

# Empfehlungen für die gutachterliche Bewertung von Medikamentenspiegeln in der Psychiatrie im gerichtsanhängigen Schadensfall

Gerald Zernig, Innsbruck, Christoph Hiemke, Mainz, Ursula Havemann-Reinecke, Göttingen, Gerd Laux, Wasserburg/Inn, Peter Riederer, Würzburg, Walter Rabl, Innsbruck, Peter X. Iten, Zürich, Hans J. Battista, Klosterneuburg, Gabriel Eckermann, Kaufbeuren, Beate Eusterschulte, Haina, Norbert Kriechbaum, Graz, Hans-Joachim Kuss, München, Michael Lehofer, Graz, Hildegard Müller, Eltville/Rheingau, Matthias Nienhusmeier, Innsbruck, Regina Prunnlechner, Innsbruck, Bernd Schoppek, München-Haar, Markus Schwarz, München, Robert Stetter, Amstetten-Mauer, Andreas Venier, Innsbruck, Gerold Kauert, Frankfurt/Main, und Alois Saria, Innsbruck

Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) in der Psychiatrie ist die Messung der Blutspiegel von psychotropen Medikamenten (Psychopharmaka), um die medikamentöse Behandlung von Patient(inn)en mit einer psychiatrischen Erkrankung zu optimieren. In Anlehnung an die Kriterien der evidenzbasierten Medizin (EbM) gibt es gut dokumentierte Referenzbereiche für Blutspiegel (orientierende therapeutische Bereiche, OTB), das heißt Blutserum- bzw. Blutplasmakonzentrationen, bei denen mit höchster Wahrscheinlichkeit mit Therapieansprechen gerechnet werden kann („therapeutisches Fenster“). Literaturbasierte OTB stehen für die allermeisten Antidepressiva, Antipsychotika (Neuroleptika), Phasenprophylaktika („mood stabilizer“) und zum Teil für Medikamente der Suchtmedizin, besonders der Opioidsubstitutionstherapie, zur Verfügung. TDM ist eine Maßnahme zur Risikominimierung. Es soll verhindern, dass der Patient unterdosiert (fehlendes Ansprechen, verlängerter Krankenhausaufenthalt, Rückfall) oder über-

dosiert („Nebenwirkungen“, d. h. unerwünschte Arzneimittelwirkungen, UAW) wird. Dem behandelnden Arzt steht mit TDM ein objektives Verfahren für die Therapiesteuerung zur Verfügung. Im gerichtsanhängigen Schadensfall kann TDM zur Wahrheitsfindung beitragen. Der folgende Artikel gibt Empfehlungen zur korrekten Anwendung von TDM und zur gutachterlichen Nutzung von Psychopharmaka-Plasmakonzentrationen im gerichtsanhängigen Schadensfall. Die Empfehlungen können von Gutachtern herangezogen werden, um die durchgeführte Pharmakotherapie zu beurteilen. Abweichungen von diesen Empfehlungen sollen jeweils besonders begründet und dokumentiert werden.

**Schlüsselwörter:** Therapeutisches Drug-Monitoring, Plasmaspiegel, Gerichtsgutachten, Schadensfall, Forensik, forensische Psychiatrie, Compliance, Therapietreue, Adhärenz, Gerichtsmedizin

**Psychopharmakotherapie**  
2009;16:57–65.

## Definition und Ziele des TDM

Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) in der Psychiatrie umfasst die Messung der Blutspiegel von psychotropen Medikamenten (Psychopharmaka), um der behandelnden Ärztin oder dem behandelnden Arzt zu helfen, die medikamentöse Behandlung von Patienten/Patientinnen mit psychiatrischen Erkrankungen zu steuern.

---

*DDr. Hans Jürgen Battista, Klosterneuburg, Dr. Gabriel Eckermann, Kaufbeuren, Dr. Beate Eusterschulte, Haina, Prof. Dr. Ursula Havemann-Reinecke, Göttingen, Prof. Dr. Christoph Hiemke, Mainz, Dr. Peter X. Iten, Zürich, Prof. Dr. Gerold Kauert, Frankfurt am Main, Dr. Norbert Kriechbaum, Graz, Dr. Hans-Joachim Kuss, München, Prof. Dr. Gerd Laux, Wasserburg am Inn, Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer, Graz, Dr. Hildegard Müller, Eltville, Dr. Matthias Nienhusmeier, Innsbruck, OA Dr. Regina Prunnlechner, Innsbruck, Univ.-Prof. Dr. Walter Rabl, Innsbruck, Prof. Dr. Peter Riederer, Klinik für Psychiatrie der Universität Würzburg, Univ.-Prof. Dr. Dr. Alois Saria, Innsbruck, Dr. Bernd Schoppek, München, Dr. Markus Schwarz, München, OA Dr. Robert Stetter, Amstetten-Mauer, Univ.-Prof. Dr. Andreas Venier, Innsbruck*

---

**Korrespondierender Autor:**  
Ao.Univ.Prof. Dr. med. Gerald Zernig, Abteilung für Experimentelle Psychiatrie, Universitätsklinik für Allgemeine Psychiatrie und Sozialpsychiatrie, Medizinische Universität Innsbruck, Innrain 66 a, 6060 Innsbruck, Österreich, E-Mail: gerald.zernig@i-med.ac.at

Für viele Psychopharmaka gibt es gut dokumentierte Referenzbereiche für Blutspiegel (orientierende therapeutische Bereiche, OTB; siehe auch Stichwortverzeichnis), das heißt Blutplasmakonzentrationen, bei denen mit höchster Wahrscheinlichkeit mit therapeutischen Effekten („Ansprechen auf die Therapie“) gerechnet werden kann („therapeutisches Fenster“). TDM ist eine Maßnahme zur Risikominimierung. Es soll verhindern, dass der Patient unterdosiert oder überdosiert wird. Dem behandelnden Arzt steht mit TDM ein objektives Verfahren für die Therapiesteuerung zur Verfügung. Im gerichtsanhängigen Schadensfall kann gut dokumentiertes TDM zur Wahrheitsfindung beitragen. Wichtig ist dabei, dass TDM korrekt angewandt wird. Dazu stehen seit 2004 Leitlinien der TDM-Gruppe der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie ([www.agnp.de](http://www.agnp.de)) zur Verfügung [6, 8].

