone increases opiate binding in brain and produces supersensitivity to morphine in the locus coeruleus of the rat. *Brain Res*. Dec 19 1983;289(1-2):223-234.
 84. Ferri M, Davoli M, Perucci CA. Heroin maintenance for chronic heroin-dependent individuals. *Cochrane Database Syst Rev*. (8):CD003410.
 85. Frishman WH. Smoking cessation pharmacotherapy. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. Aug 2009;3(4):287-308.
 86. Alsagoff F, Lee HP. Nicotine-replacement products in smoking cessation: a review. *Singapore Med J*. Dec 1993;34(6):505-510.
 87. Tsukahara H, Noda K, Saku K. A randomized controlled open comparative trial of varenicline vs nicotine patch in adult smokers: efficacy, safety and withdrawal symptoms (the VN-SEESAW study). *Circ J*. Mar 25;74(4):771-778.
 88. Rollema H, Hajos M, Seymour PA, et al. Preclinical pharmacology of the alpha4beta2 nAChR partial agonist varenicline related to effects on reward, mood and cognition. *Biochem Pharmacol*. Oct 1 2009;78(7):813-824.
 89. Obach RS, Reed-Hagen AE, Krueger SS, et al. Metabolism and disposition of varenicline, a selective alpha4beta2 acetylcholine receptor partial agonist, in vivo and in vitro. *Drug Metab Dispos*. Jan 2006;34(1):121-130.
 90. Hughes J, Stead L, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(4):CD000031.

91. Hatsukami DK, Rennard S, Patel MK, et al. Effects of sustained-release bupropion among persons interested in reducing but not quitting smoking. *Am J Med.* Feb 1 2004;116(3):151-157.
92. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med.* Mar 4 1999;340(9):685-691.
93. Richelson E, Pfenning M. Blockade by antidepressants and related compounds of biogenic amine uptake into rat brain synaptosomes: most antidepressants selectively block norepinephrine uptake. *Eur J Pharmacol.* Sep 17 1984;104(3-4):277-286.
94. Egerton A, Shotbolt JP, Stokes PR, et al. Acute effect of the anti-addiction drug bupropion on extracellular dopamine concentrations in the human striatum: an [¹¹C]raclopride PET study. *Neuroimage.* Mar;50(1):260-266.
95. Zanger UM, Klein K, Saussele T, Blievernicht J, Hofmann MH, Schwab M. Polymorphic CYP2B6: molecular mechanisms and emerging clinical significance. *Pharmacogenomics.* Jul 2007;8(7):743-759.
96. Du J, Xing Q, Xu L, et al. Systematic screening for polymorphisms in the CYP3A4 gene in the Chinese population. *Pharmacogenomics.* Sep 2006;7(6):831-841.
97. Compendium of Pharmaceuticals and Specialties. Wellbutrin: Canadian Pharmacists association; 2009:2851-2854.
98. Aravagiri M, Teper Y, Marder SR. Pharmacokinetics and tissue distribution of olanzapine in rats. *Biopharm Drug Dispos.* Nov 1999;20(8):369-377.
99. Glotzbach RK, Preskorn SH. Brain concentrations of tricyclic antidepressants: single-dose kinetics and relationship to plasma concentrations in chronically dosed rats. *Psychopharmacology (Berl).* 1982;78(1):25-27.
100. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* Aug 4 2005;353(5):487-497.
101. Pedersen RS, Brasch-Andersen C, Sim SC, et al. Linkage disequilibrium between the CYP2C19*17 allele and wildtype CYP2C8 and CYP2C9 alleles: identification of CYP2C haplotypes in healthy Nordic populations. *Eur J Clin Pharmacol.* Dec 2010;66(12):1199-1205.
102. Khan AJ, Ruwali M, Choudhuri G, Mathur N, Husain Q, Parmar D. Polymorphism in cytochrome P450 2E1 and interaction with other genetic risk factors and susceptibility to alcoholic liver cirrhosis. *Mutat Res.* May 12 2009;664(1-2):55-63.
103. Arneth B, Shams M, Hiemke C, Hartter S. Rapid and reliable genotyping procedure for detection of alleles with mutations, deletion, or/and duplication of the CYP2D6 gene. *Clin Biochem.* Aug 2009;42(12):1282-1290.
104. Asberg M, Cronholm B, Sjoqvist F, Tuck D. Correlation of subjective side effects with plasma concentrations of nortriptyline. *Br Med J.* Oct 3 1970;4(5726):18-21.

105. Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, et al. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. Nov 2004;37(6):243-265.
106. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry Update 2011. *Psychopharmacol*. 2011;in press.
107. Asberg M, Cronholm B, Sjoqvist F, Tuck D. Relationship between plasma level and therapeutic effect of nortriptyline. *Br Med J*. Aug 7 1971;3(5770):331-334.
108. Palao DJ, Arauxo A, Brunet M, et al. Haloperidol: therapeutic window in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. Oct 1994;14(5):303-310.
109. Adli M, Baethge C, Heinz A, Langlitz N, Bauer M. Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. Dec 2005;255(6):387-400.
110. Tasker TC, Kaye CM, Zussman BD, Link CG. Paroxetine plasma levels: lack of correlation with efficacy or adverse events. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1989;350:152-155.
111. Meyer JH, Wilson AA, Ginovart N, et al. Occupancy of serotonin transporters by paroxetine and citalopram during treatment of depression: a [(11)C]DASB PET imaging study. *Am J Psychiatry*. Nov 2001;158(11):1843-1849.
112. Farde L, Hall H, Ehrin E, Sedvall G. Quantitative analysis of D2 dopamine receptor binding in the living human brain by PET. *Science*. Jan 17 1986;231(4735):258-261.
113. Ulrich S, Wurthmann C, Brosz M, Meyer FP. The relationship between serum concentration and therapeutic effect of haloperidol in patients with acute schizophrenia. *Clin Pharmacokinet*. Mar 1998;34(3):227-263.
114. Kapur S, Zipursky R, Roy P, et al. The relationship between D2 receptor occupancy and plasma levels on low dose oral haloperidol: a PET study. *Psychopharmacology (Berl)*. May 1997;131(2):148-152.
115. Ginovart N, Wilson AA, Hussey D, Houle S, Kapur S. D2-receptor upregulation is dependent upon temporal course of D2-occupancy: a longitudinal [11C]-raclopride PET study in cats. *Neuropsychopharmacology*. Feb 2009;34(3):662-671.
116. Perry PJ, Zeilmann C, Arndt S. Tricyclic antidepressant concentrations in plasma: an estimate of their sensitivity and specificity as a predictor of response. *J Clin Psychopharmacol*. Aug 1994;14(4):230-240.
117. Haen E, Greiner C, Bader W, Wittmann M. [Expanding therapeutic reference ranges using dose-related reference ranges]. *Nervenarzt*. May 2008;79(5):558-566.
118. Bauer S. Allgemeine Pharmakologie. Mainz: DELAB/AGNP-Fortbildung Block 1; Jan. 2011.
119. Simons S, Roth S, Jaehde U. Non-Compliance: Therapietreue dauerhaft verbessern. *Pharmazeutische Zeitung*. 2007;47.

120. Novick D, Haro JM, Suarez D, Perez V, Dittmann RW, Haddad PM. Predictors and clinical consequences of non-adherence with antipsychotic medication in the outpatient treatment of schizophrenia. *Psychiatry Res.* Apr 30 2010;176(2-3):109-113.
121. Gräf M. Die vollwirtschaftlichen Kosten der Non-Compliance: Eine entscheidungsorientierende Analyse: Bayreuth P.C.O. Verlag; 2007.
122. Reis M, Akerblad AC, Ekselius L, von Knorring L. Partial compliance as determined from plasma levels of sertraline and its metabolite in depressed patients in primary care. *J Clin Psychopharmacol.* Dec;30(6):746-748.
123. Magnusson MO, Dahl ML, Cederberg J, Karlsson MO, Sandstrom R. Pharmacodynamics of carbamazepine-mediated induction of CYP3A4, CYP1A2, and Pgp as assessed by probe substrates midazolam, caffeine, and digoxin. *Clin Pharmacol Ther.* Jul 2008;84(1):52-62.
124. Schadel M, Wu D, Otton SV, Kalow W, Sellers EM. Pharmacokinetics of dextromethorphan and metabolites in humans: influence of the CYP2D6 phenotype and quinidine inhibition. *J Clin Psychopharmacol.* Aug 1995;15(4):263-269.
125. Zhou SF, Liu JP, Chowbay B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug Metab Rev.* 2009;41(2):89-295.
126. Simmons SA, Perry PJ, Rickert ED, Browne JL. Cost-benefit analysis of prospective pharmacokinetic dosing of nortriptyline in depressed inpatients. *J Affect Disord.* Jan-Feb 1985;8(1):47-53.
127. Lundmark J, Bengtsson F, Nordin C, Reis M, Walinder J. Therapeutic drug monitoring of selective serotonin reuptake inhibitors influences clinical dosing strategies and reduces drug costs in depressed elderly patients. *Acta Psychiatr Scand.* May 2000;101(5):354-359.
128. Gaertner I, Gaertner HJ, Vonthein R, Dietz K. Therapeutic drug monitoring of clozapine in relapse prevention: a five-year prospective study. *J Clin Psychopharmacol.* Jun 2001;21(3):305-310.
129. Hackett LP, Dusci LJ, Ilett KF. A comparison of high-performance liquid chromatography and fluorescence polarization immunoassay for therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants. *Ther Drug Monit.* Feb 1998;20(1):30-34.
130. Rao ML. Modification of the radioreceptor assay technique for estimation of serum neuroleptic drug levels leads to improved precision and sensitivity. *Psychopharmacology (Berl).* 1986;90(4):548-553.
131. Vardakou I, Dona A, Pistos C, et al. Validated GC/MS method for the simultaneous determination of clozapine and norclozapine in human plasma. Application in psychiatric patients under clozapine treatment. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* Sep 1;878(25):2327-2332.
132. Stolarczyk EU, Groman A, Kaczmarek LS, Golebiewski P. GC method for quantitative determination of residual 2-(2-chloroethoxy) ethanol (CEE) and N-methyl-2-pyrrolidinone (NMP) in quetiapine. *Acta Pol Pharm.* Mar-Apr 2007;64(2):187-189.

133. Garland WA, Muccino RR, Min BH, Cupano J, Fann WE. A method for the determination of amitriptyline and its metabolites nortriptyline, 10-hydroxyamitriptyline, and 10-hydroxynortriptyline in human plasma using stable isotope dilution and gas chromatography-chemical ionization mass spectrometry (GC-CIMS). *Clin Pharmacol Ther.* Jun 1979;25(6):844-856.
134. Hiemke C. Clinical utility of drug measurement and pharmacokinetics: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Eur J Clin Pharmacol.* Feb 2008;64(2):159-166.
135. Eilers R. Therapeutic drug monitoring for the treatment of psychiatric disorders. Clinical use and cost effectiveness. *Clin Pharmacokinet.* Dec 1995;29(6):442-450.
136. Tonkin AL, Bochner F. Therapeutic drug monitoring and patient outcome. A review of the issues. *Clin Pharmacokinet.* Sep 1994;27(3):169-174.
137. Lundberg GD. The need for an outcomes research agenda for clinical laboratory testing. *JAMA.* Aug 12 1998;280(6):565-566.
138. van Walraven C, Naylor CD. Do we know what inappropriate laboratory utilization is? A systematic review of laboratory clinical audits. *JAMA.* Aug 12 1998;280(6):550-558.
139. McQueen MJ. Evidence-based medicine: its application to laboratory medicine. *Ther Drug Monit.* Feb 2000;22(1):1-9.
140. Mann K, Hiemke C, Schmidt LG, Bates DW. Appropriateness of therapeutic drug monitoring for antidepressants in routine psychiatric inpatient care. *Ther Drug Monit.* Feb 2006;28(1):83-88.
141. Bates DW, Soldin SJ, Rainey PM, Micelli JN. Strategies for physician education in therapeutic drug monitoring. *Clin Chem.* Feb 1998;44(2):401-407.
142. Eap CB, Bourquin M, Martin J, et al. Plasma concentrations of the enantiomers of methadone and therapeutic response in methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend.* Dec 22 2000;61(1):47-54.
143. Preskorn SH, Burke MJ, Fast GA. Therapeutic drug monitoring. Principles and practice. *Psychiatr Clin North Am.* Sep 1993;16(3):611-645.
144. Burke MJ, Preskorn SH. Therapeutic drug monitoring of antidepressants: cost implications and relevance to clinical practice. *Clin Pharmacokinet.* Aug 1999;37(2):147-165.
145. Schönleber WD. In: Feltkamp H, Fuchs P, Sucker G, eds. *Pharmazeutische Qualitätskontrolle.* Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 1983.
146. Andrew Grange, Winnik W, Sovocool W. *Ion Composition Elucidation.* Analytical Environment Chemistry. 2007.
147. Bruggemann RJ, Donnelly JP, Aarnoutse RE, et al. Therapeutic drug monitoring of voriconazole. *Ther Drug Monit.* Aug 2008;30(4):403-411.
148. Kiefer F, Jahn H, Tarnaske T, et al. Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry.* Jan 2003;60(1):92-99.

