



Therapeutisches Drug Monitoring zur Optimierung der Psychopharmakotherapie von Kindern und Jugendlichen

Update und Leitfaden für die Praxis

Karin Egberts^{1,5,6,7}, Stefanie Fekete^{1,6}, Alexander Häge^{2,7}, Christoph Hiemke^{3,5},
Maike Scherf-Clavel^{4,5}, Regina Taurines^{1,7},
Stefan Unterecker^{4,5}, Manfred Gerlach^{1,5,6,7} und Marcel Romanos^{1,6,7}



- ¹ Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Zentrum für Psychische Gesundheit, Universitätsklinikum Würzburg
- ² Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg
- ³ Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsmedizin Mainz
- ⁴ Speziallabor für Therapeutisches Drug Monitoring, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Zentrum für Psychische Gesundheit, Universitätsklinikum Würzburg
- ⁵ Arbeitsgruppe „Therapeutisches Drug-Monitoring“ der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) e.V.
- ⁶ Arbeitsgruppe „Kinder- und jugendpsychiatrische Pharmakologie“ der AGNP e.V.
- ⁷ Kompetenznetz Therapeutisches Drug Monitoring in der Kinder- und Jugendpsychiatrie g.e.V.

Zusammenfassung: Trotz verbesserter Evidenzbasis bestehen in der kinder- und jugendpsychiatrischen Pharmakotherapie viele Unsicherheiten über die Wirkung und Verträglichkeit der häufig off-label oder in Kombinationstherapie verordneten Medikamente. Gerade auch vor dem Hintergrund der in vielen Fällen notwendigen mittel- bis langfristigen Einnahme sollen unerwünschte Arzneimittelwirkungen in dieser Altersstufe möglichst minimiert und eine auf die individuellen Charakteristika der Patientin oder des Patienten zugeschnittene, effektive Dosierung gefunden werden. Kinder und Jugendliche scheinen nicht nur besonders anfällig für bestimmte unerwünschte Arzneimittelwirkungen, sondern sind auch iatrogenen Risiken durch Dosierungs- oder Applikationsfehler ausgesetzt, die zu Unter- oder Überdosierungen führen können mit entsprechend negativen Auswirkungen auf den Therapieerfolg. Neben einer strengen Indikationsstellung sind daher eine präzise Dosisfindung sowie systematische Überwachung der Sicherheit der Psychopharmakotherapie unverzichtbar. In diesem Artikel wird Therapeutisches Drug Monitoring als hilfreiches klinisches Instrument vorgestellt und beschrieben, wie dessen richtige Anwendung sowohl die Wirksamkeit als auch die Sicherheit und Verträglichkeit einer Psychopharmakotherapie im Kindes- und Jugendalter zum unmittelbaren Nutzen für die Patientinnen und Patienten verbessern kann.

Schlüsselwörter: Psychopharmakotherapie, unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Pharmakovigilanz, Therapeutisches Drug Monitoring, Qualitätssicherung

Therapeutic drug monitoring to optimize psychopharmacotherapy in children and adolescents - Update and guidelines for practice

Abstract: Despite the improved evidence base, many uncertainties remain in child and adolescent psychiatric pharmacotherapy about the efficacy and tolerability of drugs, which are often prescribed off-label or in combination therapy in this age group. Because medium- to long-term use is unavoidable in many cases, clinicians should minimize adverse drug reactions as far as possible and tailor an effective dosage to the individual characteristics of the patient. Not only are children and adolescents particularly vulnerable to certain adverse drug effects, they are also exposed to iatrogenic risks from dosing or application errors, which can lead to under- or overdosing with correspondingly negative effects on the success of the therapy. In addition to determining a strict indication, it is therefore essential to establish precise dosage and systematic monitoring of the safety of the psychopharmacotherapy. This article introduces therapeutic drug monitoring as a useful clinical tool and describes how its correct application in practice can improve the efficacy as well as the safety and tolerability of psychotropic therapy in children and adolescents for the immediate benefit of patients.

Keywords: Psychopharmacotherapy, adverse drug reactions, pharmacovigilance, therapeutic drug monitoring, quality assurance

Einleitung

Die medikamentöse Behandlung ist in der multimodalen Therapie vieler psychiatrischer Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen eine fakultative Therapieoption, bei anderen Störungsbildern hingegen unverzichtbarer Therapiebaustein. Obwohl die Evidenzbasis in den letzten Jahren zunehmend gewachsen ist, bestehen in der täglichen Behandlungspraxis viele Unsicherheiten bezüglich der Wirksamkeit und (langfristigen) Sicherheit von Psychopharmaka in diesem Altersbereich (Egberts et al., 2015; Persico et al., 2015; Solmi et al., 2020). Ein Grund dafür ist, dass Psychopharmaka neben Antineoplastika, Antibiotika und Impfstoffen zu den Arten von Arzneimitteln gehören, für die unerwünschte Wirkungen bei Kindern und Jugendlichen am häufigsten berichtet werden (Aagaard, Christensen & Hansen, 2010; Carnovale et al., 2014). Psychopharmaka können belastende und mitunter schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) verursachen, die sich bei Kindern und Jugendlichen aufgrund entwicklungsbedingter Besonderheiten in Häufigkeit, Schweregrad und Art von denen bei Erwachsenen unterscheiden können (Gerlach et al., 2016). Ein bekanntes Beispiel ist, dass Kinder und Jugendliche unter Therapie mit verschiedenen Antipsychotika im Vergleich zu Erwachsenen ein höheres Risiko für endokrin-metabolische Störungen, wie z. B. Gewichtszunahme, Prolaktinerhöhung oder Diabetes mellitus, sowie für neurologische Komplikationen, z. B. Schläfrigkeit oder extrapyramidal-motorische Symptome, aufzuweisen scheinen (Correll et al., 2010; Correll & Carlson, 2006; De Hert, Dobbelaere, Sheridan, Cohen & Correll, 2011; Kryzhanovskaya et al., 2012). Für einige dieser Risikokonstellationen konnte ein Zusammenhang zwischen höheren Dosierungen bzw. einer größeren antipsychotischen Exposition mit einem erhöhten Risiko für UAW gezeigt werden (Galling et al., 2016; Pringsheim, Lam, Ching & Patten, 2011). Kinder und Jugendliche sind aber nicht nur besonders anfällig für spezifische UAW, sondern

darüber hinaus auch erhöhten iatrogenen Risiken ausgesetzt, z. B. Dosierungsfehler durch falsche Dosisberechnung oder durch Verabreichung der Medikamente in zerkleinerter oder verdünnter Form (Conn, Kearney, Tully, Shields & Tim Dornan, 2019; Kaushal et al., 2001), da in dieser Patientengruppe mitunter abweichende Dosierungen und andere Darreichungsformen als bei Erwachsenen benötigt werden.

Einen zusätzlichen Unsicherheitsfaktor in der kinder- und jugendpsychiatrischen Versorgung stellt auch der häufige Off-Label-Use dar, mit Anteilen von Off-Label-Verschreibungen für pädiatrische Patientinnen und Patienten von etwa 50 % bei Antidepressiva (Dörks et al., 2013, Egberts et al., 2021) und bis zu 95 % bei Antipsychotika (Bräuner et al., 2016; Schröder et al., 2017). Das Fehlen von Informationen zum Nutzen-Risiko-Profil und zu empfohlenen Dosierungen bei Kindern und Jugendlichen kann zu Unter- oder Überdosierung der Medikamente mit unzureichender Therapieantwort sowie einem unbekanntem Risiko für UAW führen. Auch der gleichzeitige Gebrauch mehrerer psychotroper Substanzen, der in der klinischen Praxis gängig ist (Vloet et al., 2019), jedoch kaum in systematischen klinischen Studien untersucht wurde, ist mit erhöhten Risiken verbunden. Resultierende, möglicherweise klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen können ebenso wie Wechselwirkungen mit Phytopharmaka (z. B. Johanniskraut) oder Suchtmitteln (z. B. Nikotin, illegale Drogen) erhebliche Auswirkungen auf die Konzentration von Medikamenten im Körper und ihre angemessene Dosierung haben. Die gleichzeitige Verabreichung von CYP2D6- und CYP3A4-Inhibitoren kann bei Kindern und Jugendlichen z. B. zu erhöhten Konzentrationen von Aripiprazol, Quetiapin und Risperidon führen, was entsprechende Dosisanpassungen erfordert (Caccia, 2013). Bei der Neueinstellung eines Psychopharmakons ist generell nicht sicher vorhersagbar, ob der Patient oder die Patientin eine therapeutisch wirksame Blutkonzentration aufbaut und Nutzen durch die Behandlung erfährt.

Bei der medikamentösen Behandlung von psychischen Erkrankungen sind daher Dosiskorrekturen oder Medikamentenwechsel an der Tagesordnung (Paulzen, Liebe & Gründer, 2021). Auch kann der Effekt psychiatrischer Medikamente meist nicht anhand einfach messbarer Parameter oder Biomarker nachgewiesen werden bzw. tritt dieser oft erst mit einer Latenzzeit ein. Mangelnde Adhärenz, die mitunter nicht erkannt wird, ist gerade im Jugendalter ein zusätzliches klinisch relevantes Problem bei der Psychopharmakotherapie (Häge et al., 2018).

TDM zur Pharmakovigilanz und individuellen Dosisfindung

Vor dem Hintergrund der geschilderten Unsicherheitsfaktoren und Herausforderungen ist neben einer strengen Indikationsstellung unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eine proaktive Überwachung der Qualität und Sicherheit der Pharmakotherapie durch geeignete Pharmakovigilanzmaßnahmen unabdingbar für eine wirksame und möglichst nebenwirkungsarme pharmakologische Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit psychischen Störungen (Egberts et al., 2015; Gerlach et al., 2016). Eine effektive Methode sowohl zur präzisen individuellen Medikamentendosierung als auch zur Überwachung der Sicherheit einer Pharmakotherapie ist das Therapeutische Drug Monitoring (TDM). Diese Methode ist bei Erwachsenen für zahlreiche neuropsychiatrische Medikamente inzwischen klinischer Standard, um einerseits Therapieeffekte und Adhärenz zu verbessern sowie andererseits das Risiko von UAW zu minimieren (Hiemke et al., 2018). TDM ist dabei nicht nur die bloße Messung einer Wirkstoffkonzentration, sondern auch die klinisch-pharmakologische Interpretation des Befundes in Zusammenschau der Analyseergebnisse mit dem observierten klinischen Zustandsbild. TDM kann konkret dabei helfen, die für eine Patientin oder einen Patienten individuell wahrscheinlich wirksame Dosis herauszufinden, bei der mit gutem therapeutischem Ansprechen und guter Verträglichkeit gerechnet werden kann, bevor – möglicherweise mit Latenz – die klinische Wirkung im Verlauf sichtbar wird.

Für Kinder und Jugendliche hat sich die Studienlage zum TDM im letzten Jahrzehnt verbessert. So gibt es inzwischen gefestigte Hinweise darauf, dass TDM die therapeutischen Ergebnisse sowie die Verträglichkeit einer Psychopharmakotherapie auch in dieser Altersstufe optimieren kann, wie in verschiedenen Original- und Übersichtsarbeiten dargestellt wurde (Caccia, 2013; Kloosterboer, Vierhout, et al., 2020; Whitney et al., 2015) und weiter unten in diesem Beitrag ausführlicher beschrieben wird. Kinder und Ju-

gendliche gehören – wie z.B. schwangere Frauen, ältere Personen, Menschen mit intellektuellen Behinderungen, Patientinnen und Patienten mit Drogenabusus oder mit relevanten Stoffwechselbesonderheiten – zu den Personengruppen, bei denen die Dosisfindung erschwert und das Risiko für UAW erhöht ist und die daher von TDM besonders profitieren können (Egberts, Mehler-Wex & Gerlach, 2011). TDM ist besonders nützlich, um das individuelle therapeutische Fenster einer Patientin oder eines Patienten zu identifizieren, das Risiko dosisabhängiger UAW zu verringern, die Arzneimitteladhärenz zu kontrollieren sowie bei Polypharmazie (Gerlach et al., 2016; Hiemke et al., 2018). Bedenken in Bezug auf die Effizienz und Sicherheit von Psychopharmaka bei Kindern und Jugendlichen sind einer der relevanten Faktoren, die dazu führen können, dass eine angemessene Behandlung abgelehnt oder deren Beginn verzögert wird, was sich nachteilig auf den Therapieverlauf und die Langzeitergebnisse auswirken kann (Ghio, Gotelli, Marcenaro, Amore & Natta, 2014; Penttilä, Jaaskelainen, Hirvonen, Isohanni & Miettunen, 2014; Solmi et al., 2020). Ergebnisse der prospektiven TDM-VIGIL-Studie haben gezeigt, dass die Wahrscheinlichkeit für schwerwiegende UAW unter Antidepressiva und Antipsychotika im Off-Label-Use unter standardisierten Pharmakovigilanzmaßnahmen – wie regelmäßige Abfrage der Verträglichkeit mittels Checklisten sowie TDM – in einem naturalistischen Setting im Vergleich zum zulassungsgemäßen Gebrauch nicht erhöht war (Egberts et al., 2021; Egberts, Plener P., et al., 2020).

