Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Wydział Farmaceutyczny
Centrum Studiów Podyplomowych i Kształcenia Ustawicznego

Terapia monitorowana leków przeciwpsychotycznych

mgr farm. Adrian Szczyrba

Praca specjalizacyjna w dziedzinie farmacji klinicznej
Kierownik specjalizacji mgr farm. Aleksandra Talarska

Gdańsk 2026

Spis treści

Cel pracy ... 6
Terapia monitorowana leków - definicja i znaczenie ... 7
Farmakokinetyczne podstawy TDM ... 8
Stan stacjonarny i czas pobierania próbki ... 9
Wskazania do TDM leków przeciwpsychotycznych ... 10
Zakresy terapeutyczne ... 12
Terapia monitorowana stężeniem wybranych leków przeciwpsychotycznych ... 13
Farmakogenetyka a TDM ... 17
Interakcje lekowe ... 18
Wpływ wieku, płci i masy ciała ... 19
TDM w ciąży ... 19
TDM u dzieci i młodzieży ... 20
Metody laboratoryjne stosowane w TDM ... 20
Interpretacja wyniku TDM ... 21
Znaczenie stosunku stężenie/dawka ... 22
TDM a długodziałające leki przeciwpsychotyczne ... 22
TDM w przypadku leczenia opornego ... 23
TDM a bezpieczeństwo farmakoterapii ... 23
Ograniczenia TDM ... 24
Znaczenie TDM w medycynie spersonalizowanej ... 25
Rola TDM w praktyce klinicznej ... 26
Przyszłość TDM ... 27
Podsumowanie i wnioski ... 28
Bibliografia ... 31

Streszczenie

Terapia monitorowana leków (ang. *Therapeutic Drug Monitoring*, TDM) stanowi istotne narzędzie współczesnej farmakoterapii, umożliwiające indywidualizację leczenia na podstawie oznaczeń stężeń substancji leczniczych lub ich aktywnych metabolitów w materiale biologicznym, najczęściej w osoczu lub surowicy. W psychiatrii TDM znajduje zastosowanie między innymi w monitorowaniu farmakoterapii lekami przeciwpsychotycznymi. Znaczenie tego postępowania wynika z dużej zmienności osobniczej parametrów farmakokinetycznych, występowania interakcji lekowych, wpływu palenia tytoniu, wieku, płci, masy ciała, czynności wątroby i nerek, czynników genetycznych oraz zmiennego przestrzegania zaleceń terapeutycznych.

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego terapii monitorowanej leków przeciwpsychotycznych, ze szczególnym uwzględnieniem zasad wykonywania TDM, wskazań klinicznych, interpretacji stężeń leków oraz znaczenia monitorowania poszczególnych substancji. Omówiono w niej farmakokinetyczne podstawy TDM, zasady pobierania materiału do badań, znaczenie stężenia minimalnego i stanu stacjonarnego, a także ograniczenia interpretacji wyników. Szczególną uwagę poświęcono klozapinie, olanzapinie, risperidonowi, paliperidonowi, arypiprazolowi, kwetiapinie i haloperidolowi.

TDM jest szczególnie przydatne w sytuacji braku odpowiedzi klinicznej mimo stosowania dawek terapeutycznych, podejrzenia niestosowania się pacjenta do zaleceń, występowania działań niepożądanych przy standardowej dawce, podejrzenia interakcji farmakokinetycznych, nagłych zmian w stylu życia, w tym zaprzestania palenia tytoniu, a także w grupach pacjentów o szczególnym ryzyku. W przypadku klozapiny monitorowanie stężenia może mieć szczególne znaczenie dla optymalizacji skuteczności oraz ograniczenia ryzyka toksyczności. Współczesne podejście do TDM coraz częściej łączy dane farmakokinetyczne z informacjami farmakogenetycznymi, klinicznymi oraz farmakodynamicznymi.

Aktualne zalecenia ekspertów podkreślają, że zakres terapeutyczny nie powinien być traktowany jako sztywna granica decydująca o skuteczności lub nieskuteczności terapii. Wynik TDM musi być interpretowany w kontekście obrazu klinicznego, dawki, czasu od przyjęcia ostatniej dawki, stanu stacjonarnego, współistniejących chorób, interakcji oraz indywidualnej odpowiedzi pacjenta.

Wstęp

Leki przeciwpsychotyczne stanowią podstawę farmakologicznego leczenia schizofrenii i innych zaburzeń psychotycznych. Stosuje się je również w wybranych przypadkach choroby afektywnej dwubiegunowej, ciężkich zaburzeń zachowania oraz jako leczenie wspomagające w niektórych zaburzeniach afektywnych. Pomimo znacznego postępu w zakresie farmakoterapii psychiatrycznej, odpowiedź na leczenie przeciwpsychotyczne pozostaje wysoce zróżnicowana. U części pacjentów standardowe dawki zapewniają odpowiednią skuteczność i tolerancję, natomiast u innych podobna dawka prowadzi do stężeń subterapeutycznych, nadmiernej ekspozycji na lek albo występowania działań niepożądanych.

Jednym z najważniejszych problemów współczesnej psychiatrii jest zatem indywidualizacja leczenia. Klasyczne podejście do dawkowania leków przeciwpsychotycznych opiera się przede wszystkim na dawce dobowej i obserwacji klinicznej. Dawka nie zawsze jednak pozostaje dobrym wskaźnikiem rzeczywistej ekspozycji organizmu na lek. Pacjenci przyjmujący tę samą dawkę mogą osiągać znacząco różne stężenia leku we krwi z powodu różnic w metabolizmie, absorpcji, dystrybucji i eliminacji.

Terapia monitorowana leków, określana jako *therapeutic drug monitoring*, pozwala częściowo ograniczyć problem tej zmienności. TDM polega na oznaczeniu stężenia leku w odpowiednio pobranej próbce biologicznej oraz interpretacji wyniku w odniesieniu do dawki, czasu pobrania próbki i stanu klinicznego pacjenta. Koncepcja ta jest szczególnie przydatna w przypadku leków, dla których istnieje związek między stężeniem w osoczu a prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi terapeutycznej lub wystąpienia działań niepożądanych. Konsensusy Towarzystwa Neuropsychofarmakologii i Psychiatrii Farmakologicznej (niem. *Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie*, AGNP) oraz Amerykańskiego Towarzystwa Psychofarmakologii Klinicznej (ang. *American Society of Clinical Psychopharmacology*, ASCP) wyróżniają różne poziomy rekomendacji TDM, od silnego zalecenia do sytuacji, w których dostępne dane są niewystarczające.

TDM nie jest jednak prostym badaniem laboratoryjnym, którego wynik można interpretować niezależnie od kontekstu klinicznego. Prawidłowa interpretacja wymaga znajomości farmakokinetyki konkretnego leku, czasu osiągnięcia stanu stacjonarnego, czasu

pobrania próbki, dawki, postaci farmaceutycznej, regularności przyjmowania leku oraz potencjalnych interakcji. W przypadku niektórych leków szczególnie istotne są zmiany aktywności enzymów cytochromu P450.