Durch TDM kann man Schaden abwenden:

- Vom Patienten, beispielsweise wegen Überdosierung durch Fehleinstellung oder Wechselwirkungen oder langsame Verstoffwechslung
- Vom Patienten, beispielsweise wegen Medikamenten-induzierter Einschränkung der Fahrtauglichkeit oder anderer Funktionen, die wahrscheinlich Plasmaspiegel-abhängig auftreten
- Vom Patienten, beispielsweise wegen Unterdosierung und dadurch mangelhaftem Schutz vor Suizid oder anderen morbogenen Schädigungen
- Vom Patienten zur Verhinderung eines Rückfalls, auch bei Suchtpatienten
- Von Angehörigen oder anderen Personen bei Fremdgefährdung (besonders bei forensischen Patienten)
- Vom behandelnden Arzt, um nachzuweisen, dass er den Patienten nach Stand der Technik und des aktuellen Wissens medikamentös optimal eingestellt hat

*Beispiel: Die wegen ihrer Depression stationär aufgenommene und mit dem Antidepressivum Citalopram behandelte*

*Patientin JM wird um 19:18h tot in ihrem Krankenbett aufgefunden. Das Medikament wird angeschuldigt den Tod von Frau JM verursacht zu haben. Im Schenkelvenenblut der Toten finden sich 318 ng/ml (= 0,318 mg/l) Citalopram. Dies entspricht (nach Berücksichtigung der unterschiedlichen Verteilung von Substanzen im Blut eines Verstorbenen) einem Plasmaspiegel von 279 ng/ml Citalopram. Die ersten sechs in der medizinisch-wissenschaftlichen Literatur publizierten Todesfälle bei Citalopram-Überdosierung (alles Suizide) wiesen Femoralvenen-Vollblutspiegel von 5,2 bis 49 µg/g Citalopram, das sind 4900 bis 46000 ng/ml (= 4,9–46 mg/l) auf [9, 25]. Diese höchstwahrscheinlich zum Tod führenden Citalopram-Konzentrationen (siehe jedoch Diskussion in [9]) liegen also 15- bis 145fach über dem Spiegel der Verstorbenen. Dies entspricht auch den Schlussfolgerungen einer jüngeren Untersuchung von 50 Todesfällen durch Citalopram, wonach Spiegel unter 400 ng/ml als sicher nicht tödlich befunden wurden [27]. Damit ist mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit auszuschließen, dass Frau JM an einer Citalopram-Überdosierung verstorben ist. Der Plasmaspiegel von 279 ng/ml liegt außerdem nur etwa 2fach über der oberen Grenze des orientierenden therapeutischen Bereichs von 30 bis 130 ng/ml [6, 18]. Zusätzlich findet sich im EKG, das am Todestag um 16:05h, also nur drei Stunden vor Frau JMs Tod aufgenommen wurde, kein Hinweis auf eine QT-Verlängerung, die unter einer Überdosierung von Citalopram zu erwarten ist [19]. Diese beiden Indizien bestätigen die obige Schlussfolgerung.*

### Klinische und logistische Rahmenbedingungen

Die pharmakologische Behandlung psychiatrischer Patienten ist eine wesentliche Säule der Therapie. Es gibt allerdings derzeit keine Prädiktoren, beispielsweise einen Laborwert als Biomarker, für das optimale Medikament und die optimale Dosis für einen individuellen Patienten. Die Beobachtung der Entwicklung der klinischen Sym-

ptome ist das wichtigste Instrument für die Steuerung der psychopharmakologischen Therapie. Um das Risiko für unzureichendes Ansprechen oder das Auftreten von unerwünschten Wirkungen oder eine Symptomverschlechterung nach der Remission gering zu halten, ist TDM eine sinnvolle unterstützende Maßnahme. Dies setzt voraus, dass valide Methoden für die Konzentrationsmessung der Medikamente im Blut zeitnah verfügbar sind. Im deutschsprachigen Raum hat die Zahl der Labore, die Plasmaspiegelbestimmungen von Psychopharmaka durchführen, eine Dichte erreicht, die es jedem Arzt ermöglicht, TDM bei seinen Patienten durchzuführen.

Die vorliegenden Empfehlungen beschreiben optimales TDM nach derzeitigem Stand des Wissens. Sie können zudem im gerichtsanhängigen Schadensfall von Gutachtern herangezogen werden, um die durchgeführte Psychotherapie beurteilen zu können.

### Gründe für die Anwendung von TDM

TDM ist in der Psychiatrie für die Steuerung der medikamentösen Einstellung und die Therapieoptimierung sinnvoll, weil die verschriebene Dosis eines Medikaments schlechter mit der therapeutischen Wirkung eines Medikaments korreliert als dessen (Blut)plasmaspiegel [24]. Hierfür gibt es zwei Hauptgründe.

#### Unzuverlässige Compliance

Viele Patienten nehmen die Medikamente nicht so ein wie vom Arzt verschrieben. *Mangelhafte Compliance* (dieser aus dem Englischen entlehnte Begriff hat sich gegenüber dem deutschen Ausdruck „Therapietreue“ facheit durchgesetzt) bedeutet, dass das Präparat weniger oft und/oder in geringerer (unvollständige Compliance) und/oder höher Dosierung (Übercompliance) als verschrieben eingenommen wird. Bei totaler *Non-Compliance* wird das verschriebene Medikament überhaupt nicht eingenommen, was bei Psychopharmaka häufig passiert: Partielle oder totale Non-Compliance findet sich im

Median bei 40 % der mit Antidepressiva behandelten Patienten (Bereich 10–60 % [23]; Abbruchraten liegen bei 39–45 % [7] und im numerischen Durchschnitt bei 44 % der mit Antipsychotika (Neuroleptika) behandelten Patienten (Bereich 18–70 %) [8]. Psychiatrische Patienten haben übrigens keine wesentlich schlechtere Compliance als Patienten mit „somatischen“ (d. h. nicht-psychiatrischen) Erkrankungen (z. B. Bluthochdruck): Nach einer vergleichenden Studie nahmen Patienten im Durchschnitt nur 58 % (Bereich 24–90 %) ihrer verschriebenen Antidepressivum-Dosis oder nur 65 % (Bereich 40–90 %) ihrer verschriebenen Neuroleptikum-Dosis ein, während von den Medikamenten für somatische Erkrankungen auch nur 76 % (Bereich 60–92 %) der verschriebenen Dosis eingenommen wurden [13]. Für Suchtpatienten liegen bisher für die verschiedenen Medikamentengruppen noch keine Daten vor. Klinisch ist bei Suchtpatienten je nach verschriebenem Pharmakon von einem hohen Anteil mangelnder Compliance oder Übercompliance auszugehen.

Die Zuverlässigkeit der Medikamenteneinnahme eines Patienten ist vom behandelnden Arzt schwierig einzuschätzen. In einer Untersuchung an US-amerikanischen ambulanten schizophrenen und schizoaffektiven Patienten, bei denen die Medikamenteneinnahme über drei Monate elektronisch überwacht wurde, wurde die Nichteinnahme in 48 % durch das Überwachungssystem festgestellt. Die Kliniker schätzten in *keinem* Fall die Non-Compliance richtig ein [11]. In einer vergleichbaren Studie in Hongkong [12] war die Vorhersage des Absetzens der antipsychotischen Medikation durch den Arzt zwar höher als bei der vorgenannten Untersuchung [11], aber die berichtete Sensitivität von 0,32 besagt, dass nur 32 % der Patienten, die ihr Medikament abgesetzt hatten, vom behandelnden Arzt als nicht compliant erkannt wurden. Den Autoren ist keine Studie bekannt, bei der die Einschätzung der Compliance psychiatrischer Patienten seitens des Arzt durch die tatsächliche Messung der Blutspiegel überprüft worden ist.

Bei forensischen Patienten ist die Bedeutung von TDM zur Überprüfung der Compliance besonders bedeutsam, da viele forensische Patienten die Einnahme der Medikamente ablehnen. Im stationären Setting werden sie gegen ihren Willen behandelt, wenn damit ihre Gefährlichkeit vermindert werden kann. Bei ambulanter Behandlung ist die zwangsweise Behandlung nicht statthaft. Daher hat sich seitens der Rechtsprechung die Auflage etabliert, dass forensische Patienten bei ambulanter Führung mit einem Depot-Antipsychotikum behandelt werden. Bei schizophrenen Patienten bedeutet dies faktisch eine Behandlung mit typischen Antipsychotika, weil es – mit Ausnahme von Risperidon und neuerdings auch Olanzapin (nur in Deutschland) – nur für typische Antipsychotika Depotformen gibt. Dies bedeutet praktisch, dass den meisten forensischen Patienten eine Behandlung mit atypischen Antipsychotika vorenthalten wird. Zunehmend setzt sich bei den Gerichten jedoch die Erkenntnis durch, dass die Medikamenteneinnahme bei ambulant geführten forensischen Patienten durch Messung der Plasmakonzentrationen objektiv überprüft werden kann. Aus jüngsten Erfahrungen eines Koautors (C.H.) war ein niedergelassener Psychiater völlig überrascht von der Vorgabe des Gerichts, die Behandlung seines schizophrenen Patienten durch Plasmakonzentrationsmessungen zu überwachen. Bereits die erste Messung ergab einen Olanzapin-Spiegel von nur 6 ng/ml, also unter dem OTB (20–80 ng/ml). Von typischen Antipsychotika ist lange bekannt, dass niedrige Blutspiegel prädictiv für einen Rückfall sind [10]. Dies ist auch für neue Antipsychotika anzunehmen. Bei einem Olanzapin-Spiegel von 6 ng/ml ist daher davon auszugehen, dass der betreffende Patient rückfallgefährdet ist.

Darüber hinaus ist zu erwähnen, dass es für alle anderen psychopharmakologischen Therapien bisher keine Depotmedikation gibt. Lediglich das für Opioid- und Alkoholabhängigkeit rückfallprophylaktisch wirksame Medikament Naltrexon [31, 32] befindet sich

zurzeit in Deutschland als Depotpräparat in Prüfung für die Zulassung. Nicht zuletzt wegen der Schwierigkeit der Einschätzung der Compliance ist es bei stationärer psychiatrischer Behandlung üblich, die Medikation unter Aufsicht des Pflegepersonals zu verabreichen, wobei selbst die Einnahme unter Aufsicht Compliance nicht garantiert, da die meisten Präparate selbst nach längerer Verweildauer im Mundraum noch ausgespuckt werden können. Dies ist nicht nur für die Einnahme von Antidepressiva oder Antipsychotika zu berücksichtigen, sondern beispielsweise auch bei der Einnahme von Disulfiram als Alkoholaversivum zur Rückfallprophylaxe. Erfreulicherweise bieten einige Hersteller atypische Antipsychotika und – als einziges Antidepressivum – Mirtazapin als schnellauflösende Tabletten („Quicklet“, „Solutab“, „Velo-tab“) an, die nicht mehr ausgespuckt werden können. Selbst die nur mäßig Compliance-fördernde Einnahme unter Aufsicht ist bei ambulanten Patienten in der Regel nicht möglich. Daher ist bei ambulanten Patienten (psychiatrischen und nicht psychiatrischen) die Rate derer, die ihre Medikation nicht oder unvollständig einnehmen, sehr viel höher anzusetzen als bei stationären Patienten. Non-Compliance bei Antidepressiva- oder Antipsychotikatherapie oder rückfallprophylaktischer Suchtmedizin ist ein häufiger Grund für Rückfälle und Wiederaufnahmen in stationäre Behandlung [4, 21, 26].

#### Unterschiede in der Stoffwechselung

Menschen verstoffwechseln Medikamente außerordentlich unterschiedlich. Der Grund dafür kann eine genetisch bedingte Variabilität sein. Zum Beispiel verstoffwechseln bis zu 17 % der weißen Bevölkerung („Kaukasier“) Psychopharmaka, die über das Cytochrom-P450-Isoenzym 2D6 (CYP2D6) abgebaut werden, zu schnell (→ mangelnde Wirkung) oder zu langsam (→ erhöhtes Nebenwirkungsrisiko). Ein weiterer Grund sind pharmakokinetische Wechselwirkungen, wenn zusätzlich Medikamente eingenommen werden, die Cytochrom-

P450-Enzyme hemmen oder induzieren. Aber auch ohne genetischen Grund und ohne Wechselwirkungen ist die interindividuelle Schwankungsbreite beträchtlich: Beispielsweise können die Blutplasmaspiegel von Citalopram, einem sehr gut wirksamen und weit verbreiteten Antidepressivum der Klasse der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), bei der Standarddosis von 20 mg pro Tag um das bis zu 24fache schwanken [22]. Die Plasmaspiegel des sehr geschätzten Antipsychotikums und Stimmungsstabilisators („mood stabilizers“) Quetiapin (Seroquel®) können bis um das 16fache [1] schwanken. Über 60-jährige („ältere“) Patienten erreichen unter derselben Dosis doppelt so hohe Risperidon-Plasmaspiegel wie jüngere Patienten [2, 3, 15]. Solche beträchtlichen Unterschiede in der Verstoffwechslung und Ausscheidung von Medikamenten sind für die überwiegende Mehrzahl der Psychopharmaka festgestellt worden.

Bei fehlendem Ansprechen auf die Therapie mit Psychopharmaka („Therapieversager“) und ebenso bei Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) können sowohl eine besondere metabolische Stoffwechsellage als auch die Compliance des Patienten ursächlich beteiligt sein. Daher sollte in diesen Fällen vor einem Wechsel auf ein anderes Medikament oder vor der Gabe eines weiteren Medikaments überprüft werden, ob Plasmakonzentrationen vorliegen, bei denen mit einer klinischen Wirkung zu rechnen ist [5], oder ob Nebenwirkungen durch überhöhte Wirkspiegel zu erklären sind [14].

Die Gründe (Indikationen) für TDM von Psychopharmaka sind [6, 18]:

- Arzneimittel mit obligatorischem TDM aus Sicherheitsgründen (z. B. Lithiumsalze)
- Verdacht auf Non-Compliance (fehlende medikamentöse Therapietreue), mangelnde Compliance oder Übercompliance (eigenständige Überdosierung)
- Kein/ungenügendes Ansprechen trotz adäquater Dosierung
- Nebenwirkungen bei empfohlener Dosis
- Kombinationstherapie mit Arzneimitteln (Polypragmasie), die ein bekanntes Interaktionspotenzial haben, bei Komorbidität, bei Augmentation
- Vermutete Interaktionen (Arzneimittelwechselwirkungen)
- TDM in Pharmakovigilanz-Programmen
- Rückfallprävention in der Langzeittherapie
- Rückfall trotz guter Compliance und adäquater Dosierung
- Genetische Besonderheiten im Metabolismus (genetischer Defekt, Genmultiplikation)
- Kinder und Heranwachsende
- Alte Patienten (>65 Jahre)
- Pharmakokinetisch relevante Komorbidität (Leber/Niereninsuffizienz, Herz-Kreislauf-Erkrankungen)
- Forensische Fragestellungen
- Probleme nach Arzneimittelumstellung auf Generikum

### Vorgehensweise bei Anwendung von TDM bei der Behandlung psychiatrischer Patienten

Bei der Verschreibung eines Medikaments sollte beachtet werden, dass Diagnose und Indikation („Heilanzeige“), also der in der Zulassung definierte Einsatzbereich des verwendeten Medikaments, übereinstimmen. Es kommt jedoch vor, dass das Ansprechen auf ein zugelassenes Psychopharmakon unzureichend ist (vorher ist jedoch zu prüfen, ob der obere OTB des Präparats erreicht worden ist, d. h., ob das therapeutische Potenzial des zuerst gewählten Medikaments ausgeschöpft wurde). Auch Unverträglichkeit oder andere Kontraindikationen können den Gebrauch des erst gewählten Medikaments verbieten. Wenn auf ein Medikament in einer nicht zugelassenen Indikation zugegriffen wird („Off-Label-Use“), dann sollte der Einsatz durch entsprechende klinisch-wissenschaftliche Literatur belegbar sein. Im Hinblick auf einen möglichen Schadensfall muss auch bedacht werden, dass auch der Nicht-Einsatz ei-

ner medikamentösen Therapie gefährlich sein kann. Es kann vorkommen, dass nach Eintritt des Schadensfalls (z. B. Selbstmord des behandelten Patienten) durch eine Blutspiegelmessung überprüft wird, ob eine der Diagnose entsprechende medikamentöse Therapie vorgenommen wurde. Wenn durch die Laboruntersuchung ausreichende Blutspiegel nachgewiesen werden, dann belegt dies, dass ein wirksames Medikament verordnet worden ist und der Patient sein Medikament eingenommen hat. Dies ist besonders dann relevant, wenn ein Patient zu Schaden gekommen ist oder wenn ein Patient einen Schaden verursacht hat (z. B. durch Fremdaggression). Wenn dieses Potenzial der Eigen- oder Fremdgefährdung krankheitsbedingt ist und das Risiko durch eine medikamentöse Behandlung vermindert werden kann, liefert die Messung der Medikamentenblutspiegel einen wichtigen Beitrag zur Aufklärung. *Beispiel: Eine 17-jährige Patientin mit den Diagnosen „Störungen des Sozialverhaltens F92.8“ und „mittelschwere depressive Episode F32.1“ erhält vom behandelnden Arzt Quetiapin (Seroquel®; Dosierung in mg: 100–0–200–0). Sie begeht Selbstmord durch Sprung von einer Brücke. Im Schenkelvenenblut der Suizidantin werden 215 ng/ml Quetiapin gefunden bei einem zu erwartenden Plasmaspiegel von 131 ng/ml. Die Patientin hat demnach das ihr verschriebene Psychopharmakon eingenommen. Da der Zeitpunkt der letzten Einnahme nicht bekannt ist, kann aus dem Wert jedoch nicht abgeleitet werden, ob sie zuvor eine therapeutische oder eine supratherapeutische Dosis eingenommen hatte. Allerdings taucht bei der Besprechung des Falls im Expertengremium die Frage auf, warum diese Patienten bei einer Depressions-Diagnose kein Antidepressivum erhalten hat. Für Quetiapin ist weder eine Depression noch gestörtes Sozialverhalten eine zugelassene Indikation, jedoch beschreiben verschiedene Publikationen antidepressive und antiaggressive Effekte von Quetiapin [28, 29].*

Im Schadensfall wird der beschuldigte Arzt überprüft werden, ob er Diagnose,

Beginn und Verlauf der Therapie – einschließlich der medikamentösen Therapie und der erzielten Blutspiegel – präzise dokumentiert hat. Wir empfehlen, die Symptomschwere zu Beginn und im Verlauf der Therapie in Zahlenwerten einer Skala zur objektiven Symptombeschreibung zu erfassen und zu dokumentieren (z. B. Clinical Global Impression Scale, CGI; Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS; Hamilton-Depressionskala, HAMD; Hamilton-Angstskala, HAMA; Montgomery-Asberg-Depressionskala, MADRS; Beck-Depressions-Inventar, BDI), besonders wenn ein Medikament in einer nicht zugelassenen Indikation eingesetzt wird oder wenn eine nicht geprüfte Kombinationstherapie gewählt wird. Bei sehr großem Zeitdruck kann der Arzt statt dessen visuelle Analogskalen (VAS; z. B. [17, 20, 30]) für die Erfassung der Hauptsymptome verwenden (z. B. „Auf einer Skala von Null bis Hundert – wenn Null so erschöpft wie noch nie und Hundert so energiegeladener wie noch nie bedeutet –: Wie haben Sie sich in den letzten sieben Tagen gefühlt?“). So kann der Arzt

nachweisen, dass es im individuellen Fall von Nutzen war, mit dem gewählten Medikament zu behandeln. Für niedergelassene Ärzte ist diese Art der Dokumentation noch sehr unüblich, in Krankenanstalten beginnt sie allmählich Teil der Routinediagnostik zu werden. Im Minimalfall sollte der Arzt die Symptomschwere und deren Veränderung mittels CGI erfassen und dokumentieren. Bei Einsatz von Psychopharmaka sollten die erzielten Blutplasmaspiegel ebenfalls genau dokumentiert werden. Bei einer Diskrepanz zwischen erwartetem und erzielttem Blutspiegel ist es für den Arzt von Vorteil, dokumentiert zu haben, dass er diese Diskrepanz mit dem Patienten besprochen hat (z. B. „Tatsächlicher Quetiapin-Spiegel von 34 ng/ml liegt mehr als 2fach unter dem zu erwartenden Spiegel. Diskrepanz mit Patient besprochen. Angegebene Compliance nicht glaubhaft.“) Es sollte auch dokumentiert werden, wenn eine medikamentöse Therapie vom Patienten explizit abgelehnt wird. Zusammenfassend wird es also im Schadensfall wichtig sein herauszufin-

den, welche Medikamente dem Patienten verschrieben wurden. Es ist für den allenfalls beschuldigten Arzt äußerst vorteilhaft, wenn die medikamentöse Therapie durch therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) unterstützt wurde. Damit wäre im Beispielfall nachweisbar, dass die Patientin auf einen Plasmaspiegel eingestellt wurde, bei dem mit einer optimalen Wirkung gerechnet werden konnte. Ebenso kann ein während der Behandlung durchgeführtes TDM zur Klärung des Falls beitragen.

### TDM-bezogene Vorgehensweise

Nehmen Sie frühestens vier Tage nach Beginn der Erhaltungsdosis Blut für die Messung des Plasmaspiegels des von Ihnen verschriebenen Medikaments zu einem Zeitpunkt ab, an dem das Medikament seinen Minimalspiegel erreicht (d. h., kurz vor der nächsten Dosis nach dem längsten Dosisintervall). So werden Sie den Plasmaspiegelwert aller Wahrscheinlichkeit nach am Ende der ersten Behandlungswoche vom Labor erhalten.

Tab. 1. Bewertung von Plasmaspiegeln und weiteres Vorgehen

Szenario	Bearbeitung
1. Der Patient ist klinisch nicht zufriedenstellend, Plasmaspiegel unter dem orientierenden therapeutischen Bereich (OTB)	Untere Grenze des OTB durch Dosiserhöhung anpeilen*
2. Der Patient ist klinisch zufriedenstellend, Plasmaspiegel unter OTB	Messung nach 1 bis 2 Wochen wiederholen, auf erhöhtes Rückfallrisiko hinweisen
a. Der Patient ist auch bei der zweiten Messung klinisch zufriedenstellend, der Plasmaspiegel unter OTB	Hier ist anzunehmen, dass der Patient für sein Ansprechen einen niedrigen Wirkspiegel benötigt. Möglicherweise wirkt das Medikament als Placebo; die Besserung ist den nicht-pharmakologischen Behandlungskomponenten (z. B. stationärer Aufenthalt, Psychotherapie) zuzuordnen. Absetzen des Medikaments erwägen.
b. Der Patient ist am zweiten Messtag klinisch nicht zufriedenstellend, der Plasmaspiegel unter OTB	OTB durch Dosiserhöhung anpeilen*
3. Der Patient ist klinisch nicht zufriedenstellend, Plasmaspiegel im OTB	Obere Grenze des OTB anpeilen*; Wiederholung der klinischen Beurteilung und des Plasmaspiegels nach frühestens 4 Tagen
4. Der Patient ist klinisch zufriedenstellend, Plasmaspiegel über OTB	Besonders genau auf Nebenwirkungen achten und dokumentieren
a. Es treten Nebenwirkungen auf	Plasmaspiegel auf die obere Grenze des OTB drücken*; Messung nach frühestens vier Tagen wiederholen
b. Es treten keine Nebenwirkungen auf	Dosis beibehalten und nach 2 Wochen (Antipsychotika) bzw. 4 Wochen (Antidepressiva) eine Dosisverringerung erwägen
5. Der Patient ist klinisch nicht zufriedenstellend, Plasmaspiegel über OTB, es treten keine Nebenwirkungen auf	Nach 2 Wochen im OTB Präparat wechseln

**Weiteres Vorgehen:** Nach der klinik- und plasmaspiegelorientierten anfänglichen Dosierungsoptimierung ist eine Wiederholung der Plasmaspiegelbestimmung bei Verschlechterung des Patienten angezeigt, ansonsten wird eine Überprüfung nach drei Monaten empfohlen. Zu Beginn oder bei Wechsel der Zusatzmedikation sollte bei klinischer Verschlechterung des Patienten eine Plasmaspiegelbestimmung erfolgen.

\* Bei linearer Pharmakokinetik gilt: doppelte Dosis gibt doppelten Plasmaspiegel, dreifache Dosis gibt dreifachen Plasmaspiegel. Umgekehrt halbiert die Gabe der halben Dosis den Plasmaspiegel, und die Verabreichung eines Drittels der Dosis bringt den Plasmaspiegel auf ein Drittel.

Bei Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) kann auch von diesem Schema abgewichen werden. Es sollte jedoch dokumentiert werden, wann die letzte Medikamenteneinnahme vor der Blutentnahme erfolgt ist und wie lange die letzte Dosis eingenommen wurde.

Während der Behandlung gilt immer der Grundsatz, dass der klinische Eindruck des behandelnden Arztes mehr Gewicht hat als die Plasmaspiegelwerte. So kann beispielsweise ein depressiver Patient klinisch symptomfrei oder weitgehend symptomarm sein, dessen Blutspiegel außerhalb des orientierenden therapeutischen Bereichs (OTB) des verschriebenen Psychopharmakons liegt. Dann ist es im Schadensfall wichtig, dass der behandelnde Arzt Sorge getragen hat zu

dokumentieren, warum bei dem Patienten keine Einstellung auf einen Wert innerhalb des OTB erfolgte, insbesondere dann, wenn auf dem Laborbefund mitgeteilt wurde, dass der Blutspiegel außerhalb des Referenzbereichs liegt und eine Dosisanpassung empfohlen wurde. Verschiedene Szenarien sind bei der Bewertung von Klinik und Plasmaspiegel zu erwarten und zu bearbeiten. Sie sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.

Im Schadensfall muss davon ausgegangen werden, dass jeder psychiatrische Patient eine zumindest bimodale Therapie, das heißt sowohl eine pharmakotherapeutisch-psychiatrische Behandlung (ärztliches Gespräch und umfassende Diagnostik, Pharmakotherapie mit Überwachung der Wirkung), als auch eine Psychotherapie erhält. Ab-

weichungen von diesem Grundsatz sind in der Krankengeschichte zu begründen (z. B. „Patient verweigert Psychotherapie“ oder „Patient verweigert Pharmakotherapie mit Antidepressivum xyz“ oder „Übernahme der Psychotherapiekosten von Gebietskrankenkasse abgelehnt“ oder „Psychotherapie wegen ... nicht indiziert“).

### Vergleichende Bewertung von klinischem Eindruck und Plasmaspiegel im Schadensfall

Die gutachterliche Beurteilung der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen ist dadurch erschwert, dass die objektive Darstellung des Behandlungserfolgs mit Hilfe der im vorangegangenen Abschnitt genannten psychopathologischen Ska-

Tab. 2. Empfehlungsgrade für die Durchführung eines TDM gemäß TDM-Consensus-Leitlinie der AGNP

TDM-Empfehlungsgrad	Evidenzgrad	Klinische Konsequenzen	Rechtliche Schlussfolgerungen
<b>1 = Sehr empfohlen</b> Etabliertes therapeutisches Fenster	Kontrollierte klinische Studien haben therapeutisch wirksame Plasmakonzentrationen nachgewiesen. Es gibt Berichte über toxische Effekte bei hohen Plasmakonzentrationen.	Bei therapeutischen Plasmakonzentrationen ist die Wahrscheinlichkeit des Therapieansprechens am höchsten, bei zu niedrigen Plasmakonzentrationen ist mit verlängerter Dauer der Erkrankung zu rechnen, bei Plasmakonzentrationen oberhalb des therapeutischen Bereichs steigt das Risiko von Nebenwirkungen.	Plasmaspiegelbestimmung (TDM) und Beachtung des orientierenden therapeutischen Bereichs (OTB) sind für das strittige Medikament in der Regel zu verlangen. Sie dürfen aber in begründeten Fällen unterbleiben. TDM sollte zur Überprüfung der Therapietreue (Compliance) und bei Therapieversagen genutzt werden.
<b>2 = Empfohlen</b> Es gibt therapeutische Richtwerte für Plasmakonzentrationen bei therapeutisch effektiven Dosierungen (Fixdosis-Studien)	Mindestens eine gut geplante prospektive Studie mit klar definierten Besserungskriterien und Berichte über Intoxikationen bei hohen Plasmakonzentrationen	Mit großer Wahrscheinlichkeit kann TDM das Ansprechen von Nonrespondern optimieren: Bei niedrigen Plasmakonzentrationen besteht das Risiko unzureichenden Ansprechens; bei zu hohen Plasmakonzentrationen besteht das Risiko von Nebenwirkungen und/oder vermindertem Therapieerfolg.	Anwendung von TDM und Beachtung des OTB sind häufig zu verlangen. Sie dürfen jedenfalls in begründeten Fällen unterbleiben. TDM sollte zur Überprüfung der Therapietreue (Compliance) und bei fehlendem Ansprechen genutzt werden.
<b>3 = Sinnvoll</b> Therapeutische Richtwerte sind Plasmakonzentrationen bei therapeutisch effektiven Dosierungen, die aus pharmakokinetischen Studien im Steady-State abgeleitet wurden	Klinische Daten aus retrospektiven Analysen von TDM-Daten, Berichte über Einzelfälle oder nicht systematische klinische Erfahrung	TDM ist nützlich, um zu kontrollieren, ob die gemessenen Plasmakonzentrationen bei gegebener Dosis plausibel sind. Optimierung des klinischen Ansprechens ist möglich bei Nonrespondern mit niedrigen Plasmakonzentrationen.	TDM ist zur Überprüfung der Therapietreue (Compliance) und bei Therapieversagen sinnvoll, aber in der Regel nicht zwingend
<b>4 = Wahrscheinlich sinnvoll</b> Therapeutische Richtwerte sind Plasmakonzentrationen aus pharmakokinetischen Studien im Steady-State in therapeutisch effektiven Dosen	Valide klinische Daten fehlen oder die bisherigen Ergebnisse sind inkonsistent	TDM ist nützlich, um zu kontrollieren, ob die gemessenen Plasmakonzentrationen bei gegebener Dosis plausibel sind	TDM ist zur Überprüfung der Therapietreue (Compliance) und bei Therapieversagen sinnvoll, aber nicht zwingend
<b>5 = Nicht empfohlen</b> Wegen einer besonderen Pharmakologie des Medikaments ist eine Plasmakonzentrationsmessung nicht sinnvoll, z. B. bei irreversibler Blockade eines Enzyms oder flexibler Dosierung nach klinischen Symptomen	Pharmakologisches Basiswissen	TDM sollte nicht angewendet werden	Kontrolle der Plasmaspiegel zur Überprüfung der Therapietreue (Compliance) ist nicht sinnvoll und auch nicht zu verlangen

len, die für Wirksamkeitsstudien entwickelt wurden, im klinischen Alltag nicht üblich ist. Es gibt auch keinen mit einem technischen Gerät feststellbaren Messwert, der unmittelbar die Wirksamkeit der Behandlung eines psychiatrischen Patienten anzeigt. *Mittelbar* ist der Plasmaspiegel des verschriebenen Psychopharmakons der einzige Laborwert, aus dem auf eine ausreichend durchgeführte medikamentöse Therapie der seelischen Erkrankung geschlossen werden kann, weil orientierende therapeutische Bereiche (OTB) zur Verfügung stehen, also Plasmaspiegelbereiche, bei denen bei *Monotherapie* der therapeutische Erfolg mit größtmöglicher Wahrscheinlichkeit bei gleichzeitig geringstem Risiko an Nebenwirkungen (unerwünschten Arzneimittelwirkungen, UAW) erwartet werden können.

Im gerichtlich zu klärenden Schadensfall kann es vorkommen, dass dem Plasmaspiegelwert höhere Bedeutung beizumessen ist als dem klinischen Eindruck eines einzelnen – und im Schadensfalle beschuldigten und damit parteilichen – Arztes. Im Gegensatz zur einzelnen Einschätzung des Arztes beruht der orientierende therapeutische Bereich (OTB) eines psychotropen Medikaments (Psychopharmakons) auf so weit wie möglich objektivierten klinischen Beurteilung einer *Vielzahl* von Patienten (klinische Studie). Der mit dem OTB zu vergleichende Plasmaspiegel selbst ist – wie Blutalkoholspiegel, Drogenblutspiegel, Schilddrüsenfunktionsparameter oder Leberfunktionswerte – ein Labormesswert, dessen Güte nach einem genau definierten Regelsystem abschätzbar ist (Qualitätsmanagement und Qualitätssicherung des Labors). Bei asserviertem Blut besteht – im Gegensatz zum klinischen Eindruck des beschuldigten Arztes – zusätzlich die Möglichkeit, den Plasmaspiegel-Laborwert durch Messung in einem unabhängigen Labor jederzeit wieder überprüfen zu können.

Einschränkend ist darauf hinzuweisen, dass die Datenlage zum medizinischen Nutzen von TDM für die einzelnen Psychopharmaka noch von recht unterschiedlicher Qualität ist.

Die TDM-Gruppe der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) hat im Konsens und nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin für alle gängigen Antidepressiva und Antipsychotika (Neuroleptika) sowie für einige Antidementiva („Alzheimer-Medikamente“) und einige Medikamente zur Behandlung von Alkohol- oder Opioidabhängigen orientierende therapeutische Bereiche (OTB) und Empfehlungsgrade zur Anwendung von TDM definiert [6, 18].

Die OTB sind für jedermann auf der Website der AGNP ([www.agnp.de](http://www.agnp.de)) zugänglich (auf der Homepage „Arbeitsgruppen“ anklicken, dann „AG Therapeutisches Drug-Monitoring“, dann „TDM-Consensus-Leitlinien“ unter der Überschrift „Aktuelle Publikationen“). Die Empfehlungsgrade sind in **Tabelle 2** zusammengefasst.

Darüber hinaus wurden von der TDM-Gruppe der AGNP Indikationen angegeben, bei denen es sinnvoll ist, TDM zur Problemlösung einzusetzen.

## Glossar

**Blutspiegel:** Auch Serum- bzw. Plasmakonzentration (siehe Plasmaspiegel)

**BDI:** Beck Depression Inventory. Vom Patienten auszufüllender Selbstbewertungs-Fragebogen

**BPRS:** Brief Psychiatric Rating Scale. Ein vom Behandler auszufüllender Fragebogen zur Symptomschwere psychiatrischer Patienten (erfasst psychotische, depressive und manische Symptome)

**CGI-S, CGI-I:** Clinical Global Impression Scale. Skala zu Bewertung der anfänglichen Symptomschwere (CGI-S „Severity“) bzw. des Therapieverlaufs (CGI-I „Improvement“, kann auch eine Verschlechterung erfassen)

**Compliance:** „Therapietreue“, Maß für die Befolgung von Behandlungsvorschriften. Bei medikamentöser Behandlung werden folgende Compliance/Non-Compliance-Stufen unterschieden: Volle Compliance („Patient war voll compliant“): Verschriebene Dosis zur Gänze und zu den verordneten Zeitpunkten eingenommen. Inkomplette Compliance (teilweise Compliance, partielle Compliance, partielle Non-Compliance): Patient nimmt nur einen Teil der verschriebenen Dosis und/oder zu anderen als den verschriebenen Zeitpunkten. Komplette (totale, völlige) Non-Compliance: Patient nimmt das verschriebene Medikament überhaupt nicht (bei etwa 60 % der Frührentenerwerber mit der Diagnose „Depression“ [16]).

**DSM-IV:** Diagnostic and Statistical Manual version 4. Diagnosestandard der American Psychiatric Association mit Diagnosecodenummern. Im deutschsprachigen Raum weniger gebräuchlich als der ICD-10-Diagnosestandard (siehe unten).

**Fließgleichgewicht:** Auch „Steady-State“. Gleichgewicht zwischen Medikamentenzufuhr (Dosis + Dosisintervall = Dosierung) und Medikamentenausscheidung (Verstoffwechslung und Ausscheidung im engeren Sinn [meist über den Harn oder über die Galle und den Kot])

**Forensische Psychiatrie:** Die forensische Psychiatrie („Forensik“) befasst sich mit der Schuldfähigkeit und der Einschätzung der Gefährlichkeit von Straftätern und mit der psychiatrischen Behandlung von geistig abnormen Rechtsbrechern

**Generikum (generic):** Wirkstoffgleiches Arzneimittel, das nach Patentablauf eines Arzneistoffs von Konkurrenzherstellern zu anfangs meist niedrigerem Preis auf den Markt gebracht wird. Die verschiedenen Handelspräparate können sich in der Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs aus der Darreichungsform (z. B. Tablette, Kapsel) unterscheiden und damit im zeitlichen Nebenwirkungs- und Wirkungsprofil unterscheiden

**HAMA:** Hamilton Anxiety Scale. Ein vom Behandler auszufüllender Fragebogen über die Symptomschwere bei Angsterkrankung

**HAMD:** Hamilton Depression Scale. Ein vom Behandler auszufüllender Fragebogen über die Symptomschwere bei Depression

**ICD-10:** International Classification of Diseases Version 10. Diagnosestandard der World Health Organization (WHO) mit Diagnosecodenummern (z. B. F32.1 für „mittelgradige depressive Episode“).

**MADRS:** Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale. Ein vom Behandler auszufüllender Fragebogen über die Symptomschwere bei Depression

**Neuroleptikum:** neuer Begriff: „Antipsychotikum“, Medikament zur Behandlung der Schizophrenie

**Orientierender therapeutischer Bereich (OTB):** Blutplasmakonzentrationen im Fließgleichgewicht, bei denen mit höchster Wahrscheinlichkeit mit Therapieansprechen gerechnet werden kann („therapeutisches Fenster“)

**Plasmaspiegel:** Blutplasma, übereinkunftsgemäß einfach „Plasma“ genannt, ist die gesamte Blutflüssigkeit, d. h. Vollblut ohne Blutzellen (rote Blutkörperchen, weiße Blutkörperchen). Üblicherweise wird das Vollblut in Röhrchen gesammelt, die gerinnungshemmende Substanzen enthalten, nach Einlangen im Labor durch Zentrifugation getrennt und der Blutzellen-freie flüssige Überstand (Plasma) für die weitere Analyse verwendet (außer bei Leichenblut, wo diese Trennung meist nicht mehr möglich ist). Serum ist Blutplasma ohne Gerinnungsfaktoren. Serum wird erhalten, indem man geronnenes Blut zentrifugiert und den flüssigen Überstand verwendet. Der Plasmaspiegel eines Medikaments ist im Wesentlichen mit dessen Serumspiegeln identisch, der Blutspiegel eines Medikaments kann sich jedoch von dessen Plasmaspiegel deutlich unterscheiden (Bedeutung in der Gerichtsmedizin). Das Blut/Plasmaspiegel-Verhältnis kann von Medikament zu Medikament stark variieren. Deshalb werden die medikamentenspezifischen Umrechnungsfaktoren von Blut- auf Plasmaspiegel in der forensischen Literatur dokumentiert.

**Serumspiegel:** Siehe Plasmaspiegel

**SSRI:** Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (reuptake inhibitor). Pharmakologische Klasse der derzeit meistverwendeten Antidepressiva Escitalopram, Citalopram, Paroxetin, Fluvoxamin, Fluoxetin und Sertralin

**Steady-State:** Siehe Fließgleichgewicht

**Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM):** Medikamenten-Plasmaspiegelkontrolle zur Steuerung der medikamentösen Therapie

**Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW):** Präziserer Begriff für „Nebenwirkung“

## Fazit

Bei der Behandlung eines psychisch kranken Menschen dient die Bestimmung der Wirkspiegel des verschriebenen Psychopharmakons (TDM) dem behandelnden Arzt zur Therapiesteuerung und dem Abwenden von Schaden für den Patienten, den Arzt und die Gesellschaft. Während der Behandlung gilt der Grundsatz, dass der klinische Eindruck des behandelnden Arztes mehr Gewicht hat als die Plasmaspiegelwerte. Im Schadensfall ist allenfalls zu prüfen, ob der klinische Eindruck des beschuldigten Arztes durch einen zur klinischen Diagnosestellung berechtigten Anderen (Arzt oder klinischer Psychologe) bestätigt werden kann (diese For-

derung ist nach Ansicht von C.H. für den ambulanten Bereich unrealistisch). Im Schadensfall kann es auch vorkommen, dass dem Plasmaspiegelwert höhere Bedeutung beigemessen wird als dem klinischen Eindruck eines einzelnen – im Schadensfall parteilichen – Arztes. