



# Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

in der Kinder- und Jugendpsychiatrie



**Karin Klampfl**

Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie,  
Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg  
DGKJP Hamburg, 05. März 2009



# Therapeutisches Drug Monitoring



Definition, Grundlagen und Indikationen

klinischer Nutzen im Einzelfall (Beispiele)





## Definition TDM



**Methode zur Überwachung der Arzneimittelsicherheit:**

**Dosierung eines Arzneimittels unter Bestimmung der Konzentration im Serum und ggf. seiner Metabolite und Erfassung von Wirkung und ggf. Nebenwirkungen**

- Risikominimierung von Über- und Underdosierung
- Riskominimierung unerwünschter Arzneimittel-Wirkungen
- Einstellung des 'therapeutischen Bereiches'

**→ Individualisierung und Optimierung der Therapie**



siehe Konsensus-Leitlinien der TDM-Gruppe der AGNP: <http://www.agnp.de>



## Grundlagen TDM



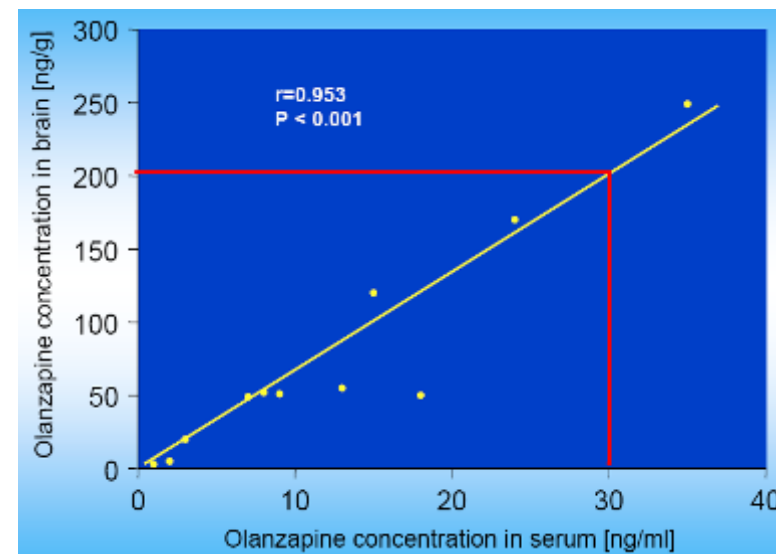
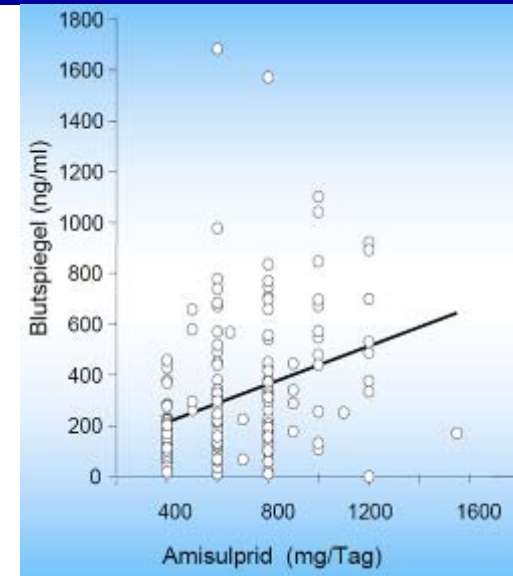
- Wirkung eines Arzneimittels hängt von der erreichten Konzentration am Wirkort ab
  - unter klinischen Bedingungen nicht möglich, die Konzentration im ZNS zu ermitteln
- im klinischen Alltag stellt daher die Dosis die Orientierungsgröße dar, um entsprechende therapeutische Effekte zu erzielen

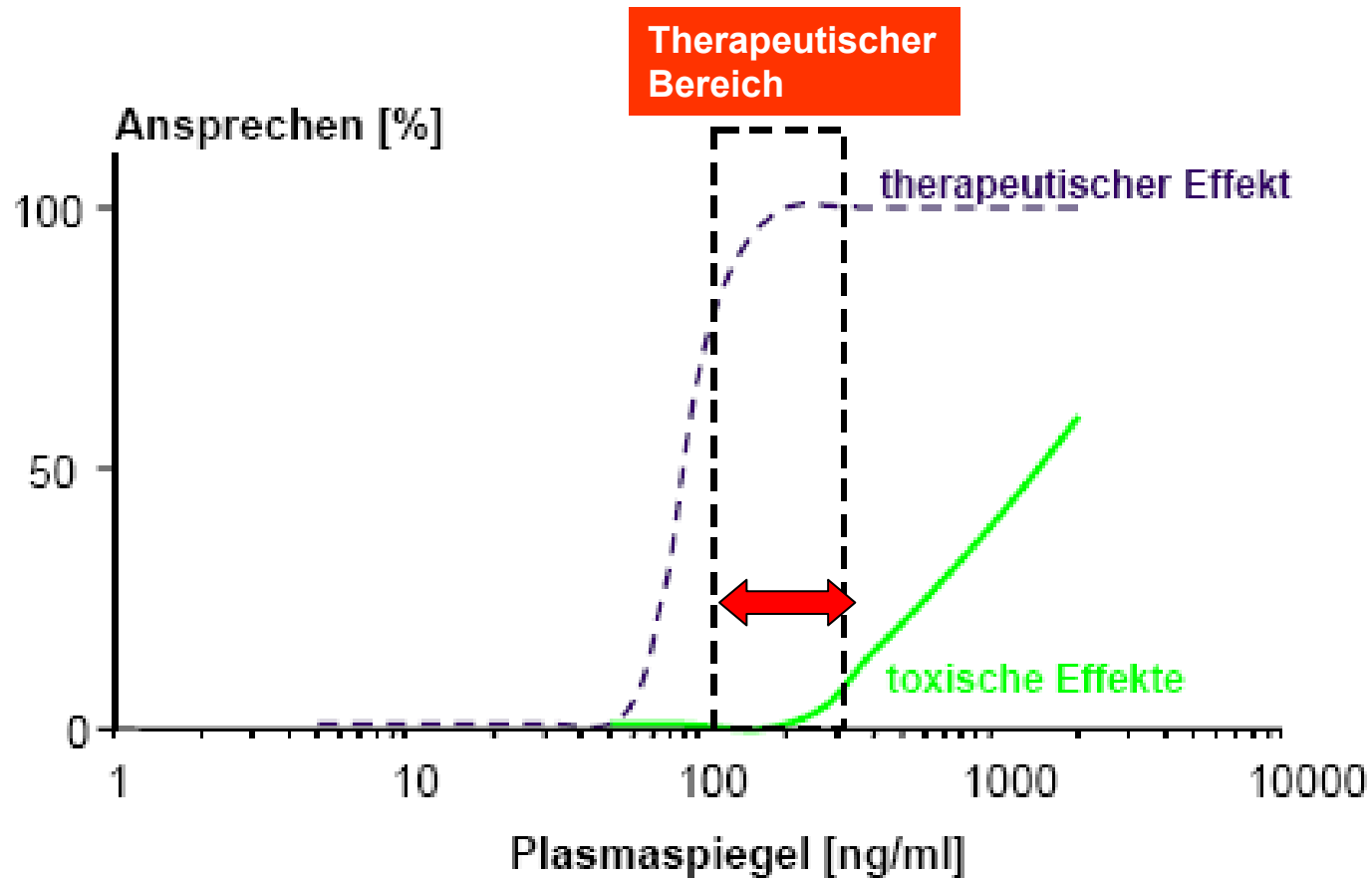
→ **Cave: hohe interindividuelle Variabilität**



- Dosis korreliert nur schwach mit Blutspiegeln
- Blutspiegel korrelieren sehr gut mit Liquorspiegeln
- Blutspiegel von Antipsychotika und Antidepressiva korrelieren gut mit der Rezeptorbesetzung

→ Blutspiegel korrelieren besser mit der Wirkung als die Dosis







## TDM- Normwerte Erwachsene

(Baumann et al., Pharmacopsychiatry 2004; 37: 243-65)



| Wirkstoff/ Metabolit                  | Therapeutischer Bereich (ng/ml) | Empfehlungsstufe |
|---------------------------------------|---------------------------------|------------------|
| <b>Aripiprazol</b>                    | <b>150-250</b>                  | <b>4</b>         |
| <b>Clozapin</b>                       | <b>350-600</b>                  | <b>1</b>         |
| <b>Haloperidol</b>                    | <b>5-17</b>                     | <b>1</b>         |
| <b>Olanzapin</b>                      | <b>20-80</b>                    | <b>1</b>         |
| <b>Amisulprid</b>                     | <b>100-400</b>                  | <b>3</b>         |
| <b>Quetiapin</b>                      | <b>70-170</b>                   | <b>3</b>         |
| <b>Risperidon/9-Hydroxyrisperidon</b> | <b>20-60</b>                    | <b>2</b>         |
| <b>Ziprasidon</b>                     | <b>50-120</b>                   | <b>4</b>         |

