

## Therapeutisches Drug Monitoring in der Neuropsychopharmakologie

# Neue Konsensusleitlinien der TDM-Arbeitsgruppe der AGNP

Pierre Baumann, Prilly-Lausanne; Gerd Gründer, Mannheim (D); Christoph Hiemke, Mainz (D); AGNP-TDM-Gruppe\*

■ Die Blutspiegelbestimmung von psychotropen Pharmaka dient der Aufklärung pharmakokinetischer Merkmale beim individuellen Patienten und trägt damit zur Therapieoptimierung bei. Die während der letzten Jahrzehnte veröffentlichten Leitlinien für Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) stammen praktisch ausschliesslich von der TDM-Gruppe der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP). Nach den in den Jahren 2004 [1] und 2011 [2] publizierten Leitlinien der TDM-Gruppe wurde 2017 eine aktualisierte und um eine Vielzahl an Arzneistoffen erweiterte englischsprachige Fassung vorgestellt [3], welche inzwischen sowohl als umfassende [4] wie auch als gekürzte Version [5] in deutscher Sprache vorliegt. Die hier präsentierte (in elektronischer Form sowohl deutsch- wie auch französischsprachige) Kurzfassung der Originalleitlinie soll den Leser anregen, auf die ursprüngliche englische Version zurückzugreifen: Sie ist auf der Website [www.agnp.de](http://www.agnp.de) frei zugänglich und bietet das Potenzial, die Wirksamkeit und die Verträglichkeit der Neuropsychopharmakotherapie mithilfe des TDM zum unmittelbaren Nutzen der Patienten zu verbessern und die Therapiekosten zu reduzieren. Um die praktische Anwendung dieser Konsensusleitlinie zu veranschaulichen, wird eine bisher unveröffentlichte klinische Situation zur Illustration dargestellt (Patient A., **Kasten**).



**Prof. Dr. rer. nat. Pierre Baumann**  
Département de Psychiatrie  
(DP-CHUV)  
Université de Lausanne  
Site de Cery, 1008 Prilly-Lausanne  
[pierre.baumann@chuv.ch](mailto:pierre.baumann@chuv.ch)

**Prof. Dr. med. Gerd Gründer**  
Abteilung für Molekulares Neuroimaging  
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI)  
D-68159 Mannheim

**Prof. Dr. rer. nat. Christoph Hiemke**  
Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie  
Universitätsmedizin Mainz  
D-55131 Mainz

### Indikationen für das TDM

Eine Messung von Medikamentenblutspiegeln sollte nicht ohne präzise Indikation vorgenommen werden. So stellt **Tabelle 1** eine Auswahl von Situationen dar, in denen sich das TDM als sinnvoll erweist.

Bei Patient A. war die Blutspiegelmessung aus mehreren Gründen indiziert: unerwünschte Arzneimittelwirkung bei empfohlener Dosis, akute Infektion und Behandlung mit Substrat von CYP1A2 (hier Olanzapin) und Verdacht auf eine Arzneimittelinteraktion (hier Rauchstopp). Eine Blutspiegelmessung wäre bereits vor der Dosissteigerung von 20 mg auf 40 mg angezeigt gewesen aufgrund der Rückkehr der Symptomatik unter adäquater Dosis.

### Empfehlungsgrade

Es besteht Einigkeit in der Notwendigkeit von Lithiumbestimmungen, da Lithium eine geringe therapeutische Breite aufweist, indem zu niedrige Blutspiegel mit therapeutischer Unwirksamkeit, hingegen zu hohe Blutspiegel mit einem Risiko von Toxizität verbunden sind. Bei anderen Medikamenten, welche z.B. wie Agomelatin eine überaus kurze Eliminationshalbwertszeit haben, ist TDM allgemein wenig nützlich. Die AGNP-TDM-Gruppe hat deshalb vier Empfehlungsgrade definiert:

- Grad 1: dringend empfohlen (z.B. Lithium)
- Grad 2: empfohlen (z.B. Risperidon)
- Grad 3: nützlich (z.B. Fluoxetin)
- Grad 4: potenziell nützlich (z.B. Agomelatin)

TDM wird für 19 der 154 untersuchten Arzneimittel dringend empfohlen.

