

Therapeutisches Drug-Monitoring in der Kinder- und Jugendpsychiatrie

Karin Klampfl^{1,2,3}, Würzburg, Claudia Mehler-Wex^{2,3,4}, Ulm, Andreas Warnke^{1,3} und Manfred Gerlach^{1,2,3}, Würzburg

Bei der Psychopharmakotherapie von Kindern und Jugendlichen ist das Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder ineffektive Behandlung aufgrund von alters- und entwicklungsabhängigen Besonderheiten in der Verstoffwechslung und Wirkungsweise der Arzneistoffe erhöht. Dosisempfehlungen aus dem Erwachsenenbereich können nicht ohne weiteres auf minderjährige Patienten übertragen werden. Zudem sind die meisten Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter nicht zugelassen, sondern werden vielmehr off Label innerhalb eines individuellen Heilversuchs verordnet. Die aufgrund des Arzneimittelgesetzes durch die Zulassungsbestimmungen und -studien normalerweise garantierten Sicherheits- und Wirksamkeitskriterien sind damit für Kinder und Jugendliche nicht gegeben. Ein geeignetes Instrument, um die Effizienz und Sicherheit einer Pharmakotherapie dennoch zu gewährleisten, ist das therapeutische Drug-Monitoring (TDM), das in der Kinder- und Jugendpsychiatrie als generell indiziert gilt. In der Erwachsenenpsychiatrie ist TDM etabliert. Spezifische TDM-Studien im Kindes- und Jugendalter gibt es bisher kaum. Sie sind notwendig, um alters- und entwicklungspezifische therapeutische Blutspiegelbereiche sowie potenziell toxische Serumkonzentrationen zu definieren. Die systematische und standardisierte Sammlung von Beobachtungsdaten

einschließlich Serumspiegel und Angaben zur klinischen Wirksamkeit einer Pharmakotherapie kann zum Verständnis des Stoffwechsels und der pharmakologischen Effekte bei Kindern und Jugendlichen beitragen. Hierzu wurde ein deutsch-österreichisch-schweizerisches „Kompetenznetz TDM“ in der Kinder- und Jugendpsychiatrie zur Betreibung eines multizentrischen internetbasierten Patientenregisters gegründet.

Schlüsselwörter: Therapeutisches Drug-Monitoring, Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychopharmakotherapie, Entwicklungspsychopharmakologie, Qualitätssicherung

Psychopharmakotherapie
2010;17:193–200.

Die Wirkung eines Arzneimittels im Körper wird durch zahlreiche komplexe Stoffwechslervorgänge bestimmt, die durch eine hohe interindividuelle Variabilität gekennzeichnet sind. Im Kindes- und Jugendalter kommt zudem aufgrund von alters- und entwicklungsabhängigen Besonderheiten in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik ein wesentlicher Entwicklungsaspekt hinzu [13]. Im Vergleich zum Erwachsenenalter sind verschiedene Einflüsse eines sich verändernden Organismus wie Größenwachstum, kognitive Reifung und Pubertätsentwicklung zu berücksichtigen. Aufgrund fehlender Zulassungsstudien in dieser Altersstufe liegen kaum pharmakokinetische Daten bei Kindern und Jugendlichen vor. Die Handhabung der Arzneimittelverordnung orientiert sich in den meisten Fällen an den Er-

fahrungen bei Erwachsenen und wird damit den entwicklungsbedingten Besonderheiten von Minderjährigen nicht gerecht. Neben der erschwerten Dosisfindung wurde im Kindes- und Jugendalter eine erhöhte Vulnerabilität für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) gezeigt, beispielsweise endokrine und metabolische Veränderungen wie Prolactinerhöhung und Gewichtszunahme unter Neuroleptika [5, 7]. Eine effektive Möglichkeit zur Optimierung der Pharmakotherapie und Verbesserung der Arzneimittelsicherheit ist das therapeutische Drug-Monitoring (TDM). Hierunter versteht man die Dosierung eines Arzneimittels unter Kontrolle der Konzentration im Serum oder Plasma zur Einstellung des therapeutischen Bereichs mit dem Ziel, das Risiko für Über- und Unterdosierung sowie UAW zu minimieren [24]. Mittels Bestimmung der *Blutspiegel* eines Arzneistoffs und gegebenenfalls auch seiner aktiven Metaboliten unter gleichzeitiger Beachtung der *klinischen Wirkung* erlaubt TDM nicht nur Rück-

Dr. med. Karin Maria Klampfl, Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg, Fuchsleinstraße 15, 97080 Würzburg, E-Mail klampfl@kjp.uni-wuerzburg.de

¹Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. A. Warnke), Fuchsleinstraße 15, 97080 Würzburg

²Arbeitsgruppe „Therapeutisches Drug Monitoring“ der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP)

³Kompetenznetz Therapeutisches Drug Monitoring Kinder- und Jugendpsychiatrie (TDM KJP e.V.)

⁴Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie der Universität Ulm (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. J. M. Fegert), Steinhövelstraße 5, 89075 Ulm

schlüsse auf die individuell wirksame Dosierung, sondern ermöglicht auch die Kontrolle von wichtigen Einflussgrößen für den Erfolg einer Behandlung. Doch während TDM in der Erwachsenenpsychiatrie für viele Arzneistoffe in der klinischen Praxis bereits etabliert ist und der Nutzen von TDM auch für die Pharmakotherapie in der Kinder- und Jugendpsychiatrie einleuchtend ist, liegen bislang so gut wie keine alters- und indikationsspezifischen TDM-Studien bei Kindern und Jugendlichen vor.

Teile dieses Beitrags wurden in Anlehnung an die Artikel „Therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie, Konsensusleitlinie der AGNP“ [15] sowie „Therapeutisches Drug-Monitoring in der Kinder- und Jugendpsychiatrie – Grundlagen und praktische Empfehlungen“ [10] verfasst. Zunächst wird auf die Strategie des TDM und die Besonderheiten der Psychopharmakotherapie im Kindes- und Jugendalter eingegangen. Als Folgerung hieraus werden die Gründe für eine generelle Indikation von TDM in der Kinder- und Jugendpsychiatrie erörtert. Abschließend werden praktische Empfehlungen zur Durchführung des TDM und ein Ausblick auf ein vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördertes, internationales Forschungsvorhaben (Kompetenznetz „TDM-KJP e. V.“) gegeben.