1) sehr zu empfehlen, ther. Bereich wurde nachgewiesen 2) zu empfehlen, ther. Bereich wurde vorgeschlagen aufgrund von Studien mit ther. wirksamen Dosierungen 3) nützlich 4) möglicherweise nützlich

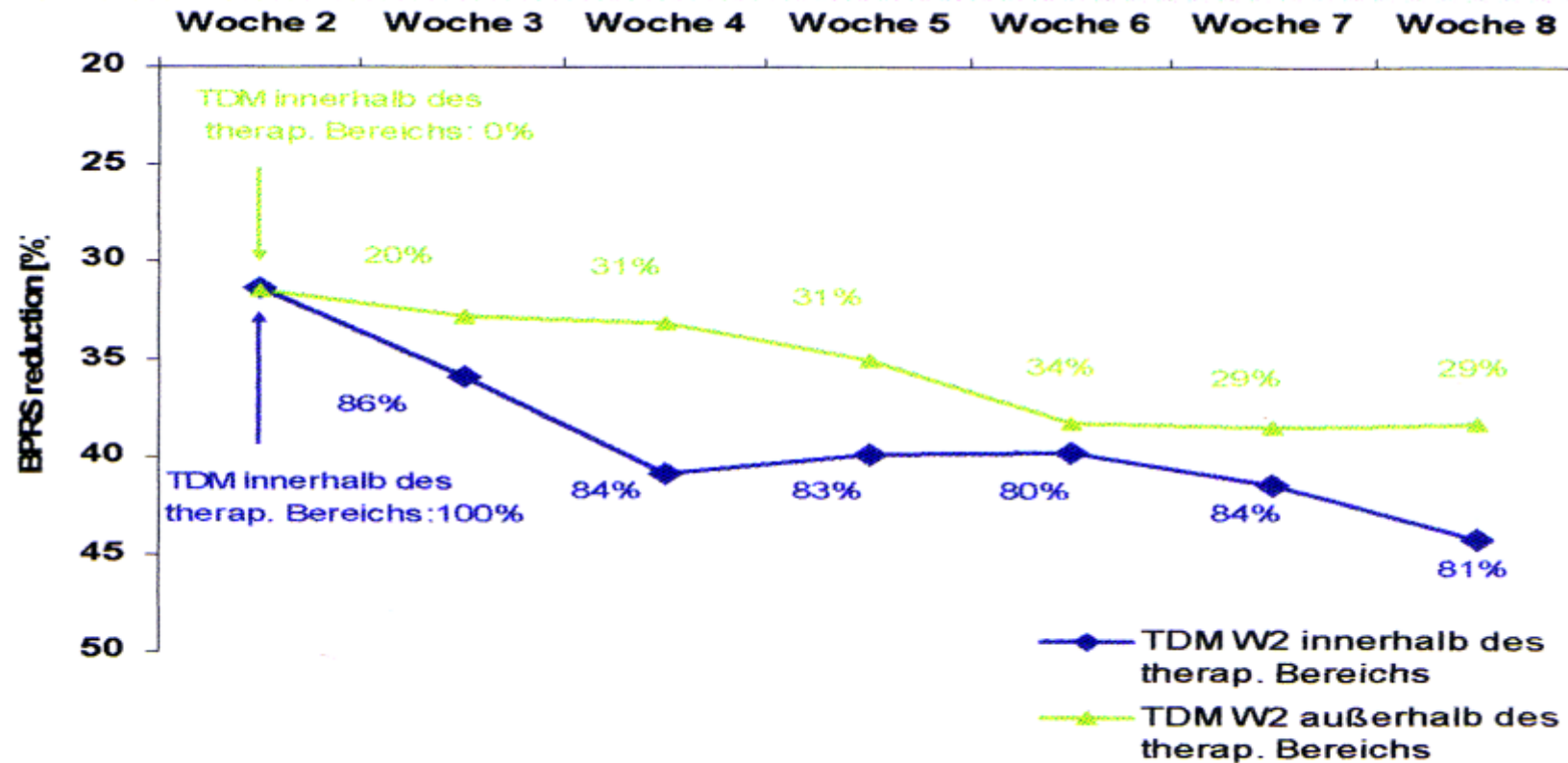


Abb. 2: Besserung (BPRS Reduktion) bei Patienten mit Plasmaspiegel innerhalb des therap. Bereichs und außerhalb in Woche 2.