Die potenziellen Vorteile von TDM zur Optimierung der Psychopharmakotherapie unter Berücksichtigung der individuellen Pharmakokinetik der Patientin oder des Patienten können jedoch nur dann vollständig ausgenutzt werden, wenn die Methode richtig angewandt und in den klinischen Entscheidungs- und Behandlungsprozess integriert wird. In diesem Artikel wird TDM als klinisches Instrument vorgestellt und dessen praktische Anwendung zum unmittelbaren Nutzen für die Patientinnen und Patienten beschrieben. Der Beitrag möchte den Leserinnen und Lesern das dafür notwendige Wissen vermitteln und sie dazu anregen, die Effekte einer Pharmakotherapie genau zu beobachten, zu überdenken und rationale Therapieentscheidungen zu treffen.

Definition und Grundlagen von TDM

TDM umfasst die Messung und Interpretation von Arzneistoffkonzentrationen im Blut, um eine medikamentöse Therapie nicht nur dosis-, sondern auch konzentrationsgeleitet steuern zu können. Das ist von zentraler Bedeutung, da die Blutkonzentrationen von Muttersubstanz und gegebenenfalls aktiven Metaboliten eines Arzneimittels besser

mit den Konzentrationen der Wirkstoffe im Gehirn und den resultierenden klinischen Effekten korrelieren als eine gegebene Dosis (Baumann et al., 2004). Grund dafür und eine Rationale zur Anwendung von TDM ist die hohe interindividuelle pharmakokinetische Variabilität von Arzneistoffkonzentrationen im Körper. Bei Aufnahme einer gleichen Dosis kann bei Personen verschiedenen Alters, Geschlechts oder unterschiedlicher Ethnie eine mehr als 20-fache interindividuelle Differenz in der Steady-State-Konzentration eines Arzneistoffes im Körper auftreten (Bengtsson, 2004), da sich die Patientinnen und Patienten in ihrer Fähigkeit der Absorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung von Arzneistoffen unterscheiden. Verantwortliche Einflussfaktoren sind u. a. geschlechts-, entwicklungs- und altersabhängige Unterschiede, körperliche Begleiterkrankungen, Begleitmedikationen, Lebensgewohnheiten sowie genetische Besonderheiten (Egberts et al., 2011; Mehler-Wex et al., 2009; Unterecker et al., 2013). Doch nicht nur die pharmakokinetischen Faktoren unterliegen individuellen Unterschieden, sondern auch die pharmakodynamischen Faktoren, die die individuelle Arzneimittelwirkung modulieren und für erwünschte und unerwünschte Arzneimittelwirkungen von entscheidender Bedeutung sind (siehe Abbildung 1). Durch TDM können die interindividuellen Besonderheiten der Pharmakokinetik einer Patientin oder eines Patienten identifiziert und bei der Dosierung der Medikamente berücksichtigt werden, was eine personalisierte Pharmakotherapie im Sinne der Präzisionsmedizin (Jang, Yan & Lazor, 2016) ermöglicht.

TDM basiert auf der Theorie, dass es einen bestimmten Konzentrationsbereich für ein Arzneimittel gibt, der sich durch maximale Wirksamkeit und Sicherheit auszeichnet. Dieser sogenannte „**therapeutische Referenzbereich**“ ist der evidenzbasierte Bereich einer Arzneistoffkonzentration im Blut, mit einer unteren Grenze, ab welcher eine therapeutische Wirkung über den Placeboeffekt hinaus zu erwarten ist, und einer oberen Grenze, bei deren Überschreitung die Verträglichkeit abnimmt bzw. es unwahrscheinlich ist, dass noch eine weitere therapeutische Verbesserung erzielt werden kann. Er ist in der Regel für die primäre Indikation eines Wirkstoffes definiert, z. B. bei Antipsychotika zur Behandlung der Schizophrenie (Hiemke et al., 2018). Der therapeutische Referenzbereich ist populationsbezogen und muss daher nicht unbedingt für alle Patientinnen und Patienten gleichermaßen gelten. Zur individuellen Therapieoptimierung und Arzneimittelsicherheit ist daher die Kenntnis der individuellen therapeutisch wirksamen Konzentration der jeweiligen Patientin oder des jeweiligen Patienten wesentlich. Die Ermittlung, Messung und Dokumentation der Wirkstoffkonzentration bei optimalem Therapieeffekt – am besten durch zwei oder drei wiederholte Messungen, falls machbar – ermöglicht es, bei erneuter Symptomaggravation, bei unsicherer Adhärenz oder bei Auftreten pharmakokinetisch wirksamer Ereignisse (z. B. Änderung des Nikotinkonsums), die Pharmakotherapie erneut innerhalb des ermittelten „**individuellen therapeutischen Fensters**“ einzustellen.

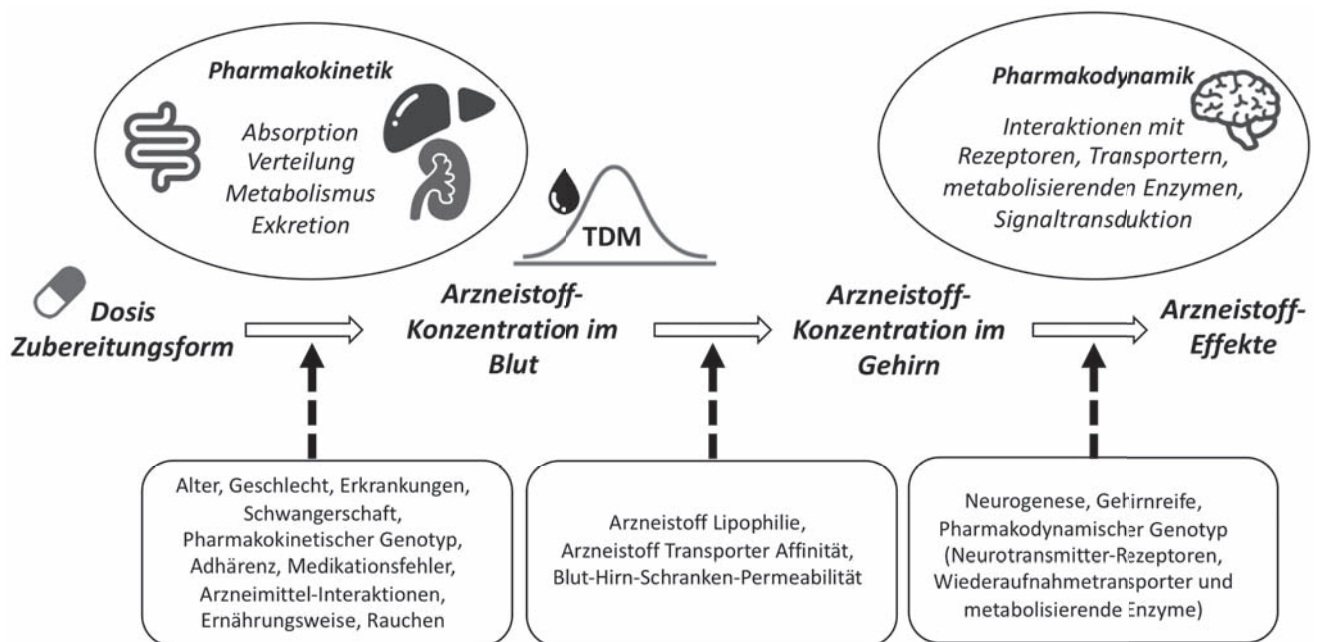


Abbildung 1. Von der eingenommenen Dosis zu erwünschten und unerwünschten Arzneimittelwirkungen: Verschiedenen Einflussfaktoren führen zu einer hohen interindividuellen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Variabilität (modifiziert nach Hiemke et al., 2018).

Zusätzlich sollte v.a. zur Identifikation von Patientinnen und Patienten mit pharmakokinetischen Besonderheiten der theoretisch zu erwartende sogenannte „**dosisbezogene Referenzbereich**“ (**Erwartungskonzentration**) herangezogen werden, für den anhand pharmakokinetischer Daten inzwischen auch für viele Substanzen für Kinder und Jugendliche altersspezifische „dose-related concentration“ (DRC)-Faktoren berechnet wurden (Fekete, Hiemke & Gerlach, 2020). Durch Ab-

gleich mit dem dosisbezogenen Referenzbereich kann geprüft werden, ob die ermittelte Konzentration zu der verordneten Dosis passt, d.h. mit dem bei dieser Dosis theoretisch zu erwartenden Konzentrationswert – berechnet aus der Tagesdosis multipliziert mit dem DRC-Faktor low und high – übereinstimmt. Zur Interpretation und Veranschaulichung der TDM-Ergebnisse ist in der klinischen Praxis eine 9-Felder-Tafel (Greiner, 2010) nützlich (siehe Abbildung 2).

		Therapeutischer Referenzbereich			
		zu niedrig	passend	zu hoch	
Dosis-bezogener Referenzbereich (Erwartungskonzentration)	Ultra-rapid Metabolizer Induktion metabolisierender Enzyme Adhärenz-Mangel Kein Steady-State bei Aufdosierung	zu niedrig	1		
	keine pharmakokinetischen Auffälligkeiten	passend	3	2	
	Poor Metabolizer Inhibition metabolisierender Enzyme Überdosierung/Übercompliance Kein Steady-State bei Dosisreduktion Laborchemisch bedingte Signalüberlagerungen	zu hoch			
			Kein Therapieeffekt	Therapieeffekt wahrscheinlich	UAW-Risiko

Abbildung 2. Interpretation des ermittelten Ergebnisses des Therapeutischen Drug Monitoring mittels einer 9-Felder-Tafel (Fallbeispiel): Vergleich mit dem therapeutischen Referenzbereich und der dosisbezogenen Erwartungskonzentration (Greiner, 2010, modifiziert nach Vloet, Fekete, Gerlach & Romanos, 2021). Die Nummern 1 bis 3 beziehen sich auf das Fallbeispiel.

Fallbeispiel zu Abbildung 2:

Ein 16-jähriger Patient mit diagnostizierter paranoider Schizophrenie wird als Notfall vorgestellt aufgrund einer Exazerbation der wahnhaften Symptomatik mit akuter Eigengefährdung. Aktuelle medikamentöse Therapie: Orales Antipsychotikum der zweiten Generation in empfohlener Dosis. TDM ist in diesem Fall hilfreich zur Klärung der folgenden Fragen:

1) Hat der Patient sein Medikament unregelmäßig oder gar nicht eingenommen? Wenn dies der Fall wäre, läge der Serumspiegel bezogen auf den therapeutischen Referenzbereich sowie die zu erwartende Konzentration bezogen auf die Dosis zu niedrig.

Empfehlung: Kontrolle und Sicherstellung der Adhärenz.

2) Wirkt das bisherige Antipsychotikum unzureichend? In diesem Fall läge der Serumspiegel im therapeutischen Referenzbereich in zu erwartender Höhe. Empfehlung: Medikamentenumstellung erwägen.

3) Wirkt das Antipsychotikum prinzipiell, aber die Dosis ist nicht (mehr) ausreichend? Der Spiegel läge in diesem Fall unter dem therapeutischen Referenzbereich, aber in zu erwartender Höhe bezogen auf die Dosis. Empfehlung: Aufdosierung des Antipsychotikums.

Zusätzlich bietet die Interpretation der Quotienten der Konzentrationen von Metaboliten zu Muttersubstanzen für die Einschätzung des TDM-Ergebnisses ein sehr wertvolles Werkzeug, um auf den Metabolisierungsstatus der Patientin oder des Patienten zurückzuschließen. Für Erwachsene ist zusätzlich zum therapeutischen und dosisbezogenen Referenzbereich eine „**Warnschwelle**“ (alert-level) für die Arzneimittelkonzentration eines Psychopharmakons definiert, bei deren Überschreitung das Labor die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt schnellstmöglich verständigen sollte. Die Dosis sollte in einem solchen Fall von der Ärztin oder dem Arzt geprüft und bei Anzeichen von Intoleranz oder Toxizität reduziert werden. Diese kann unter strenger Therapieüberwachung beibehalten werden, falls die Patientin oder der Patient die hohe Wirkstoffkonzentration gut verträgt und gleichzeitig mit der Reduktion der Dosis das Risiko einer Symptomverschlechterung verbunden wäre (Hiemke et al., 2018). Die klinische Entscheidung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes ist entsprechend in der Krankenakte zu dokumentieren.

Genauere Informationen sind nachzulesen in den erstmals 2004 publizierten (Baumann et al., 2004) und 2011 und 2018 jeweils aktualisierten Leitlinien zur Optimierung von TDM in der Neuropsychopharmakologie (Hiemke et al., 2011, 2018), welche frei zugänglich sind, u.a. auf der Website der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (www.agnp.de). Basierend auf über 1350 Referenzen sind in der englischen Originalarbeit alle nötigen Informationen zur Anwendung von TDM zusammenfasst (z.B. therapeutische und dosisbezogene Referenzbereiche für 154 Arzneimittel, Indikationen und reevaluierte Empfehlungsgrade für den Gebrauch von TDM, Übersichten über Cytochrom-P450-Substrat-, -Inhibitor- und -Induktoreigenschaften der Psychopharmaka, Darstellung der normalen Bereiche von Quotienten von Metaboliten zu Muttersubstanzen) und es wird ein konkreter Handlungsleitfaden für die Praxis einschließlich anschaulicher Fallvignetten gegeben. Diese Leitlinien wurden international empfohlen (Schoretsanitis et al., 2020; Zeng et al., 2020) und es gibt sie auch in deutscher (Hefner et al., 2018) und chinesischer Sprache (Hiemke et al., 2016) sowie als Zusammenfassungen auf Deutsch (Unterecker et al., 2019), Spanisch (López-Jaramillo et al., 2020) und Französisch (Baumann, Gründer, Hiemke & AGNP-TDM-Gruppe, 2019). Die verbesserte Evidenzlage zum TDM von Psychopharmaka in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen (siehe unten) erlaubt es, dass unter Federführung der Arbeitsgruppe Kinder- und jugendpsychiatrische Pharmakologie der AGNP in Zusammenarbeit mit dem Kompetenznetz Therapeutisches Drug Monitoring in der Kinder- und Jugendpsychiatrie g.e.V. (www.tdm-kjp.de) derzeit die Herausgabe vergleichbarer Konsensusleitlinien für das Kindes- und Jugendalter vorbereitet wird.

Spezielle Indikationen und Vorteile von TDM in der Kinder- und Jugendpsychiatrie

Neben der individuellen Dosisfindung sollte eine Blutspiegelmessung immer dann angefordert werden, wenn das Ergebnis eine Antwort auf eine spezielle klinische Fragestellung geben kann, z.B. bei ungenügendem Ansprechen auf ein Arzneimittel, bei Auftreten von UAW bei klinisch üblicher Dosis oder bei Medikamentenkombinationen (siehe Tabelle 1). Klassische Indikationen für TDM stellen die Behandlung mit einem Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite und hohem Nebenwirkungspotenzial dar (z.B. Lithium oder Clozapin). Für Kinder und Jugendliche als besondere Risikogruppe wird die Durchführung von TDM aus Gründen der Pharmakovigilanz und zur Qualitätssicherung in der klinischen Routine immer empfohlen (Hiemke et al., 2018). Für Erwachsene wird in den zitierten Leitlinien, basierend auf den pharmakologischen Charakteristika der Arzneimittel und der verfügbaren Evidenzbasis, für jeden Wirkstoff ein Empfehlungsgrad für TDM gegeben von „dringend empfohlen“ bis „potenziell nützlich“ (Hiemke et al., 2018). Generell sind jedoch für jede psychotrope Substanz verschiedene Konstellationen denkbar, die ein TDM unabhängig vom Empfehlungsgrad oder der Altersgruppe angebracht sein lassen. So ist bei Verdacht auf unzureichende Adhärenz, Intoxikation oder eine Wechselwirkung die Messung der Arzneistoffkonzentration im Blut für jeden Wirkstoff und jede Patientin bzw. jeden Patienten sinnvoll.

Bei richtiger Indikationsstellung und Anwendung bietet TDM nicht nur Vorteile für den Behandlungserfolg der individuellen Patientin oder des individuellen Patienten, sondern kann auch einen wertvollen Beitrag leisten, die Kosteneffektivität einer pharmakologischen Behandlung zu optimieren (Touw, Neef, Thomson & Vinks, 2005). Durch das Potenzial von TDM z.B. zur Verkürzung der stationären Verweildauer, Kontrolle der Adhärenz und Rückfallprophylaxe können Gesundheitskosten eingespart werden, die höher sind als die Aufwendungen für die Messung der Arzneistoffkonzentration im Blut, was für verschiedene andere Substanzgruppen zur Behandlung somatischer Erkrankungen gezeigt werden konnte (Chung et al., 2014; Leon-Djian, Bourguignon, Späth & Maire, 2011; McNeill & Barclay, 2020; Yao, Jiang & You, 2020).

Gut konzipierte Studien zum **gesundheitsökonomischen Nutzen von TDM** von Psychopharmaka gibt es kaum; die wenigen vorhandenen Arbeiten konnten jedoch alle ein Einsparpotenzial nachweisen (Hiemke, 2016; Lundmark, Bengtsson, Nordin, Reis & Wälinder, 2000; Ostad Haji et al., 2013; Simmons, Perry, Rickert & Browne,

Tabelle 1. Typische Indikationen für Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) bei Kindern und Jugendlichen unter Therapie mit Psychopharmaka (nach Hiemke et al., 2018)

Obligatorisches TDM
Dosisoptimierung bei Eindosierung oder Dosisänderung von Psychopharmaka
Spezifische Indikationen für TDM
Pharmakotherapie mit für die Altersstufe oder Indikation nicht zugelassenen Arzneimitteln (Off-Label-Use)
Ungenügendes Ansprechen unter empfohlener Dosierung
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter empfohlener Dosierung
Bestimmung der „optimalen individuellen Wirkstoffkonzentration“ bei erwünschtem Therapieeffekt
Rückkehr der Symptomatik trotz adäquater Dosierung
Verdacht auf unzuverlässige Einnahme der Medikamente (unsichere Adhärenz)
Kombinationsbehandlung von Medikamenten mit Wechselwirkungspotenzial oder bei Verdacht auf eine Arzneimittelinteraktion
Kombinations- und Augmentationsstrategien
Rückfallprävention in der Langzeittherapie
Patientinnen und Patienten mit Intelligenzminderung
Verdacht auf genetische Besonderheiten im Arzneimittelmetabolismus
Patientinnen und Patienten mit pharmakokinetisch relevanter Komorbidität (z. B. hepatische oder renale Funktionsstörung)
Probleme nach Medikationsumstellung auf ein Generikum oder eine Depotform
Forensische Fragestellungen

1985). Bei kinder- und jugendpsychiatrischen Patientinnen und Patienten wurden entsprechende TDM-Studien mit Kosten-Nutzen-Analysen bisher nicht durchgeführt. Eine Kosteneffektivität von TDM durch die Vermeidung von UAW, Adhärenzkontrolle und Rückfallprophylaxe kann jedoch auch bei Kindern und Jugendlichen angenommen werden (Klampff, Mehler-Wex, Warnke & Gerlach, 2010), worauf auch vorläufige Ergebnisse einer Studie im Rahmen des Kidsafe-Projekts (www.kidsafe.de) verweisen (Fekete et al., in Vorbereitung). Schwierigkeiten im Rahmen der pharmakologischen Behandlung, wie z. B. UAW oder mangelnder Response, waren bei stationär behandelten erwachsenen psychiatrischen Patientinnen und Patienten gemeinsam mit den klinischen Variablen „schizophrene Spektrum-Störung“ und „Persönlichkeitsstörung“ negativ mit der Behandlungszufriedenheit der Patientinnen und Patienten assoziiert (Gebhardt, Wolak & Huber, 2013). Eine TDM-geleitete Pharmakotherapie kann helfen, Probleme in der medikamentösen Behandlung zu lösen oder von vornherein zu vermeiden, und daher einen wertvollen **Beitrag zur Patientenzufriedenheit** leisten.

Besonderheiten und Studienlage bei Kindern und Jugendlichen

TDM basiert auf der Annahme, dass ein direkter Zusammenhang zwischen der Dosis und der Blutkonzentration sowie zwischen der Blutkonzentration und den klinischen Effekten eines Arzneimittels besteht. In einer Vielzahl von TDM-Studien konnte für pädiatrische Patientinnen und Patienten eine Korrelation zwischen der Dosis und der Blutkonzentration bestätigt werden. Auch eine Korrelation von Blutkonzentrationen und verschiedenen klinischen Effekten konnte für einige der häufig verwendeten Substanzen in dieser Altersgruppe gezeigt werden, obwohl die Evidenzlage bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen sehr schmal und heterogen ist, wie in den Übersichtsarbeiten von Whitney et al. (2015) sowie Kloosterboer, Vierhout, et al. (2020) dargestellt wurde. Einen Zusammenhang zwischen der Konzentration und der klinischen Wirksamkeit zeigten Studien mit pädiatrischen Patientinnen und Patienten z. B. für Citalopram und Fluoxetin (Sakolsky et al., 2011), Clozapin (u. a. Frazier et al., 2003; Sporn et al., 2007), Imipramin (Preskorn, Weller & Weller, 1982), Quetiapin (Findling, Reed & O’Riordan, 2006), Methylphenidat (u. a. Quinn et al., 2004; Teicher et al., 2006; Teuscher, Sikes, McMa-

hen & Engelking, 2018), Atomoxetin (Michelson et al., 2007) und Lithium (Landersdorfer, Findling, Frazier, Kafantaris & Kirkpatrick, 2017). Ein Zusammenhang zwischen der Konzentration und bestimmten UAW wurde u. a. in Studien zu Fluvoxamin (Reinblatt, Dosreis, Walcup & Riddle, 2009), Imipramin (Puig-Antich, Perel & Lupatkin, 1987), Sertralin (Taurines et al., 2013), Venlafaxin (Sakolsky et al., 2011), Clozapin (Frazier et al., 2003; Wohkittel et al., 2016), Haloperidol (Morselli, Bianchetti & Durand, 1979), Olanzapin (Alfaro et al., 2002; Migliardi et al., 2009) und Risperidon (u. a. Duval, Guillon, Mokrani, Crocq & Garcia Duarte, 2008; Klosterboer, Egberts, et al., 2020; Roke, Buitelaar, Boot, Tenback & van Harten, 2012; Taurines et al., 2021) gesehen. Für verschiedene Psychopharmaka wurden in den zitierten Studien auch Vorschläge für alters- oder indikationsspezifische therapeutische Referenzbereiche für Kinder und/oder Jugendliche gemacht, die es anhand kontrollierter klinischer Studien mit größeren Fallzahlen und fixiertem Titrierungsschema hin zu klinisch effektiven Konzentrationen zu replizieren und validieren gilt. Kontrollierte pädiatrische TDM-Studien liegen bisher kaum vor und sind im Kindes- und Jugendalter bekanntermaßen schwer durchzuführen. Naturalistische TDM-Studien anhand verfügbarer klinischer Daten haben viele Limitationen, können jedoch erste Hinweise auf orientierende Referenzbereiche geben (Hiemke, 2019).

Um TDM auch für Wirkstoffe nutzen zu können, für die therapeutische Referenzbereiche aufgrund der eingeschränkten Datenlage unklar oder nicht verfügbar sind, z. B. für besondere Patientengruppen oder bei der Markteinführung neuer Medikamente, empfehlen die Konsensusleitlinien für TDM in der Neuropsychopharmakologie folgendes Vorgehen: Der Bereich zwischen dem arithmetischen Mittelwert \pm der Standardabweichung der Wirkstoffkonzentrationen im Blut von Personen, die auf die Therapie mit dem neuropsychiatrischen Medikament respondieren, kann als orientierender vorläufiger Referenzbereich verwendet werden. Weiterführende Studien müssen diesen Bereich schließlich verifizieren oder korrigieren. Basierend auf diesem vereinfachten Vorgehen sowie – falls diese anwendbar waren – elaborierteren statistischen Methoden (z. B. receiver-operating curve [ROC]-Analysen) wurden u. a. die Ergebnisse von observationalen TDM-Studien aus dem Kompetenznetz TDM-KJP g. e. V. genutzt, um bei Kindern und Jugendlichen altersspezifische therapeutische Referenzbereiche zu ermitteln (siehe Anmerkungen in Tabelle 2). Dabei wurden im Vergleich zu Erwachsenen unterschiedliche vorläufige therapeutische Referenzbereiche für Clozapin (Wohkittel et al., 2016), Atomoxetin (Ruppert, Geffert, Clement, Schulz & Fleischhaker, 2021) und Quetiapin (Albantakis et al., 2017) sowie ähnliche Bereiche für Aripiprazol (Egberts, Reuter-Dang et al., 2020), Fluoxetin (Kölch et al., 2012) und Olanzapin (Fekete et al., 2017) beobachtet. Für Kinder und Jugendliche konnte erstmals ein vorläufiger orientierender Referenzbereich für Tiaprid zur Behandlung von Tic-Störungen vorgeschlagen werden (Fekete et al., 2021). Entsprechende Arbeiten zu weiteren häufig eingesetzten Substanzen (z. B. Fluvoxamin, Mirtazapin und Venlafaxin) anhand von naturalistischen Daten aus dem Kompetenznetz sowie der oben bereits erwähnten multizentrischen TDM-VIGIL-Studie sind in Vorbereitung. Bis für jede Substanz ein alters- und indikationsspezifischer therapeutischer Referenzbereich für Kinder und Jugendliche etabliert sein wird, können die für erwachsene Patientinnen und Patienten definierten Bereiche als Orientierungswerte dienen (siehe Tabelle 2).

Bei den Angaben in Tabelle 2 ist zu beachten, dass sich die genannten Referenzbereiche auf die primär angestrebte therapeutische Wirkung der Psychopharmaka beziehen, diese aber gerade auch bei Kindern und Jugendlichen für viele weitere Indikationen zum Einsatz kommen. So wurde für Risperidon in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit impulsiv-aggressiven Symptomen ein niedrigerer Konzentrationsbereich (8–26 ng/ml) vorgeschlagen (Klampf et al., 2010) als der für die Behandlung von Erwachsenen mit Schizophrenie definierte therapeutische Referenzbereich (20–60 ng/ml). Optimale Konzentrationen von Pipamperon bei Kindern und Jugendlichen mit Verhaltensstörungen (Kloosterboer, Egberts, et al., 2020) waren ebenfalls deutlich niedriger (56–180 ng/ml) als der Referenzbereich für erwachsene Patientinnen und Patienten (100–400 ng/ml).