Grundlagen und Indikationen von TDM

TDM basiert auf der Hypothese, dass die Konzentration eines Wirkstoffs (Muttersubstanz und gegebenenfalls aktive Metaboliten) im Blut ein besseres Maß für die Konzentration am Wirkort (Gehirn) darstellt als die Dosis [4, 18]. Es wird ein definierbarer Zusammenhang zwischen der Blutkonzentration und der klinischen Wirkung eines Arzneimittels sowohl für therapeutisch erwünschte als auch unerwünschte und toxische Effekte angenommen. Eine solche Korrelation konnte unter anderem für Lithiumsalze, trizyklische Antidepressiva und verschiedene Neuroleptika nachgewiesen werden [4]. Aufgrund der geringen

therapeutischen Breite und der Intoxikationsgefahr ist TDM bei der Therapie mit Lithiumsalzen obligat.

Bei besonderen Fragestellungen ist TDM grundsätzlich zu empfehlen, beispielsweise bei ungenügendem Ansprechen oder Auftreten von UAW unter üblicher Dosierung, bei Kombinationstherapien von Medikamenten mit Wechselwirkungspotenzial, bei Verdacht auf Non-Compliance und für besondere Patientengruppen. In diesen Fällen besitzt TDM auch bei Substanzen mit vergleichsweise geringer Toxizität eine wichtige klinische Bedeutung.

In **Tabelle 1** sind die wichtigsten auf den Einzelfall bezogenen Indikationen für TDM bei spezifischer Fragestellung aufgeführt.

Wie unten ausführlich geschildert, wird TDM bei Kindern und Jugendlichen aufgrund der zu berücksichtigenden Besonderheiten (Entwicklungsaspekte, rechtliche Grundlagen) als generelle Indikation betrachtet.

Abhängig vom Arzneimittel ist TDM unter bestimmten Voraussetzungen nicht nur bei den erwähnten spezifischen Fragestellungen, sondern auch in der klinischen Routine indiziert. Die interdisziplinäre TDM-Expertengruppe der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) hat in ihren Leitlinien im Jahr 2004 anhand der damals verfügbaren klinischen Studien für 65 Psychopharmaka abhängig vom Evidenzgrad fünf empirische Empfehlungsstufen zur Durchführung eines Routine-TDM definiert und therapeutische Plasmakonzentrationsbereiche vorgeschlagen [4]. Im Moment erfolgt eine Überarbeitung und Aktualisierung dieser Leitlinien und es ist davon auszugehen, dass aufgrund der erweiterten Forschungslage für zahlreiche, vor allem jüngere Substanzen im Konsensuspapier 2011 neue und höhere Empfehlungsstufen kommen werden (z. B. für Fluvoxamin, Aripiprazol und Ziprasidon Empfehlungsstufe 2 statt 4). Da ein therapeutisch wirksamer Blutspiegelbereich und ein positiver Effekt von TDM in kontrollierten klinischen Studien nachgewiesen wurden, wird TDM zum Beispiel bei der Therapie

Tab. 1. Besondere Indikationen für TDM von Psychopharmaka bei Kindern und Jugendlichen [15]

Verdacht auf Non-Compliance
Arzneimittel mit hohem Intoxikationspotenzial, z. B. Lithiumsalze
Pharmakotherapie mit für die Altersstufe oder Indikation nicht zugelassenen Arzneimitteln (Off-Label-Use)
Ungenügendes Ansprechen trotz adäquater Dosierung
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter empfohlener Dosierung
Verdacht auf Arzneimittelinteraktionen
Kombinations- und Augmentationsstrategien
Rückfallprävention in der Langzeittherapie
Rezidiv trotz guter Compliance und adäquater Dosierung
Verdacht auf genetische Stoffwechselbesonderheiten
Pharmakokinetisch relevante Komorbidität (z. B. Leber-/Niereninsuffizienz), Risikopatienten
Probleme nach Medikationsumstellung auf ein Generikum oder nach Umstellung oraler Einnahme auf eine Depotform
Bei Pharmakovigilanzprogrammen

mit folgenden Wirkstoffen ausdrücklich empfohlen (Stufe 1): Amitriptylin, Clo mipramin, Clozapin, Haloperidol, Imipramin, Nortriptylin und Olanzapin. Für zahlreiche weitere psychotrope Substanzen wird TDM empfohlen (Stufe 2) oder als sinnvoll erachtet (Stufe 3). Für neuere Arzneistoffe liegen auch für Erwachsene keine oder nur einzelne Studien zu therapeutisch wirksamen oder potenziell toxischen Arzneistoffkonzentrationen vor. Auch existieren so gut wie keine Daten zu den anzustrebenden Blutspiegeln bei anderen als den Hauptindikationen eines Medikaments [15]. Eine Pilotstudie zum TDM von Risperidon bei der Therapie von Impulskontrollstörungen im Kindes- und Jugendalter konnte zeigen, dass der für die Behandlung der Schizophrenie im Erwachsenenalter ermittelte therapeutische Wirkbereich in dieser Altersstufe und bei dieser Indikation keine sinnvolle Anwendung finden kann, sondern vielmehr an die geringeren der als wirksam beschriebenen Dosierungen anzupassen ist [17].

In **Tabelle 2** sind für Erwachsene empfohlene therapeutische Konzentrations-

Tab. 2. Empfohlene therapeutische Konzentrationsbereiche ausgewählter Psychopharmaka und Empfehlungsstufen zur Durchführung eines Routine-TDM in der Erwachsenen-Psychiatrie [4, 10]

Wirkstoff bzw. aktiver Metabolit	Empfohlener ther. Bereich [ng/ml]	Empfehlungsstufe [†]
Antidepressiva		
Amitriptylin + Nortriptylin	80–200	1
Citalopram	30–130	3
Clomipramin + Norclomipramin	175–450	1
Doxepin + Nordoxepin	50–150	3
Duloxetin	20–80	4
Escitalopram	15–80	4
Fluoxetin + Norfluoxetin	120–300	3
Fluvoxamin	150–300	4
Imipramin + Desipramin	175–300	1
Mirtazapin	40–80	3
Moclobemid	300–1 000	4
Nortriptylin	70–170	1
Paroxetin	70–120	3
Sertralin	10–50	3
Venlafaxin + O-Desmethylvenlafaxin	195–400	2
Neuroleptika		
Amisulprid	100–400	3
Aripiprazol	150–250	4
Chlorprothixen	20–200	3
Clozapin	350–600	1
Flupentixol	>2	2
Haloperidol	5–17	1
Levomepromazin	15–60	3
Melperon	50	4
Olanzapin	20–80	1
Paliperidon	20–60	–
Pipamperon	20–400	–
Quetiapin	70–170	3
Risperidon + 9-Hydroxyrisperidon	20–60	2
Sulpirid	200–1 000	3
Tiaprid	1 000–2 000	–
Ziprasidon	50–120	4
Phasenprophylaktika		
Carbamazepin	6–12	2
Valproinsäure	50–100	2
Sonstige		
Atomoxetin*	30–300 ng/ml	3
Methylphenidat*	4–40 ng/ml (C _{max})**	3

bereiche für einige auch in der Kinder- und Jugendpsychiatrie relevante Psychopharmaka dargestellt.

Zum gesundheitsökonomischen Nutzen von TDM liegen mittlerweile einzelne Kosten-Nutzen-Analysen zu TDM von Antidepressiva bei Erwachsenen vor, die alle ein Einsparpotenzial nachweisen konnten [21, 27]. Zur Kosteneffektivität von TDM für andere Gruppen von Psychopharmaka oder kinder- und jugendpsychiatrische Patienten gibt es bisher keine Daten, doch ist ein kosteneffektiver Nutzen von TDM sicher auch bei Kindern und Jugendlichen durch die Compliancekontrolle und Rückfallprophylaxe zu sehen.

Besonderheiten der Pharmakotherapie in der Kinder- und Jugendpsychiatrie

Die Therapie mit Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter ist stets Teil eines mehrere Ebenen umfassenden Behandlungskonzepts, das auch psycho- und soziotherapeutische Maßnahmen umfasst [12, 14]. Die therapeutische Wirksamkeit der pharmakologischen Behandlung muss sich dabei auf eine normale Entwicklung beziehen [8, 14]. Da jedes Entwicklungsstadium seine spezifische Physiologie und Pathophy-

siologie aufweist, ist die Pharmakotherapie im Bezug darauf und zum Alter des Kindes zu handhaben. Die pharmakologische Wirkung eines Arzneistoffs ist beim Säugling nicht unbedingt die gleiche wie beim Schulkind oder Jugendlichen. Bei längerfristigen Therapien und in Längsschnittuntersuchungen haben Reifungsvorgänge oder psychosoziale Faktoren möglicherweise mehr Einfluss auf die beobachtbaren klinischen Veränderungen als die Auswirkung der medikamentösen Therapie.

Häufiger Off-Label-Gebrauch

Der Großteil der in Deutschland in der Kinder- und Jugendpsychiatrie verwendeten Psychopharmaka ist offiziell nicht für Kinder und Jugendliche, sondern erst ab 18 Jahren (altersbezogene Indikation) zugelassen (siehe Gerlach et al., Psychopharmakotherapie 2010;17:118–24). Ausnahmen sind beispielsweise Methylphenidat und Atomoxetin zur Behandlung des Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndroms (ADHS), die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Fluoxetin (zugelassen in Deutschland für die Behandlung depressiver Symptome ab 8 Jahren), Fluvoxamin und Sertralin (zugelassen für Zwangsstörungen ab 8 bzw. 6 Jahren), Risperidon (zugelassen bei verhaltensauffälligen Kindern mit Intelligenzminderung ab 5 Jahren) sowie Clozapin und Aripiprazol zur Behandlung der juvenilen Schizophrenie ab 16 bzw. 15 Jahren (Tab. 3). Da psychisch kranken Kindern und Jugendlichen, abgesehen von diesen Fällen, eine Pharmakotherapie nicht vorenthalten werden kann, werden Arzneimittel sehr häufig außerhalb des zugelassenen Alters- oder Indikationsspektrums im Rahmen eines individuellen Heilversuchs (sogenannte „Off-Label“- oder „Unlicensed“-Anwendung) verabreicht. Somit sind in der Psychopharmakotherapie im Kindes- und Jugendalter die sonst durch das Arzneimittelgesetz garantierten Sicherheits- und Wirksamkeitskriterien häufig nicht gegeben, was zu einer beträchtlichen Unsicherheit bei den behandelnden Ärzten, Patienten und Erziehungsberechtigten führt [8].

Zu Tab. 2:

[†]1: Sehr zu empfehlen, es wurde ein therapeutischer Bereich nachgewiesen. 2: Zu empfehlen, es wird ein therapeutischer Bereich aufgrund von Studien mit festen Dosierungen vorgeschlagen, in denen Plasmakonzentrationen unter therapeutisch effektiven Dosen bestimmt wurden. 3: Nützlich, es wird ein therapeutischer Bereich aufgrund von pharmakokinetischen Studien im Steady State vorgeschlagen, in denen Plasmakonzentrationen unter therapeutisch effektiven Dosen bestimmt wurden. 4: Wahrscheinlich nützlich, es wird ein therapeutischer Bereich aufgrund von pharmakokinetischen Studien im Steady State mit therapeutisch effektiven Dosen vorgeschlagen. Bei neueren Substanzen mangelnde Datenlage.

Für Kinder- und Jugendliche ab einer bestimmten Altersgruppe und/oder bei spezifischen Indikationen zugelassene Medikamente sind **fettgedruckt**.

Details zur Zulassung siehe Tab. 3.

*Ausnahmen: Blutentnahme nicht im Talspiegel, sondern 2 Stunden nach Einnahme des Arzneimittels (C_{max}); **Probe unverzüglich analysieren oder tiefgefrieren

Tab. 3. Zugelassene psychiatrische Indikationen für Kinder und Jugendliche für die in Tab. 2 genannten Substanzen

