

## Wirkstoffbestimmung von Psychopharmaka Teil III

### Pharmakologische Besonderheiten ausgewählter Neuroleptika

Mit dieser Diagnostikinformation halten Sie nunmehr Teil III unserer Fortsetzungsreihe zur Wirkstoffbestimmung von Psychopharmaka in den Händen. Nach

- Teil I: tri- und tetracyclische Antidepressiva (TCA) und
- Teil II: Benzodiazepine

erfolgen hier Ausführungen zu den Neuroleptika. Zu den klassischen (konventionellen) Neuroleptika zählen u.a. Haloperidol, Flupentixol, Levomepromazin, Chlorprothixen, Melperon, Perazin, Thioridazin, Zuclopenthixol, Fluphenazin. Atypische Neuroleptika sind z.B. Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon.

#### Klinische Wirkung und Anwendung

Neuroleptika dämpfen psychomotorische Erregungszustände und verringern affektive Spannungen, Angst und Trugwahrnehmungen. Neben der neurologischen Wirkung im engeren Sinn besitzen Neuroleptika, eine unterschiedlich stark ausgeprägte sedierende und vegetativ dämpfende Wirkung. Die Wirkung beruht auf der Hemmung von Neurotransmitterrezeptoren, insbesondere von Dopaminrezeptoren. Zusätzlich können Neuroleptika mit Rezeptoren für Serotonin, Acetylcholin, Histamin und Noradrenalin interagieren. Pharmakologisch sind klassische Neuroleptika Antagonisten des Dopamins am D2-(und D3-)Rezeptor. Bei den atypischen Neuroleptika kommt eine Blockade weiterer Rezeptoren hinzu.

#### Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen

Zu den wichtigsten Nebenwirkungen zählen vor allem bei den klassischen Neuroleptika extrapyramidalmotorische Störungen, ferner vegetative und hormonelle Störungen sowie allergische Reaktionen. Zudem kommt es häufig zu unerwünschten psychischen Wirkungen (Antriebslosigkeit, Depressionen). Eine Folge der hemmenden Wirkung der Neuroleptika auf den Überträgerstoff Dopamin ist die Störung der Steuerung von körperlichen Bewegungsabläufen, an denen Dopamin wesentlich beteiligt ist. Die vegetativen Nebenwirkungen beruhen auf der Blockade von Adrenozeporen und Muscarin-Rezeptoren und einer dadurch verringerten sympathischen und/oder parasymphatischen Erregungsübertragung. Hormonelle Störungen treten infolge der Dopaminrezeptorblockade auf. Wichtigste messbare Veränderung ist der Anstieg des Prolaktinspiegels.

#### Pharmakokinetik

Die Metabolisierung der Neuroleptika erfolgt vorrangig hepatisch. Nach Oxidation und Konjugation mit Glukuronsäure werden die wasserlöslichen Metabolite überwiegend renal ausgeschieden.

#### Arzneimittelinteraktionen

Medikamente, die die Wirkungen und Nebenwirkungen der

Neuroleptika beeinflussen bzw. selbst beeinflusst werden, sind:

- zentral dämpfende Pharmaka: Verstärkung zentral dämpfender und atemdepressiver Effekte
- blutdrucksenkende Pharmaka: verstärkte Blutdrucksenkung
- TCA, Antidepressiva, Propranolol, orale Antikoagulantien, Phenytoin, MAO-Hemmer, Lithium: gegenseitige Erhöhung der Serumspiegel
- Chinidin, Cimetidin, Fluoxetin: Erhöhung der Neuroleptikakonzentration
- Dopaminantagonisten: gegenseitige Wirkungsabschwächung

#### Genetik der Medikamentenverstoffwechslung (Pharmakogenetik)

Auch für Neuroleptika sind pharmakologisch wirksame Polymorphismen der Medikamentenverstoffwechslung beschrieben. Wir möchten an dieser Stelle auf unsere ausführlichen Ausführungen zur Pharmakogenetik in der Diagnostikinformation Teil I und II (TCA und Benzodiazepine) und die letzte Spalte in den entsprechenden Tabellen verweisen.

#### Anforderung und Befundbewertung

Die Bewertung von Wirkstoffspiegeln stellt nicht allein die Einordnung eines gemessenen Wertes in einen therapeutischen Bereich dar. Sie schließt die Beurteilung der eingesetzten Dosis, der Begleittherapien und weiterer Erkrankungen ein. Um die relevanten Informationen zu erhalten, bitten wir Sie deshalb, den speziellen Anforderungsschein für Medikamentenspiegelbestimmungen zu verwenden. Die allgemeinen Regeln für die Abnahme von Blut für die Medikamentenspiegelbestimmung haben wir ausführlich in der Diagnostikinformation 197 **Wirkstoffbestimmung von Psychopharmaka Teil I Tri- und tetracyclische Antidepressiva** dargelegt und möchten hier nur darauf verweisen.

#### Methode, Abrechnung und Material

Die Wirkspiegelmessung erfolgt mittels Flüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie (LC-MS/MS). Die Abrechnung der Wirkstoffspiegelbestimmung und der pharmakogenetischen Diagnostik (budgetbefreit) ist im Leistungsspektrum des EBM und der GOÄ enthalten.

#### Material

Wirkstoffbestimmung: Serum/Vollblut (Blutentnahme im steady state unmittelbar vor erneuter Medikamenteneinnahme)

Pharmakogenetik: EDTA-Blut oder Schleimhautabstrich

## Literaturauswahl

- Schulz, M., Schmoltdt, A.: Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 800 drugs and other xenobiotics. Pharmazie 58 (2003) 7; 447-474.
- TIAFT reference blood level list of therapeutic and toxic substances. Sept 2004.
- Baumann, P. et al.: The AGNP-TDM Expert Group Consensus Guidelines: TDM in Psychiatry; Pharmacopsychiatry 2004; 37:243-265.
- Karow, T., Lang-Roth, R.: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2006.
- Mutschler, E.: Arzneimittelwirkungen.

S. Bauer

Wirkstoffname		Wirkbereich (µg/l)			Eliminations-Halbwertzeit (Stunden)	Früheste Blutabnahme zur Wirkspiegelmessung nach Therapiebeginn oder Dosisänderung (Tage danach) Schulz et al. 2003	Empfohlene pharmakogenetische Diagnostik zur Detektion von Metabolisierungsstörungen (Schnell- oder Langsammetabolisierer) (Material: EDTA-Blut)
Muttersubstanz	Aktiver Metabolit (ohne separate Berechnung)	Therapeutisch	Toxisch	Letal/ Komatös			
Buspiron <sup>1</sup>		1,0-4,0	k.A.	k.A.	2-3	2	CYP3A4 (keine funktionellen Polymorphismen bekannt)
Chlorprothixen <sup>3</sup>		20-200	> 400	> 800	10-30	7	Abbauendes Enzym nicht bekannt
Flupentixol <sup>1</sup>		1,0-15	k.A.	k.A.	19-39	9	CYP2D6
Fluphenazin <sup>1</sup>		0,5-2,0	> 50	k.A.	10-18	4	CYP1A2, CYP2D6
Haloperidol <sup>1</sup>		5,0-17	> 50	> 500	10-35	8	CYP1A1, CYP1A2, CYP2D6 (CYP3A4)
Levomepromazin <sup>2</sup>		15-60	> 400	> 500	15-30	7	Abbauendes Enzym nicht bekannt
Melperon <sup>3</sup>		50-100	k.A.	> 17100	4-8	2	Abbauendes Enzym nicht bekannt
Olanzapin <sup>2</sup>		20-80	> 200	> 1000	21-54	12	CYP1A2, CYP2D6
		Desmethyloanzapin <sup>2</sup>			k.A.		
Perazin <sup>3</sup>		100-230	> 500	k.A.	8-35	8	CYP2D6
Pimozid <sup>1</sup>		1,0-20	k.A.	k.A.	24-55	12	Abbauendes Enzym nicht bekannt
Quetiapin <sup>3</sup>		70-170	> 1800	> 7000	5-7	3	CYP3A4 (keine funktionellen Polymorphismen bekannt)
Risperidon <sup>2</sup>		10-30	k.A.	> 1800	3	5	CYP2D6
		9-OH-Risperidon <sup>2</sup>		> 80	k.A.	24	
		Σ Risperidon/9-OH-Risperidon <sup>2</sup>	20-60	k.A.	k.A.	entfällt	
Thioridazin <sup>3</sup>		200-2000	> 2000	> 3000	7-13	5	CYP2C19, CYP2D6
Ziprasidon <sup>2</sup>		20-60	k.A.	k.A.	2-7	3	CYP3A4 (keine funktionellen Polymorphismen bekannt)
Zolpidem <sup>3</sup>		90-325	> 500	> 2000	2-5	5	CYP1A2, CYP2C9 (CYP3A4)
Zuclopenthixol <sup>1</sup>		4,0-50	> 150	k.A.	20	5	CYP2D6

1,2,3,4 Die gekennzeichneten Medikamente laufen in einer diagnostischen Gruppe und werden auch bei Mehrfachanforderung nur einmal berechnet.

CYP3A4 - für dieses Isoenzym der P450-Gruppe sind keine funktionellen Polymorphismen bekannt, die eine beschleunigte oder verlangsamte Verstoffwechslung bewirken