Problem ten jest szczególnie widoczny w odniesieniu do klozapiny i olanzapiny, których metabolizm pozostaje istotnie związany z CYP1A2. Palenie tytoniu może prowadzić do indukcji tego enzymu i obniżenia stężeń leków. Z kolei zaprzestanie palenia może skutkować zwiększeniem ekspozycji na lek. Procesy zapalne również mogą zmieniać metabolizm niektórych leków przeciwpsychotycznych.

Cel pracy

Celem niniejszej pracy przeglądowej jest analiza piśmiennictwa dotyczącego zastosowania terapii monitorowanej leków w farmakoterapii przeciwpsychotycznej, ze szczególnym uwzględnieniem:

1. farmakokinetycznych podstaw TDM,
2. wskazań do oznaczania stężeń leków przeciwpsychotycznych,
3. zasad prawidłowego pobierania materiału biologicznego,
4. interpretacji stężeń terapeutycznych,
5. znaczenia TDM w przypadku poszczególnych leków przeciwpsychotycznych,
6. wpływu palenia tytoniu, interakcji i procesów zapalnych,
7. znaczenia farmakogenetyki,
8. zalet i ograniczeń TDM,
9. przyszłych kierunków rozwoju monitorowania farmakoterapii.

W przygotowaniu opracowania uwzględniono publikacje indeksowane w bazach naukowych, w szczególności PubMed, aktualne dokumenty konsensusowe AGNP oraz wspólne zalecenia ekspertów dotyczące oznaczania stężeń leków przeciwpsychotycznych. Szczególną uwagę zwrócono na publikacje dotyczące zakresów referencyjnych, wskazań do TDM oraz czynników wpływających na farmakokinetykę leków.

Należy podkreślić, że zalecenia dotyczące zakresów terapeutycznych ewoluują. W 2025 r. opublikowano metodologię AGNP dotyczącą bardziej systematycznego wyznaczania zakresów referencyjnych, natomiast w 2026 r. opublikowano kompleksową aktualizację wytycznych TDM w neuropsychofarmakologii. Aktualizacja obejmuje 160 leków neuropsychiatrycznych i zawiera nowe lub zmienione zakresy referencyjne dla znacznej części substancji.

Terapia monitorowana leków - definicja i znaczenie

TDM jest metodą optymalizacji farmakoterapii polegającą na pomiarze stężenia substancji leczniczej w materiale biologicznym oraz wykorzystaniu uzyskanej informacji do indywidualizacji leczenia. Najczęściej analizuje się osocze lub surowicę, choć rozwijane są także metody wykorzystujące krew włośniczkową, wysuszone krople krwi, ślinę czy inne materiały.

Podstawowym założeniem TDM jest istnienie relacji pomiędzy stężeniem leku a jego efektem klinicznym. W idealnej sytuacji stężenie terapeutyczne powinno znajdować się powyżej poziomu niezbędnego do uzyskania odpowiedzi klinicznej i jednocześnie poniżej poziomu zwiększającego ryzyko toksyczności. W praktyce zależność ta jest bardziej złożona. Efekt kliniczny zależy nie tylko od stężenia leku, ale również od wrażliwości receptorów, czasu trwania leczenia, farmakodynamiki, charakterystyki choroby i wielu innych czynników.

TDM należy zatem traktować jako narzędzie wspierające decyzję kliniczną, a nie jako automatyczny algorytm dawkowania. Wspólny konsensus ASCP i AGNP podkreśla, że oznaczanie stężeń leków przeciwpsychotycznych może być szczególnie użyteczne w sytuacji braku odpowiedzi, nawrotu choroby, działań niepożądanych, podejrzenia nieprzestrzegania zaleceń lub interakcji lekowych. Szczególne znaczenie może mieć również u dzieci, osób starszych, kobiet ciężarnych oraz innych grup o zmienionej farmakokinetyce.

Farmakokinetyczne podstawy TDM

1. **Wchłanianie**

Po podaniu doustnym lek musi zostać uwolniony z postaci farmaceutycznej, rozpuszczony i wchłonięty z przewodu pokarmowego. Na proces ten wpływać mogą między innymi pokarm, pH przewodu pokarmowego, motoryka jelit oraz współistniejące choroby.

Znaczenie kliniczne ma również forma farmaceutyczna. Preparaty o przedłużonym uwalnianiu mogą charakteryzować się innym profilem stężeń niż preparaty natychmiastowego uwalniania. W związku z tym interpretacja TDM wymaga znajomości konkretnej postaci preparatu.

2. **Dystrybucja**

Po przedostaniu się do krążenia lek ulega dystrybucji do tkanek. Znaczenie ma między innymi stopień wiązania z białkami osocza, lipofilność oraz objętość dystrybucji. Stężenie oznaczane w osoczu nie musi dokładnie odpowiadać stężeniu w miejscu działania farmakologicznego. Jest ono jednak użytecznym pośrednim markerem ekspozycji organizmu na lek.

3. **Metabolizm**

W metabolizmie wielu leków przeciwpsychotycznych kluczową rolę odgrywają enzymy cytochromu P450. Szczególne znaczenie mają CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19 oraz CYP3A4. Ich aktywność może podlegać znacznym różnicom osobniczym i zmianom pod wpływem innych leków, substancji oraz czynników środowiskowych.

Przykładowo klozapina i olanzapina są silnie związane z metabolizmem CYP1A2. Z tego względu palenie tytoniu może wpływać na ich stężenie. CYP2D6 jest istotny między innymi w metabolizmie risperidonu i arypiprazolu. W przypadku pacjentów z określonym fenotypem metabolicznym standardowa dawka może powodować stężenie wyższe lub niższe niż oczekiwane.

4. **Eliminacja**

Eliminacja leku obejmuje przede wszystkim metabolizm i wydalanie. Istotne znaczenie ma czynność wątroby i nerek. W przypadku leków lub metabolitów eliminowanych głównie przez nerki zaburzenia funkcji nerek mogą powodować zwiększenie ekspozycji. Z kolei niewydolność wątroby może wpływać na metabolizm leków metabolizowanych enzymatycznie.

Stan stacjonarny i czas pobierania próbki

Jednym z podstawowych warunków prawidłowego TDM jest pobranie próbki w odpowiednim czasie. Po rozpoczęciu leczenia stężenie leku stopniowo się zwiększa. Po kilku okresach półtrwania dochodzi do osiągnięcia stanu stacjonarnego, w którym średnia ilość leku dostarczanego do organizmu odpowiada średniej ilości eliminowanej.

W przypadku większości leków stężenie uznawane za najbardziej przydatne do interpretacji TDM pobiera się bezpośrednio przed przyjęciem kolejnej dawki, czyli jako tzw. stężenie minimalne (ang. *trough concentration*). Konsensus dotyczący TDM leków przeciwpsychotycznych podkreśla znaczenie stanu stacjonarnego oraz właściwego czasu pobrania próbki.