Wirkstoff	Zugelassene psychiatrische Indikation(en) für Kinder und Jugendliche
Antidepressiva	
Clomipramin	Zwangsstörungen (ab 5 Jahren)
Doxepin	Depressive Erkrankungen, Angstsyndrome, leichte Entzugssyndrome bei Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit, Unruhe, Angst, Schlafstörungen (ab 12 Jahren eingeschränkt)
Fluoxetin	Mittelgradige und schwere Episoden einer Major Depression bei fehlendem Ansprechen auf psychologische Behandlung (ab 8 Jahren)
Fluvoxamin	Zwangsstörungen (ab 8 Jahren)
Imipramin	Depressive Syndrome (ab 5 Jahren)
Sertralin	Zwangsstörungen (ab 6 Jahren)
Neuroleptika	
Aripiprazol	Schizophrenie (ab 15 Jahren)
Clozapin	Therapieresistente Schizophrenie (ab 16 Jahren)
Haloperidol	Akute und chronische schizophrene Syndrome, organisch bedingte Psychosen, akute manische Syndrome, akute psychomotorische Erregungszustände (ab 3 Jahren)
Levomepromazin	Psychomotorische Unruhe- und Erregungszustände im Rahmen psychotischer Störungen, akute Erregungszustände bei manischen Episoden (ab 16 Jahren)
Melperon	Schlafstörungen, Verwirrheitszustände, Dämpfung von psychomotorischer Unruhe und Erregungszuständen (ab 12 Jahren)
Pipamperon	Psychomotorische Erregungszustände
Risperidon	Symptomatische Kurzzeitbehandlung von anhaltender Aggression bei Kindern und Jugendlichen mit unterdurchschnittlicher intellektueller Funktion (ab 5 Jahren)
Sulpirid	Akute und chronische Schizophrenien (ab 6 Jahren)
Phasenprophylaktika	
Carbamazepin	Epilepsie; zur Prophylaxe manisch-depressiver Phasen z. B. bei Kontraindikation oder Therapieversagen von Lithium
Valproinsäure	Akute Manien und Prophylaxe bipolarer Störungen (Ergenyl Chronospheres) (ab 6 Monaten)
Sonstige	
Atomoxetin	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ab 6 Jahren)
Methylphenidat	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ab 6 Jahren)

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Entwicklungsaspekte

Kinder und Jugendliche weisen in jedem Entwicklungsstadium anatomische, physiologische, psychische und gegebenenfalls altersspezifische pathologische Veränderungen auf. Es ist nahe liegend, dass auch pharmakokinetische und pharmakodynamische Prozesse ontogenetischen Veränderungen unterliegen und vom Erwachsenenalter abweichen. Dosis-Wirkungs-Beziehungen, die allein auf Untersuchungen im Erwachsenenalter basieren, lassen sich daher nur bedingt auf Minderjährige übertragen. Die häufigeren UAW in der Behandlung bei Kindern und Jugendlichen finden hingegen darin ein Erklärungsmodell.

Pharmakokinetik. Es gibt bisher nur wenige pharmakologische Studien, in

denen systematisch der Einfluss von Entwicklungsaspekten auf die Verstoffwechslung der Arzneistoffe untersucht wurde, wie beispielsweise der Einfluss der Pubertät oder möglicher geschlechtsabhängiger Unterschiede in der körperlichen Reifung (Fettmasse, Muskelmasse, Hormonspiegel). Die Ergebnisse weisen auf eine Altersabhängigkeit der Pharmakokinetik von Psychopharmaka hin [12, 13]. Kinder und Jugendliche scheinen nach oraler Gabe gleicher Dosierungen von Psychopharmaka mitunter niedrigere oder höhere Plasmaspiegel aufzuweisen als Erwachsene. So konnte in einer retrospektiven TDM-Studie eine Altersabhängigkeit der Plasmaspiegel von Olanzapin mit höheren Werten bei minderjährigen Patienten im Vergleich zu Erwachsenen nachgewiesen werden. Für Citalopram

und Paroxetin liegen Hinweise vor, dass Adoleszente diese Substanzen durchschnittlich schneller verstoffwechseln. Ebenso wird in verschiedenen Untersuchungen auf Geschlechtsunterschiede hingewiesen. Für Risperidon wurden in der oben genannten Arbeit [1] außerdem höhere Konzentrationen unter vergleichbaren Dosierungen bei Mädchen im Vergleich zu Jungen beobachtet. Jüngerer Lebensalter und ein höherer BMI waren bei jugendlichen Patienten mit einer höheren intraindividuellen Variabilität der ermittelten Serumkonzentrationen von Olazapin korreliert [2]. Die pharmakokinetischen Unterschiede könnten einerseits durch eine erhöhte Metabolisierungsrate in der Leber und/oder eine relativ höhere glomeruläre Filtrationsrate und infolgedessen beschleunigte renale Clearance hervorgerufen werden. So wurde für Paroxetin eine schnellere Clearance bei Jugendlichen als bei Erwachsenen gezeigt [6]. Auch variiert in Abhängigkeit von der körperlichen Entwicklung die prozentuale Verteilung des Körperfetts erheblich, so dass bei schlanken und körperlich aktiven Schulkindern die Speicherung lipophiler Psychopharmaka im Vergleich zu Erwachsenen vermindert ist, was möglicherweise in einer herabgesetzten Halbwertszeit resultiert. Andererseits ist das Protein-Bindungsvermögen bei Kindern niedriger als bei Erwachsenen, was eine erhöhte Bioverfügbarkeit des verabreichten Arzneistoffs im Gehirn bewirken und somit die therapeutische Wirksamkeit wie auch die UAW beeinflussen könnte. Weitere entwicklungsabhängige Faktoren mit Einfluss auf den Erfolg der pharmakologischen Behandlung sind alterstypische Besonderheiten, die im Jugendalter mitunter vorkommen, wie Non-Compliance, Veränderungen im Essverhalten (z. B. anorektische oder bulimische Entwicklungen) oder der Konsum von Nicotin, Alkohol oder illegalen Drogen. Eine naturalistische TDM-Studie an jugendlichen Patienten bestätigt diese Annahmen und legt den Einfluss von Geschlecht, oralen Kontrazeptiva und Zigarettenkonsum auf die Serumkonzentrationen von Citalopram und

seinen Metaboliten nahe [26]. Für andere Substanzen gibt es erste Arbeiten zu den beschriebenen Einflussfaktoren auf die Pharmakotherapie, jedoch muss der Nachweis noch erbracht werden [3].

Pharmakodynamik. Bei Heranwachsenden ist die Entwicklung und Reifung des Gehirns noch nicht abgeschlossen. Synapsenbildung und -elimination (Pruning) finden lebenslang statt, daneben verändert sich die Ausstattung an Neurotransmitter-metabolisierenden Enzymen, Neurorezeptoren und an der Signaltransduktion beteiligten Molekülen während des ganzen Lebens fortwährend [25]. Diese Reifungsprozesse des Gehirns sind Ursache für alters- und entwicklungsabhängige Unterschiede in der Wechselwirkung des Psychopharmakons mit den biologischen Strukturen des ZNS und in der daraus resultierenden Wirkung. Kinder, Jugendliche und Erwachsene sprechen demnach nicht unbedingt gleich auf vergleichbare Plasmakonzentrationen von Psychopharmaka an. Dies bestätigen Berichte zu unterschiedlichen UAW (z. B. vermehrte Gewichtszunahme unter Neuroleptika oder paradoxe Reaktion auf Benzodiazepine im Kindesalter). In einer Studie mit TDM von Quetiapin in der Therapie von jugendlichen Patienten mit Schizophrenie lagen mehr als 50% der gemessenen Quetiapin-Blutspiegel oberhalb des für Erwachsene empfohlenen Referenzbereichs; bei keinem der jugendlichen Patienten wurden jedoch schwerwiegende UAW beobachtet [11].

TDM-Indikation in der Kinder- und Jugendpsychiatrie

Aufgrund der geschilderten Entwicklungseinflüsse in der Pharmakodynamik und Pharmakokinetik, sind Psychopharmaka vor der Zulassung bei Kindern und Jugendlichen gesondert zu prüfen. Da jedoch erst seit Juli 2008 für jedes neu zuzulassende Arzneimittel auch ein pädiatrisches Prüfkonzept vorgelegt werden muss (EU-Verordnung EG Nr. 1901/2006), sind viele der jetzt auf dem Markt befindlichen Arzneimittel

nicht geprüft, und es liegen deshalb für diese keine pharmakologischen Daten für Kinder und Jugendliche vor. Gerade in dieser Situation ist TDM im Prinzip hilfreich, um das dadurch bedingte zusätzliche Risiko für eine unwirksame Pharmakotherapie oder häufigere UAW in dieser Altersgruppe zu reduzieren. Durch individuelle Einstellung des Blutspiegels auf einen empfohlenen Bereich, innerhalb dessen die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens der Medikation am höchsten und das Risiko für UAW begrenzt ist, bietet es die Chance, die Pharmakotherapie sicherer und effektiver zu gestalten. TDM wird daher als eine generelle Indikation in der Kinder- und Jugendpsychiatrie angesehen und kann als geeignetes Instrument wesentlich zur Arzneimittelsicherheit und Qualitätssicherung beitragen [9, 10]. Die Optimierung des Behandlungserfolgs durch TDM, beispielsweise durch die Vermeidung von Über- und Underdosierungen, macht sich insbesondere bei längerfristiger Therapie bezahlt.

Allerdings liegen zu altersspezifischen Referenzwerten der Serumspiegelbereiche für TDM bei Minderjährigen noch kaum Daten vor. Standardisierte TDM-Untersuchungen mit ausreichend hohen Fallzahlen sind daher notwendig, um weitere Aspekte zum Verständnis des Stoffwechsels und der pharmakologischen Effekte bei Kindern und Jugendlichen zu gewinnen und therapeutisch wirksame Arzneistoffkonzentrationen zu ermitteln [9].

TDM und Pharmakogenetik

Pharmakogenetische Faktoren spielen ebenfalls eine große Rolle für individuelle Unterschiede im Arzneimittelstoffwechsel und beeinflussen zusätzlich zu den variablen Faktoren wie Alter, Entwicklungsstand oder Körpergewicht den individuellen Metabolismus und die Elimination von Arzneistoffen [16]. Jüngere Studien verweisen darauf, dass viele UAW, beispielsweise bei Kindern konzentrationsunabhängig beobachtbare toxische Reaktionen, oder fehlende Therapieeffekte ihre Grundlage in der individuellen genetischen und pharmakogenomischen Variabilität fin-

den [20]. Die Kombination von TDM mit zusätzlichen pharmakogenetischen Tests kann bei Substanzen mit einem Abbauweg über ein Isoenzym des Cytochrom-P450-(CYP-)Systems mit bekanntem genetischem Polymorphismus für die Therapieoptimierung sehr hilfreich sein, beispielsweise wenn unerwartet hohe oder niedrige Plasmakonzentrationen gefunden werden oder UAW bei klinisch üblicher Dosis auftreten. Pharmakogenetische Untersuchungslabors bieten als etablierte Methode die Genotypisierung für CYP2D6 an. Erste Hinweise kann der Dextromethorphan-Test geben. Er ist besonders relevant bei Gabe von Arzneistoffen, die Substrate oder Inhibitoren von CYP2D6 sind; Substrate von CYP2D6 sind beispielsweise Fluvoxamin, Venlafaxin, Risperidon oder Atomoxetin, als Inhibitoren wirken zum Beispiel Fluoxetin, Duloxetin, Paroxetin, Moclobemid, Levomepromazin, Haloperidol, Melperon oder Bupropion.

Praktische Empfehlungen zur Durchführung von TDM

In **Abbildung 1** sind schematisch die einzelnen Schritte des TDM dargestellt, die nach den Konsensus-Richtlinien der AGNP-TDM-Expertengruppe zur Optimierung der Psychopharmakotherapie notwendig sind [4].

Da TDM nicht für alle Psychopharmaka zur Verfügung steht, sollte für Patienten, deren Behandlung eine besondere Indikation für TDM (siehe **Tab. 1**) darstellt, ein Arzneistoff ausgewählt werden, für den TDM verfügbar ist [15]. Eine optimale Voraussetzung hierfür ist, wenn für diesen Arzneistoff ein gesichertes „therapeutisches Fenster“ und die Empfehlungsstufe 1 vorliegen (vgl. **Tab. 2**). Die Blutentnahme sollte immer im Fließgleichgewicht (Steady State) erfolgen, das in der Regel nach fünf Halbwertszeiten bei konstanter Dosis erreicht ist. Da die Halbwertszeiten der meisten Psychopharmaka zwischen 12 und 36 Stunden liegen, hat sich in der Praxis die Bestimmung des Wirkstoffspiegels fünf Tage bis eine Woche nach Erreichen einer konstanten Dosierung

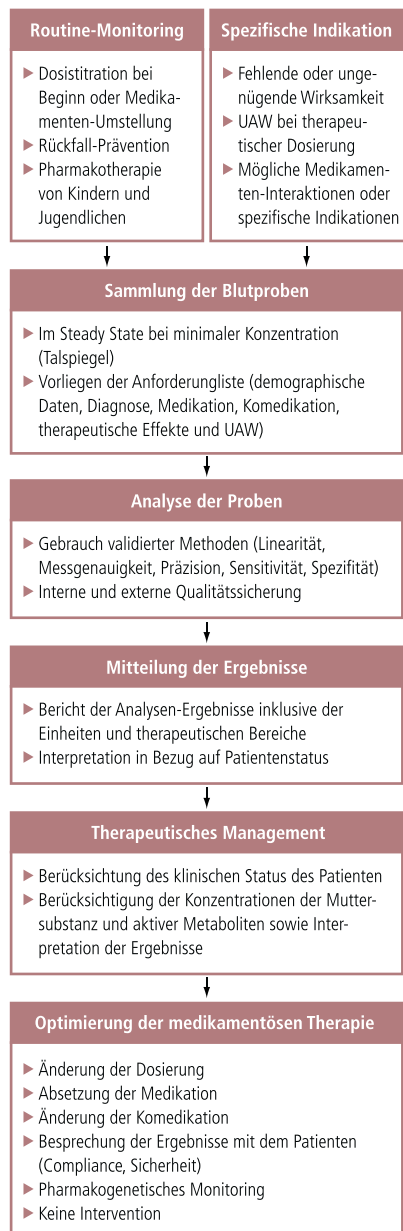


Abb. 1. Schematische Darstellung der Einzelschritte des therapeutischen Drug-Monitorings (TDM) [mod. nach 10]

aller verabreichter Substanzen bewährt. Die Blutentnahme (Serummonovette ohne Zusatz) sollte, um definitionsgemäß die Minimalkonzentration (Talspiegel) zu bestimmen, immer morgens nüchtern, jedoch mindestens 12 Stunden nach der letzten Medikamentengabe, erfolgen. Bei ambulanten Patienten ist die Nüchternblutentnahme nicht immer umsetzbar, die Patienten sollten dennoch zwingend die Einnahme der Medikation bis nach der Blutentnahme aufschieben. Die Uhrzeiten der letzten Medikamenteneinnahme und der Blutentnahme sind genau zu dokumentieren. Bei Ga-

be von Depot-Präparaten ist die Blutentnahme direkt vor einer erneuten Injektion durchzuführen.

Ausnahmen von dieser klaren Regel stellen die Bestimmung von Methylphenidat und Atomoxetin dar. Aufgrund der kurzen Plasmahalbwertszeit dieser Wirkstoffe erfolgt die Blutentnahme etwa zum Zeitpunkt der maximalen Konzentration (C_{max}).

Erreichen die Proben das Labor innerhalb von zwei Tagen, ist kein Einfrieren erforderlich; ansonsten sollte das Serum bei -20°C eingefroren verschickt werden. Ausnahme ist erneut die Bestimmung von Methylphenidat, dafür sollte die Blutprobe unverzüglich ins TDM-Labor gebracht und analysiert oder sofort tief gefroren und in gefrorenem Zustand sowie unter Lichtausschluss (in Alufolie) versandt werden. Die Blutproben für die Messung bestimmter Psychopharmaka, beispielsweise Olanzapin, Citalopram, Clomipramin, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Sertralin, müssen lichtgeschützt (in Alufolie) verpackt werden, um lichtbedingte Abbauprozesse zu minimieren.

Das Kompetenznetz „TDM KJP e.V.“

Mit dem Ziel der verbesserten Sicherheit, Effizienz und Dokumentation der Psychopharmakotherapie in der Kinder- und Jugendpsychiatrie durch Etablierung und Anwendung eines standardisierten TDM wurde auf Veranlassung der Kommission für Entwicklungspsychopharmakologie der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie im Dezember 2007 das multizentrische Kompetenznetz „TDM KJP e.V.“ gegründet (weitere Informationen unter www.tdm-kjp.de). Mittlerweile nehmen 17 kinder- und jugendpsychiatrische Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz teil, darunter auch eine zunehmende Zahl von Versorgungskliniken.

Ziel des Netzwerks ist die Erweiterung der Datenlage zur Wirksamkeit und Sicherheit von Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter sowie die Identifikation potenziell alters- und ent-

wicklungsspezifischer zu empfehlender therapeutischer Blutspiegelbereiche. Das datenschutzrechtlich und ethisch abgesicherte Projekt sieht vor, klinische Beobachtungsdaten bei der Behandlung von Kindern- und Jugendlichen zu sammeln und in Beziehung zu den gleichzeitig erhobenen TDM-Spiegeln zu setzen.

Die Spiegelbestimmungen werden für alle Kooperationspartner in zwei zentralen TDM-Labors der kinder- und jugendpsychiatrischen Universitätskliniken Freiburg und Würzburg vorgenommen. Zentrales Kooperationsinstrument ist ein internetbasiertes Patientenregister, mit dem pharmakologische Datensätze systematisch und in großer Anzahl an verschiedenen Orten erhoben und zentral gesammelt werden können. Elektronisch erfasst und pseudonymisiert gespeichert werden die in **Tabelle 4** genannten Informationen mit allen relevanten Angaben zu den Patienten, der Medikation sowie den Wirkungen und möglichen UAW. Innovativ und vorteilhaft ist dabei die Verwendung alters- und symptom-spezifischer psychometrischer Instrumente, um die Wirksamkeit und UAW zu Beginn und im Verlauf der Pharmakotherapie systematisch zu erfassen, beispielsweise der Pediatric Adverse Events Rating Scale [21] oder der Children Depression Rating Scale-revised [22].

Tab. 4. Erhebung der TDM-relevanten Daten und Befunde im Rahmen des Kompetenznetzes „TDM KJP e.V.“

Parallel zur Blutentnahme werden systematisch erfasst:

- Alter und Geschlecht
- Körpergewicht und -größe
- Datum und Uhrzeit der Blutabnahme und der letzten Medikamentengabe
- Tagesdosis, Verteilung, Beginn der Medikation und der aktuellen Dosierung des angeforderten Medikaments und der Begleitmedikation
- Diagnose(n)
- Begleiterkrankungen, Leber- und Nierenfunktion, Informationen zu Nicotin- und Drogenkonsum
- Grund der Blutspiegel-Anforderung
- Schwere der Erkrankung
- Therapieeffekt
- Aktuelle Psychopathologie
- Nebenwirkungen
- Angaben zur Compliance

Aus den explorativen Datensätzen des entstehenden und wachsenden Datenpools können in Zukunft Hypothesen generiert und zahlreiche wissenschaftliche Forschungsfragen zu pharmakologischen Themen in der Kinder- und Jugendpsychiatrie beantwortet werden. Anhand der Korrelationen zwischen Blutspiegeln und therapeutischer Wirksamkeit beziehungsweise UAW wird geprüft, inwieweit therapeutische Blutspiegelbereiche für Psychopharmaka alters- und entwicklungspezifisch neu zu definieren sind.

In definierten Schwerpunktprojekten werden aktuell die Anwendungsdaten häufig gebrauchter und relevanter Psychopharmaka untersucht, beispielsweise der Einsatz von SSRI zur Behandlung der kindlichen Depression oder die Behandlung der juvenilen Schizophrenie und Pubertätsmagersucht mit atypischen Neuroleptika. Das Patientenregister ist für spezifische Fragestellungen bei Bedarf jederzeit erweiterbar; die rechtlichen, strukturellen und technischen Voraussetzungen zur Implementierung klinischer Studien liegen vor.

Danksagung

Das Kompetenznetz „TDM KJP e. V.“ wird durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF-FKZ: 01EZ0937) im Rahmen des Programms „Instrumenten- und Methodenentwicklung für die patientenorientierte medizinische Forschung“ gefördert.

Therapeutic drug monitoring in child and adolescent psychiatry

Psychopharmacotherapy in children and adolescents is characterized by an increased vulnerability for adverse events and an increased risk of ineffective treatment due to age-dependent and developmental specific characteristics in comparison to adults. Dose recommendations of adults can not simply be extrapolated to minors because of important pharmacokinetic and pharmacodynamic differences. In addition, psychopharmacotherapy in children and adolescents is limited by lack of high quality evidence on efficacy and safety in many indications leading to a high degree of off-label use. Therapeutic drug monitoring (TDM) is an established and useful tool in adult psychiatry to individualize and optimize the outcomes (efficacy/safety balance) of psychopharmacological drug treatment in the individual patient by dose adjustments based upon measured serum concentrations. In children and adolescents TDM is a general indication for the administration of psychotropic drugs. Given the specific age and developmental characteristics of children and adolescents, TDM studies specific in these age groups

are necessary to establish age and indication specific therapeutic serum concentrations. Systematic collection of data on drug exposure, serum concentrations and clinical characteristics/outcomes can generate such practice-based evidence. Therefore, a German-Swiss-Austrian competence network for TDM in child and adolescent psychiatry using a multi centre internet based data infrastructure was founded (further information www.tdm-kjp.com).

Key words: Therapeutic drug monitoring, child and adolescent psychiatry, psychopharmacotherapy, developmental psychopharmacology, quality assurance

Literatur

- Aichhorn W, Marksteiner J, Walch T, Zernig G, et al. Age and gender effects on olanzapine and risperidone plasma concentrations in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17:665–73.
- Bachmann C, Haberhausen M, Heinzel-Gutenbrunner M, Remschmidt H, et al. Large intraindividual variability of olanzapine serum concentrations in adolescent patients. *Ther Drug Monit* 2008;30:108–12.
- Bachmann C, Rieger-Gies A, Heinzel-Gutenbrunner M, Hiemke C, et al. Large variability of aripiprazole and hydroaripiprazole serum concentrations in adolescent patients with schizophrenia. *Ther Drug Monit* 2008;30:462–6.
- Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, et al. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: Therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:243–65.
- Correll CU, Manu P, Olshansky V, Napolitano B, et al. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA* 2009;302:1765–73. Erratum in: *JAMA* 2009;302:2322.
- Findling R, Reed M, Myers C, O’Riordan M, et al. Paroxetine pharmacokinetics in depressed children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:952–9.
- Fleischhaker C, Heiser P, Hennighausen K, Herpertz-Dahlmann B, et al. Weight gain in children and adolescents during 45 weeks treatment with clozapine, olanzapine and risperidone. *J Neural Transm* 2008;115:1599–608.
- Gerlach M, Warnke A. Allgemeine Aspekte und Besonderheiten der Neuropsychopharmakologie im Kindes- und Jugendalter. In: Gerlach M, Warnke A, Wewetzer C (Hrsg.). *Neuro-Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter. Grundlagen und Therapie*. Wien: Springer, 2004:51–60.
- Gerlach M, Schulz E, Fegert JM. Editorial „Therapeutisches Drug-Monitoring“, eine Strategie zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit in der Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie. *Z Kinder-Jugendpsychiatr* 2005;33:157–8.
- Gerlach M, Rothenhöfer S, Mehler-Wex C, Fegert JM, et al. Therapeutisches Drug-Monitoring in der Kinder- und Jugendpsychiatrie – Grundlagen und praktische Empfehlungen. *Z Kinder-Jugendpsychiatr* 2006;34:5–13.
- Gerlach M, Hünnerkopf R, Rothenhöfer S, Libal G, et al. Therapeutic drug monitoring of quetiapine in adolescents with psychotic disorders. *Pharmacopsychiatry* 2007;40:72–6.
- Gerlach M, Wewetzer C. Entwicklungspsychopharmakologie. In: Herpertz-Dahlmann B, Resch F, Schulte-Markwort M, Warnke A, (Hrsg.). *Entwicklungspsychiatrie. Biopsychologische Grundlagen und die Entwicklung psychischer Störungen*. 2. Auflage. Stuttgart: Schattauer, 2008:372–407.
- Gerlach M, Klampfl K, Mehler-Wex C, Warnke A. Besonderheiten in der Therapie mit Neuro-Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter. In: Gerlach M, Mehler-Wex C, Walitza S, Warnke A, Wewetzer C, (Hrsg.). *Neuro-Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter. Grundlagen und Therapie*. Wien, New York: Springer-Verlag, 2009:73–89.
- Herpertz-Dahlmann B, Resch F, Schulte-Markwort M, Warnke A. Entwicklungspsychiatrie. In: Herpertz-Dahlmann B, Resch F, Schulte-Markwort M, Warnke A, (Hrsg.). *Entwicklungspsychiatrie. Biopsychologische Grundlagen und die Entwicklung psychischer Störungen*. Stuttgart, New York: Schattauer-Verlag, 2008:303–51.
- Hiemke C, Baumann P, Laux G, Kuss H-J. Therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie. Konsensus-Leitlinie der AGNP. *Psychopharmakotherapie* 2005;12:166–82.
- Kirchheiner J, Rodriguez-Antona C. Cytochrome P450-2D6 genotyping: potential role in improving treatment outcomes in psychiatric disorders. *CNS Drugs* 2009;23:181–91.
- Klampfl K, Taurines R, Preuss A, Burger R, et al. Serum concentrations, therapeutic response and side effects in children and adolescents with impulsive-aggressive symptoms during risperidone therapy. *Pharmacopsychiatry* 2010;43:58–65.
- Laux G, Riederer P. Plasmaspiegelbestimmungen von Psychopharmaka: Therapeutisches Drug-Monitoring. Versuch einer Standortbestimmung. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1992.
- Lundmark J, Bengtsson F, Nordin C, Reis M, et al. Therapeutic drug monitoring of selective serotonin reuptake inhibitors influences clinical dosing strategies and reduces drug costs in depressed elderly patients. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:354–9.
- MacLeod S. Therapeutic drug monitoring in pediatrics: How do children differ? *Ther Drug Monit* 2010;32:253–6.
- March J, Karalay O, Chrisman A. CAPTN: The paediatric adverse event rating scale. In: Novins DK, DeYoung (editors). *The Scientific Proceedings of the 2007 Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatr*. Boston, 2007:241.
- Poznanski EO, Mokros HB. Children’s depression rating scale, revised (CDRS-R). Los Angeles: Western Psychological Services, 1996.
- Preskorn SH, Burke MJ, Fast GA. Therapeutic drug monitoring: principles and practice. *Ther Drug Monit* 1993;16:611–41.

24. Pschyrembel W. Pschyrembel. Klinisches Wörterbuch, 259. Auflage. Berlin, New York: Walter de Gruyter, 2002.
25. Rapp PR, Bachevalier J. Cognitive development and aging. In: Squire LR, Bloom FE, McConnell SK, Roberts JL, Spitzer NC, Zigmond M, (editors). Fundamental Neuroscience. London: Academic Press, 2003;1167–200.
26. Reis M, Olsson G, Carlsson B, Lundmark J, et al. Serum levels of citalopram and its main metabolites in adolescent patients treated in a naturalistic clinical setting. J Clin Psychopharmacol 2002;22:406–13.
27. Simmons SA, Perry PJ, Rickert ED, Browne JL. Cost-benefit analysis of prospective pharmacokinetic dosing of nortriptyline in depressed. J Affect Disord 1985;8:47–53.

PPT – Bücherforum

Bipolare affektive Störungen

Diagnostik und Behandlung. Von Jörg Walden und Heinz Grunze. 5., überarbeitete und erweiterte Auflage. Thieme Verlag, Stuttgart 2009. 55 Seiten, 5 Abbildungen, 5 Tabellen. Kartoniert. 4,95 Euro.

Bipolare Störungen sind chronische, rezidivierende Erkrankungen: immer wieder können manische, hypomane oder depressive Episoden auftreten. In der Regel ist die Erkrankung progredient, hat also einen zunehmend schweren Verlauf. Die frühzeitige Diagnose und eine wirkungsvolle Behandlung haben einen günstigen Einfluss auf die Entwicklung der Erkrankung. Das sind auch die Themenschwerpunkte des vorliegenden Büchleins.

Am Anfang stehen epidemiologische Daten: Häufigkeit, Alters- und Geschlechterverteilung sowie die Lasten der Erkrankung, wie das dramatisch erhöhte Suizidrisiko. Bereits dieser erste Abschnitt weist auf diagnostische Probleme hin, die sich beispielsweise daraus ergeben können, dass bipolare Patienten häufig zunächst nur depressive Episoden haben und so fälschlicherweise als unipolar diagnostiziert werden.

Der folgende Abschnitt beschreibt die Merkmale und den Verlauf der Störungen. Bei der Charakterisierung der Episoden beziehen sich die Autoren auf das DSM-IV.

Der Psychiater ferner stehenden Lesern wird hier deutlich, dass die Diagnose nicht allein auf der Beurteilung des Arztes, sondern auf definierten, nachprüfbaren Kriterien beruht. Auch der Psychiater profitiert von diesem Kapitel, da er hier weitere Hinweise auf diagnostische Probleme, aber auch Hilfen für die Diagnosestellung erhält. So hilft beispielsweise das Mood Disorder Questionnaire (MDQ) bei der Erkennung hypomaner Phasen in der Vorgeschichte. Das Kapitel schließt mit der Beschreibung von Sonderformen (rapid cycling) und Randformen (z. B. Zykllothymie) des bipolaren Spektrums.

Der 3. Abschnitt behandelt die Behandlungsstrategien bei bipolaren Störungen. Die Behandlung ist in der Regel ein komplexer Prozess, der zwischen Akut-, Stabilisierungs- und Erhaltungstherapie (Phasenprophylaxe) differenzieren muss. Zudem müssen die Strategien auf die Behandlung manischer, gemischter und depressiver Episoden abgestimmt sein. Eine Übersicht zeigt, welche Substanzen in den verschiedenen Behandlungsabschnitten

wirksam sein können. Diese Medikamente werden anschließend detailliert vorgestellt: Lithiumsalze, Antiepileptika, atypische und (eher kurz) typische Antipsychotika. Die Vorstellung ist gegliedert in Anwendung, Vor- und Nachteile, praktische Anwendung und unerwünschte Wirkungen. Diese Informationen sind für ein Kompendium zusammengefasst und müssen daher zwangsläufig unvollständig sein. Für umfangreichere Informationen, beispielsweise zu unerwünschten Wirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Substanzen oder Warnhinweisen, ist das Studium der Fachinformation unerlässlich. Weiterhin sind einige Empfehlungen/Erfahrungen dieses Abschnitts nicht immer durch den Zulassungsstatus der besprochenen Medikamente abgedeckt.

Die Stärke dieses Buchs liegt in der übersichtlichen, klaren und verständlichen Darstellung der Themen auf dem aktuellen Stand der Erkenntnisse/Erfahrungen. Es ist daher sowohl ein Nachschlagewerk für den behandelnden Arzt als auch eine Einführung in die Erkrankung, beispielsweise für Betroffene und deren Angehörige.

*Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach,
Wolfratshausen*