149. Anton RF, Moak DH, Latham P. The Obsessive Compulsive Drinking Scale: a self-rated instrument for the quantification of thoughts about alcohol and drinking behavior. *Alcohol Clin Exp Res*. Feb 1995;19(1):92-99.
150. Derogatis LR, Lipman RS, Rickels K, Uhlenhuth EH, Covi L. The Hopkins Symptom Checklist (HSCL): a self-report symptom inventory. *Behav Sci*. Jan 1974;19(1):1-15.
151. Beneke M, Rasmus W. "Clinical Global Impressions" (ECDEU): some critical comments. *Pharmacopsychiatry*. Jul 1992;25(4):171-176.
152. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1987;334:1-100.
153. Handelsman L, Cochrane KJ, Aronson MJ, Ness R, Rubinstein KJ, Kanof PD. Two new rating scales for opiate withdrawal. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 1987;13(3):293-308.
154. Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. <http://www.R-project.org>.
155. Chan HP, Vyborny CJ, MacMahon H, Metz CE, Doi K, Sickles EA. Digital mammography. ROC studies of the effects of pixel size and unsharp-mask filtering on the detection of subtle microcalcifications. *Invest Radiol*. Jul 1987;22(7):581-589.
156. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. Feb 8 1986;1(8476):307-310.
157. Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA*. Jan 10 2007;297(2):177-186.
158. Herman BD, Fleishaker JC, Brown MT. Ketoconazole inhibits the clearance of the enantiomers of the antidepressant reboxetine in humans. *Clin Pharmacol Ther*. Oct 1999;66(4):374-379.
159. Bergmann JF, Laneury JP, Duchene P, Fleishaker JC, Houin G, Segrestaa JM. Pharmacokinetics of reboxetine in healthy, elderly volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. Jul-Dec 2000;25(3-4):195-198.
160. Ohman D, Norlander B, Peterson C, Bengtsson F. Bioanalysis of racemic reboxetine and its desethylated metabolite in a therapeutic drug monitoring setting using solid phase extraction and HPLC. *Ther Drug Monit*. Feb 2001;23(1):27-34.
161. Fachinformation Edronax: Pfizer; 2010.
162. Coulomb F, Ducret F, Laneury JP, et al. Pharmacokinetics of single-dose reboxetine in volunteers with renal insufficiency. *J Clin Pharmacol*. May 2000;40(5):482-487.
163. Kuss HJ, Jungkunz G. Nonlinear pharmacokinetics of chlorimipramine after infusion and oral administration in patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1986;10(6):739-748.

164. Balant-Gorgia AE, Gex-Fabry M, Balant LP. Clinical pharmacokinetics of clomipramine. *Clin Pharmacokinet.* Jun 1991;20(6):447-462.
165. Fachinformation Anafranil: Dolorgiet; 2010.
166. Oesterheld J, Kallepalli BR. Grapefruit juice and clomipramine: shifting metabolic ratios. *J Clin Psychopharmacol.* Feb 1997;17(1):62-63.
167. N.N. Clomipramine dose-effect study in patients with depression: clinical end points and pharmacokinetics. Danish University Antidepressant Group (DUAG). *Clin Pharmacol Ther.* Aug 1999;66(2):152-165.
168. Pfuhlmann B, Gerlach M, Burger R, et al. Therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants in everyday clinical practice. *J Neural Transm Suppl.* 2007(72):287-296.
169. Dawling S. Is there a practical alternative to therapeutic drug monitoring in therapy with tricyclic antidepressants? *Clin Chem.* May 1988;34(5):841-847.
170. Meatherall RC, Guay DR, Chalmers JL, Keenan JR. A fatal overdose with clomipramine. *J Anal Toxicol.* Jul-Aug 1983;7(4):168-171.
171. Browning SL, Tarekegn A, Bekele E, Bradman N, Thomas MG. CYP1A2 is more variable than previously thought: a genomic biography of the gene behind the human drug-metabolizing enzyme. *Pharmacogenet Genomics.* Nov;20(11):647-664.
172. Fachinformation Cymbalta: Lilly; 2010.
173. Fric M, Pfuhlmann B, Laux G, et al. The influence of smoking on the serum level of duloxetine. *Pharmacopsychiatry.* Jul 2008;41(4):151-155.
174. Waldschmitt C, Vogel F, Pfuhlmann B, Hiemke C. Duloxetine serum concentrations and clinical effects. Data from a therapeutic drug monitoring (TDM) survey. *Pharmacopsychiatry.* Sep 2009;42(5):189-193.
175. Suri A, Reddy S, Gonzales C, Knadler MP, Branch RA, Skinner MH. Duloxetine pharmacokinetics in cirrhotics compared with healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther.* Feb 2005;43(2):78-84.
176. Reis M, Prochazka J, Sitsen A, Ahlner J, Bengtsson F. Inter- and intraindividual pharmacokinetic variations of mirtazapine and its N-demethyl metabolite in patients treated for major depressive disorder: a 6-month therapeutic drug monitoring study. *Ther Drug Monit.* Aug 2005;27(4):469-477.
177. Grasmader K, Verwohlt PL, Kuhn KU, et al. Relationship between mirtazapine dose, plasma concentration, response, and side effects in clinical practice. *Pharmacopsychiatry.* May 2005;38(3):113-117.
178. Fachinformation Remergil: Essex Pharma; 2008.
179. Wang JH, Liu ZQ, Wang W, et al. Pharmacokinetics of sertraline in relation to genetic polymorphism of CYP2C19. *Clin Pharmacol Ther.* Jul 2001;70(1):42-47.
180. Pihlsgard M, Eliasson E. Significant reduction of sertraline plasma levels by carbamazepine and phenytoin. *Eur J Clin Pharmacol.* Feb 2002;57(12):915-916.

181. Lee AJ, Chan WK, Harralson AF, Buffum J, Bui BC. The effects of grapefruit juice on sertraline metabolism: an in vitro and in vivo study. *Clin Ther.* Nov 1999;21(11):1890-1899.
182. Lundmark J, Reis M, Bengtsson F. Therapeutic drug monitoring of sertraline: variability factors as displayed in a clinical setting. *Ther Drug Monit.* Aug 2000;22(4):446-454.
183. Alderman J, Wolkow R, Fogel IM. Drug concentration monitoring with tolerability and efficacy assessments during open-label, long-term sertraline treatment of children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* Feb-Apr 2006;16(1-2):117-129.
184. Fachinformation Zoloft: Pfizer; 2010.
185. Veefkind AH, Haffmans PM, Hoencamp E. Venlafaxine serum levels and CYP2D6 genotype. *Ther Drug Monit.* Apr 2000;22(2):202-208.
186. Reis M, Lundmark J, Bjork H, Bengtsson F. Therapeutic drug monitoring of racemic venlafaxine and its main metabolites in an everyday clinical setting. *Ther Drug Monit.* Aug 2002;24(4):545-553.
187. Bosse GM, Spiller HA, Collins AM. A fatal case of venlafaxine overdose. *J Med Toxicol.* Mar 2008;4(1):18-20.
188. Fachinformation Trevilor: Pfizer; 2010.
189. Troy SM, Schultz RW, Parker VD, Chiang ST, Blum RA. The effect of renal disease on the disposition of venlafaxine. *Clin Pharmacol Ther.* Jul 1994;56(1):14-21.
190. Rudberg I, Hendset M, Uthus LH, Molden E, Refsum H. Heterozygous mutation in CYP2C19 significantly increases the concentration/dose ratio of racemic citalopram and escitalopram (S-citalopram). *Ther Drug Monit.* Feb 2006;28(1):102-105.
191. Reis M, Lundmark J, Bengtsson F. Therapeutic drug monitoring of racemic citalopram: a 5-year experience in Sweden, 1992-1997. *Ther Drug Monit.* Apr 2003;25(2):183-191.
192. Leinonen E, Lepola U, Koponen H, Kinnunen I. The effect of age and concomitant treatment with other psychoactive drugs on serum concentrations of citalopram measured with a nonenantioselective method. *Ther Drug Monit.* Apr 1996;18(2):111-117.
193. Lundberg J, Christophersen JS, Petersen KB, Loft H, Halldin C, Farde L. PET measurement of serotonin transporter occupancy: a comparison of escitalopram and citalopram. *Int J Neuropsychopharmacol.* Dec 2007;10(6):777-785.
194. Herzler. Über die Aussagesicherheit der Substanzidentifizierung mittels HPLC-DAD in der Systematischen Toxikologischen Analyse unter Verwendung einer selbst erstellten UV-Spektrenbibliothek mit 2.682 Einträgen. Dissertation. 2003.
195. de Mendonca Lima CA, Baumann P, Brawand-Amey M, et al. Effect of age and gender on citalopram and desmethylcitalopram steady-state plasma concentrations in adults and elderly depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* Jul 2005;29(6):952-956.

196. Fisher A, Davis M, Croft-Baker J, Purcell P, McLean A. Citalopram-induced severe hyponatraemia with coma and seizure. Case report with literature and spontaneous reports review. *Adverse Drug React Toxicol Rev.* 2002;21(4):179-187.
197. Fachinformation Cipramil: Lundbeck; 2010.
198. Vormfelde SV, Bitsch A, Meineke I, Gundert-Remy UM, Gleiter CH. Non-response to maprotiline caused by ultra-rapid metabolism that is different from CYP2D6? *Eur J Clin Pharmacol.* 1997;52(5):387-390.
199. Alkalay D, Wagner WE, Jr., Carlsen S, et al. Bioavailability and kinetics of maprotiline. *Clin Pharmacol Ther.* May 1980;27(5):697-703.
200. Fachinformation Ludiomil: Dolorgiet; 2010.
201. Kasper S, Dotsch M, Kick H, Vieira A, Moller HJ. Plasma concentrations of fluvoxamine and maprotiline in major depression: implications on therapeutic efficacy and side effects. *Eur Neuropsychopharmacol.* Mar 1993;3(1):13-21.
202. Curtis RA, Giacona N, Burrows D, Bauman JL, Schaffer M. Fatal maprotiline intoxication. *Drug Intell Clin Pharm.* Sep 1984;18(9):716-720.
203. Hrdina PD, Lapierre YD. Plasma levels of maprotiline and zimelidine and their relationship to clinical response in depressed patients. *Ther Drug Monit.* 1986;8(4):400-406.
204. Fachinformation Jatrosom N: Aristo Pharma; 2010.
205. Boniface PJ. Two cases of fatal intoxication due to tranlycypromine overdose. *J Anal Toxicol.* Jan-Feb 1991;15(1):38-40.
206. Iwersen S, Schmoltdt A. One fatal and one nonfatal intoxication with tranlycypromine. Absence of amphetamines as metabolites. *J Anal Toxicol.* Sep 1996;20(5):301-304.
207. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med.* Feb 6 2003;348(6):529-537.
208. Reis M, Aamo T, Spigset O, Ahlner J. Serum concentrations of antidepressant drugs in a naturalistic setting: compilation based on a large therapeutic drug monitoring database. *Ther Drug Monit.* Feb 2009;31(1):42-56.
209. Spina E, Santoro V, D'Arrigo C. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. *Clin Ther.* Jul 2008;30(7):1206-1227.
210. Rohrig TP, Prouty RW. A nortriptyline death with unusually high tissue concentrations. *J Anal Toxicol.* Sep-Oct 1989;13(5):303-304.
211. Compendium of Pharmaceuticals and Specialties. Nortriptyline: Canadian Pharmacists association; 2009:1778-1779.
212. DiPiro J. *Pharmacotherapy : a pathophysiologic approach*: 7th edn. New York ; Toronto: McGraw-Hill Medical
- 2008.

213. Timmer CJ, Sitsen JM, Delbressine LP. Clinical pharmacokinetics of mirtazapine. *Clin Pharmacokinet.* Jun 2000;38(6):461-474.
214. Ostad-Haji. in preparation. 2011.
215. Demyttenaere K, Haddad P. Compliance with antidepressant therapy and antidepressant discontinuation symptoms. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2000;403:50-56.
216. Brockmoller J, Kirchheiner J, Schmider J, et al. The impact of the CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and on the outcome of haloperidol treatment. *Clin Pharmacol Ther.* Oct 2002;72(4):438-452.
217. Eyles DW, Stedman TJ, Pond SM. Nonlinear relationship between circulating concentrations of reduced haloperidol and haloperidol: evaluation of possible mechanisms. *Psychopharmacology (Berl).* Oct 1994;116(2):161-166.
218. Iwahashi K, Miyatake R, Suwaki H, Hosokawa K, Ichikawa Y. The drug-drug interaction effects of haloperidol on plasma carbamazepine levels. *Clin Neuropharmacol.* Jun 1995;18(3):233-236.
219. Shimoda K, Someya T, Morita S, et al. Lower plasma levels of haloperidol in smoking than in nonsmoking schizophrenic patients. *Ther Drug Monit.* Jun 1999;21(3):293-296.
220. Altamura AC, Tacchini GL, Maes M. Haloperidol plasma 'threshold' levels for relapse prevention in schizophrenia: a study with haloperidol decanoate. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1995;5 Suppl:55-58.
221. Darby JK, Pasta DJ, Dabiri L, Clark L, Mosbacher D. Haloperidol dose and blood level variability: toxicity and interindividual and intraindividual variability in the nonresponder patient in the clinical practice setting. *J Clin Psychopharmacol.* Oct 1995;15(5):334-340.
222. Minamisawa S, Tezuka T, Enomoto K, Nozaki Y, Funatomi H, Hatta Y. [A case of neuroleptic malignant syndrome developed in liver cirrhosis patient addicted to alcohol]. *Arukuru Kenkyuto Yakubutsu Ison.* Oct 1991;26(5):367-372.
223. Levine BS, Wu SC, Goldberger BA, Caplan YH. Two fatalities involving haloperidol. *J Anal Toxicol.* Sep-Oct 1991;15(5):282-284.
224. Fachinformation Amisulprid: Sanofi Aventis; 2010.
225. Bergemann N, Kopitz J, Kress KR, Frick A. Plasma amisulpride levels in schizophrenia or schizoaffective disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* May 2004;14(3):245-250.
226. Muller MJ, Regenbogen B, Sachse J, Eich FX, Hartter S, Hiemke C. Gender aspects in the clinical treatment of schizophrenic inpatients with amisulpride: a therapeutic drug monitoring study. *Pharmacopsychiatry.* Mar 2006;39(2):41-46.
227. Muller MJ, Regenbogen B, Hartter S, Eich FX, Hiemke C. Therapeutic drug monitoring for optimizing amisulpride therapy in patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res.* Oct 2007;41(8):673-679.

228. Musshoff F, Kroner L, Padosch SA, Madea B. [Fatal intoxication with amisulpride and presentation of organ distribution]. *Arch Kriminol.* May-Jun 2005;215(5-6):158-163.
229. Hasselstrom J, Linnet K. Quetiapine serum concentrations in psychiatric patients: the influence of comedication. *Ther Drug Monit.* Oct 2004;26(5):486-491.
230. Fachinformation Seroquel: Astra Zeneca; 2010.
231. Castberg I, Skogvoll E, Spigset O. Quetiapine and drug interactions: evidence from a routine therapeutic drug monitoring service. *J Clin Psychiatry.* Oct 2007;68(10):1540-1545.
232. Hendset M, Hermann M, Lunde H, Refsum H, Molden E. Impact of the CYP2D6 genotype on steady-state serum concentrations of aripiprazole and dehydroaripiprazole. *Eur J Clin Pharmacol.* Dec 2007;63(12):1147-1151.
233. Kirschbaum KM, Muller MJ, Malevani J, et al. Serum levels of aripiprazole and dehydroaripiprazole, clinical response and side effects. *World J Biol Psychiatry.* 2008;9(3):212-218.
234. Castberg I, Spigset O. Effects of comedication on the serum levels of aripiprazole: evidence from a routine therapeutic drug monitoring service. *Pharmacopsychiatry.* May 2007;40(3):107-110.
235. Boulton DW, Balch AH, Royzman K, et al. The pharmacokinetics of standard antidepressants with aripiprazole as adjunctive therapy: studies in healthy subjects and in patients with major depressive disorder. *J Psychopharmacol.* Apr;24(4):537-546.
236. Fachinformation Abilify: Bristol-Myers Squibb; 2011.
237. Sparshatt A, Taylor D, Patel MX, Kapur S. A systematic review of aripiprazole--dose, plasma concentration, receptor occupancy, and response: implications for therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychiatry.* Nov;71(11):1447-1456.
238. Tan HH, Hoppe J, Heard K. A systematic review of cardiovascular effects after atypical antipsychotic medication overdose. *Am J Emerg Med.* Jun 2009;27(5):607-616.
239. Laika B, Leucht S, Heres S, Schneider H, Steimer W. Pharmacogenetics and olanzapine treatment: CYP1A2*1F and serotonergic polymorphisms influence therapeutic outcome. *Pharmacogenomics J.* Feb;10(1):20-29.
240. Albers LJ, Ozdemir V, Marder SR, et al. Low-dose fluvoxamine as an adjunct to reduce olanzapine therapeutic dose requirements: a prospective dose-adjusted drug interaction strategy. *J Clin Psychopharmacol.* Apr 2005;25(2):170-174.
241. Zullino DF, Delessert D, Eap CB, Preisig M, Baumann P. Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol.* May 2002;17(3):141-143.
242. Perry PJ. Therapeutic drug monitoring of antipsychotics. *Psychopharmacol Bull.* Summer 2001;35(3):19-29.

243. Bachmann CJ, Haberhausen M, Heinzel-Gutenbrunner M, Remschmidt H, Theisen FM. Large intraindividual variability of olanzapine serum concentrations in adolescent patients. *Ther Drug Monit.* Feb 2008;30(1):108-112.
244. Antia SX, Sholevar EH, Baron DA. Overdoses and ingestions of second-generation antipsychotics in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* Dec 2005;15(6):970-985.
245. Wang L, Yu L, Zhang AP, et al. Serum prolactin levels, plasma risperidone levels, polymorphism of cytochrome P450 2D6 and clinical response in patients with schizophrenia. *J Psychopharmacol.* Nov 2007;21(8):837-842.
246. Saito M, Yasui-Furukori N, Nakagami T, Furukori H, Kaneko S. Dose-dependent interaction of paroxetine with risperidone in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol.* Dec 2005;25(6):527-532.
247. Riedel M, Schwarz MJ, Strassnig M, et al. Risperidone plasma levels, clinical response and side-effects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* Aug 2005;255(4):261-268.
248. Mauri MC, Volonteri LS, Colasanti A, Fiorentini A, De Gaspari IF, Bareggi SR. Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics: a critical review of the relationship between plasma concentrations and clinical response. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(5):359-388.
249. Fachinformation Risperdal: Janssen; 2011.
250. Hamelin BA, Allard S, Laplante L, et al. The effect of timing of a standard meal on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel atypical antipsychotic agent ziprasidone. *Pharmacotherapy.* Jan-Feb 1998;18(1):9-15.
251. Miceli JJ, Anziano RJ, Robarge L, Hansen RA, Laurent A. The effect of carbamazepine on the steady-state pharmacokinetics of ziprasidone in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;49 Suppl 1:65S-70S.
252. Miceli JJ, Smith M, Robarge L, Morse T, Laurent A. The effects of ketoconazole on ziprasidone pharmacokinetics--a placebo-controlled crossover study in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;49 Suppl 1:71S-76S.
253. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs.* 2002;62(11):1649-1671.
254. Vogel F, Gansmuller R, Leiblein T, et al. The use of ziprasidone in clinical practice: analysis of pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects from data of a drug monitoring survey. *Eur Psychiatry.* Apr 2009;24(3):143-148.
255. Fachinformation Zeldox: Pfizer; 2010.
256. Fachinformation Taxilan: Lundbeck; 2010.
257. Breyer-Pfaff U, Brinkschulte M, Rein W, Schied HW, Straube E. Prediction and evaluation criteria in perazine therapy of acute schizophrenics. Pharmacokinetic data. *Pharmacopsychiatria.* Sep 1983;16(5):160-165.

258. Borgstrom L, Larsson H, Molander L. Pharmacokinetics of parenteral and oral melperone in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 1982;23(2):173-176.
259. Grozinger M, Dragicevic A, Hiemke C, Shams M, Muller MJ, Hartter S. Melperone is an inhibitor of the CYP2D6 catalyzed O-demethylation of venlafaxine. *Pharmacopsychiatry.* Jan 2003;36(1):3-6.
260. Molander L, Borgstrom L. Relationship between plasma concentration and arousal in normal subjects after single oral and parenteral doses of melperone, a butyrophenone neuroleptic. *Psychopharmacology (Berl).* 1983;79(2-3):111-114.
261. Fachinforamtion Eunerpan: Abbott; 2010.
262. Rouleau B VP, Martel Le monitoring thérapeutique de la clozapine: une nécessité clinique. *J Pharmactuel.* 2008;41:87-93.
263. Rostami-Hodjegan A, Amin AM, Spencer EP, Lennard MS, Tucker GT, Flanagan RJ. Influence of dose, cigarette smoking, age, sex, and metabolic activity on plasma clozapine concentrations: a predictive model and nomograms to aid clozapine dose adjustment and to assess compliance in individual patients. *J Clin Psychopharmacol.* Feb 2004;24(1):70-78.
264. Schulte P. What is an adequate trial with clozapine?: therapeutic drug monitoring and time to response in treatment-refractory schizophrenia. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(7):607-618.
265. Durst R, Teitelbaum A, Katz G, Knobler HY. Withdrawal from clozapine: the "rebound phenomenon". *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 1999;36(2):122-128.
266. VanderZwaag C, McGee M, McEvoy JP, Freudenreich O, Wilson WH, Cooper TB. Response of patients with treatment-refractory schizophrenia to clozapine within three serum level ranges. *Am J Psychiatry.* Dec 1996;153(12):1579-1584.
267. Compendium of Pharmaceuticals and Specialties. Clozapine: Canadian Pharmacists association; 2009:615-619.
268. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry.* Oct 2002;63(10):892-909.
269. Fabrazzo M, La Pia S, Monteleone P, et al. Is the time course of clozapine response correlated to the time course of clozapine plasma levels? A one-year prospective study in drug-resistant patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* Dec 2002;27(6):1050-1055.
270. Ozdemir V, Kalow W, Okey AB, et al. Treatment-resistance to clozapine in association with ultrarapid CYP1A2 activity and the C-->A polymorphism in intron 1 of the CYP1A2 gene: effect of grapefruit juice and low-dose fluvoxamine. *J Clin Psychopharmacol.* Dec 2001;21(6):603-607.
271. Mallikaarjun S, Salazar DE, Bramer SL. Pharmacokinetics, tolerability, and safety of aripiprazole following multiple oral dosing in normal healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* Feb 2004;44(2):179-187.

272. Ulrich S, Neuhof S, Braun V, Meyer FP. Therapeutic window of serum haloperidol concentration in acute schizophrenia and schizoaffective disorder. *Pharmacopsychiatry*. Sep 1998;31(5):163-169.
273. Hirokane G, Someya T, Takahashi S, Morita S, Shimoda K. Interindividual variation of plasma haloperidol concentrations and the impact of concomitant medications: the analysis of therapeutic drug monitoring data. *Ther Drug Monit*. Feb 1999;21(1):82-86.
274. Wojcikowski J, Pichard-Garcia L, Maurel P, Daniel WA. The metabolism of the piperazine-type phenothiazine neuroleptic perazine by the human cytochrome P-450 isoenzymes. *Eur Neuropsychopharmacol*. May 2004;14(3):199-208.
275. Mason BJ, Goodman AM, Dixon RM, et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interaction study of acamprosate and naltrexone. *Neuropsychopharmacology*. Oct 2002;27(4):596-606.
276. Saivin S, Hulot T, Chabac S, Potgieter A, Durbin P, Houin G. Clinical pharmacokinetics of acamprosate. *Clin Pharmacokinet*. Nov 1998;35(5):331-345.
277. Hammarberg A, Jayaram-Lindstrom N, Beck O, Franck J, Reid MS. The effects of acamprosate on alcohol-cue reactivity and alcohol priming in dependent patients: a randomized controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*. Jul 2009;205(1):53-62.
278. Hammarberg A, Beck O, Eksborg S, et al. Acamprosate determinations in plasma and cerebrospinal fluid after multiple dosing measured by liquid chromatography-mass spectroscopy: a pharmacokinetic study in healthy volunteers. *Ther Drug Monit*. Aug 2010;32(4):489-496.
279. Greenwald MK, Johanson CE, Moody DE, et al. Effects of buprenorphine maintenance dose on mu-opioid receptor availability, plasma concentrations, and antagonist blockade in heroin-dependent volunteers. *Neuropsychopharmacology*. Nov 2003;28(11):2000-2009.
280. Kuhlman JJ, Jr., Levine B, Johnson RE, Fudala PJ, Cone EJ. Relationship of plasma buprenorphine and norbuprenorphine to withdrawal symptoms during dose induction, maintenance and withdrawal from sublingual buprenorphine. *Addiction*. Apr 1998;93(4):549-559.
281. Chawarski MC, Schottenfeld RS, O'Connor PG, Pakes J. Plasma concentrations of buprenorphine 24 to 72 hours after dosing. *Drug Alcohol Depend*. Jun 1 1999;55(1-2):157-163.
282. Fincham J. Cardiopulmonary arrest and subsequent death after administration of buprenorphine in an elderly female: a case report. *J Geriatric Drug Ther*. 1989;3:103-105.
283. Elkader A, Sproule B. Buprenorphine: clinical pharmacokinetics in the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(7):661-680.
284. Marcus AW, Ward AE, Smith DW. Buprenorphine: experience in an elderly population of 975 patients during a year's monitored release. *Br J Clin Pract*. May 1980;34(5):144-146.

285. Unger A, Jung E, Winklbaur B, Fischer G. Gender issues in the pharmacotherapy of opioid-addicted women: buprenorphine. *J Addict Dis.* Apr 2010;29(2):217-230.
286. Johnston JA, Fiedler-Kelly J, Glover ED, Sachs DP, Grasela TH, DeVaugh-Geiss J. Relationship between drug exposure and the efficacy and safety of bupropion sustained release for smoking cessation. *Nicotine Tob Res.* May 2001;3(2):131-140.
287. Preskorn SH, Fleck RJ, Schroeder DH. Therapeutic drug monitoring of bupropion. *Am J Psychiatry.* Dec 1990;147(12):1690-1691.
288. Tracey JA. Zyban-- is there a cause for concern? *Expert Opin Drug Saf.* Nov 2002;1(4):303-305.
289. Mercerolle M, Denooz R, Lachatre G, Charlier C. A fatal case of bupropion (Zyban) overdose. *J Anal Toxicol.* Mar 2008;32(2):192-196.
290. Schmitz JM, Sayre SL, Stotts AL, Rothfleisch J, Mooney ME. Medication compliance during a smoking cessation clinical trial: a brief intervention using MEMS feedback. *J Behav Med.* Apr 2005;28(2):139-147.
291. Hesse LM, He P, Krishnaswamy S, et al. Pharmacogenetic determinants of interindividual variability in bupropion hydroxylation by cytochrome P450 2B6 in human liver microsomes. *Pharmacogenetics.* Apr 2004;14(4):225-238.
292. Ulrich S, Danos P, Baumann B, et al. Serum concentration of chlormethiazole and therapeutic effect in acute alcohol withdrawal syndrome: an open clinical trial. *Ther Drug Monit.* Jun 2002;24(3):446-454.
293. Nation RL, Learoyd B, Barber J, Triggs EJ. The pharmacokinetics of chlormethiazole following intravenous administration in the aged. *Eur J Clin Pharmacol.* 1976;10(6):407-415.
294. Morgan MY. The management of alcohol withdrawal using chlormethiazole. *Alcohol Alcohol.* Nov 1995;30(6):771-774.
295. Johnsen J, Stowell A, Morland J. Clinical responses in relation to blood acetaldehyde levels. *Pharmacol Toxicol.* Jan 1992;70(1):41-45.
296. Faiman MD, Jensen JC, Lacoursiere RB. Elimination kinetics of disulfiram in alcoholics after single and repeated doses. *Clin Pharmacol Ther.* Oct 1984;36(4):520-526.
297. Neto D, Lambaz R, Tavares JE. Compliance with aftercare treatment, including disulfiram, and effect on outcome in alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcohol.* Nov-Dec 2007;42(6):604-609.
298. Beyeler C, Fisch HU, Preisig R. The disulfiram-alcohol reaction: factors determining and potential tests predicting severity. *Alcohol Clin Exp Res.* Mar-Apr 1985;9(2):118-124.
299. Frye RF, Branch RA. Effect of chronic disulfiram administration on the activities of CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, and N-acetyltransferase in healthy human subjects. *Br J Clin Pharmacol.* Feb 2002;53(2):155-162.

300. Helander A, Lowenmo C, Johansson M. Distribution of acetaldehyde in human blood: effects of ethanol and treatment with disulfiram. *Alcohol Alcohol*. Jul 1993;28(4):461-468.
301. Benkert O, H H, eds. *Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie : mit 60 Tabellen*, 7., vollst. überarb. u. erw. Aufl; 2009. Springer-Medizin-Verl. eH, ed.
302. Kerkhof SC, de Doelder PF, Harinck HI, Stricker BH. [Liver damage attributed to the use of disulfiram]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. Nov 18 1995;139(46):2378-2381.
303. Gerber JG, Rhodes RJ, Gal J. Stereoselective metabolism of methadone N-demethylation by cytochrome P4502B6 and 2C19. *Chirality*. Jan 2004;16(1):36-44.
304. Sullivan HR, Due SL. Urinary metabolites of dl-methadone in maintenance subjects. *J Med Chem*. Aug 1973;16(8):909-913.
305. Eap CB, Broly F, Mino A, et al. Cytochrome P450 2D6 genotype and methadone steady-state concentrations. *J Clin Psychopharmacol*. Apr 2001;21(2):229-234.
306. Crettol S, Deglon JJ, Besson J, et al. Methadone enantiomer plasma levels, CYP2B6, CYP2C19, and CYP2C9 genotypes, and response to treatment. *Clin Pharmacol Ther*. Dec 2005;78(6):593-604.
307. Eap CB. On the usefulness of therapeutic drug monitoring of methadone. *Eur Addict Res*. Mar 2000;6(1):31-33.
308. Bomsien S, Skopp G. An in vitro approach to potential methadone metabolic-inhibition interactions. *Eur J Clin Pharmacol*. Sep 2007;63(9):821-827.
309. Eap CB, Bertschy G, Baumann P, Finkbeiner T, Gastpar M, Scherbaum N. High interindividual variability of methadone enantiomer blood levels to dose ratios. *Arch Gen Psychiatry*. Jan 1998;55(1):89-90.
310. Aeschbach C. *Stolpersteine in der ambulanten Methadonbehandlung*. Solothurn, Switzerland 2007.
311. Greenwald MK. Heroin craving and drug use in opioid-maintained volunteers: effects of methadone dose variations. *Exp Clin Psychopharmacol*. Feb 2002;10(1):39-46.
312. Caplehorn JR, Drummer OH. Methadone dose and post-mortem blood concentration. *Drug Alcohol Rev*. Dec 2002;21(4):329-333.
313. Chhabra S, Bull J. Methadone. *Am J Hosp Palliat Care*. Apr-May 2008;25(2):146-150.
314. *Compendium of Pharmaceuticals and Specialties*. Opioids: Canadian Pharmacists association; 2009:1825-1828.
315. Ferrari A, Bertolotti M, Dell'Utri A, Avico U, Sternieri E. Serum time course of naltrexone and 6 beta-naltrexol levels during long-term treatment in drug addicts. *Drug Alcohol Depend*. Nov 1 1998;52(3):211-220.
316. Brunen S, Kruger R, Finger S, et al. Determination of naltrexone and 6beta-naltrexol in human blood: comparison of high-performance liquid chromatography with spectrophotometric and tandem-mass-spectrometric detection. *Anal Bioanal Chem*. Feb 2009;396(3):1249-1257.

317. Verebey K, Volavka J, Mule SJ, Resnick RB. Naltrexone: disposition, metabolism, and effects after acute and chronic dosing. *Clin Pharmacol Ther.* Sep 1976;20(3):315-328.
318. King AC, Volpicelli JR, Gunduz M, O'Brien CP, Kreek MJ. Naltrexone biotransformation and incidence of subjective side effects: a preliminary study. *Alcohol Clin Exp Res.* Aug 1997;21(5):906-909.
319. Schmidt LG, Gastpar M, Falkai P, W. G, eds. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag 2006. Evidenzbasierte Suchtmedizin Behandlungsleitlinie substanzbezogene Störungen.
320. Kranzler HR, Stephenson JJ, Montejano L, Wang S, Gastfriend DR. Persistence with oral naltrexone for alcohol treatment: implications for health-care utilization. *Addiction.* Nov 2008;103(11):1801-1808.
321. Faessel HM, Gibbs MA, Clark DJ, Rohrbacher K, Stolar M, Burstein AH. Multiple-dose pharmacokinetics of the selective nicotinic receptor partial agonist, varenicline, in healthy smokers. *J Clin Pharmacol.* Dec 2006;46(12):1439-1448.
322. Compendium of Pharmaceuticals and Specialties Champix: Canadian Pharmacists association; 2009:555-558.
323. Wright TM, Myrick H. Acamprosate: a new tool in the battle against alcohol dependence. *Neuropsychiatr Dis Treat.* Dec 2006;2(4):445-453.
324. Kuhlman JJ, Jr., Lalani S, Magluilo J, Jr., Levine B, Darwin WD. Human pharmacokinetics of intravenous, sublingual, and buccal buprenorphine. *J Anal Toxicol.* Oct 1996;20(6):369-378.
325. Ratz AE, Schlienger RG, Linder L, Langewitz W, Haefeli WE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of clomethiazole after oral and rectal administration in healthy subjects. *Clin Ther.* May 1999;21(5):829-840.
326. Compendium of Pharmaceuticals and Specialties. Campral: Canadian Pharmacists association; 2009:474-475.
327. Bullingham RE, McQuay HJ, Moore A, Bennett MR. Buprenorphine kinetics. *Clin Pharmacol Ther.* Nov 1980;28(5):667-672.
328. Zingmark PH, Ekblom M, Odergren T, et al. Population pharmacokinetics of clomethiazole and its effect on the natural course of sedation in acute stroke patients. *Br J Clin Pharmacol.* Aug 2003;56(2):173-183.
329. Centerholt C, Ekblom M, Odergren T, et al. Pharmacokinetics and sedative effects in healthy subjects and subjects with impaired liver function after continuous infusion of clomethiazole. *Eur J Clin Pharmacol.* Jun 2003;59(2):117-122.
330. Moody DE, Chang Y, Huang W, McCance-Katz EF. The in vivo response of novel buprenorphine metabolites, M1 and M3, to antiretroviral inducers and inhibitors of buprenorphine metabolism. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* Sep 2009;105(3):211-215.
331. Compendium of Pharmaceuticals and Specialties. Suboxone: Canadian Pharmacists association; 2009:2438-2441.

332. Dyer KR, Foster DJ, White JM, Somogyi AA, Menelaou A, Bochner F. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics in methadone maintenance patients: comparison of those who do and do not experience withdrawal and concentration-effect relationships. *Clin Pharmacol Ther.* Jun 1999;65(6):685-694.
333. Yuen KH, Peh KK, Billa N. Comparative bioavailability study of a generic naltrexone tablet preparation. *Drug Dev Ind Pharm.* Mar 1999;25(3):353-356.
334. Johansson B. Plasma protein binding of disulfiram and its metabolite diethylthiocarbamic acid methyl ester. *J Pharm Pharmacol.* Nov 1990;42(11):806-807.
335. Abramson FP. Methadone plasma protein binding: alterations in cancer and displacement from alpha 1-acid glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther.* Nov 1982;32(5):652-658.
336. Compendium of Pharmaceuticals and Specialties. Revia: Canadian Pharmacists association; 2009:2227-2229.
337. Dunbar JL, Turncliff RZ, Hayes SC, Farrell CB. Population pharmacokinetics of extended-release injectable naltrexone (XR-NTX) in patients with alcohol dependence. *J Stud Alcohol Drugs.* Nov 2007;68(6):862-870.
338. Pike MG, Mays DC, Macomber DW, Lipsky JJ. Metabolism of a disulfiram metabolite, S-methyl N,N-diethylthiocarbamate, by flavin monooxygenase in human renal microsomes. *Drug Metab Dispos.* Feb 2001;29(2):127-132.
339. Schulz M, Schmoldt A. Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 800 drugs and other xenobiotics. *Pharmazie.* Jul 2003;58(7):447-474.
340. Li Y, Kantelip JP, Gerritsen-van Schieveen P, Davani S. Interindividual variability of methadone response: impact of genetic polymorphism. *Mol Diagn Ther.* 2008;12(2):109-124.
341. Moore AA, Whiteman EJ, Ward KT. Risks of combined alcohol/medication use in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother.* Mar 2007;5(1):64-74.
342. Bertolotti M, Ferrari A, Vitale G, et al. Effect of liver cirrhosis on the systemic availability of naltrexone in humans. *J Hepatol.* Sep 1997;27(3):505-511.
343. Laizure SC, DeVane CL. Stability of bupropion and its major metabolites in human plasma. *Ther Drug Monit.* 1985;7(4):447-450.
344. Duxbury K, Romagnoli C, Anderson M, Watts R, Waite G. Development of a clinically relevant liquid chromatography tandem mass spectrometry assay for 13 drugs of abuse in urine, designed to meet the needs of the service users. *Ann Clin Biochem.* Sep;47(Pt 5):415-422.
345. Aitchison K, Datla K, Rooprai H, Fernando J, Dexter D. Regional distribution of clomipramine and desmethylclomipramine in rat brain and peripheral organs on chronic clomipramine administration. *J Psychopharmacol.* Aug;24(8):1261-1268.
346. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, et al. Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on

- therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. Jul 2008;49(7):1239-1276.
347. Sproule B. Lithium in bipolar disorder: can drug concentrations predict therapeutic effect? *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(9):639-660.
348. Ozdemir V, Kalow W, Posner P, et al. CYP1A2 activity as measured by a caffeine test predicts clozapine and active metabolite steady-state concentration in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. Aug 2001;21(4):398-407.
349. Compendium of Pharmaceuticals and Specialties. Lithium: Canadian Pharmacists association; 2009:1460-1462.
350. Wall ME, Brine DR, Perez-Reyes M. Metabolism and disposition of naltrexone in man after oral and intravenous administration. *Drug Metab Dispos*. Jul-Aug 1981;9(4):369-375.
351. Derendorf H, El-Din A, El-Koussi A, Garrett ER. Electrochemical chromatographic determinations of morphine antagonists in biological fluids, with applications. *J Pharm Sci*. May 1984;73(5):621-624.
352. Zuccaro P, Altieri I, Betto P, et al. Determination of naltrexone and 6 beta-naltrexol in plasma by high-performance liquid chromatography with coulometric detection. *J Chromatogr*. Jul 5 1991;567(2):485-490.
353. Davidson AF, Emm TA, Pieniaszek HJ, Jr. Determination of naltrexone and its major metabolite, 6-beta-naltrexol, in human plasma using liquid chromatography with electrochemical detection. *J Pharm Biomed Anal*. Sep 1996;14(12):1717-1725.
354. Reuning RH, Ashcraft SB, Morrison BE. An electron-capture gas chromatographic assay for naltrexone in biological fluids. *NIDA Res Monogr*. 1981;28:25-35.
355. Monti KM, Foltz RL, Chinn DM. Analysis of naltrexone and 6-beta-naltrexol in plasma and urine by gas chromatography/negative ion chemical ionization mass spectrometry. *J Anal Toxicol*. May-Jun 1991;15(3):136-140.
356. Valiveti S, Nalluri BN, Hammell DC, Paudel KS, Stinchcomb AL. Development and validation of a liquid chromatography-mass spectrometry method for the quantitation of naltrexone and 6beta-naltrexol in guinea pig plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. Oct 25 2004;810(2):259-267.
357. Iyer SS, Kellogg GE, Karnes HT. A LC-electrospray tandem MS method for the analysis of naltrexone in canine plasma employing a molecular model to demonstrate the absence of internal standard deuterium isotope effects. *J Chromatogr Sci*. Nov-Dec 2007;45(10):694-700.
358. Clavijo C, Bendrick-Pearl J, Zhang YL, Johnson G, Gasparic A, Christians U. An automated, highly sensitive LC-MS/MS assay for the quantification of the opiate antagonist naltrexone and its major metabolite 6beta-naltrexol in dog and human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. Oct 15 2008;874(1-2):33-41.

359. Slawson MH, Chen M, Moody D, et al. Quantitative analysis of naltrexone and 6beta-naltrexol in human, rat, and rabbit plasma by liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry with application to the pharmacokinetics of Depotrex in rabbits. *J Anal Toxicol.* Oct 2007;31(8):453-461.
360. Butz RF, Schroeder DH, Welch RM, Mehta NB, Phillips AP, Findlay JW. Radioimmunoassay and pharmacokinetic profile of bupropion in the dog. *J Pharmacol Exp Ther.* Jun 1981;217(3):602-610.
361. Cooper TB, Suckow RF, Glassman A. Determination of bupropion and its major basic metabolites in plasma by liquid chromatography with dual-wavelength ultraviolet detection. *J Pharm Sci.* Aug 1984;73(8):1104-1107.
362. Jennison TA, Brown P, Crossett J, Urry FM. A high-performance liquid chromatographic method for quantitating bupropion in human plasma or serum. *J Anal Toxicol.* Mar-Apr 1995;19(2):69-72.
363. Zhang D, Yuan B, Qiao M, Li F. HPLC determination and pharmacokinetics of sustained-release bupropion tablets in dogs. *J Pharm Biomed Anal.* Sep 19 2003;33(2):287-293.
364. Hsyu PH, Singh A, Giargiari TD, Dunn JA, Ascher JA, Johnston JA. Pharmacokinetics of bupropion and its metabolites in cigarette smokers versus nonsmokers. *J Clin Pharmacol.* Aug 1997;37(8):737-743.
365. Stewart JJ, Berkel HJ, Parish RC, et al. Single-dose pharmacokinetics of bupropion in adolescents: effects of smoking status and gender. *J Clin Pharmacol.* Jul 2001;41(7):770-778.
366. Borges V, Yang E, Dunn J, Henion J. High-throughput liquid chromatography-tandem mass spectrometry determination of bupropion and its metabolites in human, mouse and rat plasma using a monolithic column. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* May 25 2004;804(2):277-287.
367. Norris RL, Ravenscroft PJ, Pond SM. Sensitive high-performance liquid chromatographic assay with ultraviolet detection of methadone enantiomers in plasma. *J Chromatogr B Biomed Appl.* Nov 18 1994;661(2):346-350.
368. Ansermot N, Rudaz S, Brawand-Amey M, Fleury-Souverain S, Veuthey JL, Eap CB. Validation and long-term evaluation of a modified on-line chiral analytical method for therapeutic drug monitoring of (R,S)-methadone in clinical samples. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* Aug 1 2009;877(23):2301-2307.
369. Rudaz S, Ortelli D, Gex-Fabry M, Deglon JJ, Balant L, Veuthey JL. Development of validated stereoselective methods for methadone determination in clinical samples. *Chirality.* 1999;11(5-6):487-494.
370. Liang HR, Foltz RL, Meng M, Bennett P. Method development and validation for quantitative determination of methadone enantiomers in human plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* Jul 5 2004;806(2):191-198.

371. Souverain S, Eap C, Veuthey JL, Rudaz S. Automated LC-MS method for the fast stereoselective determination of methadone in plasma. *Clin Chem Lab Med*. Dec 2003;41(12):1615-1621.
372. Foster DJ, Somogyi AA, Bochner F. Stereoselective quantification of methadone and its major oxidative metabolite, 2-ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidine, in human urine using high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. Jul 7 2000;744(1):165-176.
373. Johansen SS, Linnet K. Chiral analysis of methadone and its main metabolite EDDP in postmortem blood by liquid chromatography-mass spectrometry. *J Anal Toxicol*. Sep 2008;32(7):499-504.
374. Dunbar JL, Turncliff RZ, Dong Q, Silverman BL, Ehrich EW, Lasseter KC. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of long-acting injectable naltrexone. *Alcohol Clin Exp Res*. Mar 2006;30(3):480-490.
375. King AC, Volpicelli JR, Frazer A, O'Brien CP. Effect of naltrexone on subjective alcohol response in subjects at high and low risk for future alcohol dependence. *Psychopharmacology (Berl)*. Jan 1997;129(1):15-22.
376. Olsen L, Christophersen AS, Frogopsahl G, Waal H, Morland J. Plasma concentrations during naltrexone implant treatment of opiate-dependent patients. *Br J Clin Pharmacol*. Aug 2004;58(2):219-222.
377. Kume T, Iwasa H, Shiraishi H, et al. Characterization of a novel variant (S145C/L311V) of 3alpha-hydroxysteroid/dihydrodiol dehydrogenase in human liver. *Pharmacogenetics*. Dec 1999;9(6):763-771.
378. Bouza C, Angeles M, Munoz A, Amate JM. Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a systematic review. *Addiction*. Jul 2004;99(7):811-828.
379. Chick J, Anton R, Chęcinski K, et al. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of naltrexone in the treatment of alcohol dependence or abuse. *Alcohol Alcohol*. Nov-Dec 2000;35(6):587-593.
380. Lee JD, Grossman E, DiRocco D, et al. Extended-release naltrexone for treatment of alcohol dependence in primary care. *J Subst Abuse Treat*. Jul;39(1):14-21.
381. Pettinati HM, Gastfriend DR, Dong Q, Kranzler HR, O'Malley SS. Effect of extended-release naltrexone (XR-NTX) on quality of life in alcohol-dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res*. Feb 2009;33(2):350-356.
382. Gasper A, Gossop M, de Wet C, Reed L, Bearn J. Influence of the dose on the severity of opiate withdrawal symptoms during methadone detoxification. *Pharmacology*. 2008;81(2):92-96.
383. Wolff K, Rostami-Hodjegan A, Shires S, et al. The pharmacokinetics of methadone in healthy subjects and opiate users. *Br J Clin Pharmacol*. Oct 1997;44(4):325-334.

384. Wolff K, Rostami-Hodjegan A, Hay AW, Raistrick D, Tucker G. Population-based pharmacokinetic approach for methadone monitoring of opiate addicts: potential clinical utility. *Addiction*. Dec 2000;95(12):1771-1783.
385. Foster DJ, Somogyi AA, Dyer KR, White JM, Bochner F. Steady-state pharmacokinetics of (R)- and (S)-methadone in methadone maintenance patients. *Br J Clin Pharmacol*. Nov 2000;50(5):427-440.
386. de Vos JW, Ufkes JG, Kaplan CD, et al. L-Methadone and D,L-methadone in methadone maintenance treatment: a comparison of therapeutic effectiveness and plasma concentrations. *Eur Addict Res*. Sep 1998;4(3):134-141.
387. Uehlinger C, Crettol S, Chassot P, et al. Increased (R)-methadone plasma concentrations by quetiapine in cytochrome P450s and ABCB1 genotyped patients. *J Clin Psychopharmacol*. Jun 2007;27(3):273-278.
388. Crettol S, Digon P, Golay KP, Brawand M, Eap CB. In vitro P-glycoprotein-mediated transport of (R)-, (S)-, (R,S)-methadone, LAAM and their main metabolites. *Pharmacology*. 2007;80(4):304-311.
389. Nilsson MI, Gronbladh L, Widerlov E, Anggard E. Pharmacokinetics of methadone in methadone maintenance treatment: characterization of therapeutic failures. *Eur J Clin Pharmacol*. 1983;25(4):497-501.
390. Maurer HH, Sauer C, Theobald DS. Toxicokinetics of drugs of abuse: current knowledge of the isoenzymes involved in the human metabolism of tetrahydrocannabinol, cocaine, heroin, morphine, and codeine. *Ther Drug Monit*. Jun 2006;28(3):447-453.
391. Hunt GE, Bergen J, Bashir M. Medication compliance and comorbid substance abuse in schizophrenia: impact on community survival 4 years after a relapse. *Schizophr Res*. Apr 1 2002;54(3):253-264.
392. Hersberger M., Rentsch. K. Cytochrom P450: vom Genoty zur Dosisanpassung. *Schweiz Med Forum*. 2002;48:1158-1160.
393. Seeringer A, Kirchheiner J. [CYP2D6-, CYP2C9- and CYP2C19-based dose adjustments: when do they make sense?]. *Internist (Berl)*. Jul 2008;49(7):877-883.
394. Lotterer E, Gressner AM, Kropf J, Grobe E, von Knebel D, Bircher J. Higher levels of serum aminoterminal type III procollagen peptide, and laminin in alcoholic than in nonalcoholic cirrhosis of equal severity. *J Hepatol*. Jan 1992;14(1):71-77.
395. Maxwell S, Shinderman MS. Use of naltrexone in the treatment of alcohol use disorders in patients with concomitant major mental illness. *J Addict Dis*. 2000;19(3):61-69.
396. Palepu A, Tyndall MW, Joy R, et al. Antiretroviral adherence and HIV treatment outcomes among HIV/HCV co-infected injection drug users: the role of methadone maintenance therapy. *Drug Alcohol Depend*. Sep 15 2006;84(2):188-194.
397. Preskorn SH, Fast GA. Therapeutic drug monitoring for antidepressants: efficacy, safety, and cost effectiveness. *J Clin Psychiatry*. Jun 1991;52 Suppl:23-33.

398. Schumacher GE, Barr JT. Economic and outcome issues for therapeutic drug monitoring in medicine. *Ther Drug Monit.* Oct 1998;20(5):539-542.
399. Brandt C, Baumann P, Eckermann G, et al. [Therapeutic drug monitoring in epileptology and psychiatry]. *Nervenarzt.* Feb 2008;79(2):167-174.
400. Schiff GD, Klass D, Peterson J, Shah G, Bates DW. Linking laboratory and pharmacy: opportunities for reducing errors and improving care. *Arch Intern Med.* Apr 28 2003;163(8):893-900.
401. Michalko KJ, Blain L. An evaluation of a clinical pharmacokinetic service for serum digoxin levels. *Ther Drug Monit.* Sep 1987;9(3):311-319.
402. Bates DW. Improving the use of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit.* Oct 1998;20(5):550-555.
403. van Lent-Evers NA, Mathot RA, Geus WP, van Hout BA, Vinks AA. Impact of goal-oriented and model-based clinical pharmacokinetic dosing of aminoglycosides on clinical outcome: a cost-effectiveness analysis. *Ther Drug Monit.* Feb 1999;21(1):63-73.
404. Bates DW, Kuperman GJ, Rittenberg E, et al. A randomized trial of a computer-based intervention to reduce utilization of redundant laboratory tests. *Am J Med.* Feb 1999;106(2):144-150.
405. Chen P, Tanasijevic MJ, Schoenenberger RA, Fiskio J, Kuperman GJ, Bates DW. A computer-based intervention for improving the appropriateness of antiepileptic drug level monitoring. *Am J Clin Pathol.* Mar 2003;119(3):432-438.
406. Luchins DJ, Klass D, Hanrahan P, et al. Computerized monitoring of valproate and physician responsiveness to laboratory studies as a quality indicator. *Psychiatr Serv.* Sep 2000;51(9):1179-1181.

7.2 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: GESTEIGERTE DOPAMINFREISETZUNG SUCHTERZEUGENDER SUBSTANZEN²⁵ - 12 -

TABELLE 2: PRIMÄRE UND SEKUNDÄRE EFFEKTE EINZELNER SUBSTANZKLASSEN²⁵ - 13 -

TABELLE 3: DIAGNOSTISCHE KRITERIEN DER STÖRUNGEN DURCH PSYCHOTROPE SUBSTANZEN NACH ICD-10 UND DSM-IV - 14 -

TABELLE 4: ÜBERSICHT ÜBER DIE VERWENDETEN LABORGERÄTE UND VERBRAUCHSMATERIALIEN SOWIE DEREN HERSTELLER
 BEZIEHUNGSWEISE LIEFERANTEN - 40 -

TABELLE 5: VERWENDETE CHEMIKALIEN UND DEREN HERSTELLER BEZIEHUNGSWEISE LIEFERANTEN - 42 -

TABELLE 6: VERWENDETE REFERENZSUBSTANZEN UND DEREN HERSTELLER BEZIEHUNGSWEISE LIEFERANTEN - 42 -

TABELLE 7: ELUTROPE REIHE¹⁴⁴ - 45 -

TABELLE 8: ROUTINEMETHODEN DES NEUROCHEMISCHEN LABORS - 51 -

TABELLE 9: ZUSAMMENFASSUNG DER ENTWICKELTEN HPLC-UV-METHODEN - 54 -

TABELLE 10: LÖSUNGSMITTELGRADIENT: LC-MS/MS METHODE ZUR BESTIMMUNG VON NALTREXON UND 6B-NALTREXOL (ELUENT
 A: WASSER MIT 0,1% AMEISENSÄURE (VOL/VOL); ELUENT B: METHANOL MIT 0,1% AMEISENSÄURE (VOL/VOL)) - 56 -

TABELLE 11: DARSTELLUNG DES STUDIENABLAUFS - 63 -

TABELLE 12: L-POLAMIDON REDUKTIONSSCHEMA - 64 -

TABELLE 13: DIE SUBJEKTIVE OPIATENTZUGSSKALA - SOWS (SUBJECTIVE OPIATE WITHDRAWAL SCALE)¹⁵² - 64 -

TABELLE 14: DIE OBJEKTIVE OPIATENTZUGSSKALA - OOWS (OBJECTIVE OPIATE WITHDRAWAL SCALE)¹⁵² - 65 -

TABELLE 15: CLINICAL GLOBAL IMPRESSION (CGI)¹⁵⁰ - 65 -

TABELLE 16: NEBENWIRKUNGS-RATING-SKALA (UKU)¹⁵¹ - 66 -

TABELLE 17: PUNKTE DER TDM-BEZOGENEN EIGENSCHAFTEN VON ZEHN ANTIDEPRESSIVA. LITERATURBASIERTE PUNKTE SIND
 DURCH DIE REFERENZNUMMER KENNTLICH GEMACHT, PUNKTE BASIEREND AUF EXPERTENMEINUNG SIND OHNE NUMMER
 DARGESTELLT - 85 -

TABELLE 18: PUNKTE DER TDM-BEZOGENEN EIGENSCHAFTEN VON ZEHN ANTIPSYCHOTIKA. LITERATURBASIERTE PUNKTE SIND
 DURCH DIE REFERENZNUMMER KENNTLICH GEMACHT, PUNKTE BASIEREND AUF EXPERTENMEINUNG SIND OHNE NUMMER
 DARGESTELLT - 92 -

TABELLE 19: GEGENÜBERSTELLUNG DER ERREICHTEN PUNKTE IN DER TDM-RATING-SKALA UND DEM EMPFEHLUNGSGRAD DES
 KONSSENSUS 2011 (EMPFEHLUNGSGRAD: 1 = SEHR EMPFOHLEN, 2= EMPFOHLEN, 3 = NÜTZLICH, 4 = POTENTIELL NÜTZLICH) .. -
 93 -

TABELLE 20: PHARMAKOKINETISCHE DATEN VON SUBSTANZEN, DIE IN DER PHARMAKOTHERAPIE VON SUBSTANZABHÄNGIGKEITEN
 EINGESETZT WERDEN UND DURCH DIE TDM-RATING-SKALA BEWERTET WERDEN - 102 -

TABELLE 21: EINSCHÄTZUNG DER TDM-BEZOGENEN EIGENSCHAFTEN VON SUBSTANZEN FÜR DIE THERAPIE VON
 SUBSTANZABHÄNGIGKEITEN. LITERATURBASIERTE PUNKTE SIND DURCH DIE REFERENZNUMMER KENNTLICH GEMACHT, PUNKTE
 BASIEREND AUF EXPERTENMEINUNG SIND OHNE NUMMER DARGESTELLT - 103 -

TABELLE 22: VERGLEICH DER EMPFEHLUNGSGRAD GEMÄß DER TDM-RATING-SKALA UND DEM KONSSENSUS 2011 - 104 -

TABELLE 23: VARIATIONSKOEFFIZIENT DER UNPRÄZISION (%) UND RICHTIGKEIT (%) ZUR BESTIMMUNG VON EINGEWOGENEM
 NALTREXON UND 6B-NALTREXOL MITTELS DER HPLC-UV-METHODE - 108 -

TABELLE 24: RETENTIONSZEITEN MÖGLICHER PSYCHIATRISCHER KOMEDIKATION, BESTIMMT MITTELS DER HPLC-UV-METHODE (NALTREXON/6B-NALTREXOL); (N.D. = NICHT DETEKTIERBAR) - 108 -

TABELLE 25: VARIATIONSKOEFFIZIENT DER UNPRÄZISION (%) UND RICHTIGKEIT (%) ZUR BESTIMMUNG VON EINGEWOGENEM NALTREXON UND 6B-NALTREXOL MITTELS DER LC-MS/MS-METHODE. - 114 -

TABELLE 26: METHODENCHARAKTERISTIKA INKLUSIVE DER ANALYSEKOSTEN FÜR DIE HPLC-UV- UND LC-MS/MS-METHODEN ZUR BESTIMMUNG VON NALTREXON UND 6B-NALTREXOL. - 114 -

TABELLE 27: VARIATIONSKOEFFIZIENT DER UNPRÄZISION (%) UND RICHTIGKEIT (%) ZUR BESTIMMUNG VON EINGEWOGENEM BUPROPION UND HYDROXYBUPROPION MITTELS DER HPLC-UV-METHODE. - 121 -

TABELLE 28: RETENTIONSZEITEN MÖGLICHER PSYCHIATRISCHER KOMEDIKATION, BESTIMMT MITTELS DER HPLC-UV-METHODE (BUPROPION/HYDROXYBUPROPION); (N.D. = NICHT DETEKTIERBAR) - 122 -

TABELLE 29: DEMOGRAPHISCHE UND KLINISCHE PARAMETER DER NATURALISTISCH MIT BUPROPION BEHANDELTEN PATIENTEN - 123

-

TABELLE 30: VARIATIONSKOEFFIZIENT DER UNPRÄZISION (%) UND RICHTIGKEIT (%) ZUR BESTIMMUNG VON EINGEWOGENEM R,S-METHADON UND R,S-EDDP MITTELS DER HPLC-UV-METHODE. - 127 -

TABELLE 31: RETENTIONSZEITEN MÖGLICHER PSYCHIATRISCHER KOMEDIKATION, BESTIMMT MITTELS DER HPLC-UV-METHODE (R,S-METHADON/R,S-EDDP) - 128 -

TABELLE 32: DEMOGRAPHISCHE DATEN UND KLINISCHE PARAMETER DER STUDIENPOPULATION DER „NALCAM“-STUDIE - 129 -

TABELLE 33: DEMOGRAPHISCHE UND KLINISCHE DATEN DER EINZELNEN PATIENTEN DIE MITTELS L-POLAMIDON ENTGIFTET WURDEN - 136 -

TABELLE 34: DEMOGRAPHISCHE UND KLINISCHE PARAMETER, VERGLEICH KOMORBIDER PATIENTEN VERSUS DER KONTROLLGRUPPE . - 143 -

TABELLE 35: DEMOGRAPHISCHE UND KLINISCHE DATEN DER PATIENTEN ZUR UNTERSUCHUNG DER EFFEKTE VON ITDM - 149 -

7.3 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: DAS NARRENSCHIFF VON 1494⁴ - 1 -

ABBILDUNG 2: NOAH VON JULIUS SCHNORR VON CAROLSFELD⁶ - 2 -

ABBILDUNG 3: PRÄVALENZ FÜR RISKANTEN ALKOHOLKONSUM VON 1995 BIS 2006¹⁷ - 6 -

ABBILDUNG 4: 12-MONATS-PRÄVALENZ: GEBRAUCH ILLEGALER DROGEN UNTER 18 -39 JÄHRIGEN.¹⁷ - 7 -

ABBILDUNG 5: GEHIRNAREALE²⁴ - 10 -

ABBILDUNG 6: NEUROCHEMIE DES BELOHNUNGSSYSTEMS²⁵ - 11 -

ABBILDUNG 7: CHEMISCHE STRUKTUR VON CLOMETHIAZOL [5-(2-CHLOROETHYL)-4-METHYLTHIAZOL] - 16 -

ABBILDUNG 8: CHEMISCHE STRUKTUR VON DIAZEPAM [7-CHLOR-1,3-DIHYDRO-1-METHYL-5-PHENYL-2H-1,4-BENZODIAZEPIN-2-ON]..... - 17 -

ABBILDUNG 9: CHEMISCHE STRUKTUR VON CARBAMAZEPIN [5H-DIBENZAZEPIN-5-CARBOXAMIN] - 17 -

ABBILDUNG 10: CHEMISCHE STRUKTUR VON ACAMPROSAT [3-ACETAMIDO-1-PROPANSULFONSÄURE] - 18 -

ABBILDUNG 11: CHEMISCHE STRUKTUR VON NALTREXON [N-CYCLOPROPYLMETHYL-3,7-DIHYDROXY-7,7A,8,9-TETRAHYDRO-4AH-8,9C-IMINOETHANO-PHENANTHROFURAN-5-ON] - 19 -

ABBILDUNG 12: CHEMISCHE STRUKTUR VON DISULFIRAM [TETRAETHYLTHIURAMIDISULFID] - 20 -

ABBILDUNG 13: CHEMISCHE STRUKTUR VON CLONIDIN [2-[(2,6-DICHLORPHENYL)IMINO]-2-IMIDAZOLIDIN] - 22 -

ABBILDUNG 14: CHEMISCHE STRUKTUR VON BUPRENORPHIN [17-CYCLOPROPYLMETHYL)-A-(1,1-DIMETHYLETHYL)-4,5-EPOXY-18,19-DIHYDRO-3-HYDROXY-6METHOXY-A-METHYL-6,14-ETHANOMORPHINAN-7METHANOL] - 23 -

ABBILDUNG 15: CHEMISCHE STRUKTUR VON METHADON [DL-6-DIMETHYLAMINO-4,4-DIPHENYL-3-HEPTANON] - 24 -

ABBILDUNG 16: CHEMISCHE STRUKTUR VON NIKOTIN [3-(1-METHYL-2-PYRROLODINYL)PYRIMIDIN] - 25 -

ABBILDUNG 17: CHEMISCHE STRUKTUR VON VARENICLIN [(6R,10S)-7,8,9,10-TETRAHYDRO-6,10-METHAN-6H-PYRAZINO BENZAZEPIN] - 26 -

ABBILDUNG 18: CHEMISCHE STRUKTUR VON BUPROPION [(+)-2-(BUTYLAMINO)-3'-CHLOROPROPIOPHENON] - 27 -

ABBILDUNG 19: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER PHARMAKOKINETISCHEN VARIANZ IM PLASMA-TALSPIEGEL UNTER STEADY-STATE-BEDINGUNGEN¹¹⁷ - 31 -

ABBILDUNG 20: PRINZIP DER HPLC MIT SÄULENSCHALUNG - 49 -

ABBILDUNG 21: AUFBAU EINES TANDEM-MASSENSPEKTROMETERS¹⁴⁵ - 55 -

ABBILDUNG 22: VALIDIERUNGSSCHEMA, MODIFIZIERT NACH VALISTAT 1.0 - 59 -

ABBILDUNG 23: ANFORDERUNGSSCHEIN DES NEUROCHEMISCHEN LABORS, MAINZ - 70 -

ABBILDUNG 24: BOX-PLOT-DIAGRAMM: ERREICHTE TDM-RATING-SKALEN PUNKTE DER SUBSTANZEN AUFGETEILT NACH DEN EMPFEHLUNGSGRADEN DES KONSENSUS 2011 - 94 -

ABBILDUNG 25: ROC-KURVEN-ANALYSE: ERMITTLUNG EINES CUT-OFF-WERTES FÜR DEN EMPFEHLUNGSGRAD 1 (TDM: SEHR EMPFOHLEN). # = GRÖBSTMÖGLICHE ABWEICHUNG VON DER DIAGONALEN BEZUGSLINIE BEI EINER SENSITIVITÄT VON 71,4% UND SPEZIFITÄT VON 92,3%. - 95 -

ABBILDUNG 26: HPLC-CHROMATOGRAMM VON NALTREXON UND 6B-NALTREXOL (50 NG/ML NALTREXON UND 6B-NALTREXOL). -

ABBILDUNG 27: ÜBERPRÜFUNG DER LINEARITÄT, DARGESTELLT SIND DIE MITTELWERTE DER SECHS MESSUNGEN MITTELS HPLC-UV VON SECHS UNTERSCHIEDLICHEN KONZENTRATIONEN VON NALTREXON (A) UND 6B-NALTREXOL (B).....	107 -
ABBILDUNG 28: REPRÄSENTATIVES CHROMATOGRAMM, WELCHES DIE TRENnung VON NALTREXON UND 6B-NALTREXOL UND DIE INTERFERENZ IN DER NALTREXON-D ₃ MRM SPUR DARSTELLT. DIE INTERFERENZ ENTSTEHT AUFGRUND DES ERSTEN ISOTOPENPEAKS VON 6B-NALTREXOL, WELCHES DIESELBE NOMINALE MASSE WIE DER MONOISOTOPISCHE PEAK DES INTERNEN STANDARDS NALTREXON-D ₃ BESITZT. DIE GEMESSENEN KONZENTRATIONEN DIESER PATIENTENPROBE BETRAGEN 1,9 NG/ML FÜR NALTREXON UND 65,4 NG/ML FÜR 6B-NALTREXOL.....	110 -
ABBILDUNG 29: ÜBERPRÜFUNG DER LINEARITÄT, DARGESTELLT SIND DIE MITTELWERTE DER SECHS MESSUNGEN MITTELS LC-MS/MS VON ACHT UNTERSCHIEDLICHEN KONZENTRATIONEN VON NALTREXON (A) UND 6B-NALTREXOL (B).....	111 -
ABBILDUNG 30: CHROMATOGRAMM EINER STANDARDPROBE MIT DER KONZENTRATION 0,5 NG/ML FÜR NALTREXON SOWIE 6B-NALTREXOL. DIE KONZENTRATION 0,5 NG/ML ENTSPRICHT DER BESTIMMUNGSGRENZE BEIDER SUBSTANZEN.	112 -
ABBILDUNG 31: BESTIMMUNG VON NALTREXON: KORRELATION ZWISCHEN DER BESTIMMUNG MITTELS DER HPLC-UV- UND DER LC-MS/MS-METHODE.....	115 -
ABBILDUNG 32: BESTIMMUNG VON 6B-NALTREXOL: KORRELATION ZWISCHEN DER BESTIMMUNG MITTELS DER HPLC-UV- UND DER LC-MS/MS-METHODE.....	115 -
ABBILDUNG 33: BLAND-ALTMANN-DIAGRAMM DER BESTIMMUNG VON NALTREXON MITTELS HPLC-UV UND LC-MS/MS. DIE DURCHGEZOGENE LINIE IST DER MITTELWERT UND DIE ÄUßEREN GRENZEN BESCHREIBEN DAS 95%-KONFIDENZINTERVALL.	116 -
ABBILDUNG 34: BLAND-ALTMANN-DIAGRAMM DER BESTIMMUNG VON 6B-NALTREXOL MITTELS HPLC-UV UND LC-MS/MS. DIE DURCHGEZOGENE LINIE IST DER MITTELWERT UND DIE ÄUßEREN GRENZEN BESCHREIBEN DAS 95%-KONFIDENZINTERVALL.	117 -
ABBILDUNG 35: CHROMATOGRAMME DER BESTIMMUNG VON BUPROPION UND HYDROXYBUPROPION. A) ZEIGT EIN CHROMATOGRAMM DER WELLENLÄNGE 254 NM, DIE STANDARDKONZENTRATIONEN SIND 200 NG/ML BUPROPION UND 1000 NG/ML HYDROXYBUPROPION; B) ZEIGT EIN CHROMATOGRAMM DER WELLENLÄNGE 214 NM UND EINER HYDROXYBUPROPIONKONZENTRATION VON 200 NG/ML, DIE 50 NG/ML BUPROPION SIND BEI DIESER WELLENLÄNGE NICHT DETEKTIERBAR.	119 -
ABBILDUNG 36: ÜBERPRÜFUNG DER LINEARITÄT, DARGESTELLT SIND DIE MITTELWERTE DER SECHS MESSUNGEN MITTELS HPLC VON SECHS UNTERSCHIEDLICHEN KONZENTRATIONEN VON (A) BUPROPION UND (B) HYDROXYBUPROPION.	120 -
ABBILDUNG 37: BESTIMMUNG DER STABILITÄT VON BUPROPION ÜBER EINEN ZEITRAUM VON 5 MONATEN. DIE PROBEN DER KONZENTRATION 200 NG/ML WURDEN EINZELN BEI -80°C TIEFGEFROREN UND IM VERGLEICH MIT FRISCH ZUBEREITETEN PROBEN ANALYSIERT.	121 -
ABBILDUNG 38: BESTIMMUNG VON BUPROPION UND HYDROXYBUPROPION. VERGLEICH VON KORREKTER SOWIE INKORREKTER LAGERUNG SOWIE DARSTELLUNG DER AUS DREI VERSCHIEDENEN DOSEN RESULTIERENDEN KONZENTRATIONEN.	124 -
ABBILDUNG 39: CHROMATOGRAMM DER BESTIMMUNG VON R- UND S-METHADON SOWIE DEM INAKTIVEN METABOLITEN R- UND S-EDDP. DIE DARGESTELLTEN STANDARDKONZENTRATIONEN SIND 750 NG/ML FÜR R- UND S-METHADON UND 350 NG/ML FÜR R- UND S-EDDP.	126 -

ABBILDUNG 40: ÜBERPRÜFUNG DER LINEARITÄT, DARGESTELLT SIND DIE MITTELWERTE DER SECHS MESSUNGEN MITTELS HPLC VON SECHS BEZIEHUNGSWEISE SIEBEN UNTERSCHIEDLICHEN KONZENTRATIONEN VON (A) R-METHADON, (B) S-METHADON, (C) R-EDDP UND (D) S-EDDP. - 127 -

ABBILDUNG 41: CHROMATOGRAMM DER BESTIMMUNG VON R- UND S-METHADON SOWIE DEM INAKTIVEN METABOLITEN R- UND S-EDDP. DIE DARGESTELLTEN STANDARDKONZENTRATIONEN SIND 50 NG/ML FÜR R- UND S-METHADON UND 20 NG/ML FÜR R- UND S-EDDP. - 128 -

ABBILDUNG 42: KORRELATION ZWISCHEN DEM PLASMASPIEGEL DER AKTIVEN FRAKTION UND DER REDUKTION DES ALKOHOLVERLANGENS GEMÄß DER OBSESSIVE COMPULSIVE DRINKING SKALA (OCDS), AUFGETEILT NACH BESTIMMUNGSTAGEN. REGRESSIONSKOEFFIZIENT \pm SD: -0.341 ± 0.132 ($p = 0.014$)..... - 131 -

ABBILDUNG 43: BOX-PLOT-ANALYSE: DARGESTELLT IST DIE REDUKTION AUF DER OBSESSIVE COMPULSIVE DRINKING SKALA (OCDS), AUFGETEILT IN GRUPPEN GEMÄß DES THERAPIEANSPRECHENS IN RELATION ZUR PLASMAKONZENTRATION VON NALTREXON PLUS 6B-NALTREXOL. - 132 -

ABBILDUNG 44: ROC-KURVEN-ANALYSE DES PLASMASPIEGELS AUS DER SUMME VON NALTREXON UND 6B-NALTREXOL UND DEM ALKOHOLVERLANGEN, GEMESSEN MIT HILFE DER OCD-SKALA. DAS ALKOHOLCRAVING WAR BEI EINER SUMMENKONZENTRATION VON 16,6 NG/ML SIGNIFIKANT REDUZIERT (SENSITIVITÄT 80%, SPEZIFITÄT 44,7%). - 133 -

ABBILDUNG 45: : BOX-PLOT-ANALYSE, DARSTELLUNG DER REDUKTION AUF DER OBSESSIVE COMPULSIVE DRINKING SKALE (OCDS) FÜR KONZENTRATIONSBESTIMMUNGEN KLEINER UND GRÖßER-GLEICH 16,6 NG/ML AUFGETEILT NACH DEM TAG DER BLUTENTNAHME. - 134 -

ABBILDUNG 46: DARSTELLUNG DER GEMESSENEN POLAMIDON-KONZENTRATIONEN UND DER MIT HILFE DES KINETIKPROGRAMMS „AUTO KINETIC V3.2“ BERECHNETEN ZU ERWARTENDEN KONZENTRATIONEN VON 9 PROBANDEN (P1 BIS P9) AN DEN UNTERSUCHUNGSTAGEN U1-U4 INNERHALB DER DETOXIFIKATION MIT L-POLAMIDON - 140 -

ABBILDUNG 47: STREUDIAGRAMM MIT LINEARER BEZUGSLINIE: DARSTELLUNG DES ZUSAMMENHANGS ZWISCHEN DER OBJEKTIVEN ENTZUGSSKALA (OOWS) UND DER PROZENTUALEN REDUKTION DER R-METHADONKONZENTRATION PRO TAG ($R^2 = 0,461$, $p = 0,014$). DIE NEUN PROBANDEN HATTEN ZWISCHEN ZWEI UND VIER UNTERSUCHUNGSTAGE, SO DASS 15 KONZENTRATIONSDIFFERENZEN GEBILDET WERDEN KONNTEN, DIE IN DIE KORRELATION EINFLOSSEN. - 141 -

ABBILDUNG 48: STREUDIAGRAMM MIT LINEARER BEZUGSLINIE: DARSTELLUNG DES ZUSAMMENHANGS ZWISCHEN DER SUBJEKTIVEN ENTZUGSSKALA SOWS UND DER PROZENTUALEN REDUKTION DER R-METHADONKONZENTRATION PRO TAG ($R^2 = 0,472$, $p = 0,028$). DIE NEUN PROBANDEN HATTEN ZWISCHEN ZWEI UND VIER UNTERSUCHUNGSTAGE, SO DASS 15 KONZENTRATIONSDIFFERENZEN GEBILDET WERDEN KONNTEN, DIE IN DIE KORRELATION EINFLOSSEN. - 142 -

ABBILDUNG 49: BEWERTUNG DER ADHÄRENZ BEZÜGLICH DER PSYCHIATRISCHEN MEDIKATION IN PATIENTEN MIT UND OHNE KOMORBIDER SUBSTANZABHÄNGIGKEIT MIT A) DEM DOSISBEZOGENEN REFERENZBEREICH (JEWEILS 53 PATIENTEN) UND B) DER METABOLISIERUNGSRATIO (31 PATIENTEN MIT UND 34 OHNE KOMORBIDE ABHÄNGIGKEIT), JEWEILS IN BEZUG ZUR ENDGÜLTIGEN ADHÄRENZBEWERTUNG MITTELS INDIVIDUELLER VARIANZ IN DER METABOLISIERUNGSRATIO BEZIEHUNGSWEISE DER KONZENTRATION-DOSIS-BEZIEHUNG. - 145 -

ABBILDUNG 50: DARSTELLUNG DES 95% KONFIDENZINTERVALLS DER PROZENTUALEN NON-ADHÄRENZ, IM JAHRESVERLAUF GETRENNT NACH PROBANDEN MIT (N=53) UND OHNE KOMORBIDE (N= 54) SUBSTANZABHÄNGIGKEIT. DIE KOMORBIDE

GRUPPE ZEIGTE IM MITTEL \pm SD EINE 45 ± 42 %IGE NON-ADHÄRENZ, WÄHREND IN DER KONTROLLGRUPPE 17 ± 21 % ALS NON-ADHÄRENT ANGESEHEN WURDEN ($p < 0,001$)	146 -
ABBILDUNG 51: PROZENTUALE ADHÄRENZRATEN DER PATIENTEN MIT KOMORBIDER ABHÄNGIGKEIT UND DER KONTROLLGRUPPE AUFGETEILT NACH DEN PSYCHIATRISCHEN HAUPTDIAGNOSEN (F20: SCHIZOPHRENIE (KOMORBIDE PATIENTEN N=17, KONTROLLGRUPPE N=17), F25: SCHIZOAFFEKTIVE STÖRUNG (KOMORBIDE PATIENTEN N=5, KONTROLLGRUPPE N=5), F31: BIPOLAR AFFEKTIVE STÖRUNG (KOMORBIDE PATIENTEN N=5, KONTROLLGRUPPE N=5), F32: DEPRESSIVE EPISODE (KOMORBIDE PATIENTEN N=7, KONTROLLGRUPPE N=8) F33: REZIDIVIERENDE DEPRESSIVE STÖRUNG (KOMORBIDE PATIENTEN N=14, KONTROLLGRUPPE N=14))	147 -
ABBILDUNG 52: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DEN LEBERWERTEN GOT, γ -GT UND GPT UND DER METABOLISIERUNGSRATIO (METABOLIT / MUTTERSUBSTANZ) AUFGETEILT IN PATIENTEN MIT UND OHNE KOMORBIDE SUBSTANZABHÄNGIGKEIT.	148 -
ABBILDUNG 53: ÜBERSICHT ÜBER DIE DIAGNOSEN KLASSIFIZIERT NACH ICD-10, AUFGETEILT NACH DEN UNTERSUCHUNGSGRUPPEN τ TDM, iTDM UND VORWERTE	151 -
ABBILDUNG 54: VERGLEICH ZWISCHEN DEN GRUPPEN iTDM, τ TDM SOWIE DEN VORWERTEN HINSICHTLICH DER ANFORDERUNGSZEITPUNKTE UNTER STEADY-STATE-BEDINGUNGEN, AUFGETEILT NACH ZU FRÜHER, KORREKTER UND ZU SPÄTER ANFORDERUNG IN PROZENT	153 -
ABBILDUNG 55: REAKTIONEN DES BEHANDELNDEN ARZTES UND EMPFEHLUNGEN DES LABORS, DIE DOSIS BEIZUBEHALTEN, ZU ERHÖHEN ODER ZU ERNIEDRIGEN. DIE ANALYSE ERFOLGTE AUFGETEILT IN DIE GRUPPEN τ TDM, iTDM UND VORWERTE. DIE PROZENTANGABE BEZIEHT SICH HIERBEI AUF DEN GESAMTANTEIL AN EMPFEHLUNGEN PRO GRUPPE.	154 -
ABBILDUNG 56: REAKTIONSZEIT IN TAGEN BIS ZUR DOSISÄNDERUNG GEMÄß DER EMPFEHLUNG FÜR DIE GRUPPEN τ TDM, iTDM UND VORWERTE	155 -
ABBILDUNG 57: DARSTELLUNG DER HÄUFIGKEITEN DER STATIONÄREN AUFENTHALTSDAUER FÜR DIE GRUPPEN τ TDM, iTDM UND PRE-iTDM	156 -
ABBILDUNG 58: STÄRKE DER AUFGETRETENEN UNERWÜNSCHTEN ARZNEIMITTELWIRKUNGEN DER GRUPPEN τ TDM, iTDM UND PRE-iTDM	157 -

7.4 Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
°C	Grad Celsius
♀	Weiblich
♂	Männlich
5HT	Serotonin
ACh	Acetylcholin
AD	Antidepressivum
AESB	Alkoholentzugssymptombogen nach Lange-Asschenfeldt
AGNP	Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie
AGP	α_1 -acid glycoprotein
AMG	Amygdala
AMPA	Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionat
AP	Antipsychotikum
ARC	Nucleus arcuate
ARK1C4	Aldehydketoreduktase1C4
AUC	Area under the curve (Fläche unter der Kurve)
AUC	Astronomical Unit
BC	Buccal
C	Kohlenstoff
Ca	Calcium
CB ₁	Cannabinoid Typ1
Cer	Cerebellum
CGI	Clinical Global Impression Score
Cl	Clearance
Cl _t	totale Clearance
cm	Zentimeter
C-P	caudate Putamen
CRF	Corticotrophin Releasing Faktor
CYP	Cytochrom P450
d	Tag
D	Dopamin
DALY	Disability Adjusted Life Lost Years
DAR	Disufiram-Alkohol-Reaktion
DDC	Diethyldithiocarbamat
D _e	Erhaltungsdosis
DIN	Deutsche Institut für Normung e. V
DMT	Dorsomediale Thalamus
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ED ₅₀	Mittlere Effektivdosis
EDDP	Ethyliden-Dimethyl-Diphenyl-Pyrrolidin
EKG	Elektrokardiogramm
ESI	Elektrospray Ionisation

F	Bioverfügbarkeit
FAAH	Fettsäureamidhydrolase
FDA	Food and Drug Administration
GABA	γ -Aminobuttersäure
GC	Gaschromatographie
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GTFCh	Gesellschaft für Toxikologie und forensische Chemie
H	Histamin
h	Stunden
hERG	kardialer Natriumkanal
HF	Herzfrequenz
HPA	Hypothalamic-Pituitary-Adrenal
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie
Hrsg.	Herausgeber
HWZ	Halbwertszeit
IC	Inferior Colliculus;
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IM	intra muskulär
iTDM	interaktives Therapeutisches Drug Monitoring
Jhd.	Jahrhundert
K ₂ HPO ₄	Dikaliumhydrogenphosphat-Trihydrat
kg	Kilogramm
Ki	Inhibitorkonstante
kV	Kilovolt
LC	Locus Coeruleus;
LC-MS/MS	Flüssigkeitschromatographie Tandemmassenspektroskopie
LD50	Mittlere letale Dosis
Leu	Leucin
LH	Laterale Hypothalamus;
LSD	Lysergsäurediethylamid
M	Molar
m/z	Masse zu Anzahl der Einheitsladungen Verhältnis
MAO	Monoaminoxidase
Mg	Magnesium
Mio	Millionen
ml	Milliliter
mm	Millimeter
μ m	Micrometer
Mrd	Millarden
MRM	Multiple Reaction Monitoring
N	Anzahl
n_D^{20}	Brechungsindex
N Acc	Nucleus accumbens

n.a.	Nicht verfügbar
n.Chr.	Nach Christus
n.d.	Nicht detektierbar
n.n.	Nicht nachweisbar
N ₂	Stickstoff
ng	Nannogramm
nm	Nannometer
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
OCDS	Obsessive Compulsive Drinking Scale
ODS	Octadecyl Silica
OOWS	Objective Opiate Withdrawal Scale
OT	olfaktorischen Tuberkels
PAG	periaquäduktale graue Substanz;
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	präfrontale Cortex
P-gp	P-Glykoprotein
PIIINP	N-terminales Propeptid des Typ III Prokollagen
Q	Quadrupol
QMS	Qualitätsmanagement-System
RCT	randomisierte kontrollierte Studien
RIA	Radio- Immunoassay
RiLiBäk	Richtlinie der Bundesärztekammer
ROC	Receiver operating characteristic Kurve
Rro	Prolin
SC	Superior Colliculus;
SCL-90	Hopkins Symptom Checkliste
SD	Standardabweichung
SL	Sublingual,
SNP	Single Nucleotid Polymorphismus
SNr	Substantia Nigra;
SOWS	Subjective Opiate Withdrawal Scale
SSRI	Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
Taq	Thermus aquaticus
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
TEMED	N,N,N,N-Tetramethylethyldiamin
THC	Tetrahydrocannabinol
tTDM	traditionelles therapeutisches Drug Monitoring
U	Untersuchungstagen
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UGT	Uridindiphosphat-Glukuronosyl-Transferase
UKU	der Utvalg for Kliniske Undersogelser
UM	Ultra rapid metabolizer
UV	Ultra violett
v.Chr.	vor Christus

vol/vol	Volumenzusammensetzung
VP	Ventrale Pallidum
VTA	tegmentalen Gebiet
WHO	Weltgesundheitsorganisation
YLD	Years Lived with Disability
YPLL	Years of Potential Life Lost
z. B.	zum Beispiel
γ -GT	Gamma-Glutamyl-Transferase Werte
ε°	Extinktionskoeffizient
λ	Wellenlänge
τ	Dosierintervall

7.5 Lebenslauf

7.6 Veröffentlichungen

Publikationen

Brünen S, Krüger R, Finger S, Korf F, Kiefer F, Wiedemann K, Lackner KJ, Hiemke C. Determination of naltrexone and 6beta-naltrexol in human blood: comparison of high-performance liquid chromatography with spectrophotometric and tandem-mass-spectrometric detection. *Anal Bioanal Chem.* Feb 2009;396(3):1249-1257

Brünen S, Vincent PD, Baumann P, Hiemke C, Havemann-Reinecke U. Therapeutic Drug Monitoring (TDM) for Drugs Used in the Treatment of Substance Related Disorders. Literature Review Using a TDM Appropriateness Rating Scale. *Ther. Drug Monit.* in press

Schmahl C*, Kleindienst N*, Limberger M, Ludäscher P, Mauchnik J, Deibler P, **Brünen S**, Hiemke C, Lieb K, Herpertz S, Reicherzer M, Berger M, Bohus M. Evaluation of Naltrexone for Dissociative Symptoms in Borderline Personality Disorder. *International Clinical Psychopharmacology*, in press. (*Equally contributing authors)

Kongressteilnahmen (Poster und freie Vorträge)

Brünen S. Qualitätsmanagement in einem „TDM-Labor“ Eine Chance für das therapeutische Drug Monitoring unter der Voraussetzung der Erfüllung der RiliBÄK-Anforderungen. 8. TDM Tagung, Regensburg 2008

Brünen S, Krüger R, Kiefer F, Wiedemann K, Lackner KJ, Hiemke C. Comparison of HPLC with column switching and UV- detection versus LC-MS/MS for determination of naltrexone and 6β-naltrexol in human blood. IMSC, Bremen 2009.

Brünen S, Kiefer F, Wiedemann K, Finger S, Korf F, Hiemke C. Bestimmung einer Schwellenwertkonzentration für die Wirksamkeit von Naltrexon in der Therapie der Alkoholabhängigkeit. AGNP, München 2009. (1. Posterpreis)

Brünen S, Kiefer F, Wiedemann K, Finger S, Korf F, Hiemke C. Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) von Naltrexon in der Rückfallprophylaxe alkoholabhängiger Patienten. DGPPN, Berlin 2009.

Brünen S, Kruggel-Bachmann S, Hiemke C, Mann K. Improved Therapeutic Drug Monitoring (TDM) and psychopharmacotherapy by intensified collaboration of physician and pharmacist. CINP, Hong Kong 2010.

Brünen S. Optimierung des Therapeutischen Drug Monitoring und der Psychopharmakotherapie durch interdisziplinäre Zusammenarbeit. 7. Regionaltagung der AGNP, Leipzig 2010.

Brünen S, Sommerlad D, Hiemke C. Adhärenz-Bestimmung mit Therapeutischem Drug Monitoring (TDM) bei ambulanten Patienten mit komorbider Substanzabhängigkeit. 9. TDM Tagung, Bozen 2010

Kruggel-Bachmann S, **Brünen S**, Hiemke C, Mann K. Optimierung des Therapeutischen Drug Monitoring und der Psychopharmakotherapie durch interdisziplinäre Zusammenarbeit. 9. TDM Tagung, Bozen 2010 (Posterpreis)

Brünen S, Sommerlad D, Hiemke C. Adhärenz-Bestimmung mit Therapeutischem Drug Monitoring (TDM) bei ambulanten Patienten mit komorbider Substanzabhängigkeit. DGPPN, Berlin 2010.

Brünen S, Vincent PD, Baumann P, Hiemke C, Havemann-Reinecke U. Therapeutic Drug Monitoring for Treatment of Substance-related Disorders. EPA, Wien 2011.

7.7 Danksagung