Nieprawidłowy czas pobrania może prowadzić do błędnej interpretacji. Przykładowo próbka pobrana niedługo po przyjęciu dawki może odzwierciedlać stężenie w fazie wchłaniania lub dystrybucji, a nie minimalne stężenie charakterystyczne dla stanu stacjonarnego.

W dokumentacji laboratoryjnej powinny znaleźć się co najmniej:

- nazwa leku,
- dawka dobowa,
- godzina ostatniego przyjęcia,
- godzina pobrania próbki,
- droga podania,
- postać farmaceutyczna,
- czas trwania leczenia,
- inne istotne leki,
- informacja o paleniu tytoniu,
- istotne informacje kliniczne.

Wskazania do TDM leków przeciwpsychotycznych

TDM nie musi być wykonywane rutynowo u każdego pacjenta przyjmującego lek przeciwpsychotyczny. Największą wartość uzyskuje w sytuacjach, w których odpowiedź kliniczna jest niezgodna z oczekiwaniami.

Do najważniejszych wskazań należą:

1. **Brak odpowiedzi klinicznej**

Jeżeli pacjent nie uzyskuje poprawy mimo stosowania dawki uznawanej za terapeutyczną, TDM może pomóc odróżnić brak skuteczności farmakodynamicznej od niewystarczającej ekspozycji. Niskie stężenie może wskazywać na nieregularne przyjmowanie leku, szybki metabolizm, interakcję indukującą enzymy lub inne czynniki farmakokinetyczne.

2. **Podejrzenie niestosowania się do zaleceń**

Nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych jest częstym problemem w psychiatrii. Może być związane między innymi z brakiem wglądu chorobowego, działaniami niepożądanymi, objawami poznawczymi lub społecznymi uwarunkowaniami leczenia. TDM może dostarczyć obiektywnej informacji o obecności leku w organizmie.

Niewykrywalne lub bardzo niskie stężenie przy deklarowanej regularnej terapii może sugerować niestosowanie się do zaleceń. Nie oznacza to jednak automatycznie, że pacjent celowo nie przyjmuje leku. Konieczne jest uwzględnienie metabolizmu, interakcji oraz czasu pobrania próbki.

3. **Działania niepożądane**

W przypadku występowania nasilonych działań niepożądanych przy standardowej dawce warto rozważyć TDM. Podwyższone stężenie może wskazywać na nadmierną ekspozycję i pomóc w podjęciu decyzji dotyczącej redukcji dawki.

4. **Podejrzenie interakcji**

Interakcje farmakokinetyczne mogą powodować zwiększenie albo zmniejszenie stężenia leku. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów otrzymujących polifarmakoterapię.

5. **Nagła zmiana palenia tytoniu**

Jest to szczególnie ważne w przypadku klozapiny i olanzapiny. Zmniejszenie lub zaprzestanie palenia może zmniejszyć aktywność CYP1A2, a tym samym zwiększyć stężenie leków metabolizowanych przez ten enzym.

6. **Szczególne grupy pacjentów**

   TDM może być szczególnie wartościowe u:

   - osób w podeszłym wieku,
   - dzieci i młodzieży,
   - kobiet w ciąży,
   - osób z chorobami wątroby,
   - osób z chorobami nerek,
   - pacjentów przyjmujących wiele leków,
   - osób z dużymi zmianami masy ciała,
   - pacjentów z podejrzeniem nietypowego metabolizmu,
   - osób z częstymi nawrotami choroby mimo leczenia.

Konsensus ekspertów wskazuje na szczególną przydatność TDM w wielu z tych grup.

Zakresy terapeutyczne

Jednym z najważniejszych elementów TDM są terapeutyczne zakresy referencyjne. Należy jednak podkreślić, że nie są one sztywnymi granicami między „leczeniem skutecznym" i „nieskutecznym".

Zakres referencyjny opisuje przedział stężeń, przy którym prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi terapeutycznej jest odpowiednio wysokie przy akceptowalnym ryzyku działań niepożądanych. Wartości mogą różnić się pomiędzy źródłami w zależności od metodologii, populacji badanej, zastosowanej metody laboratoryjnej oraz aktualizacji danych.

Najnowsze podejście AGNP zakłada systematyczne wyznaczanie zakresów referencyjnych na podstawie różnych rodzajów danych, w tym badań zależności stężenie–efekt, analiz odpowiedzi klinicznej, danych dotyczących działań niepożądanych oraz badań obrazowych, takich jak pozytonowa tomografia emisyjna (ang. *Positron Emission Tomography*, PET)

W starszych, szeroko stosowanych opracowaniach dla wybranych leków podawano m.in. następujące wartości:

Lek	**Przykładowy zakres referencyjny:**
Klozapina	350-600 ng/ml
Olanzapina	20-80 ng/ml
Risperidon i 9-OH-risperidon	20-60 ng/ml
Arypiprazol	100-350 ng/ml
Kwetiapina	10-500 ng/ml
Haloperidol	1-10 ng/ml
Amisulpiryd	100-320 ng/ml

Wartości te należy traktować jako orientacyjne i zawsze odnosić do aktualnego laboratorium oraz najnowszych zaleceń. Przykładowe zakresy publikowane w literaturze przeglądowej odpowiadają wcześniejszym rekomendacjom AGNP.

Terapia monitorowana stężeniem wybranych leków przeciwpsychotycznych

1. TDM klozapiny

Klozapina jest jednym z najważniejszych leków w kontekście TDM. Jest szczególnie skuteczna w leczeniu schizofrenii opornej na leczenie, a współczesne wytyczne zalecają jej zastosowanie w przypadku schizofrenii lekoopornej.

Jednocześnie klozapina charakteryzuje się złożoną farmakokinetyką i istotną zmiennością osobniczą. Stężenie leku może być modyfikowane przez:

- palenie tytoniu,
- procesy zapalne,
- interakcje farmakologiczne,
- różnice genetyczne,
- płeć,
- wiek,
- czynność wątroby,
- inne czynniki środowiskowe.

Klozapina jest metabolizowana przede wszystkim z udziałem CYP1A2, a jej głównym metabolitem jest N-desmetyloklozapina (norklozapina). W klasycznych zakresach AGNP stężenie klozapiny około 350–600 ng/ml jest często wskazywane jako zakres związany z prawdopodobieństwem odpowiedzi klinicznej. Nie oznacza to jednak, że każdy pacjent wymaga osiągnięcia dokładnie takiego stężenia.

W praktyce klinicznej należy uwzględniać odpowiedź pacjenta i tolerancję. Szczególne znaczenie ma stosunek stężenia do dawki (C/D ratio). Może on być przydatny w ocenie zmian farmakokinetyki u konkretnego pacjenta.

1.1 Klozapina a palenie tytoniu

Jednym z najlepiej opisanych przykładów wpływu stylu życia na TDM jest zależność pomiędzy paleniem tytoniu a stężeniem klozapiny. Wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne obecne w dymie tytoniowym indukują CYP1A2. W konsekwencji u palaczy stężenie klozapiny może być niższe niż u osób niepalących otrzymujących tę samą dawkę.

Opisywano średnio około 20–40% niższe stężenia u palaczy. Sytuacja ulega zmianie po zaprzestaniu palenia. Aktywność CYP1A2 może się zmniejszyć, a stężenie klozapiny wzrosnąć. Może to prowadzić do objawów toksyczności, takich jak nadmierna sedacja,

splątanie, drżenia, mioklonie czy inne działania niepożądane. Dlatego informacja o paleniu powinna być integralnym elementem interpretacji TDM. Szczególnie istotne są okresy hospitalizacji, podczas których pacjent może nagle ograniczyć palenie. W przypadku zmiany zachowania dotyczącego palenia wskazane jest wykonanie kontrolnego oznaczenia stężenia i odpowiednia obserwacja kliniczna. Nie należy jednak stosować automatycznej redukcji dawki bez uwzględnienia aktualnego stężenia i stanu klinicznego.

1.2 Klozapina a stan zapalny

Proces zapalny może wpływać na farmakokinetykę klozapiny. Wzrost stężenia leku podczas infekcji jest istotnym problemem klinicznym. Mechanizm może obejmować zahamowanie aktywności enzymów metabolizujących leki przez mediatory zapalne. W przypadku klozapiny może dojść do znacznego zwiększenia stężenia, a tym samym do wzrostu ryzyka toksyczności. W literaturze opisywano przypadki pojawienia się nadmiernej senności, mioklonii, zaburzeń świadomości, niedrożności porażennej jelit i innych objawów w czasie infekcji. Z tego względu u pacjenta leczonego klozapiną wystąpienie ostrego procesu infekcyjnego powinno skłonić do zwiększonej czujności klinicznej i – w odpowiednich sytuacjach – kontroli stężenia klozapiny.

Istotny jest także związek klozapiny z procesami zapalnymi niezależnie od infekcji. Przegląd systematyczny dotyczący zapalenia związanego z klozapiną wskazuje na znaczenie monitorowania markerów zapalnych, szczególnie białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein*, CRP) w początkowej fazie terapii.

2. TDM olanzapiny

Olanzapina jest jednym z leków przeciwpsychotycznych, dla których TDM ma relatywnie dobrze ugruntowaną pozycję. Lek metabolizowany jest m.in. z udziałem CYP1A2. Z tego względu palenie tytoniu wpływa na jego klirens. W literaturze często podawany zakres terapeutyczny wynosi około 20–80 ng/ml. TDM olanzapiny może być szczególnie przydatne w przypadku:

- braku odpowiedzi na leczenie
- występowania nadmiernej sedacji
- podejrzenie niestosowania leczenia
- polifarmakoterapii
- nietypowej odpowiedzi kliczniczej
- zmian w przypadku palenia

Warto podkreślić, że stężenie olanzapiny powinno być interpretowane wraz z dawką i informacją o paleniu tytoniu.

3. TDM risperidonu

Risperidon jest metabolizowany do aktywnego metabolitu 9-hydroksyrisperidonu. W praktyce TDM istotne jest zatem uwzględnienie zarówno związku macierzystego, jak i aktywnego metabolitu. Klasyczny zakres referencyjny dla sumy risperidonu i 9-hydroksyrisperidonu wynosi około 20–60 ng/ml. Risperidon jest szczególnie interesujący w kontekście różnic aktywności CYP2D6. Pacjenci będący szybkim lub wolnym metabolizerem mogą charakteryzować się odmiennym stosunkiem stężenia związku macierzystego do metabolitu.

4. TDM Paliperidonu

Paliperidon jest aktywnym metabolitem risperidonu i jest w znacznym stopniu eliminowany przez nerki. W konsekwencji jego farmakokinetyka różni się od risperidonu, a czynność nerek ma szczególne znaczenie dla ekspozycji na lek. W przypadku preparatów długo działających interpretacja stężenia wymaga uwzględnienia schematu dawkowania i czasu od ostatniego podania.

5. TDM arypiprazolu

Arypiprazol należy do leków o częściowym agonizmie receptorów dopaminowych D2/D3. Jest metabolizowany głównie przez CYP2D6 i CYP3A4. Dostępne dane wskazują na użyteczność TDM arypiprazolu, chociaż klasyfikacja rekomendacji jest niższa niż w przypadku leków takich jak klozapina czy olanzapina. W jednym z często cytowanych opracowań zakres referencyjny dla arypiprazolu wynosi 100–350 ng/ml. TDM może być szczególnie przydatne w przypadku:

- nieoczekiwanego braku odpowiedzi,
- występowania działań niepożądanych,
- podejrzenia interakcji,
- zmian w dawkowaniu leków wpływających na CYP2D6 lub CYP3A4,
- podejrzenia nietypowego metabolizmu.

W przypadku arypiprazolu aktywny metabolit – dehydroarypiprazol – również może mieć znaczenie kliniczne.

6. TDM kwetiapiny

Kwetiapina jest metabolizowana przede wszystkim przez CYP3A4. Zmienność aktywności tego enzymu i interakcje z inhibitorami lub induktorami CYP3A4 mogą znacząco wpływać na ekspozycję. W literaturze podawany jest zakres terapeutyczny rzędu 100–500 ng/ml, choć poziom dowodów dla TDM kwetiapiny jest niższy niż dla niektórych innych leków przeciwpsychotycznych. TDM może mieć szczególne znaczenie w przypadku:

- stosowania wielu leków,
- podejrzenia interakcji,
- niewystarczającej odpowiedzi,
- nasilonych działań niepożądanych,
- niepewności dotyczącej przestrzegania zaleceń.

7. TDM haloperidolu

Haloperidol jest klasycznym lekiem przeciwpsychotycznym. TDM tego leku jest stosunkowo dobrze ugruntowane. W klasycznych zakresach referencyjnych podaje się około 1–10 ng/ml. TDM może być przydatne szczególnie wtedy, gdy dawka kliniczna nie pozwala przewidzieć odpowiedzi lub tolerancji. W przypadku wysokich stężeń należy zwrócić uwagę między innymi na objawy pozapiramidowe, sedację oraz inne działania niepożądane.

8. TDM innych leków przeciwpsychotycznych

Możliwość zastosowania TDM nie ogranicza się do najczęściej stosowanych leków. Dla niektórych substancji dane są jednak mniej kompletne. Wspólny konsensus ekspertów wyróżnia grupę leków, dla których TDM jest zalecane z niższym poziomem pewności, oraz grupę substancji, dla których dane są niewystarczające. Do leków o niższym poziomie rekomendacji zaliczano między innymi kwetiapinę, arypiprazol, risperidon, paliperidon i ziprasidon, podczas gdy dla niektórych nowszych leków, takich jak brekspiprazol czy kariprazyna, baza dowodowa była ograniczona.

Należy podkreślić, że brak dobrze określonego zakresu terapeutycznego nie oznacza całkowitej bezużyteczności TDM. Nawet samo wykazanie, że stężenie jest bardzo niskie lub niewykrywalne, może mieć znaczenie diagnostyczne, np. w przypadku podejrzenia niestosowania leczenia.

Farmakogenetyka a TDM

Farmakogenetyka analizuje wpływ zmienności genetycznej na metabolizm i działanie leków. W kontekście leków przeciwpsychotycznych szczególne znaczenie mają geny kodujące enzymy CYP2D6, CYP2C19 oraz CYP1A2. CYP2D6 jest jednym z najlepiej poznanych enzymów pod względem polimorfizmu genetycznego. Pacjenci mogą być klasyfikowani jako:

- słabi/wolni metabolizerzy (ang. *poor metabolizers*),
- pośredni metabolizerzy (ang. *intermediate metabolizers*),
- prawidłowi/normalni metabolizerzy (ang. *normal metabolizers*),
- ultraszybcy metablizerzy (ang. *ultrarapid metabolizers*).

Taki fenotyp może wpływać na stężenie leku przy standardowej dawce. TDM i farmakogenetyka dostarczają jednak różnych informacji. Farmakogenetyka odpowiada przede wszystkim na pytanie, jak pacjent może metabolizować lek na podstawie cech genetycznych, natomiast TDM odpowiada na pytanie, jakie stężenie leku faktycznie występuje w organizmie w danym momencie.

Połączenie obu metod może być szczególnie wartościowe. Konsensus AGNP od dawna wskazuje na możliwość wykorzystania TDM razem z testami farmakogenetycznymi w sytuacjach wymagających wyjaśnienia nietypowej farmakokinetyki.

Interakcje lekowe

Polipragmazja jest częstym zjawiskiem w psychiatrii. Pacjenci mogą jednocześnie przyjmować kilka leków psychotropowych oraz preparaty stosowane w chorobach somatycznych. Interakcje mogą dotyczyć:

1. wchłaniania,
2. metabolizmu,
3. transportu,
4. wydalania,
5. wiązania z białkami,
6. farmakodynamiki.

W praktyce TDM jest szczególnie przydatne w przypadku interakcji wpływających na CYP. Przykładem jest połączenie leku metabolizowanego przez CYP3A4 z silnym inhibitorem tego enzymu. Może dojść do zwiększenia stężenia leku i działań niepożądanych. Analogicznie induktor CYP może obniżyć stężenie i zmniejszyć skuteczność. TDM umożliwia ocenę rzeczywistego efektu interakcji, co jest szczególnie cenne w sytuacjach, w których przewidywanie zmian stężenia na podstawie samej wiedzy farmakologicznej jest trudne.

Wpływ wieku, płci i masy ciała

Parametry farmakokinetyczne zmieniają się wraz z wiekiem. U osób starszych może dochodzić do:

- zmniejszenia klirensu wątrobowego,
- zmniejszenia czynności nerek,
- zmiany zawartości wody i tkanki tłuszczowej,
- zwiększenia wrażliwości na działania niepożądane.

W konsekwencji standardowa dawka może prowadzić do większej ekspozycji niż u osoby młodej. Również płeć może mieć znaczenie. Różnice hormonalne, masa ciała, aktywność enzymów oraz skład ciała mogą wpływać na farmakokinetykę.

W przypadku skrajnej masy ciała przewidywanie ekspozycji na podstawie standardowych schematów dawkowania również może być mniej dokładne. TDM może zatem stanowić wartościowe narzędzie w indywidualizacji leczenia u pacjentów, u których przewidywanie stężenia jest utrudnione.

TDM w ciąży

Ciąża jest stanem związanym ze znacznymi zmianami fizjologicznymi, które mogą wpływać na farmakokinetykę. Zmieniają się między innymi:

- objętość osocza,
- stężenie białek,
- przepływ nerkowy,
- filtracja kłębuszkowa,
- aktywność niektórych enzymów wątrobowych.

W efekcie stężenie leku może zmieniać się pomimo niezmienionej dawki.

W przypadku kobiet ciężarnych TDM może zatem pomóc w utrzymaniu ekspozycji na lek na poziomie zapewniającym odpowiednią skuteczność przy możliwie małym ryzyku. Konsensus ekspertów wskazuje kobiety ciężarne jako jedną z grup, w których TDM może być szczególnie przydatne.

TDM u dzieci i młodzieży

Farmakokinetyka leków u dzieci i młodzieży różni się od farmakokinetyki u dorosłych. Związane jest to między innymi z rozwojem układu enzymatycznego, zmianami masy ciała oraz zmianami funkcji narządów. Dawkowanie często opiera się na masie ciała, ale nie zawsze pozwala dokładnie przewidzieć stężenie leku. TDM może być pomocne w przypadku:

- braku odpowiedzi,
- występowania działań niepożądanych,
- nietypowej farmakokinetyki,
- stosowania wielu leków,
- podejrzenia nieprzestrzegania zaleceń.

Metody laboratoryjne stosowane w TDM

Oznaczanie leków przeciwpsychotycznych może być wykonywane przy użyciu różnych technik analitycznych. Najważniejsze z nich to:

- wysokosprawna chromatografia cieczowa,
- chromatografia cieczowa sprzężona ze spektrometrią mas,
- chromatografia gazowa,
- immunoanaliza w wybranych zastosowaniach.

Obecnie szczególne znaczenie ma LC-MS/MS, która umożliwia bardzo czułe i specyficzne oznaczanie wielu substancji jednocześnie.

Metoda laboratoryjna powinna charakteryzować się odpowiednią:

- czułością,
- swoistością,
- powtarzalnością,
- dokładnością,
- stabilnością analityczną.

Ważna jest również możliwość oznaczania aktywnych metabolitów, jeśli mają one znaczenie farmakologiczne.

Interpretacja wyniku TDM

Interpretacja wyniku powinna obejmować kilka etapów:

1. **Ocena poprawności pobrania**

   Należy sprawdzić, kiedy pacjent przyjął ostatnią dawkę oraz kiedy pobrano próbkę.

2. **Ocena dawki**

   Stężenie powinno być odnoszone do dawki dobowej.

3. **Ocena czasu leczenia**

   Jeśli nie osiągnięto stanu stacjonarnego, wynik może nie być reprezentatywny dla długotrwałej ekspozycji.

4. **Ocena adherencji**

   Bardzo niskie stężenie może wskazywać na nieregularne przyjmowanie leku.

5. **Analiza interakcji**

   Należy przeanalizować wszystkie przyjmowane leki i substancje.

6. **Analiza czynników osobniczych**

   Istotne są między innymi:

   - wiek,
   - płeć,
   - masa ciała,
   - palenie,
   - choroby wątroby,
   - choroby nerek,
   - infekcje,
   - ciąża.

7. **Odniesienie do stanu klinicznego**

   Najważniejszym elementem interpretacji pozostaje pacjent, a nie sama liczba uzyskana w badaniu laboratoryjnym.

Znaczenie stosunku stężenie/dawka

Jednym z przydatnych parametrów jest stosunek stężenia do dawki, czyli C/D. Jeżeli u tego samego pacjenta stężenie leku przy niezmienionej dawce nagle wzrasta, może to wskazywać na zmianę metabolizmu.

Przykładowo:

C/D ↑ → zmniejszenie klirensu lub zwiększenie biodostępności

C/D ↓ → zwiększenie klirensu lub zmniejszenie biodostępności

Parametr ten może być szczególnie przydatny w monitorowaniu pacjenta w czasie.

Porównywanie wyników kolejnych oznaczeń u tego samego pacjenta może być bardziej wartościowe niż mechaniczne odnoszenie każdego wyniku do populacyjnego zakresu referencyjnego.

TDM a długodziałające leki przeciwpsychotyczne

Leki przeciwpsychotyczne w postaci długo działających iniekcji (ang. *long-acting injectables*, LAI) są stosowane między innymi w celu poprawy przestrzegania leczenia.

TDM może mieć zastosowanie również w przypadku LAI, jednak interpretacja wymaga uwzględnienia:

- czasu od ostatniego podania,
- miejsca i sposobu podania,
- schematu dawkowania,
- czasu potrzebnego do osiągnięcia stanu stacjonarnego,
- kumulacji leku.

Oznaczenie stężenia może być szczególnie pomocne w przypadku podejrzenia interakcji, niewystarczającej skuteczności lub działań niepożądanych.

Warto zaznaczyć, że brak objawów klinicznych nie oznacza konieczności rutynowego wykonywania TDM u każdego pacjenta stosującego LAI. Decyzja powinna wynikać z indywidualnej sytuacji.

TDM w przypadku leczenia opornego

Leczenie oporne na działanie leków przeciwpsychotycznych jest jednym z najważniejszych problemów psychiatrii. Przed rozpoznaniem rzeczywistej oporności należy upewnić się, że pacjent:

- otrzymywał odpowiedni lek,
- przez odpowiednio długi czas,
- w odpowiedniej dawce,
- regularnie.

TDM może pomóc w ocenie ostatniego elementu.

W przypadku klozapiny szczególnie istotne jest uzyskanie odpowiedniej ekspozycji przed uznaniem terapii za nieskuteczną. Współczesne zalecenia dotyczące leczenia schizofrenii lekoopornej wskazują na znaczenie osiągnięcia odpowiedniego stężenia klozapiny, przy jednoczesnym uwzględnieniu tolerancji. TDM nie powinno być jednak traktowane jako jedyny sposób oceny oporności.

TDM a bezpieczeństwo farmakoterapii

Jedną z najważniejszych korzyści TDM jest możliwość ograniczenia ryzyka nadmiernej ekspozycji. Ma to szczególne znaczenie w przypadku leków o stosunkowo wąskim indeksie terapeutycznym lub leków, których wysokie stężenia są związane z istotnymi działaniami niepożądanymi.

W przypadku klozapiny wysokie stężenia mogą wiązać się między innymi z ryzykiem drgawek oraz nadmiernej sedacji. W przypadku innych leków istotne mogą być objawy pozapiramidowe, zaburzenia rytmu serca, sedacja czy hipotonia.

Jednocześnie należy pamiętać, że stężenie poniżej zakresu referencyjnego nie oznacza automatycznie konieczności zwiększenia dawki.

Ograniczenia TDM

Pomimo licznych zalet TDM posiada także ograniczenia.

1. **Niedoskonała zależność stężenie-efekt**

   Nie dla wszystkich leków istnieje jednoznaczna zależność między stężeniem a odpowiedzią kliniczną.

2. **Różnice metodologiczne**

   Różne laboratoria mogą stosować odmienne metody analityczne.

3. **Problemy z pobieraniem próbek**

   Nieprawidłowy czas pobrania może znacząco zmienić interpretację.

4. **Brak pełnych danych dla nowych leków**

   Dla niektórych nowoczesnych leków przeciwpsychotycznych dostępne dane są ograniczone.

5. **Koszty**

   TDM wymaga odpowiednio wyposażonego laboratorium i personelu posiadającego kompetencje w zakresie interpretacji wyników.

6. **Ryzyko nadinterpretacji**

   Istnieje ryzyko, że lekarz potraktuje zakres terapeutyczny jako bezwzględną normę. Właściwa praktyka wymaga więc połączenia TDM z oceną kliniczną.

Znaczenie TDM w medycynie spersonalizowanej

TDM wpisuje się w koncepcję medycyny personalizowanej, ponieważ umożliwia dostosowanie dawki do indywidualnych cech pacjenta. Pozwala uwzględnić różnice w metabolizmie i eliminacji leków, zwiększając skuteczność terapii oraz ograniczając ryzyko działań niepożądanych. Szczególne znaczenie ma w przypadku leków o wąskim indeksie terapeutycznym.

Tradycyjne leczenie można opisać jako:

diagnoza → lek → dawka → obserwacja

Podejście spersonalizowane wykorzystujące TDM rozszerza ten model:

diagnoza → wybór leku → dawka początkowa → pomiar stężenia → ocena odpowiedzi → korekta dawki → ponowny pomiar

Jeszcze bardziej zaawansowany model uwzględnia farmakogenetykę:

genotyp + charakterystyka pacjenta + dawka + TDM + odpowiedź kliniczna → indywidualizacja terapii

Takie podejście może w przyszłości ograniczyć metodę „prób i błędów”.

Rola TDM w praktyce klinicznej

Prawidłowo stosowane TDM może być elementem kompleksowego procesu decyzyjnego. Przykładowy schemat postępowania może wyglądać następująco:

pacjent przyjmuje lek przeciwpsychotyczny → brak odpowiedzi lub działania niepożądane → ocena adherencji i czynników klinicznych → TDM → interpretacja stężenia → identyfikacja przyczyny → modyfikacja terapii → ponowna ocena kliniczna

Jeżeli stężenie jest niskie, należy rozważyć:

- nieregularne przyjmowanie,
- interakcję,
- indukcję enzymatyczną,
- szybki metabolizm,
- niewłaściwy czas pobrania.

Jeżeli stężenie jest wysokie, należy rozważyć:

- interakcję hamującą,
- zmniejszony klirens,
- zaprzestanie palenia,
- proces zapalny,
- zaburzenia czynności narządów,
- nietypowy metabolizm.

Jeżeli stężenie mieści się w zakresie terapeutycznym, ale pacjent nie odpowiada, należy rozważyć rzeczywistą nieskuteczność farmakodynamiczną oraz inne przyczyny objawów.

Przyszłość TDM

Rozwój technologii laboratoryjnych pozwala przewidywać dalsze zwiększanie znaczenia TDM. Jednym z kierunków jest miniaturyzacja metod analitycznych. Oznaczenia mogą w przyszłości być wykonywane z niewielkich próbek krwi pobieranych z palca, a nawet w warunkach ambulatoryjnych.

Rozwijane są również metody suchej kropli krwii (ang. *dried blood spots*), umożliwiające pobieranie niewielkiej ilości krwi i transportowanie jej do laboratorium bez konieczności klasycznego pobierania krwi żylnej. Przeglądy TDM wskazują na rozwój takich alternatywnych metod również dla leków przeciwpsychotycznych.

Kolejnym kierunkiem jest wykorzystanie sztucznej inteligencji i modeli farmakokinetycznych do przewidywania stężenia. W przyszłości możliwe będzie łączenie:

- danych klinicznych,
- danych laboratoryjnych,
- genotypu,
- informacji o dawce,
- danych o paleniu,
- historii TDM,
- informacji o interakcjach,
- objawów klinicznych.

Pozwoli to tworzyć indywidualne modele dawkowania.

Podsumowanie i wnioski

Terapia monitorowana leków przeciwpsychotycznych zajmuje coraz ważniejsze miejsce w koncepcji indywidualizacji leczenia psychiatrycznego. Pomimo że nie jest konieczna u każdego pacjenta, może dostarczyć informacji niedostępnych na podstawie samej dawki leku i obserwacji klinicznej.

Największą wartość TDM można zaobserwować w sytuacjach problemowych. Brak odpowiedzi na leczenie może być spowodowany zarówno rzeczywistą nieskutecznością farmakodynamiczną, jak i niewystarczającą ekspozycją. Bez oznaczenia stężenia obie sytuacje mogą wyglądać podobnie.

Podobnie występowanie działań niepożądanych może mieć różne przyczyny. U jednego pacjenta wynika ono z wysokiego stężenia leku, u innego może wystąpić przy prawidłowym stężeniu ze względu na zwiększoną wrażliwość farmakodynamiczną. TDM nie zastępuje zatem oceny klinicznej. Jego wartość polega na uzupełnieniu informacji dostępnych lekarzowi.

Szczególnie dobrze ilustruje to przykład klozapiny. Lek ten charakteryzuje się dużą zmiennością stężeń oraz podatnością na wpływ palenia i procesów zapalnych. Zmiana zachowania dotyczącego palenia może spowodować znaczącą zmianę ekspozycji bez żadnej zmiany dawki. Podobnie infekcja może prowadzić do zwiększenia stężenia klozapiny.
Wartość TDM jest więc największa wtedy, gdy farmakokinetyka pacjenta jest trudna do przewidzenia.

Z drugiej strony należy unikać bezrefleksyjnego wykonywania TDM. Sam wynik laboratoryjny bez prawidłowego czasu pobrania i informacji o dawkowaniu może być mało użyteczny. Również przekroczenie zakresu referencyjnego nie musi automatycznie oznaczać konieczności zmniejszenia dawki, jeżeli pacjent dobrze toleruje leczenie i uzyskuje odpowiednią odpowiedź.

Istotnym wyzwaniem pozostaje również standaryzacja zakresów terapeutycznych. Najnowsze prace AGNP wskazują, że dotychczasowe zakresy nie zawsze były ustalane według jednolitej metodologii. Nowe podejście ma zwiększyć ich wiarygodność poprzez wykorzystanie wielu rodzajów danych.

Ważnym kierunkiem rozwoju jest połączenie TDM z farmakogenetyką. Obie metody opisują różne aspekty farmakoterapii. Farmakogenetyka pomaga przewidywać zdolność

metabolizowania leku, natomiast TDM pokazuje rzeczywistą ekspozycję organizmu. Połączenie tych informacji może w przyszłości zwiększyć dokładność doboru dawki.

Terapia monitorowana leków przeciwpsychotycznych stanowi ważne narzędzie umożliwiające przejście od modelu leczenia opartego przede wszystkim na dawce do modelu uwzględniającego rzeczywistą ekspozycję organizmu na lek. Jej największa wartość ujawnia się w sytuacjach klinicznych, w których dawka i odpowiedź pacjenta nie pozostają w przewidywalnej relacji.

Korzystanie z TDM jest szczególnie uzasadnione w przypadku braku skuteczności, działań niepożądanych, podejrzenia niestosowania leczenia, interakcji farmakokinetycznych oraz istotnych zmian w stanie zdrowia lub stylu życia pacjenta. Szczególnie dobrze udokumentowana jest użyteczność TDM dla klozapiny i kilku innych leków przeciwpsychotycznych.

Współczesna koncepcja TDM nie sprowadza się jednak do porównania wyniku laboratoryjnego z pojedynczą tabelą. Prawidłowa interpretacja wymaga uwzględnienia czasu pobrania, stanu stacjonarnego, dawki, adherencji, metabolizmu, interakcji, palenia, procesów zapalnych oraz indywidualnej odpowiedzi klinicznej.

Najnowsze zalecenia AGNP wskazują na dalsze doskonalenie metod ustalania zakresów terapeutycznych oraz integrację danych farmakokinetycznych, farmakogenetycznych i klinicznych.

TDM należy zatem postrzegać nie jako zastępstwo oceny klinicznej, lecz jako jej uzupełnienie. Wraz z rozwojem farmakogenetyki, metod mikropobierania krwi, zaawansowanej analityki oraz modeli farmakokinetycznych może ono stać się jednym z podstawowych elementów medycyny spersonalizowanej w psychiatrii.

1. Terapia monitorowana leków jest wartościowym narzędziem indywidualizacji farmakoterapii przeciwpsychotycznej.
2. Największą użyteczność TDM obserwuje się w sytuacjach klinicznie problemowych, takich jak brak odpowiedzi, działania niepożądane, podejrzenie niestosowania zaleceń oraz interakcje lekowe.
3. TDM ma szczególne znaczenie dla leków takich jak klozapina, olanzapina i haloperidol, dla których istnieją stosunkowo dobrze opisane zależności pomiędzy stężeniem a efektem klinicznym.
4. W przypadku risperidonu interpretacja wyniku powinna uwzględniać aktywny metabolit 9-hydroksyrisperidon.

5. Na stężenia leków przeciwpsychotycznych wpływają między innymi wiek, płeć, masa ciała, czynność wątroby i nerek, interakcje lekowe, czynniki genetyczne, palenie tytoniu i procesy zapalne.
6. Szczególnie istotny jest wpływ palenia tytoniu na stężenia klozapiny i olanzapiny.
7. Zaprzestanie palenia może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na klozapinę i olanzapinę, dlatego zmiana zachowania dotyczącego palenia powinna być uwzględniana przy interpretacji TDM.
8. Odpowiednio pobrana próbka powinna być uzyskana w stanie stacjonarnym i z uwzględnieniem czasu od przyjęcia ostatniej dawki.
9. Zakres terapeutyczny nie jest sztywną granicą skuteczności i powinien być traktowany jako pomoc w interpretacji, a nie substytut oceny klinicznej.
10. TDM może być szczególnie wartościowe u osób starszych, dzieci i młodzieży, kobiet ciężarnych oraz pacjentów z polipragmazją lub nietypową odpowiedzią na leczenie.
11. Połączenie TDM z farmakogenetyką stanowi obiecujący kierunek rozwoju medycyny spersonalizowanej.
12. Najnowsze aktualizacje AGNP wskazują na dalszy rozwój metodologii ustalania terapeutycznych zakresów referencyjnych i coraz większe znaczenie evidence-based TDM.
13. TDM powinno być traktowane jako element kompleksowego procesu decyzyjnego, obejmującego ocenę kliniczną, analizę dawki, adherencji, interakcji i indywidualnych czynników pacjenta.
14. Rozwój metod mikrosamplingowych, farmakogenetyki, modelowania farmakokinetycznego i sztucznej inteligencji może w przyszłości jeszcze bardziej zwiększyć znaczenie TDM.

Bibliografia

1. Jaehede, U., Radziwiłł, R., Kloft, C. (2014). MedPharm Polska. Farmacja kliniczna. ISBN 978-83-7846-017-6.
2. Hiemke, C., Bergemann, N., Clement, H. W., Conca, A., Deckert, J., Domschke, K., Eckermann, G., Egberts, K., Gerlach, M., Greiner, C., Gründer, G., Haen, E., Havemann-Reinecke, U., Hefner, G., Helmer, R., Janssen, G., Jaquenoud, E., Laux, G., Messer, T., Mössner, R., … Baumann, P. (2018). Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. Pharmacopsychiatry, 51(1-02).
3. Schoretsanitis, G., Kane, J. M., Correll, C. U., Marder, S. R., Citrome, L., Newcomer, J. W., Robinson, D. G., Goff, D. C., Kelly, D. L., Freudenreich, O., Piacentino, D., Paulzen, M., Conca, A., Zernig, G., Haen, E., Baumann, P., Hiemke, C., Gründer, G., American Society of Clinical Psychopharmacology, & Pharmakopsychiatrie, T. T. D. M. T. F. O. T. A. F. N. U. (2020). Blood Levels to Optimize Antipsychotic Treatment in Clinical Practice: A Joint Consensus Statement of the American Society of Clinical Psychopharmacology and the Therapeutic Drug Monitoring Task Force of the Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie. The Journal of clinical psychiatry, 81(3), 19cs13169.
4. Baumann, P., Hiemke, C., Ulrich, S., Gaertner, I., Rao, M. L., Eckermann, G., Gerlach, M., Kuss, H. J., Laux, G., Müller-Oerlinghausen, B., Riederer, P., & Zernig, G. (2004). Therapeutic monitoring of psychotropic drugs: an outline of the AGNP-TDM expert group consensus guideline. Therapeutic drug monitoring, 26(2).
5. Baumann, P., Hiemke, C., Ulrich, S., Eckermann, G., Gaertner, I., Gerlach, M., Kuss, H. J., Laux, G., Müller-Oerlinghausen, B., Rao, M. L., Riederer, P., Zernig, G., & Arbeitsge-meinschaft fur neuropsychopharmakologie und pharmakopsychiatrie (2004). The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. Pharmacopsychiatry, 37(6).
6. Hart, X. M., Amann, F., Baumann, P., Havemann-Reinecke, U., Schoretsanitis, G., Steimer, W., Unterecker, S., Zernig, G., Gründer, G., & Hiemke, C. (2025). How to Determine a Therapeutic Reference Range for a Psychotropic Drug Systematically? Recommendations of the TDM Task Force of the AGNP. Therapeutic drug monitoring, 47(2).

7. Hart, X. M., Gründer, G., Hiemke, C., Adamovic, I., Amann, F., Baumann, P., Bergemann, N., Brandt, C., Clement, H. W., Conca, A., Deckert, J., Dietmaier, O., Eckermann, G., Egberts, K., Endres, K., Erlacher, N., Fekete, S., Ferrea, S., Florio, V., Gerlach, M., … Schoretsanitis, G. (2026). Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2026 - Pharmacokinetic, pharmacogenetic and clinical aspects. Pharmacopsychiatry, 59(4).
8. Meyer, J.M., & Stahl, S.M. (2021). The Clinical Use of Antipsychotic Plasma Levels.
9. Mauri, M. C., Paletta, S., Di Pace, C., Reggiori, A., Cirnigliaro, G., Valli, I., & Altamura, A. C. (2018). Clinical Pharmacokinetics of Atypical Antipsychotics: An Update. Clinical pharmacokinetics, 57(12).
10. Jönsson, A. K., Spigset, O., & Reis, M. (2019). A Compilation of Serum Concentrations of 12 Antipsychotic Drugs in a Therapeutic Drug Monitoring Setting. Therapeutic drug monitoring, 41(3).
11. Patteet, L., Morrens, M., Maudens, K. E., Niemegeers, P., Sabbe, B., & Neels, H. (2012). Therapeutic drug monitoring of common antipsychotics. Therapeutic drug monitoring, 34(6).
12. Sangüesa, E., Cirujeda, C., Bernal, A., Ribate, M. P., & García, C. B. (2026). Modulatory effects of valproic acid and UGT polymorphisms on norclozapine plasma levels in clozapine-treated patients with schizophrenia. Scientific reports, 16(1), 18950.
13. de Leon, J., & Diaz, F. J. (2003). Serious respiratory infections can increase clozapine levels and contribute to side effects: a case report. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry, 27(6).
14. Nnadi, C. U., & Malhotra, A. K. (2007). Individualizing antipsychotic drug therapy in schizophrenia: the promise of pharmacogenetics. Current psychiatry reports, 9(4).
15. Spina, E., & de Leon, J. (2015). Clinical applications of CYP genotyping in psychiatry. Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996), 122(1).
16. Hu, J., & Li, Z. (2026). Smoking in Schizophrenia: New Insights into Mechanisms, Clinical Manifestations, and Treatment Strategies. Current neuropharmacology.
17. Dorado, P., Peñas-Lledó, E. M., & Llerena, A. (2007). CYP2D6 polymorphism: implications for antipsychotic drug response, schizophrenia and personality traits. Pharmacogenomics, 8(11).

18. Northwood, K., Pearson, E., Arnautovska, U., Kisely, S., Pawar, M., Sharma, M., Vitangcol, K., Wagner, E., Warren, N., & Siskind, D. (2023). Optimising plasma clozapine levels to improve treatment response: an individual patient data meta-analysis and receiver operating characteristic curve analysis. The British journal of psychiatry : the journal of mental science, 222(6).
19. Hiemke C. (2019). Concentration-Effect Relationships of Psychoactive Drugs and the Problem to Calculate Therapeutic Reference Ranges. Therapeutic drug monitoring, 41(2).
20. Lally, J., & MacCabe, J. H. (2015). Antipsychotic medication in schizophrenia: a review. British medical bulletin, 114(1).
21. Bousman, C. A., Bengesser, S. A., Aitchison, K. J., Amare, A. T., Aschauer, H., Baune, B. T., Asl, B. B., Bishop, J. R., Burmeister, M., Chaumette, B., Chen, L. S., Cordner, Z. A., Deckert, J., Degenhardt, F., DeLisi, L. E., Folkersen, L., Kennedy, J. L., Klein, T. E., McClay, J. L., McMahon, F. J., … Müller, D. J. (2021). Review and Consensus on Pharmacogenomic Testing in Psychiatry. Pharmacopsychiatry, 54(1).
22. Moschny, N., Hefner, G., Grohmann, R., Eckermann, G., Maier, H. B., Seifert, J., Heck, J., Francis, F., Bleich, S., Toto, S., & Meissner, C. (2021). Therapeutic Drug Monitoring of Second- and Third-Generation Antipsychotic Drugs-Influence of Smoking Behavior and Inflammation on Pharmacokinetics. Pharmaceuticals, 14(6).