Zurück zu unserem Fallbeispiel, dem Patienten A.: Bei Olanzapin wird TDM mit Empfehlungsgrad 1 dringend empfohlen (**Tab. 2**), wobei es im Einzelfall auch sinnvoll sein kann, nicht nur die Muttersubstanz, sondern auch den nicht-aktiven Metaboliten N-Desmethylolanzapin mitzubestimmen.

\* Vollständige Autorenliste dieses Artikels: Pierre Baumann, Gerd Gründer, Niels Bergemann, Hans Willi Clement, Andreas Conca, Katharina Domschke, Gabriel Eckermann, Karin Egberts, Manfred Gerlach, Margarete Silva Gracia, Christine Greiner, Ekkehard Haen, Ursula Havemann-Reinecke, Gudrun Hefner, Renate Helmer, Ger Janssen, Eveline Jaquenoud, Gerd Laux, Thomas Messer, Rainald Mössner, Matthias J. Müller, Michael Paulzen, Bruno Pfuhlmann, Peter Riederer, Alois Saria, Bernd Schoppek, Georgios Schoretsanitis, Markus Schwarz, Benedikt Stegmann, Werner Steimer, Julia C. Stingl, Manfred Uhr, Sven Ulrich, Stefan Unterecker, Roland Waschler, Gerald Zernig, Gabriela Zurek, Christoph Hiemke

**Fallbeispiel Patient A.: TDM bei Olanzapin**

Bei Patient A., 65 Jahre alt und an einer paranoiden Schizophrenie leidend, wurde wegen einer Verschlechterung seines klinischen Zustandes, vor allem wegen zunehmender Positivsymptome, vor zwei Wochen die Olanzapindosis von 20 mg/Tag auf 40 mg/Tag gesteigert. Patient A. ist Raucher (>20 Zigaretten pro Tag). Wegen einer Atemwegsinfektion und schwerem Husten hört er abrupt und eigenständig auf zu rauchen. Er erleidet beim Radfahren einen schweren Unfall mit Schulterbruch und wird in der Notfallaufnahme eines Klinikums aufgenommen. Olanzapin wird abgesetzt. Wegen des Verdachts auf Suizidalität wird 48 Stunden nach Aufnahme ein psychiatrisches Konsil angefordert. Der Konsiliar fordert eine Blutspiegelmessung von Olanzapin an. Der Patient berichtet ihm, dass er sich auf dem Fahrrad vor dem Unfall «wie betrunken» gefühlt habe und dann gegen einen Baum gefahren und gestürzt sei.

Nicht jedes Labor bietet allerdings diese Bestimmung an, da es zu Problemen bei der Beschaffung von Referenzsubstanzen kommen kann.

**Therapeutische und dosisbezogene Referenzbereiche**

Für die Interpretation von TDM-Ergebnissen stellen sich zunächst zwei Fragen:

1. Liegt die gemessene Wirkstoffkonzentration innerhalb oder ausserhalb des therapeutischen Referenzbereichs?
2. Entspricht sie derjenigen, die bei Patienten ohne Komedikation und ohne genetische Besonderheiten bei der verordneten Dosierung zu erwarten ist?

**Tabelle 2** zeigt die therapeutischen Referenzbereiche von Blutkonzentrationen ausgewählter Medikamente. Es handelt sich um Konzentrationen, bei denen mit Therapieansprechen und guter Verträglichkeit zu rechnen ist.

Bei Patient A. wurde unter der Olanzapindosis von 40 mg folgender Blutspiegel gemessen: Olanzapin 118 ng/mL (therapeutischer Referenzbereich 20–60 ng/mL). Der Wert lag über dem therapeutischen Referenzbereich, sogar oberhalb der Warnschwelle (100 ng/mL) des Labors, also im potenziell toxischen Bereich. Deshalb wurde der Befund vom Labor den behandelnden Ärzten telefonisch unmittelbar nach Erhalt des Wertes übermittelt. Ausserdem wurde vom Labor berechnet und mitgeteilt, dass der Blutspiegel zum Zeitpunkt des Unfalls über 200 ng/mL gelegen haben muss.

**Tabelle 3** stellt pharmakokinetische Daten einer Auswahl von Antidepressiva und Antipsychotika dar. Aus der Dosis und den sogenannten DRC («dose related concentration»)-Faktoren kann berechnet werden, welcher Blutspiegelbereich für eine bestimmte Dosis normalerweise zu erwarten ist. Die DRC-Faktoren wurden aus pharmakokinetischen Daten (Clearance, Bioverfügbarkeit und Eliminationshalbwertszeit) errechnet, die der aktuellen Literatur entnommen wurden. Für DRC werden in **Tabelle 3** der Mittelwert

<b>Tab. 1</b>	Indikationen für das TDM von Neuropsychopharmaka*
<p><b>Obligatorisches TDM</b> (für Medikamente mit hohem Empfehlungsgrad)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Dosisoptimierung nach Eindosierung oder nach Dosisänderung von Medikamenten mit einem hohen TDM-Empfehlungsgrad</li> <li>– Gründe der Arzneimittelsicherheit (z.B. Lithium oder Carbamazepin)</li> </ul>	
<p><b>Auswahl spezifischer Indikationen für TDM</b> (für Medikamente unabhängig vom Empfehlungsgrad)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Verdacht auf unzuverlässige Einnahme der Medikamente, unzureichende Adhärenz</li> <li>– Kein/ungenügendes Therapieansprechen bei empfohlener Dosis</li> <li>– Unerwünschte Arzneimittelwirkung und klinische Besserung bei empfohlener Dosis</li> <li>– Rückkehr der Symptomatik unter adäquater Dosis</li> <li>– Bestimmung der Arzneistoffkonzentration zur Bestimmung der individuell optimalen Wirkstoffkonzentration, wenn der Patient den erwünschten Therapieeffekt erreicht hat</li> <li>– Kombinationsbehandlung von Medikamenten mit Wechselwirkungspotenzial oder Verdacht auf eine Arzneimittelinteraktion</li> <li>– Genetische Besonderheit im Arzneimittelmetabolismus (Defektmutante, Genmultiplikation)</li> <li>– Schwangere oder stillende Patientin</li> <li>– Patient im Kindes- oder Jugendalter</li> <li>– Alterspatient (≥65 Jahre)</li> <li>– Patient mit Intelligenzminderung</li> <li>– Forensischer psychiatrischer Patient</li> <li>– Patient mit pharmakokinetisch relevanter Komorbidität (hepatische oder renale Funktionsstörung, kardiovaskuläre Erkrankung)</li> </ul>	

\* Theorie und Praxis für die einzelnen Indikationen sind in der Konsensusleitlinie eingehend behandelt.

(«mittel») angegeben sowie die Grenzwerte «niedrig» und «hoch», die dem Bereich des Mittelwerts ± einer Standardabweichung (SD) entsprechen. Der Bereich enthält damit 68% einer Normalverteilung der DRC-Faktoren. DRC (mittel, niedrig, hoch) muss mit der Dosis multipliziert werden, welche der Patient erhielt, um den Mittelwert und den oberen und unteren Grenzwert zu erhalten, d.h. den sogenannten dosisbezogenen Referenzbereich.

**TAKE-HOME-MESSAGES**

- Die Bestimmung von psychotropen Pharmaka im Blut (Therapeutisches Drug Monitoring, TDM) trägt zu einer optimalen und personalisierten Therapie des psychiatrischen Patienten bei.
- Die Konsensusleitlinien der AGNP-TDM-Gruppe stehen nun als eine erneuerte und stark erweiterte Ausgabe zur Verfügung, wobei wiederum die Kombination von TDM und pharmakogenetischen Tests mitberücksichtigt wurde.
- Dieser Beitrag stellt eine kurze Einführung in diese Leitlinien dar, welche in der Originalfassung über [www.agn.de](http://www.agn.de) frei zugänglich sind.

nach [3,5]

**Suivi thérapeutique pharmacologique en neuropsychopharmacologie**  
**Nouvelles directives de consensus du groupe de travail TDM de l'AGNP**

- Le dosage sanguin de médicaments psychotropes (Therapeutic Drug Monitoring; TDM) et des tests pharmacogénétiques servent à révéler des particularités pharmacocinétiques chez les patients sous médication et donc à optimiser leur traitement pharmacologique.
- Le groupe AGNP-TDM (Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmacologie und Pharmakopsychiatrie) vient de publier une nouvelle version de leurs recommandations basées sur un consensus, considérablement augmentée et mise à jour. Elle est librement accessible ([www.agnp.de](http://www.agnp.de)).
- Il s'agit ici d'une version abrégée et illustrée par la présentation d'une situation clinique. Elle comprend une traduction française publiée en version électronique.

Patient A. wurde zuletzt mit 40 mg/Tag Olanzapin behandelt. Der mithilfe der DRC-Faktoren berechnete dosisbezogene Referenzbereich liegt demnach zwischen  $1,19 \times 40 = 48 \text{ ng/mL}$  (niedrig) und  $2,50 \times 40 = 100 \text{ ng/mL}$  (hoch). Damit liegt der gemessene Blutspiegel von Olanzapin (118 ng/mL, 48 Stunden nach Absetzen) deutlich über der normalerweise zu erwartenden Wirkstoffkonzentration – insbesondere als das Labor berechnet hatte, dass die Konzentration zum Zeitpunkt des Unfalls über 200 ng/mL gelegen haben muss.

**Interpretation der Befunde**

Die Interpretation der Befunde ist eine wichtige Etappe innerhalb des TDM-Prozesses, um die mit dem TDM verbundenen Vorteile optimal auszunutzen. Sie stellt eine besondere Herausforderung dar, da sie gute theoretische Kenntnisse über die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der Arzneistoffe verlangt, wie es das klinische Beispiel zeigt.

<b>Tab. 2</b> Therapeutische Referenzbereiche von ausgewählten Psychopharmaka						
Arzneistoff und aktiver Metabolit	Therapeutischer Referenzbereich	T <sub>1/2</sub>	Warnschwelle für das Labor	Empfehlungsgrad zur Anwendung von TDM	Konversionsfaktor CF	Kommentare
Duloxetin	30–120 ng/mL	9–19 h	240 ng/mL	2	3,36	– Keine aktiven Metabolite – Renale Unverträglichkeiten mit erhöhten Duloxetin-Konzentrationen im Blut assoziiert
Escitalopram	15–80 ng/mL	27–32 h	160 ng/mL	2	3,08	– N-demethylierte Metabolite scheinen schwach zur pharmakologischen Wirkung beizutragen.
Fluoxetin + N-Desmethylfluoxetin	120–500 ng/mL	4–6 d 4–16 d	1000 ng/mL	3	3,23 3,39	– Lange Eliminationshalbwertszeit von Norfluoxetin (durchschnittlich 14 Tage) und langanhaltende Hemmung von CYP2D6
Aripiprazol	100–350 ng/mL	60–80 h	700 ng/mL	2	2,23	– Dehydroaripiprazol-Konzentrationen betragen ca. 45% der Muttersubstanz – Voraussichtliche T <sub>1/2</sub> : 30–47 Tage
Clozapin	350–600 ng/mL	12–16 h	1000 ng/mL	1	3,06	– Hauptmetabolit N-Desmethylclozapin mit ungeklärter antipsychotischer Aktivität – Der therapeutische Referenzbereich ist bei pädiatrischen Patienten wahrscheinlich niedriger.
Olanzapin	20–80 ng/mL	30–60 h	100 ng/mL	1	3,20	– Unter Olanzapinpamoat ist mit einem Postinjectionssyndrom zu rechnen, wenn die Arzneistoffkonzentration über 100 ng/mL ansteigt.
Risperidon + 9-Hydroxyrisperidon (Paliperidon)	20–60 ng/mL	2–4 h 17–23 h	120 ng/mL	2	2,44 2,35	– Unerwünschte Arzneimittelwirkungen korrelieren mit der Arzneistoffkonzentration im Blut. – Um neurologische unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu vermeiden, sollten Arzneistoffkonzentrationen >40 ng/mL nur bei Fällen mit unzureichendem Therapieeffekt angestrebt werden. – Voraussichtliche T <sub>1/2</sub> für Depot-Injektion: 26 Tage

T<sub>1/2</sub>=Eliminationshalbwertszeit. Umrechnung von Masseneinheiten in molare Einheiten: nmol/l = ng/mL × CF. Die Referenzbereiche und die Warnschwellen beziehen sich auf Arzneistoff-Talspiegelkonzentrationen (C<sub>min</sub>).

nach [3,4]

Bei Patient A. gibt es mehrere Ursachen für den Anstieg der Olanzapinpiegel:

1. Die Dosiserhöhung
2. CYP1A2, welches bei Rauchern induziert ist, ist das Hauptenzym des Abbaus von Olanzapin. Diese Induktion fiel innerhalb weniger Tage weitgehend weg [6], nachdem der Patient das Rauchen eingestellt hatte [7], sodass mit einer verlangsamten Clearance von Olanzapin zu rechnen war.
3. Möglicherweise auch die Infektion, da es durch Anstieg von Immunmediatoren zu einer Hemmung von CYP1A2 kommen kann.

Ergänzend ist von Bedeutung: Ein Hemmeffekt von CYP1A2 durch Infektionen ist bisher für Clozapin berichtet worden, bislang noch nicht für Olanzapin. Durch TDM konnte geklärt werden, dass der Patient seinen Unfall wahrscheinlich

wegen eines Olanzapin-induzierten Delirs erlitten hatte. Die Konzentrationen lagen in Bereichen, wie sie unter Olanzapin-Depot bei einem Postinjektionssyndrom berichtet wurden [8]. Es gab keinen Hinweis auf Suizidalität. Der Patient wurde nach Abfall der Wirkspiegel unter 100 ng/mL in die psychiatrische Klinik verlegt und dann entlassen.

**Auf dem Weg zur personalisierten Therapie**

Die AGNP-TDM-Leitlinie hatte zum Ziel, therapeutische und dosisbezogene Referenzbereiche, Warnschwellen für das Labor, Indikationen und Empfehlungsgrade für den Gebrauch von TDM für mehr als 154 Neuropsychopharmaka zusammenzufassen.

**Tabelle 4** gibt eine unvollständige Übersicht über weitere in der Leitlinie besprochene Themen. Die Konsen-

**Tab. 3** Pharmakokinetische Daten zur Berechnung von dosisbezogenen Referenzbereichen

Arzneistoff und Metabolite	CL/F ±SD [ml/min]	F [%]	T <sub>1/2</sub> [h]	Δt [h]	DRC-Faktoren			Kommentare
					mittel	niedrig	hoch	
Duloxetin	750 ±264	60	12	24	0,43	0,28	0,58	– CL beeinflusst vom Raucherstatus des Patienten aufgrund CYP1A2-Induktion – Höher als beim asiatischen Patienten
Escitalopram	495 ±218	80	30	24	1,05	0,59	1,51	– CL beeinflusst von CYP2C19, Alter und Geschlecht
N-Desmethylescitalopram	622 ±384		52		0,95	0,36	1,53	
Fluoxetin (FLUOX)	126 ±93	90	120	24	5,14	1,35	8,93	– CL wurde berechnet aus Talspiegelkonzentrationen (Steady-State) im Blut.
N-Desmethyl-FLUOX	111 ±72		240		6,04	2,12	9,96	
Aktive Fraktion (FLUOX + N-Desmethyl-FLUOX)					11,18	3,47	18,89	
Aripiprazol (ARI)	53 ±16	90	70	24	11,72	8,15	15,29	– CL beeinflusst von CYP2D6
Dehydro-ARI	132 ±49		94		4,82	3,04	6,60	
Aktive Fraktion (ARI + Dehydro-ARI)					16,54	11,19	21,89	
Clozapin	637 ±367	50	12	12	1,01	0,43	1,59	– CL bei Rauchern aufgrund CYP1A2-Induktion erhöht – Kann während entzündlicher Erkrankungen erniedrigt sein – CL/F zweifach höher bei Asiaten im Vergleich zu Kaukasiern – Eliminationshalbwertszeit von Clozapin bei intoxikierten Patienten bis zu 30 h verlängert
				24	0,50	0,21	0,79	
N-Desmethylclozapin	667 ±283		8	12	0,87	0,50	1,25	
			24	0,31	0,18	0,44		
Olanzapin	372 ±132	80	33	12	1,85	1,19	2,50	– CL bei Männern höher im Vergleich zu Frauen – Aufgrund der CYP1A2-Induktion von Rauchen beschleunigt
N-Desmethylolanzapin								
Risperidon (RISP)	1447 ±1038	70	3	12	0,57	0,34	0,80	– CL beeinflusst von CYP2D6 und Alter – Möglicherweise vermindert bei entzündlichen Erkrankungen
9-Hydroxy-RISP	140 ±47		20		4,82	3,20	6,44	
Aktive Fraktion (RISP + 9-Hydroxy-RISP)					5,39	3,54	7,24	

nach [3,4]

Ersichtliche totale Clearance (d.h. Clearance/Bioverfügbarkeit=CL/F), Bioverfügbarkeit (F), durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit (T<sub>1/2</sub>), Zeitintervall zwischen letzter Dosis und Blutentnahme (Δt) und DRC-Faktoren für die Berechnung der dosisbezogenen Referenzbereiche der Muttersubstanzen, Metabolite und der aktiven Fraktion. SD=Standardabweichung. Die dosisbezogenen Referenzbereiche werden berechnet, indem man die DRC-Faktoren niedrig und hoch mit der täglichen Dosis multipliziert. Ergebnis ist ein durchschnittlicher (±SD) Referenzbereich, welcher sich auf Arzneistoff-Talspiegel bezieht, insofern nicht anders beschrieben.

**Tab. 4** Weitere Themen der AGNP-TDM-Konsensusleitlinie 2017

- Tabelle über die im Metabolismus und in der Verteilung von Neuropsychopharmaka involvierten Enzyme und Transporter
- Tabellen über Inhibitoren und Induktoren von Cytochrom-P450 und Efflux-Transportern
- Darstellung des TDM-Prozesses zur Überwachung der Neuropsychopharmakotherapie
- Darstellung eines Anforderungsformulars für TDM in der Neuropsychiatrie
- Darstellung der TDM-geleiteten Dosisstrierung von Stimmungsstabilisierern, Antipsychotika und Antidepressiva
- Pharmakokinetische Grundbegriffe mit Erklärungen
- Bedeutung von Faktoren wie Altersabhängigkeit (Kinder/Jugendliche, Alte) und Gender auf die Verstoffwechslung von Medikamenten
- Pharmakogenetische Tests in Kombination mit TDM
- Technische Ausrüstung eines TDM-Labors
- Zeitliche Bedingungen zur Blutabnahme, Empfehlungen zur Probenvorbereitung, praktische Hinweise
- Interpretation der Ergebnisse

Die Konsensusleitlinie für TDM in der Neuropsychopharmakologie enthält eine Fülle von Informationen, basierend auf der Auswertung von über 1350 Referenzen und der Berücksichtigung der persönlichen Erfahrung der Autoren. Zusammen mit den praktischen Hinweisen ermöglicht sie eine angemessene Anwendung von TDM für eine optimale und personalisierte Therapie des psychiatrischen Patienten. Was die Anwendung

von pharmakogenetischen Tests betrifft, wird auf eine in dieser Zeitschrift kürzlich erschienene kritische Übersicht hingewiesen [9]. Es ist einleuchtend, dass für eine bestmögliche Anwendung von TDM in der Neuropsychiatrie die Zusammenarbeit zwischen dem behandelnden Arzt, dem Labor und einer in Pharmakokinetik spezialisierten Fachperson notwendig ist.

Literatur:

1. Baumann P, et al.: The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37(6): 243–265.
2. Hiemke C, et al.: AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44(6): 195–235.
3. Hiemke C, et al.: Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018; 51(1–2): 9–62.
4. Hefner G, et al.: Konsensus-Leitlinien für Therapeutisches Drug-Monitoring in der Neuropsychopharmakologie: Update 2017. *Psychofarmakotherapie* 2017; 25(3): 92–140.
5. Unterecker S, et al.: Therapeutisches Drug-Monitoring in der Neuropsychopharmakologie. Zusammenfassung der Konsensusleitlinien 2017 der TDM-Arbeitsgruppe der AGNP. *Nervenarzt* 2018.
6. Faber MS, Fuhr U: Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2004; 76(2): 178–184.
7. Ring BJ, et al.: Identification of the human cytochromes P450 responsible for the in vitro formation of the major oxidative metabolites of the antipsychotic agent olanzapine. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 276(2): 658–666.
8. Sarangula SM, et al.: Postinjection delirium/sedation syndrome with olanzapine depot injection. *Indian J Psychol Med* 2016; 38(4): 366–369.
9. Baumann P, et al.: Personalisierte Therapie bei Psychopharmaka: Grundlagen und praktische Hinweise für pharmakogenetische Tests. *Info Neurol Psych* 2017; 15(6): 21–30. Die französische Version finden Sie unter [www.medicinonline.ch/artikel/baumann\\_pharmacogenomique\\_therapie](http://www.medicinonline.ch/artikel/baumann_pharmacogenomique_therapie), Stand 18.1.19.