Ist eine Substanz in der Aufzählung oben nicht aufgeführt, bedeutet das nicht automatisch, dass keine Konzentrations-Effekt-Beziehung besteht, da für viele Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter keine qualitativ hochwertigen TDM-Studien existieren bzw. entsprechende Nachweise bisher nicht erbracht wurden. In den vorhandenen Studien mit adäquatem Design konnte meist ein Zusammenhang zwischen der Konzentration und den Wirkeffekten festgestellt werden. So konnte eine jüngere prospektive Arbeit bei Kindern und Jugendlichen mit autistischen Störungen und Verhaltensproblemen zeigen, dass höhere Risperidonkonzentrationen sowohl zu einem größeren klinischen Effekt als auch zu größerer Gewichtszunahme, Sedierung und Prolaktinerhöhung führten (Kloosterboer, de Winter, et al., 2020). Studien, die keinen entsprechenden Zusammenhang feststellen konnten, waren i. d. R. hierfür nicht passend konzipiert bzw. wiesen methodische Limitationen auf im Hinblick auf Auswahl der Stichprobe, Samplingverfahren oder anderen Einflussfaktoren wie Komedikation. Es können daher sehr deutliche Zusammenhänge vermutet werden, wenn diese sogar im Rahmen von retrospektiven oder naturalistischen

Tabelle 2. Therapeutische Referenzbereiche für Erwachsene (nach Hiemke et al., 2018) und dosisbezogene Referenzbereiche (Erwartungskonzentrationen) für Kinder und Jugendliche (nach Fekete et al., 2020) ausgewählter Psychopharmaka (modifiziert nach Gerlach & Warnke, 2020)

Wirkstoff	Therapeutischer Referenzbereich (TB) [ng/ml] Erwachsene	DRC-Faktoren low bis high zur Berechnung des dosisbezogenen Referenzbereichs für Kinder und Jugendliche	Anmerkungen
Antidepressiva			
Amitriptylin + Nortriptylin	80–200	–	erhöhte Toxizität bei Kindern und Poor Metabolizern von CYP2D6
Citalopram	50–110	1.2–3.2 (Δ 24 h)	
Duloxetin	30–120	0.4–0.5 (Δ 24 h)	
Escitalopram	15–80	0.4–1.3 (Δ 24 h)	
Fluoxetin + N-Desmethyl-Fluoxetin	120–500	4.2–23.7 (Δ 24 h)	bei Kindern und Jugendlichen TB ähnlich: 113–331 ng/ml
Fluvoxamin	60–230	0.3–1.9 (Δ 24 h) 0–0.9 (Δ 24 h)	Dosisbezogene Werte: 1) Kinder 6–11 Jahre 2) Jugendliche 12–18 Jahre
Milnacipran	100–150	–	
Mirtazapin	30–80	–	
Paroxetin	20–65	0.1–0.7 (Δ 24 h)	
Sertralin	10–150	0.2–0.4 (Δ 24 h)	bei Kindern und Jugendlichen mit Depressionen und Zwangsstörungen oberer TB wahrscheinlich niedriger: 9–50 ng/ml
Venlafaxin + O-Desmethyl-Venlafaxin	100–400	–	
Antipsychotika			
Amisulprid	100–320	–	
Aripiprazol	100–350	9.6–23.3 (Δ 24 h)	ähnlicher TB für Kinder und Jugendliche: 60–330 ng/ml
Chlorprothixen	20–300	–	
Clozapin	350–600	0.6–1.4 (Δ 12 h)	für Kinder und Jugendliche TB, ab dem eine klinische Wirkung auftritt, niedriger: 150 ng/ml
Haloperidol	1–10	0.9–1.3 (Δ 12 h)	
Melperon	30–100	–	
Olanzapin	20–80	3.2–5.4 (Δ 12 h)	bei Kindern und Jugendlichen wahrscheinlich ähnlicher oder etwas niedrigerer TB: Schizophrenie: 4–50 ng/ml, Essstörungen: 17–42 ng/ml
Paliperidon (= 9-Hydroxy-Risperidon)	20–60	–	
Pipamperon	100–400	–	für Kinder und Jugendliche mit Verhaltensstörungen niedrigerer TB: 56–180 ng/ml
Quetiapin	100–500	0.1–0.5 (IR, Δ 12 h)	für Kinder und Jugendliche TB, ab der eine klinische Wirkung auftritt, > 100 ng/ml Schizophrenie: 7–200 ng/ml; affektive Störungen: 3–120 ng/ml
Risperidon + 9-Hydroxy-Risperidon	20–60	3.0–6.8 (Δ 12 h)	TB bei Kindern und Jugendlichen mit aggressiv-impulsivem Verhalten: 8–26 ng/ml
Tiaprid	600–2000	–	TB definiert für Kinder und Jugendliche mit Tic-Störungen

Tabelle 2. Fortsetzung

Wirkstoff	Therapeutischer Referenzbereich (TB) [ng/ml] Erwachsene	DRC-Faktoren low bis high zur Berechnung des dosisbezogenen Referenzbereichs für Kinder und Jugendliche	Anmerkungen
Ziprasidon	50–200	1.1–1.9 (Δ 12 h)	
Hypnotika			
Melatonin*	1.18	–	Mittelwert 0.75 h nach Gabe von 2 mg ohne Mahlzeit; 1.02 ng/ml nach 3 h mit Mahlzeit
Wirkstoffe zur Behandlung* der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung			
D-Amphetamin	134 \pm 26.1	1.9–3.1 (Δ 6 h)	3.46 \pm 1.34 h nach Einmalgabe von 70 mg Lisdex-amfetamin (Kinder 6–12 Jahre)
Atomoxetin	200–1000	1.8–4.1 (Δ 6 h) 0–0.1 (Δ 24 h)	nach 60–90 min; bei Kindern und Jugendlichen guter Therapieeffekt bei weniger als 1000 ng/ml (440 ng/ml)
Guanfacin	10.1 \pm 7.1 7.0 \pm 1.5	1.2–1.8 (Δ 6 h)	3.97–0.3 h nach multipler Einnahme von 4 mg (Kinder 6–12 Jahre) 1.00–7.97 h (Jugendliche 13–17 Jahre)
Methylphenidat	6–26	0.4–0.9 (IR, Δ t = 3 h) 0.2–0.4 (XR, Δ t = 6 h)	nach 2 h (normal freisetzend) oder 4–6 h (retardiert); für Kinder und Jugendliche
Stimmungsstabilisatoren (ng/ml)			
Carbamazepin	4–10	8.6–14.0 (Δ 12 h)	
Lamotrigin	1–6	2.2–12.2 (Δ 24 h)	
Lithiumsalze	0.5– 1.2 mmol/L	18.3–36.7 (Δ 12 h) 11.5–23.1 (Δ 24 h)	bei Kindern und Jugendlichen: Akuttherapie bei manischem Syndrom 0.8–1.0 mmol/L Erhaltungstherapie: 0.5–0.8 mmol/L aggressive impulsive Ausbrüche: 0.6–0.8 mmol/L, nur ausnahmsweise > 1.0–1.2 mmol/L
Valproinsäure	50–100	88.2–121.8 (Δ 12 h) 48.7–67.3 (Δ 24 h)	

Die mit *gekennzeichneten Werte beziehen sich auf die maximale Wirkstoffkonzentration C_{max} , d.h., der Blutentnahmezeitpunkt ist bei diesen Substanzen nicht wie sonst üblich im Talspiegel. Δ : bezogen auf den Zeitpunkt der letzten Einnahme. IR = immediate release; XR = extended release; DRC-Faktoren = dose-related concentration factors zur Berechnung des theoretisch erwarteten Konzentrationsbereichs für Kinder und Jugendliche (Tagesdosis multipliziert mal DRC-Faktor low für die untere Grenze und high für die obere Grenze).

Die Modifizierung der Tabelle von Gerlach und Warnke (2020) bezieht sich auf die Auswahl der Substanzen, die Ergänzung der DRC-Faktoren zur Berechnung der dosisbezogenen Referenzbereiche (Fekete et al., 2020) sowie die Werte zu Pipamperon (Kloosterboer, Egberts et al., 2020).

TDM-Studien gefunden werden konnten, z. B. für Clozapin (Wohkittel et al., 2016; Taurines et al., 2021). Trotz zunehmend verbesserter Evidenzlage in den letzten Jahren sind die Konzentrations-Effekt-Beziehungen für die Mehrheit der psychiatrischen Wirkstoffe und Indikationen bei Kindern und Jugendlichen noch nicht ausreichend untersucht bzw. therapeutische Referenzbereiche noch nicht etabliert, was mit Unsicherheiten beim Einsatz von TDM in dieser Altersgruppe verbunden ist.

Ein Hinderungsgrund für die Durchführung von TDM im Klinikalltag ist zudem die erforderliche Blutentnahme zu einem definierten Abnahmezeitpunkt, die besonders bei Patientinnen und Patienten mit Ängsten, psychomotorischer Unruhe oder bei jungen Kindern mitunter pro-

blematisch ist. Daher sind **alternative Methoden zur Probengewinnung** gerade in dieser Altersstufe von wesentlicher Bedeutung. Eine aussichtsreiche Alternative zur venösen Punktion ist die „Dried-Blood-Spot“-Methode, für die via Fingerstich gewonnene einzelne Blutstropfen ausreichend sind und die auch im häuslichen Rahmen angewandt werden kann. Als alternatives Probenmaterial wird derzeit auch die Konzentrationsbestimmung bestimmter Medikamente im Speichel untersucht (z. B. Ebert et al., 2018; Wohkittel, Högger, Fekete, Romanos & Gerlach, 2021). Trotz mitunter vielversprechender erster Studienergebnisse (Kloosterboer et al., 2018; Preiskorn et al., 2018) ist eine mögliche Etablierung dieser Methoden im klinischen Alltag im Moment noch nicht absehbar.

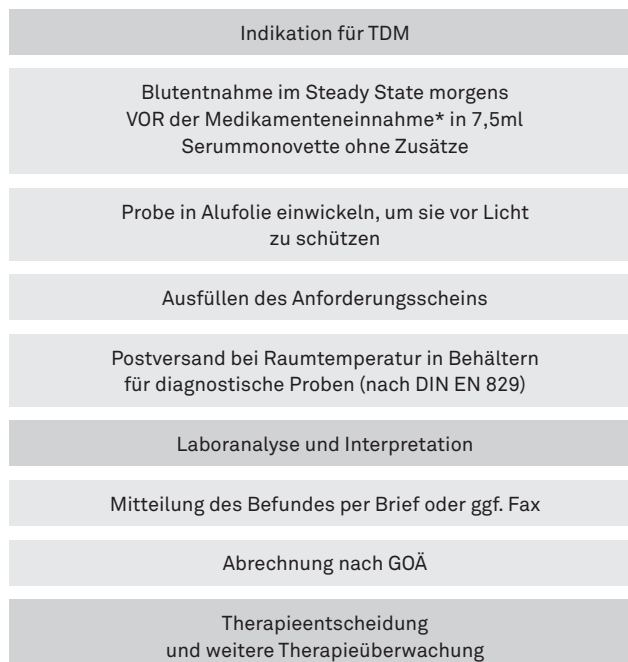
Praktische Durchführung von TDM in der Kinder- und Jugendpsychiatrie

Ist eine der oben aufgeführten Indikationen für TDM gegeben, sollte der Patientin oder dem Patienten zum definierten Zeitpunkt im Talspiegel (Trough-Level) – d. h. am Ende eines Dosierungsintervalls vor der Einnahme der nächsten Dosis (in der Regel morgens medikationsnüchtern) – sowie im dynamischen Fließgleichgewicht (Steady State) der eingenommenen Medikamente Blut abgenommen und die Analyse bei einem qualifizierten TDM-Labor angefordert werden. Der Steady State ist nach ungefähr 4 bis 6 Eliminationshalbwertszeiten erreicht, wenn sich die Gesamtaufnahme eines Arzneimittels im Gleichgewicht mit der Elimination befindet. Falls der Verdacht auf eine Überdosierung oder Intoxikation besteht, gelten diese Regeln für den Blutabnahmezeitpunkt selbstverständlich nicht, sondern es muss schnell gehandelt werden und eine nachträgliche Umrechnung auf Talspiegelbedingungen erfolgen.

Um einen möglichst optimalen klinischen Nutzen von TDM erzielen zu können, sollte ein Labor ausgewählt werden, welches in seinem Service die klinisch-pharmakologische Befundung der ermittelten Werte durch ausgebildetes Fachpersonal unter Einbeziehung der Kenntnisse der Eigenschaften der beteiligten Medikamente, möglicher Arzneimittelwechselwirkungen sowie der überlassenen Angaben zur Patientin oder zum Patienten umfasst. Dafür ist es wichtig, den Mitarbeitern des Labors alle notwendigen Informationen zukommen zu lassen, die für eine effektive Laboranalyse sowie zur Interpretation der ermittelten Messergebnisse notwendig sind. Ein qualifiziertes TDM-Labor wird daher in seinem Anforderungsformular nach bestimmten klinischen Parametern zur Patientin oder zum Patienten sowie nach genauen Angaben zur Medikation und den Begleitmedikamenten fragen. Für ein optimales TDM ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Labor, klinischen Expertinnen und Experten und der oder dem Einsendenden wünschenswert, sodass die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt angemessene Konsequenzen für die pharmakologische Behandlung seiner Patientin oder seines Patienten ziehen kann in der Zusammenschau des klinischen Befundes mit dem Ergebnis des TDM-Befundes. Eine Übersicht zur praktischen Anwendung von TDM zeigt Abbildung 3.

Genauere Informationen zur praktischen Durchführung von TDM einschließlich Probenentnahme, Lagerung und zum Versand sind den Leitlinien zur Optimierung des TDM in der Neuropsychopharmakologie (Hiemke et al., 2018) sowie gegebenenfalls auf den Websites der durchführenden Speziallabors zu entnehmen, z. B. auf der Homepage des TDM-Speziallabors des Zentrums für Psy-

Abbildung 3. Praktischer Ablauf von Therapeutischem Drug Monitoring in der Kinder- und Jugendpsychiatrie



Anmerkungen: *Bei einigen Substanzen erfolgt die Blutentnahme NICHT im Talspiegel (siehe Tabelle 2). GOÄ = Gebührenordnung für Ärzte.

chische Gesundheit des Universitätsklinikums Würzburg (<https://www.ukw.de/psychiatrie/schwerpunkte/therapeutisches-drug-monitoringtdm/>). Dort findet sich auch ein Beispiel für einen Anforderungsschein, der alle für eine qualifizierte klinisch-pharmakologische Befundung notwendigen Angaben enthält (siehe auch Abbildung 4).

Um die Belastung für die jungen Patientinnen und Patienten so gering wie möglich zu halten, sollte der Zeitpunkt des laborchemischen Monitorings (d. h. Kontrolluntersuchungen der Elektrolyte, Nieren- und Leberfunktion sowie des Blutbilds) während der Psychopharmakotherapie mit dem Zeitpunkt für TDM abgestimmt werden. Alle Patientinnen und Patienten sollten für die Gesamtdauer ihrer Pharmakotherapie überwacht werden.

Kombination von TDM mit weiterführenden pharmakogenetischen Untersuchungen

Verschiedene Polymorphismen der am Arzneistoffwechsel beteiligten Enzyme oder Transporter können dazu führen, dass bei gleicher Dosis eines Psychopharmakons

Abbildung 4. Anforderungsbogen für Therapeutisches Drug-Monitoring mit den für die Interpretation der Analyseergebnisse relevanten Angaben

Patient		Einsender				TDM-Labor								
Geburtsdatum		Klinik/Station/Praxis				LAURIS - Etikett								
Geschlecht <input type="checkbox"/> W <input type="checkbox"/> M														
Versicherung <input type="checkbox"/> Gesetzlich <input type="checkbox"/> Privat <input type="checkbox"/> Selbstzahler		Telefonnummer												
Diagnose (ICD-10)		Rauchen <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Infekt <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Leber <input type="checkbox"/> path. <input type="checkbox"/> o.B.	Niere <input type="checkbox"/> path. <input type="checkbox"/> o.B.									
Schweregrad der Erkrankung (CGI) (aktuell)				Therapie-Effekt (CGI) (seit Behandlungsbeginn)										
<input type="checkbox"/> nicht beurteilbar (0)		<input type="checkbox"/> mäßig krank (4)		<input type="checkbox"/> nicht beurteilbar (0)		<input type="checkbox"/> unverändert (4)								
<input type="checkbox"/> nicht krank (1)		<input type="checkbox"/> deutlich krank (5)		<input type="checkbox"/> sehr viel besser (1)		<input type="checkbox"/> etwas schlechter (5)								
<input type="checkbox"/> Grenzfall (2)		<input type="checkbox"/> schwer krank (6)		<input type="checkbox"/> viel besser (2)		<input type="checkbox"/> viel schlechter (6)								
<input type="checkbox"/> leicht krank (3)		<input type="checkbox"/> extrem schwer krank (7)		<input type="checkbox"/> nur wenig besser (3)		<input type="checkbox"/> sehr viel schlechter (7)								
Nebenwirkung(en)		Art der Nebenwirkung(en)												
<input type="checkbox"/> keine		<input type="checkbox"/> Schläfrigkeit/Sedierung		<input type="checkbox"/> EPS-Nebenwirkungen (Dystonie/Rigidität/Hypokinese/Akinese/Tremor/Akathisie)		<input type="checkbox"/> ZNS-NW (Delir)								
<input type="checkbox"/> leicht		<input type="checkbox"/> Speichelfluß (erhöht/verringert)		<input type="checkbox"/> kardiovaskuläre Störung (orthostatische Dysregulation/Tachykardie)		<input type="checkbox"/> Hauterscheinungen								
<input type="checkbox"/> mittel		<input type="checkbox"/> Spannung/innere Unruhe		<input type="checkbox"/> gastrointestinale Störungen (Übelkeit/Erbrechen/Nausea/Diarrhoe/Obstipation)		<input type="checkbox"/> Polydipsie								
<input type="checkbox"/> schwer		<input type="checkbox"/> Akkomodationsstörungen		<input type="checkbox"/> urogenitale Störungen (Miktionsstörung/sexuelle Dysfunktion/Polyurie)		<input type="checkbox"/> andere Nebenwirkung								
Begleitmedikamente der letzten 24h:														
<input type="checkbox"/> KEINE														
Antidepressiva (ng/ml)		Antipsychotika (ng/ml)			Antikonvulsiva (µg/ml)									
<input type="checkbox"/> Amitriptylin 80-200 <input type="checkbox"/> Mirtazapin 30-80		<input type="checkbox"/> Amisulprid 100-320 <input type="checkbox"/> Olanzapin 20-80			<input type="checkbox"/> Brivaracetam 0,5-0,9 <input type="checkbox"/> Phenytoin 10-20									
<input type="checkbox"/> Bupropion 850-1500 <input type="checkbox"/> Moclobemid 300-1000		<input type="checkbox"/> Aripiprazol 100-350 <input type="checkbox"/> Paliperidon 20-60			<input type="checkbox"/> Carbamazepin 4-12 <input type="checkbox"/> Pregabalin 2-5									
<input type="checkbox"/> Citalopram 50-110 <input type="checkbox"/> Nortriptylin 70-170		<input type="checkbox"/> Benperidol 1-10 <input type="checkbox"/> Perazin 100-320			<input type="checkbox"/> Ethosuximid 40-100 <input type="checkbox"/> Primidon 5-10									
<input type="checkbox"/> Clomipramin 230-450 <input type="checkbox"/> Opipramol 50-500		<input type="checkbox"/> Bromperidol 12-15 <input type="checkbox"/> Perphenazin 0,6-2,4			<input type="checkbox"/> Gabapentin 2-20 <input type="checkbox"/> Rufinamid 5-30									
<input type="checkbox"/> Doxepin 50-150 <input type="checkbox"/> Paroxetin 20-65		<input type="checkbox"/> Cariprazin 10-20 <input type="checkbox"/> Pipamperon 100-400			<input type="checkbox"/> Lacosamid 1-10 <input type="checkbox"/> Sultiam 2-8									
<input type="checkbox"/> Duloxetine 30-120 <input type="checkbox"/> Sertralin 10-150		<input type="checkbox"/> Chlorprothixen 20-300 <input type="checkbox"/> Quetiapin 100-500			<input type="checkbox"/> Lamotrigin 3-15 <input type="checkbox"/> Topiramat 2-10									
<input type="checkbox"/> Escitalopram 15-80 <input type="checkbox"/> Tianeptin 30-80		<input type="checkbox"/> Clozapin 350-600 <input type="checkbox"/> Risperidon 20-60			<input type="checkbox"/> Levetiracetam 10-40 <input type="checkbox"/> Valproinsäure 50-100									
<input type="checkbox"/> Fluoxetin 120-500 <input type="checkbox"/> Tranylcypromin <50		<input type="checkbox"/> Flupentixol 0,5-5,0 <input type="checkbox"/> Sulpirid 200-1000			<input type="checkbox"/> Oxcarbazepin 10-35 <input type="checkbox"/> Zonisamid 10-40									
<input type="checkbox"/> Fluvoxamin 60-230 <input type="checkbox"/> Trazodon 700-1000		<input type="checkbox"/> Fluphenazin 1-10 <input type="checkbox"/> Ziprasidon 50-200			<input type="checkbox"/> Phenobarbital 10-40									
<input type="checkbox"/> Imipramin 175-300 <input type="checkbox"/> Trimipramin 150-300		<input type="checkbox"/> Haloperidol 1-10 <input type="checkbox"/> Zuclopentixol 4-50			AD(H)S-Therapeutika (ng/ml)									
<input type="checkbox"/> Maprotilin 75-130 <input type="checkbox"/> Venlafaxin 100-400		<input type="checkbox"/> Levomepromazin 30-160			<input type="checkbox"/> Atomoxetin 200-1000 <input type="checkbox"/> Methylphenidat nur									
<input type="checkbox"/> Milnacipran 100-150		<input type="checkbox"/> Melperon 30-100			<input type="checkbox"/> Guanfacin - - - mit Rücksprache Labor!									
zu bestimmende(s) Medikament(e)	Tagesdosis	Steady State		Indikation										
		retardiert oder Depot mit angeben	mg	Ja	Nein	Adherence	Dosisänderung	Interaktion	Nebenwirkung	Neueinstellung	Nichtansprechen	Verlaufs-kontrolle	Anderer Grund	Intoxi-kation
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Serummonovette ohne Gel		<input type="checkbox"/> sofort vor Licht schützen			<input type="checkbox"/> Befund auf Verlangen und in Verantwortung des Einsenders faxen									
Entnahme vor Gabe jedoch min 12h nach Gabe => außer		<input type="checkbox"/> Entnahme: 2h nach Gabe (Cmax)			Fax									
Schweigepflichtentbindung und Einverständnis nach der DSGVO des Patienten zur Übermittlung des Kumulativbefundes ist erteilt														
Datum (Blutentnahme)		Uhrzeit (Blutentnahme)			Unterschrift (Arzt)									

Deckert/Unterecker/Burger 01/21

W-TDM-581-Anforderungsschein

Anmerkungen: Zur klinischen Verlaufsbeurteilung hat sich die Nutzung orientierender psychometrischer Skalen (z.B. Clinical Global Impression Scale [CGI]), etabliert.

die Konzentration am Zielorgan und damit die Wirksamkeit und Verträglichkeit interindividuell sehr unterschiedlich sind. Insbesondere in Fällen von unzureichendem Therapieansprechen und Auftreten von UAW bei normal gebräuchlicher Dosierung kann daher die Kombination von TDM mit der Genotypisierung der beteiligten Cytochrom-P450-Enzyme – insbesondere von CYP2D6 oder CYP2C19 – sinnvoll sein, um Patientinnen und Patienten mit genetischen Varianten zu identifizieren und so die Gründe für Arzneistoffkonzentrationen außerhalb der therapeutischen Referenzbereiche zu ermitteln (Stingl & Viviani, 2015). Für Patientinnen und Patienten mit sogenanntem „Poor“- oder „Ultrapid-Metabolizer“-Status ist es gegebenenfalls notwendig, die Dosierung eines Arzneimittels anzupassen oder therapeutische Alternativen anzuwenden. Für trizyklische Antidepressiva (Hicks et al., 2017) und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Hicks et al., 2015) wurden für Erwachsene durch das „Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC)“ evidenzbasierte Richtlinien mit Dosierungsempfehlungen zur Anpassung der Therapie unter Berücksichtigung von CYP2D6- und CYP2C19-Polymorphismen veröffentlicht. Warnhinweise zur Dosierung von Arzneimitteln bei Patientinnen und Patienten mit genetischen Stoffwechselbesonderheiten sind zunehmend auch in den Fachinformationen oder Beipackzetteln zu finden. In Übereinstimmung mit Empfehlungen des CPIC, der deutschen Gendiagnostik-Kommission (GEKO) sowie den Aufsichtsbehörden der U.S. Food and Drug Administration (FDA) und der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sind die wichtigsten Empfehlungen, wann und wie TDM mit pharmakogenetischen Tests für Cytochrom-P450-Enzyme kombiniert werden soll, in den Leitlinien zum TDM in der Neuropsychopharmakologie wie folgt zusammengefasst (Hiemke et al., 2018):

Indikationen für eine Kombination von TDM mit der Genotypisierung von arzneimittelmetabolisierenden Enzymen (nach Hiemke et al., 2018)

- Verordnung eines Arzneimittels, das bei einem genetisch beeinträchtigten Stoffwechsel durch einen kleinen therapeutischen Index mit einem Toxizitätsrisiko gekennzeichnet ist.
- Verordnung eines Arzneimittels mit einer großen interindividuellen Variabilität des Metabolismus und einem beträchtlichen Toxizitätsrisiko im Falle einer Überdosierung, z. B. trizyklische Antidepressiva.
- Post-hoc-Genotypisierung, wenn die Patientin oder der Patient ungewöhnliche Konzentrationen eines Arzneimittels oder seiner Metabolite aufweist.

Obwohl derzeit verschiedene kommerzielle Testbatterien auf dem Markt sind, werden insbesondere Tests auf

pharmakodynamischer Ebene in der klinischen Praxis mit Ausnahme von Carbamazepin noch nicht empfohlen (Hiemke et al., 2018). Pharmakogenetisch gesteuerte Therapien in der kinder- und jugendpsychiatrischen Pharmakologie sind – im Gegensatz zu anderen pädiatrischen Fachgebieten wie z. B. Onkologie oder Gastroenterologie – ebenfalls noch in der Erprobungsphase (Wehry, Ramsey, Dulemba, Mossman & Strawn, 2018), zeigten jedoch eine gute Akzeptanz bei Eltern sowie Patientinnen und Patienten (Claudio-Campos et al., 2021). Zum aktuellen Zeitpunkt ist die pharmakogenetische Testung in der Kinder- und Jugendpsychiatrie jedoch meist noch besonderen Fällen vorbehalten, wobei auch die ethischen und rechtlichen Aspekte hinsichtlich des Umgangs mit genetischen Informationen und der Datenschutz in dieser Altersgruppe zu berücksichtigen sind. Wichtig ist, dass im Fall eines bestätigten besonderen CYP-Genotyps TDM auch im weiteren Therapieverlauf durchgeführt wird, da die meisten CYP-Isoenzyme nicht substratspezifisch sind und sich mittels Genotypisierung nur grob vorhersagen lässt, inwieweit sich die Konzentrationen der Arzneimittel im Blut beim einzelnen Patienten verändern (Steimer et al., 2005).

Perspektiven für Forschung und Praxis

Forschungsempfehlungen zur Unterstützung von TDM in der Kinder- und Jugendpsychiatrie

Für die Weiterentwicklung von TDM in der Kinder- und Jugendpsychiatrie ist es notwendig, für alle im Kindes- und Jugendalter verwendeten Psychopharmaka altersspezifische sowie indikationsspezifische therapeutische Bereiche zu ermitteln und zu validieren und die hierfür notwendigen Studiendaten zu generieren. Auch ist zu fordern, dass die während der klinischen Entwicklungsphase und im Zulassungsprozess systematisch ermittelten pharmakokinetischen Untersuchungsergebnisse von den Firmen veröffentlicht bzw. zugänglich gemacht werden, was z. B. für die in den letzten Jahren neu zugelassenen Antipsychotika auch im Erwachsenenbereich bisher nicht der Fall ist (Schoretsanitis et al., 2020). Neben den oben bereits erwähnten kontrollierten Studien zur Untersuchung der Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen für Kinder und Jugendliche sollten auch TDM-Studien initiiert werden, die den zugefügten klinischen Nutzen für das Therapieergebnis der individuellen Patientin oder des individuellen Patienten als auch die Kosteneffektivität

tät von TDM im direkten Vergleich mit einer Placebo-Gruppe untersuchen. Eine ideale Studie sollte dabei die Perspektive der Patientinnen und Patienten und ihrer Bezugspersonen zur Einschätzung der Effektivität und der subjektiven Zufriedenheit mit der pharmakologischen Behandlung einschließlich der flankierenden Pharmakovigilanzmaßnahmen berücksichtigen. Daneben sollten auch die Entwicklung und Validierung von minimal-invasiven Methoden zur Blutprobengewinnung oder der Nachweis von Arzneimittelkonzentrationen in alternativen Matrices weiterverfolgt werden.

Das Kompetenznetz TDM-KJP g.e.V. hat es sich zur Aufgabe gemacht, die Forschung, Verbreitung und die Qualitätssicherung von TDM als proaktive Maßnahme zur Pharmakovigilanz in der Kinder- und Jugendpsychiatrie zu fördern. Dem Kompetenznetz mit Sitz in Würzburg gehören inzwischen 48 Mitglieder – bestehend aus Kliniken, Facharztpraxen für Kinder- und Jugendpsychiatrie sowie assoziierten universitären Instituten (Epidemiologie, Pharmazie, Labor) – in fünf europäischen Ländern an. Der Forschungsverbund betreibt das erste internetbasierte Patientenregister im Bereich der pädiatrischen Psychopharmakologie in Deutschland (BMBF-Förderung), mit dem multizentrisch sowohl observationale als auch kontrollierte TDM-Daten (Blutkonzentrationen sowie klinische Wirkungen) systematisch in einer Datenbank erfasst werden können. Zuletzt wurde das Register genutzt zur Durchführung der vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte geförderten Pharmakovigilanzstudie TDM-VIGIL, die prospektiv die Sicherheit der (Off-Label-)Anwendung von Antidepressiva, Antipsychotika und Stimulanzien bei ca. 1200 Kindern und Jugendlichen im klinischen Alltag untersucht hat. Studienergebnisse von TDM-VIGIL haben gezeigt, dass das Risiko für schwerwiegende UAW bei Off-Label-Anwendung von Antidepressiva und Antipsychotika nicht höher war als bei deren Anwendung gemäß der Zulassungsbestimmungen, wenn die Pharmakotherapie durch standardisiertes Patientenmonitoring einschließlich TDM geleitet wurde (Egberts et al., 2021).

Stärkung der Position von TDM innerhalb der Kinder- und Jugendpsychiatrie

Trotz der objektiven Vorteile der Verwendung in der täglichen klinischen Praxis und des Potenzials zur Reduktion der Gesundheitskosten wird TDM in der Psychopharmakotherapie sowohl bei Erwachsenen (Laux et al., 2018) als auch Kindern und Jugendlichen nicht flächendeckend systematisch und oft nicht in optimaler Weise angewendet. Um TDM im klinischen Alltag weiter zu etablieren und den Nutzen des Instruments vollumfänglich erzielen zu

können, müssen neben dem Forschungsstand auch die Kenntnisse der Psychopharmaka verschreibenden Ärztinnen und Ärzte und die Qualität der Anwendung von TDM verbessert werden. Es wäre daher wichtig, die Themen Pharmakovigilanz und TDM sowohl in der Facharztausbildung als auch in Weiterbildungsprogrammen aller Ärztegruppen, die Neuropsychopharmaka an Kinder und Jugendliche verordnen, entsprechend zu gewichten.

Falls die Pharmakotherapie bei einem definierten Krankheitsbild einen Teil der multimodalen Behandlung ausmacht, z.B. bei der juvenilen Schizophrenie, sollte das Thema Arzneimittelsicherheit auch in den Behandlungsleitlinien des Fachgebiets berücksichtigt und entsprechende praktische Handlungsempfehlungen für Kontrolluntersuchungen (klinische Verlaufsparemeter, Labor- und Drug-Monitoring) gegeben werden. Noch nicht für alle Psychopharmaka, für die TDM dringend empfohlen ist, sind entsprechende Empfehlungen in den Fachinformationen bzw. Beipackzetteln der Medikamente enthalten, wie dies z.B. für Lithium der Fall ist. Im Hinblick auf die Entwicklung, Vereinheitlichung und Verbreitung von Empfehlungen für Maßnahmen zum proaktiven Patienten-Monitoring besteht vor allem für das Kindes- und Jugendalter noch weiterer Untersuchungs- und Handlungsbedarf. Ein in der Erwachsenenpsychiatrie identifizierter Hinderungsgrund für die Durchführung von TDM sind auch die mit TDM verbundenen Kosten. Eine Sicherstellung einer angemessenen Vergütung der finanziellen und zeitlichen Aufwendungen für die behandelnden Ärztinnen und Ärzte ist daher eine weitere Voraussetzung für die Etablierung der Methode im klinischen Alltag. Im Moment ist je nach verwendetem Analyseverfahren mit ca. 25 bis 40 Euro pro Bestimmung zu rechnen.

Zusammenfassung und Fazit für die Praxis

Dieser Artikel beschreibt die Hintergründe und aktuelle Studienlage zur Förderung des angemessenen Einsatzes von TDM in der kinder- und jugendpsychiatrischen Praxis. Bei richtiger Anwendung ist TDM trotz zahlreicher offener Forschungsfragen gerade im Kindes- und Jugendalter ein vortreffliches Werkzeug, um die mit einer pharmakologischen Behandlung verbundenen Unsicherheiten zu reduzieren und die Pharmakotherapie gemäß den individuellen Charakteristika der Patientinnen und Patienten zu präzisieren.

Neben dem Einsatz von TDM zur individuellen Dosisfindung sowie bei spezifischen Indikationen „zur Prob-

lemlösung“ (siehe Tabelle 1) basiert die Anwendung von TDM in der klinischen Routine auf folgenden Prinzipien:

Rationale zur Routineanwendung von TDM in der Praxis in der Kinder- und Jugendpsychiatrie

- Kinder und Jugendliche stellen eine vulnerable Patientengruppe dar, die durch besondere Pharmakovigilanzmaßnahmen geschützt werden muss.
- Die Blutkonzentrationen und klinischen Effekte nach einer verabreichten Dosierung sind individuell unterschiedlich.
- Die therapeutischen Effekte sind nicht leicht bzw. erst nach einer Latenzzeit zu beurteilen.
- Ein qualifiziertes TDM-Labor ist verfügbar.
- Die Studienlage lässt erwarten, dass TDM die Effektivität und Verträglichkeit des Medikaments verbessern kann.
- Die für sinnvolles TDM erforderliche systematische Beobachtung und Dokumentation der klinischen Effekte trägt zur Qualitätssicherung bei.

Durch die richtige Interpretation der ermittelten TDM-Ergebnisse in Zusammenschau mit den klinischen Effekten kann gezielt auf die individuellen Besonderheiten der oder des einzelnen, sich in geistiger und körperlicher Entwicklung befindlichen Patientin oder Patienten eingegangen werden. TDM ist dabei besonders nützlich, um einerseits den individuellen therapeutischen Referenzbereich einer Patientin oder eines Patienten zu identifizieren und andererseits mögliche Schwierigkeiten in der psychopharmakologischen Therapie zu vermeiden bzw. frühzeitig zu erkennen, um mit passenden therapeutischen Konsequenzen reagieren zu können. Es ist daher davon auszugehen, dass systematische Pharmakovigilanzmaßnahmen – wie z.B. TDM – auch im Kindes- und Jugendalter die mittel- und langfristigen Therapiekosten reduzieren können. Vorrangig ist jedoch, dass mit richtig angewandtem TDM ein Instrument vorhanden ist, mit dem die klinischen Effekte einer Therapie mit Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter kontrolliert und gegebenenfalls zum unmittelbaren Wohl der Patientinnen und Patienten optimiert werden können.

Literatur

Aagaard, L., Christensen, A. & Hansen, E.H. (2010). Information about adverse drug reactions reported in children: A qualitative review of empirical studies. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 70, 481–491.

Albantakis, L., Egberts, K., Burger, R., Kulpok, C., Mehler-Wex, C., Taurines, R. et al. (2017). Relationship between daily dose, serum concentration, and clinical response to quetiapine in children and adolescents with psychotic and mood disorders. *Pharmacopsychiatry*, 50, 248–255.

Alfaro, C.L., Wudarsky, M., Nicolson, R., Gochman, P., Sporn, A., Lenane, A.M. et al. (2002). Correlation of antipsychotic and prolactin concentrations in children and adolescents acutely treated with haloperidol, clozapine, or olanzapine. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 12, 83–91.

Baumann, P., Gründer, G., Hiemke, C. & AGNP-TDM-Gruppe. (2019). Le dosages sanguins de médicaments psychotropes (TDM) à des fins thérapeutiques. *InFo Neurologie & Psychiatrie*, 17, 20–24.

Baumann, P., Hiemke, C., Ulrich, S., Eckermann, G., Gaertner, I., Gerlach, M. et al. (2004). The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: Therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry*, 37, 243–265.

Bengtsson, F. (2004). Therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs. „nouveau“. *Therapeutic Drug Monitoring*, 26, 145–151.

Braüner, J.V., Johansen, L.M., Roesbjerg, T., Pagsberg, A.K. (2016). Off-Label Prescription of Psychopharmacological Drugs in Child and Adolescent Psychiatry. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 36, 500–507.

Caccia, S. (2013). Safety and pharmacokinetics of atypical antipsychotics in children and adolescents. *Pediatric Drugs*, 15, 217–233.

Carnovale, C., Brusadelli, T., Zuccotti, G., Beretta, S., Sullo, M.G., Capuano, A. et al. (2014). The importance of monitoring adverse drug reactions in pediatric patients: The results of a national surveillance program in Italy. *Expert Opinion on Drug Safety*, 13, 1–8.

Chung, O., Vongpatanasin, W., Bonaventura, K., Lotan, Y., Sohns, C., Haverkamp, W. et al. (2014). Potential cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring in patients with resistant hypertension. *Journal of Hypertension*, 32, 2411–21, discussion 2421.

Claudio-Campos, K., Padrón, A., Jerkins, G., Nainaparampil, J., Nelson, R., Martin, A. et al. (2021). Acceptability, feasibility, and utility of integrating pharmacogenetic testing into a child psychiatry clinic. *Clinical and Translational Science*, 14, 589–598.

Conn, R.L., Kearney, O., Tully, M.P., Shields, M.D. & Tim Dornan, T. (2019). What causes prescribing errors in children? Scoping review. *BMJ Open*, 9, e028680.

Correll, C.U. & Carlson, H.E. (2006). Endocrine and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 45, 771–791.

Correll, C.U., Sheridan, E.M., DelBello, M.P. (2010). Antipsychotic and mood stabilizer efficacy and tolerability in pediatric and adult patients with bipolar I mania: a comparative analysis of acute, randomized, placebo-controlled trials. *Bipolar Disorder*, 12, 116–141.

De Hert, M., Dobbelaere, M., Sheridan, E.M., Cohen, D. & Correll, C.U. (2011). Metabolic and endocrine adverse effects of second generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *European Psychiatry*, 26, 144–158.

Dörks, M., Langner, I., Dittmann, U., Timmer, A., Garbe, E. (2013). Antidepressant drug use and off-label prescribing in children and adolescents in Germany: results from a large population-based cohort study. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 22, 511–518.

Duval, F., Guillon, M.S., Mokrani, M.C., Crocq, M.A. & Garcia Duarte, F. (2008). Relationship between prolactin secretion, and plasma risperidone and 9-hydroxyrisperidone concentrations in adolescents with schizophreniform disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 33, 255–259.

Ebert, K., Maurice, E., Lukačič, R., Fleischhaker, C., Schulz, E., Ebert, D. et al. (2018). Serum and saliva concentrations of ven-

- lafaxine, O-desmethylvenlafaxine, quetiapine, and citalopram in psychiatric patients. *Therapeutic Drug Monitoring*, 40, 351–355.
- Egberts, K., Gerlach, M., Correll, C.U., Plener, P., Malzahn, U., Heuschmann, P. et al. (2021). Serious adverse drug reactions in children and adolescents treated on- and off-label with antidepressants and antipsychotics in clinical practice. *Pharmacopsychiatry* (accepted).
- Egberts, K., Karwautz, A., Plener, P.L., Mehler-Wex, C., Kölch, M., Dang, S.Y. et al. (2015). Pharmacovigilance in child and adolescent psychiatry. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 43, 21–28.
- Egberts, K.M., Mehler-Wex, C. & Gerlach, M. (2011). Therapeutic drug monitoring in child and adolescent psychiatry. *Pharmacopsychiatry*, 44, 249–253.
- Egberts, K., Plener, P., Malzahn, U., Taurines, R., Reuter-Dang, S.-Y., Gerlach, M. et al. (2020). Sicherheit von Psychopharmaka bei Kindern und Jugendlichen in der klinischen Praxis – Erkenntnisse einer prospektiven Studie. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit*, 3, 4–10.
- Egberts, K., Reuter-Dang, S.-Y., Fekete, S., Kulpok, C., Mehler-Wex, C., Wewetzer, C. et al. (2020). Therapeutic drug monitoring of children and adolescents treated with aripiprazole: Observational results from routine patient care. *Journal of Neural Transmission*, 127, 1663–1674.
- Fekete, S., Egberts, K., Preissler, T., Wewetzer, C., Mehler-Wex, C., Romanos, M. et al. (2021). Estimation of a preliminary therapeutic reference range for children and adolescents with tic disorders treated with tiapride. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 77, 163–170.
- Fekete, S., Güntzel, T., Egberts, K., Neubert, A., Gerlach, M., Romanos, M., Taurines, R. (in Vorbereitung). Therapeutic drug monitoring: preventing severe adverse reactions to antipsychotics in children and adolescents with multiple disabilities.
- Fekete, S., Hiemke, C. & Gerlach, M. (2020). Dose-related concentrations of neuroactive/psychoactive drugs expected in blood of children and adolescents. *Therapeutic Drug Monitoring*, 42, 315–324.
- Fekete, S., Wewetzer, C., Mehler-Wex, C., Holtkamp, K., Burger, R., Reichert, S. et al. (2017). Therapeutic drug monitoring in children and adolescents under pharmacotherapy with olanzapine in daily clinical practice. *Therapeutic Drug Monitoring*, 39, 273–281.
- Findling, R.L., Reed, M.D. & O’Riordan, M.A. (2006). Effectiveness, safety, and pharmacokinetics of quetiapine in aggressive children with conduct disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 45, 792–800.
- Frazier, J.A., Cohen, L.G., Jacobsen, L., Grothe, D., Flood, J., Ross, J. et al. (2003). Clozapine pharmacokinetics in children and adolescents with childhood-onset schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 23, 87–91.
- Galling, B., Roldán, A., Nielsen, R.E., Nielsen, J., Gerhard, T., Carbon, M. et al. (2016). Type 2 diabetes mellitus in youth exposed to antipsychotics: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 73, 247–259.
- Gebhardt, S., Wolak, A.M. & Huber, M.T. (2013). Patient satisfaction and clinical parameters in psychiatric inpatients – the prevailing role of symptom severity and pharmacologic disturbances. *Comprehensive Psychiatry*, 54, 53–60.
- Gerlach, M., Egberts, K., Dang, S.-Y., Plener, P., Taurines, R., Mehler-Wex, C. et al. (2016). Therapeutic drug monitoring as a measure of proactive pharmacovigilance in child and adolescent psychiatry. *Expert Opinion on Drug Safety*, 15, 1477–1482.
- Gerlach, M. & Warnke, A. (Hrsg.). (2020). *Pocket Guide Neuro-/Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter: Von A bis Z*. Berlin: Springer.
- Ghio, L., Gotelli, S., Marcenaro, M., Amore, M. & Natta, W. (2014). Duration of untreated illness and outcomes in unipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 152–154, 45–51.
- Greiner, C. (2010). TDM – die Kenngrößen. *NeuroTransmitter*, 5, 36–40.
- Häge, A., Weymann, L., Bliznak, L., Märker, V., Mechler, K. & Dittmann, R.W. (2018). Non-adherence to psychotropic medication among adolescents – A systematic review of the literature. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 46, 69–78.
- Hefner, G., Laux, G., Baumann, P., Bergemann, N., Clement, H.-W., Conca, A. et al. (2018). Konsensus-Leitlinien für therapeutisches Drug-Monitoring in der Neuropsychopharmakologie: Update 2017. *Psychopharmakotherapie*, 25, 92–140.
- Hicks, J.K., Bishop, J.R., Sangkuhl, K., Müller, D.J., Ji, Y., Leckband, S.G. et al. (2015). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 98, 127–134.
- Hicks, J.K., Sangkuhl, K., Swen, J.J., Ellingrod, V.L., Müller, D.J., Shimoda, K. et al. (2017). Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 102, 37–44.
- Hiemke, C. (2016). Consensus guideline based therapeutic drug monitoring (TDM) in psychiatry and neurology. *Current Drug Delivery*, 13, 353–361.
- Hiemke, C. (2019). Concentration-effect relationships of psychoactive drugs and the problem to calculate therapeutic reference ranges. *Therapeutic Drug Monitoring*, 41, 174–179.
- Hiemke, C., Baumann, P., Bergemann, N., Conca, A., Dietmaier, O., Egberts, K. et al. (2011). AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry*, 44, 195–235.
- Hiemke, C., Baumann, P., Bergemann, N., Conca, A., Dietmaier, O., Egberts, K. et al. (2016). [AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: Update 2011] (Artikel in Chinesisch). *Practical Pharmacy and Clinical Remedies*, 19, 2–21.
- Hiemke, C., Bergemann, N., Clement, H.-W., Conca, A., Deckert, J., Domschke, K. et al. (2018). Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*, 51, 9–62.
- Jang, S.H., Yan, Z. & Lazor, J.A. (2016). Therapeutic drug monitoring: A patient management tool for precision medicine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 99, 148–150.
- Kaushal, R., Bates, D.W., Landrigan, C., McKenna, K.J., Clapp, M.D., Federico, F. et al. (2001). Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA*, 285, 2114–2120.
- Klampfl, K., Mehler-Wex, C., Warnke, A. & Gerlach, M. (2010). Therapeutisches Drug-Monitoring in der Kinder- und Jugendpsychiatrie. *Psychotherapie*, 17, 188–192.
- Kloosterboer, S.M., Egberts, K.M., de Winter, B.C.M., van Gelder, T., Gerlach, M., Hillegers, M.H.J. et al. (2020). Pipamperone population pharmacokinetics related to effectiveness and side effects in children and adolescents. *Clinical Pharmacokinetics*, 59, 1393–1405.
- Kloosterboer, S.M., de Winter, B.C.M., Bahmany, S., Al-Hassany, L., Dekker, A., Dieleman, G.C. et al. (2018). Dried Blood Spot Analysis for Therapeutic Drug Monitoring of Antipsychotics: Drawbacks of Its Clinical Application. *Ther Drug Monit*, 40, 344–350.
- Kloosterboer, S.M., de Winter, B.C.M., Reichart, C.G., Kouijzer, M.E.J., de Kroon, M.M.J., van Daalen, E. et al. (2020). Risperidone plasma concentrations are associated with side effects and effectiveness in children and adolescents with autism spect-

- rum disorder. *British Journal of Clinical Pharmacology*. Online ahead of print.
- Kloosterboer, S.M., Vierhout, D., Stojanov, J., Egberts, K.M., Gerlach, M., Dieleman, G.C. et al. (2020). Psychotropic drug concentrations and clinical outcomes in children and adolescents: A systematic review. *Expert Opinion on Drug Safety*, 19, 873–890.
- Kölch, M., Pfalzer, A.K., Kliegl, K., Rothenhöfer, S., Ludolph, A.G., Fegert, J.M. et al. (2012). Therapeutic drug monitoring of children and adolescents treated with fluoxetine. *Pharmacopsychiatry*, 45, 72–76.
- Kryzhanovskaya, L.A., Xu, W., Millen, B.A., Acharya, N., Jen, K.Y. & Osuntokun, O. (2012). Comparison of long-term (at least 24 weeks) weight gain and metabolic changes between adolescents and adults treated with olanzapine. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 22, 157–165.
- Landersdorfer, C.B., Findling, R.L., Frazier, J.A., Kafantaris, V. & Kirkpatrick, C.M. (2017). Lithium in paediatric patients with bipolar disorder: Implications for selection of dosage regimens via population pharmacokinetics/pharmacodynamics. *Clinical Pharmacokinetics*, 56, 77–90.
- Laux, G., Hiemke, H., Mainz, Meyer zur Capellen, K., Assion, H.-J. & Messer, T. (2018). Therapeutic drug-monitoring in psychiatric hospitals – Results of a survey of the conference of national directors of German hospitals of psychiatry and psychotherapy. *Psychopharmakotherapie*, 25, 141–147.
- Leon-Djian, C.B., Bourguignon, L., Späth, H.M. & Maire, P. (2011). Étude coût-efficacité de l'adaptation bayésienne des posologies des aminosides en gériatrie. *Thérapie*, 66, 445–452.
- López-Jaramillo, C., Díaz-Zuluagab, A.M., De Leonc, J., Schoretsanitis, G., Paulzen, M. et al. (2020). Guía de consenso de expertos para la monitorización terapéutica de drogas en neurosicofarmacología. *Psiquiatría Biológica*, 27, 83–95.
- Lundmark, J., Bengtsson, F., Nordin, C., Reis, M. & Wålander, J. (2000). Therapeutic drug monitoring of selective serotonin reuptake inhibitors influences clinical dosing strategies and reduces drug costs in depressed elderly patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101, 354–359.
- McNeill, R.P. & Barclay M.L. (2020) Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Pharmacology*, 55, 41–46.
- Mehler-Wex, C., Kölch, M., Kirchheimer, J., Antony, G., Fegert, J.M. & Gerlach, M. (2009). Therapeutic drug monitoring in child and adolescent psychiatry for improved efficacy and safety of psychopharmacology. *Child and Adolescent Psychiatry in Mental Health*, 3, 14.
- Michelson, D., Read, H.A., Ruff, D.D., Witcher, J., Zhang, S. & McCracken, J. (2007). CYP2D6 and clinical response to atomoxetine in children and adolescents with ADHD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 46, 242–251.
- Migliardi, G., Spina, E., D'Arrigo, C., Gagliano, A., Germanò, E., Siracusano, R. et al. (2009). Short- and long-term effects on prolactin of risperidone and olanzapine treatments in children and adolescents. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 33, 1496–1501.
- Morselli, P.L., Bianchetti, G. & Durand, G. (1979). Haloperidol plasma level monitoring in pediatric patients. *Therapeutic Drug Monitoring*, 1, 35–46.
- Ostad Haji, E., Mann, K., Dragicevic, A., Müller, M.J., Boland, K., Rao, M.-L. et al. (2013). Potential cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring for depressed patients treated with citalopram. *Therapeutic Drug Monitoring*, 35, 396–401.
- Paulzen, M., Liebe, C., Gründer, G. (2021). Labormonitoring vor und während Psychopharmakotherapie – Schritt für Schritt. *PSYCHUp2date*, 15, 187–196.
- Penttilä, M., Jaäskeläinen, E., Hirvonen, N., Isohanni, M. & Miettunen, J. (2014). Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 205, 88–94.
- Persico, A.M., Arango, C., Buitelaar, J.K., Correll, C.U., Glennon, J.C., Hoekstra, P.J. et al. (2015). Unmet needs in paediatric psychopharmacology: Present scenario and future perspectives. *European Neuropsychopharmacology*, 25, 1513–1531.
- Preiskorn, J., Studer, S., Rauh, R., Lukačič, R., Geffert, C., Fleischhaker, C. et al. (2018). Interindividual and intraindividual variation of methylphenidate concentrations in serum and saliva of patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Therapeutic Drug Monitoring*, 40, 435–442.
- Preskorn, S.H., Weller, E.B. & Weller, R.A. (1982). Depression in children: Relationship between plasma imipramine levels and response. *Journal of Clinical Psychiatry*, 43, 450–453.
- Pringsheim, T., Lam, D., Ching, H. & Patten, S. (2011). Metabolic and neurological complications of second-generation antipsychotic use in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Safety*, 34, 651–668.
- Puig-Antich, J., Perel, J.M. & Lupatkin, W. (1987). Imipramine in prepubertal major depressive disorders. *Archives of General Psychiatry*, 44, 81–89.
- Quinn, D., Wigal, S., Swanson, J., Hirsch, S., Ottolini, Y., Dariani, M. et al. (2004). Comparative pharmacodynamics and plasma concentrations of d-threo-methylphenidate hydrochloride after single doses of d-threo- methylphenidate hydrochloride and d,l-threo-methylphenidate hydrochloride in a double-blind, placebo-controlled, crossover laboratory school study in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 43, 1422–1429.
- Reinblatt, S.P., Dosreis, S., Walkup, J.T. & Riddle, M.A. (2009). Activation adverse events induced by the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine in children and adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 19, 119–126.
- Roke, Y., Buitelaar, J.K., Boot, A.M., Tenback, D. & van Harten, P.N. (2012). Risk of hyperprolactinemia and sexual side effects in males 10–20 years old diagnosed with autism spectrum disorders or disruptive behavior disorder and treated with risperidone. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 22, 432–439.
- Ruppert, K., Geffert, C., Clement, H.-W., Schulz, E. & Fleischhaker, C. (2021). Therapeutic drug monitoring of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: A naturalistic study. *Journal of Neural Transmission* (in Reviewprozess).
- Sakolsky, D.J., Perel, J.M., Emslie, G.J., Clarke, G.N., Wagner, K.D., Vitiello, B. et al. (2011). Antidepressant exposure as a predictor of clinical outcomes in the Treatment of Resistant Depression in Adolescents (TORDIA) study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 31, 92–97.
- Schoretsanitis, G., Kane, J.M., Correll, C.U., Marder, S.R., Citrome, L., Newcomer, J.W. et al. (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. *Journal of Clinical Psychiatry*, 81, 19cs13169.
- Schröder, C., Dörks, M., Kollhorst, B., Blenk, T., Dittmann, R.W. et al. (2017). Extent and Risks of Antipsychotic Off-Label Use in Children and Adolescents in Germany Between 2004 and 2011. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 27, 806–813.
- Simmons, S.A., Perry, P.J., Rickert, E.D. & Browne, J.L. (1985). Cost-benefit analysis of prospective pharmacokinetic dosing of

- nortriptyline in depressed. *Journal of Affective Disorders*, 8, 47–53.
- Solmi, M., Fornaro, M., Ostinelli, E. G., Zangani, C., Croatto, G., Monaco, F. et al. (2020). Safety of 80 antidepressants, antipsychotics, anti-attention-deficit/hyperactivity medications and mood stabilizers in children and adolescents with psychiatric disorders: A large scale systematic meta-review of 78 adverse effects. *World Psychiatry*, 19, 214–232.
- Sporn, A.L., Vermani, A., Greenstein, D.K., Bobb, A.J., Spencer, E.P., Clasen, L.S. et al. (2007). Clozapine treatment of childhood-onset schizophrenia: evaluation of effectiveness, adverse effects, and long-term outcome. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 46, 1349–1356.
- Steimer, W., Zöpf, K., von Amelunxen, S., Pfeiffer, H., Bachofer, J., Popp, J. et al. (2005). Amitriptyline or not, that is the question: pharmacogenetic testing of CYP2D6 and CYP2C19 identifies patients with low or high risk for side effects in amitriptyline therapy. *Clinical Chemistry*, 51, 376–385.
- Stingl, J. & Viviani, R. (2015). Polymorphism in CYP2D6 and CYP2C19, members of the cytochrome P450 mixed-function oxidase system, in the metabolism of psychotropic drugs. *Journal of Internal Medicine*, 277, 167–177.
- Taurines, R., Burger, R., Wewetzer, C., Pfuhlmann, B., Mehler-Wex, C., Gerlach, M. et al. (2013). The relation between dosage, serum concentrations, and clinical outcome in children and adolescents treated with sertraline: A naturalistic study. *Therapeutic Drug Monitoring*, 35, 84–91.
- Taurines, R., Fekete, S., Preuss-Wiedenhoff, A., Warnke, A., Wewetzer, C., Plener, P. et al. (2021). Therapeutic drug monitoring in children and adolescents with schizophrenia and other psychotic disorders using risperidone. *Journal of Neural Transmission* (submitted).
- Teicher, M.H., Polcari, A., Foley, M., Valente, E., McGreenery, C.E., Chang, W.W. et al. (2006). Methylphenidate blood levels and therapeutic response in children with attention-deficit hyperactivity disorder I. Effects of different dosing regimens. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 16, 416–431.
- Teuscher, N.S., Sikes, C.R., McMahan, R. & Engelking, D. (2018). Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of a novel methylphenidate extended-release orally disintegrating tablet in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 38, 467–474.
- Touw, D.J., Neef, C., Thomson, A.H. & Vinks, A.A. (2005). Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: A systematic review. *Therapeutic Drug Monitoring*, 27, 10–17.
- Unterecker, S., Hefner, G., Baumann, P., Gründer, G., Bergemann, N., Clement, H.-W. et al. (2019). Therapeutisches Drug-Monitoring in der Neuropsychopharmakologie: Zusammenfassung der Konsensusleitlinien 2017 der TDM-Arbeitsgruppe der AGNP. *Nervenarzt*, 90, 463–471.
- Unterecker, S., Riederer, P., Proft, F., Maloney, J., Deckert, J. & Pfuhlmann, B. (2013). Effects of gender and age on serum concentrations of antidepressants under naturalistic conditions. *Journal of Neural Transmission*, 120, 1237–1246.
- Vloet, T.D., Egberts, K., Taurines, R., Wewetzer, C., Mehler-Wex, C., Plener, P.L. et al. (2019). Polypharmazie in der Anwendung von Psychopharmaka in der deutschen Kinder- und Jugendpsychiatrie – häufiger Regel als Ausnahme. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 47, 193–202.
- Vloet, T., Fekete, S., Gerlach, M. & Romanos, M. (2021). Das pharmakologische Management kinder- und jugendpsychiatrischer Notfälle. Evidenz und Qualitätssicherung. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* (Epub ahead of print).
- Wehry, A.M., Ramsey, L., Dulemba, S.E., Mossman, S.A. & Strawn, J.R. (2018). Pharmacogenomic testing in child and adolescent psychiatry: An evidence-based review. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 48, 40–49.
- Whitney, Z., Boyda, H.N., Procyshyn, R.M., Elbe, D., Black, T., Eslami, A. et al. (2015). Therapeutic drug levels of second generation antipsychotics in youth: A systematic review. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 25, 234–245.
- Wohkittel, C., Gerlach, M., Taurines, R., Wewetzer, C., Unterecker, S., Burger, R. et al. (2016). Relationship between clozapine dose, serum concentration, and clinical outcome in children and adolescents in clinical practice. *Journal of Neural Transmission*, 123, 1021–1031.
- Wohkittel, C., Högger, P., Fekete, S., Romanos, M. & Gerlach, M. (2021). Relationship between amphetamine concentrations in saliva and serum in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Therapeutic Drug Monitoring*, 43, 564–569.
- Yao, J., Jiang, X. & You, J.H.S. (2020). Proactive therapeutic drug monitoring of adalimumab for pediatric Crohn's disease patients: A cost-effectiveness analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2397–2407.
- Zeng, M., Yi, Q., Zeng, L., Chen, Z., Mi, X., Song, H. et al. (2020). Quality of therapeutic drug monitoring guidelines is suboptimal: An evaluation using the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II instrument. *Journal of Clinical Epidemiology*, 120, 47–58.

Danksagung

Die Errichtung und Betreibung des Kompetenznetzes TDM-KJP g.e.V. und des Patientenregisters wurden durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert (BMBF-FKZ: 01EZ0937) sowie finanziell unterstützt vom Verein zur Durchführung Neurowissenschaftlicher Tagungen Berlin. Die in der vorliegenden Arbeit zitierte TDM-VIGIL-Studie wurde gefördert durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn (BfArM-FKZ: V-15322/68605/2013–2018) und deren Teilprojekt 1 registriert unter ClinicalTrials.gov (EudraCT: 2013-004881-33). Wir danken unseren Kooperationspartnerinnen und -partnern im Kompetenznetz TDM-KJP g.e.V. sowie in der Arbeitsgruppe TDM der AGNP e.V. für die kollegiale Zusammenarbeit.

Historie

Manuskript eingereicht: 26.02.2021
Nach Revision angenommen: 04.11.2021
Onlineveröffentlichung: 11.03.2022

Interessenskonflikte

K. Egberts, R. Taurines, M. Gerlach und M. Romanos erhielten Forschungsmittel des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM-Referenznummer: 73.05/3832-397285/12) und sind Mitglieder des Kompetenznetzes TDM-KJP g.e.V., unterstützt vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF-FKZ: 01EZ0937) und dem Verein zur Durchführung neurowissenschaftlicher Tagungen e.V., Berlin. M. Romanos erhält derzeit ein Forschungsstipendium für KiDSafe (Innovationsausschuss des Gemeinsamen Bundesausschusses [G-BA], Nummer 01NVF16021). A. Häge erhielt Konferenzunterstützung, Rednerhonorar und/oder war in beratender Funktion für Shire/Takeda und Lilly tätig. Er war als Prüfer an klinischen Studien von Shire, Janssen-Cilag, Otsuka, Sunovion, Servier, Lundbeck, Takeda, Nuvelution, Gedeon Richter und Emalex beteiligt. Die vorliegende Arbeit steht in keinem Zusammenhang mit den aufgeführten Beziehungen. C. Hiemke erhielt Referenten- und Beratunggebühren von Janssen, Stada und Servier und ist Geschäftsführer der psiac GmbH (www.psiac.de), die ein internetbasiertes

Datenbankprogramm zur Abfrage von Arzneimittelwechselwirkungen bereitstellt. M. Scherf-Clavel, S. Fekete und S. Unterecker erklären keine Interessenkonflikte.

Förderung

Open-Access-Veröffentlichung ermöglicht durch die Julius-Maximilians-Universität Würzburg.

Dr. med. Karin Maria Egberts

Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
Zentrum für Psychische Gesundheit
Universitätsklinikum Würzburg
Margarete-Höppel-Platz 1
97080 Würzburg
Deutschland

egberts_k@ukw.de



CME-Fragen

1. Frage: Was ist keine typische Indikation von TDM? (Einfachauswahl)

- a. Ungenügende Therapieantwort bei empfohlener Dosierung
- b. Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen
- c. Unsichere Adhärenz
- d. Bestimmung der „optimalen individuellen Wirkstoffkonzentration“
- e. Absetzen der Medikation

2. Frage: Für welche Substanzgruppe erfolgt die Blutentnahme für TDM nicht im Talspiegel, sondern als Messung der maximalen Wirkstoffkonzentration C_{max} ? (Einfachauswahl)

- a. Trizyklische Antidepressiva
- b. Antipsychotika
- c. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
- d. Psychostimulanzien
- e. Stimmungsstabilisatoren

3. Frage: Welche Aussage ist richtig? (Einfachauswahl)

- a. Der therapeutische Bereich gilt für alle Indikationen eines Arzneimittels gleichermaßen.
- b. Der dosisbezogene (erwartete) Konzentrationsbereich ist für Kinder/Jugendliche und Erwachsene immer gleich.
- c. Bei einem Messwert über dem therapeutischen Konzentrationsbereich („alert level“) besteht keine Intoxikationsgefahr.

- d. Mehrfach gemessene ungewöhnliche Konzentrationen eines Arzneimittels stellen eine Indikation für die Kombination von TDM mit einer pharmakogenetischen Untersuchung dar.
- e. Eine gemessene Konzentration außerhalb des therapeutischen Bereichs erfordert in jedem Fall eine Anpassung der Dosis.

4. Frage: TDM kann beitragen zur... (Einfachauswahl)

- a. Arzneimittelsicherheit
- b. Patientenzufriedenheit
- c. Qualitätssicherung
- d. Kostenersparnis
- e. Alle unter a) bis d) genannten Aspekte treffen zu

5. Frage: Welche Aussage trifft nicht zu? Das Potential des sozioökonomischen Nutzens von TDM basiert auf ... (Einfachauswahl)

- a. Beschleunigung des Titrationsprozesses
- b. Reduktion von Laborkosten
- c. Vermeidung von UAW
- d. Adhärenzkontrolle und Rückfallprophylaxe
- e. Individuelle Dosisoptimierung

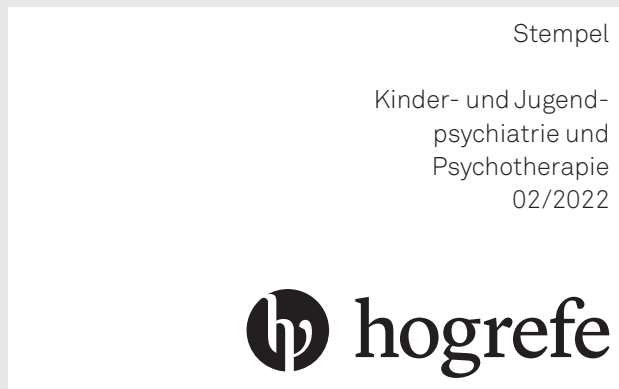
Um Ihr CME-Zertifikat zu erhalten (min. drei richtige Antworten), schicken Sie bitte den ausgefüllten Fragebogen mit einem frankierten Rückumschlag bis zum 30.04.2022 an die nebenstehende Adresse. Später eintreffende Antworten und solche ohne bzw. mit nicht frankierten Rückumschlägen können nicht mehr berücksichtigt werden.

Milena Becker

LWL-Universitätsklinik Hamm der Ruhr-Universität Bochum
Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychotherapie
und Psychosomatik
Heithofer Allee 64
59071 Hamm, Deutschland

Fortbildungszertifikat

Die Ärztekammer Niedersachsen erkennt hiermit
2 Fortbildungspunkte an.



Wichtig: Bitte kleben Sie hier Ihr Barcode-Etikett (EFN) an oder schreiben Sie Ihre EFN. Bitte teilen Sie uns alternativ Ihre Psychotherapeuten-Fortbildungsnummer mit:

Datum

Unterschrift

„TDM in der KJP“

Die Antworten bitte deutlich ankreuzen!

	1	2	3	4	5
a	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
e	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Ich versichere, alle Fragen ohne fremde Hilfe beantwortet zu haben.

Name _____

Berufsbezeichnung, Titel _____

Straße, Nr. _____

PLZ, Ort _____