(Nazirizadeh, Hiemke et al 2008)



## Indikationen für TDM



- Ersteinstellung
- Dosisänderung
- Kontrolle von Wechselwirkungen bei Kombinationstherapie
- Kontrolle bei unveränderter Dosierung (z.B. Generikum)
- Nebenwirkungen bei üblicher Dosishöhe
- Substanzen mit enger therapeutischer Breite (z.B. Lithium)





## Besondere Indikationen von TDM



- Fehlende oder unzureichende Therapieantwort
  - Unterdosierung?
  - Non-Compliance: Verordnung: 4-mal täglich  $\Rightarrow$  70% bis 1-mal täglich  $\Rightarrow$  7%
  - Non-Response: veränderter Substanzmetabolismus (ultrarapid Metabolizer?)
  - verzögerter klinischer Wirkeintritt (Latenzzeit)
- Patienten > 65 Jahre oder mit pharmakologisch relevanten komorbiden Erkrankungen
- Forensische Gründe, z.B. Intoxikationen

**→ TDM generelle Indikation in der KJP !**

*(vgl. Richtlinien der AGNP-TDM-Expertengruppe, Baumann et al., 2004)*

## „alters- und entwicklungsabhängige Pharmakotherapie“



komplexe Wirkstoffe  
breiter **“off label use“**



komplexe Patienten  
**Ethische Besonderheiten  
(AMG)**



Besonderheiten in: **Pharmakokinetik**

**Pharmakodynamik**

**Pharmakogenetik**



**komplexe Effekte**



darum ist TDM in der KJP besonders wichtig:



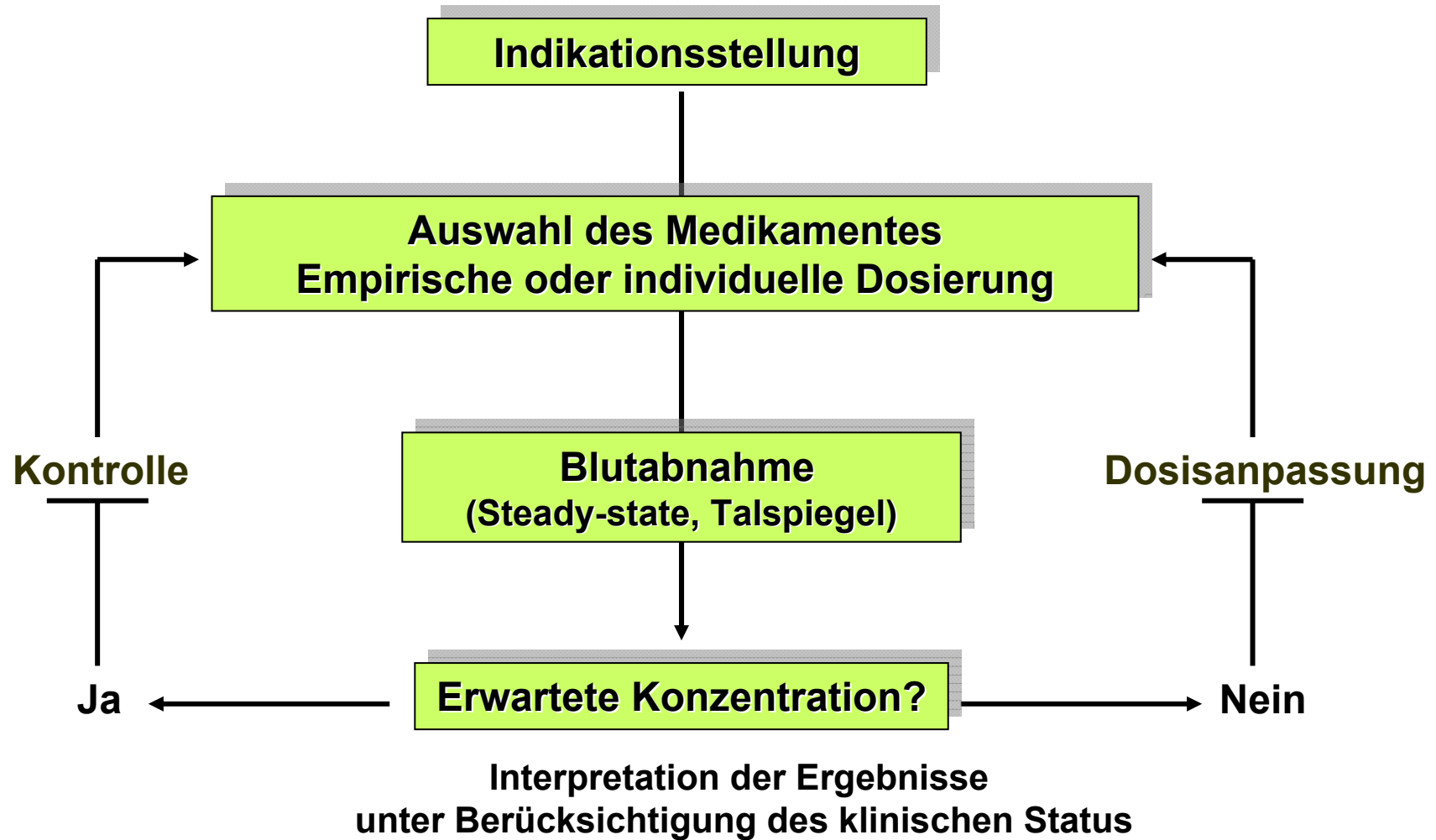
- Individualisierung und Optimierung der Therapie
- Verbesserung der Arzneimittelsicherheit

### **Aspekt der arztrechtlichen Sicherheit**

Dokumentation des Medikationsverlaufs bei haftungsrechtlichen und arztstrafrechtlichen Fragestellungen

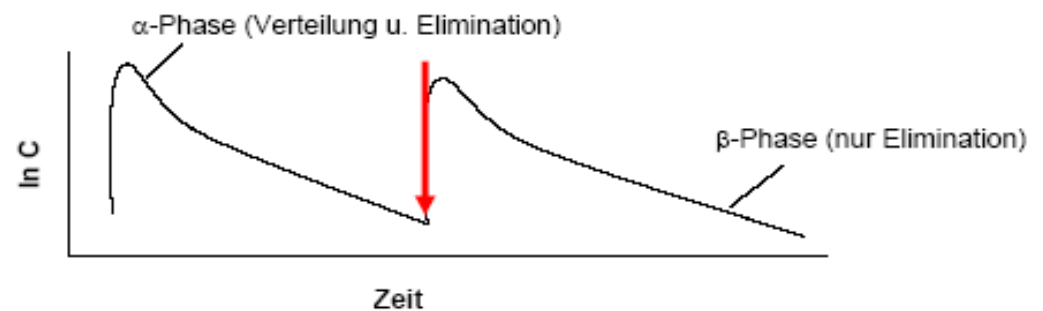


# TDM- praktischer Ablauf

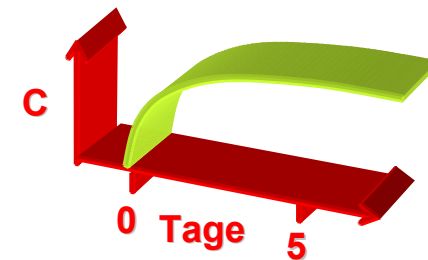


**definitionsgemäß wird der Talspiegel gemessen**  
d.h. der niedrigste Serumspiegel im Verlauf des Tages

bei Einmaldosis: bei Morgen- oder Abendmedikation **vor der nächsten Gabe**.  
Mind. zeitlicher Abstand **12h!**



**im „steady-state“:**  
zugeführte Menge = eliminierte Menge, nach 5 x HWZ



**Ausnahmen:** Atomoxetin, Tiaprid, Methylphenidat  
→ BE 3 Stunden nach Gabe



## Beispiel 1



### Männlicher 17-jähriger Patient

- **Diagnose**            **hebephrene Schizophrenie**  
                              **starker Raucher**
- **Medikamentöse Behandlung**    **Olanzapin 20 mg/d**  
  
  **⇒ Therapieresistenz**
- **Spiegelbestimmung**            **Olanzapin < 10 ng/ml (20-80 ng/ml)**
- **Erklärung**                    **Enzyminduktion CYP1A2 durch Nikotin**  
  **beschleunigter Abbau von Olanzapin**
- **Konsequenz**            **Erhöhung der Olanzapindosis auf 30 mg/d,**  
  **langsam Besserung des klinischen Bildes**
- **Spiegelkontrolle**                    **Olanzapin 31 ng/ml**



## Beispiel 2



### Männlicher 40-jähriger Patient

- **Diagnose**            **Schizophrenie**  
                              **starker Raucher**
- **Medikamentöse Behandlung**    **Clozapin 300 mg/d**
- **Spiegelbestimmung**            **Clozapin 182 ng/ml**  
  
  **⇒ Patient unterbricht das Rauchen für 5 Tage**  
  **es stellt sich ein: Müdigkeit, Schwindel**
- **Spiegelkontrolle**                **Clozapin 529 ng/ml**  
  
  **→ „indirekte Enzyminhibition“**



## Beispiel Infektion



### Weibliche 71-jährige Patientin

- **Diagnose**            **schwere Depression**
- **Medikamentöse Behandlung**    **Venlafaxin 300 mg/d**  
**Dosis und Medikamentenspiegel seit Jahren stabil**  
**⇒ Infektion – CRP ↑↑ Lungenentzündung**
- **Spiegelbestimmung**    **Venlafaxin 2562 ng/ml (195-400 ng/ml)**
- **Erklärung**            **Bildung von Akute-Phase-Proteinen (wie CRP),  
welche Venlafaxin verstärkt binden**
- **Konsequenz**        **Reduzierung auf 150 mg/d**
- **Spiegelkontrolle**        **Venlafaxin sinkt nach 10 Tagen auf 871 ng/ml  
und weiter in den therapeutischen Bereich**



## Multizentrisches Kompetenznetz „TDM KJP e.V.“



### Wissenserweiterung zur Pharmakotherapie in der KJP

→ „standardisiertes TDM“

#### Einheitliche Dokumentation von

- Patientencharakteristika (Geschlecht, Alter, Diagnose...)
- Angaben zur Medikation inkl. Plasmaspiegel
- Erfassung von Wirkung und Nebenwirkung

#### + pharmakogenetische Analysen

→ gemeinsame Forschungsprojekte





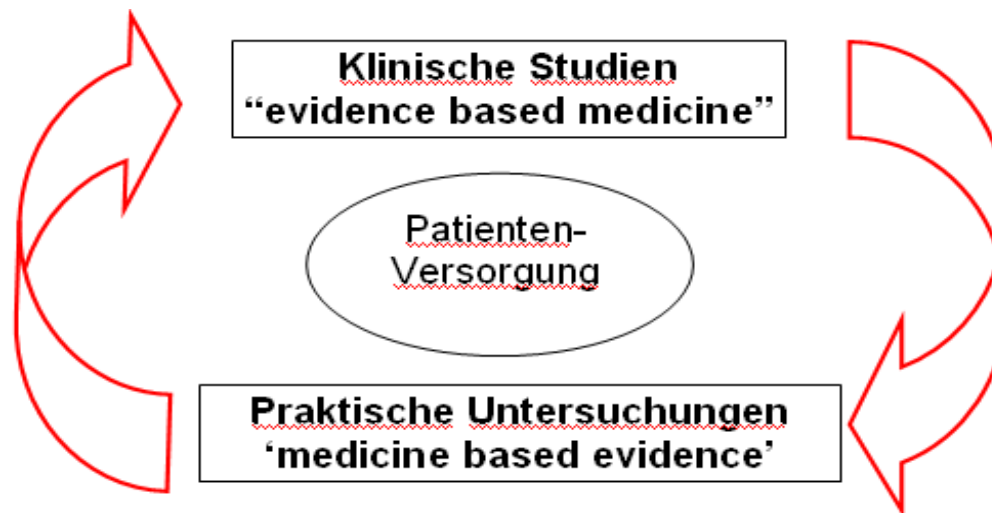
IT

Labor

Mitgliedszentren

Pharmakogenetik

- wachsender Datenpool
- systematischer klinischer Erkenntnisgewinn,  
z.B. Identifikation altersspezifischer therapeutischer  
Bereiche
- Verbesserung der Pharmakovigilanz



(Heerdink et al. Br J Psych 2004)



Homepage [www.tdm-kjp.de](http://www.tdm-kjp.de)



# KOMPETENZNETZ TDM KJP e.v.

THERAPEUTISCHES DRUG MONITORING  
KINDER- UND JUGENDPSYCHIATRIE E.V.

[Kontakt](#) | [Impressum](#)

**Aktuelles & Ziele**

[Hintergrund](#)

[Datenbank](#)

[Laborleistungen](#)

[Beteiligte](#)

[Förderung & Publikationen](#)

[Kontakt](#)



## Aktuelles

XXXI. DGKJP Kongress 2009  
in Hamburg  
04.-07. März 2009  
Samstag, 07.03.2009,  
10.15 - 11.45 Uhr  
Symposium Therapeutisches  
Drug Monitoring (TDM) in  
der Kinder- und  
Jugendpsychiatrie  
Vorsitz:  
M. Gerlach (Würzburg)  
C. Mehler-Wex (Ulm)

**voraussichtlicher Termin  
der nächsten  
Mitgliederversammlung des  
Vereins**

## Ziele

- Standardisierte, pseudonymisierte Erfassung der
- Verbesserung der Patientensicherheit
- Direkter Nutzen für den individuellen Patienten





# Danke



- Herr Rainer Burger, TDM- Labor Würzburg
- Frau Gisela Antony Marburg
- Frau Andrea Bäuerle
- Herr Dr. P. Scheuerpflug, Frau A. Preuss, Frau E. Kipp
- Frau Prof. Dr. C. Mehler-Wex, Herrn Prof. M. Gerlach



→ allen Mitgliedern und Unterstützern des TDM KJP e.V.



Flyer mit Infos und Adressen

Dr. med. Karin Maria Klampfl  
Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie,  
Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg  
Füchsleinstr. 15  
97080 Würzburg  
[klampfl@kjp.uni-wuerzburg.de](mailto:klampfl@kjp.uni-wuerzburg.de)





## Wie wird der Patient vorbereitet?



Patient sollte nüchtern sein

d.h. keine Medikamentengabe,  
völliger Verzicht auf Essen und Trinken nicht unbedingt erforderlich, ABER:

für die optimale Resorption beachten

Intestinale Komplexbildner (Kaffee, Tee, Milch, Fruchtsaft)

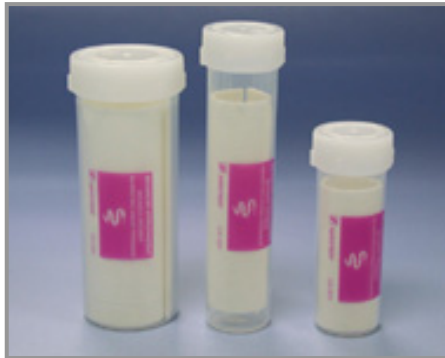
Fetteiche Nahrung (Nougatcreme, Käse) führen zur Veränderung der  
Plasmaproteinbindung

→ daher 30 Minuten vor und nach Medikamenteneinnahme am besten meiden!



## Serummonovette

- weiß, ohne Gel, nur mit Kügelchen
- max. 4 Spiegel



## Schutzgefäße

- in Alu-Folie – **Lichtschutz!**
- in Transportbehälter - Schlagschutz



## Versandtasche

- nach der europäischen Norm EN 829 für den Transport nicht ansteckungsgefährlicher Stoffe
- Die Verantwortung liegt ausschließlich beim Einsender



# Internetbasierte Datenbank



26.11.2008 - 07:41 (CET)  
Dr. Karin Klampfl

Zentrum Würzburg

ator

Kompetenznetz TDM KJP e.V. (21.11.2008 - 19:27:54  
(CET))

Patienten-Einwilligungserklärung\*  Der Patient hat die Einwilligungserklärung unterschrieben.

**Persönliche Daten**

Geschlecht\*  Weiblich  Männlich

Nachname\*

Vorname\*

**Adresse**

Stadt\*

PLZ\*

Straße\*  Nr.

Land

*Land kann auch Telefonnummer enthalten:*

**Geburt**

Geburtsdatum\*  -  -  tt.mm.jjjj

Anmeldung über  
das Internet von  
jedem Rechner aus

Pseudonymisierte  
Datenspeicherung

Datenschutzhinweis: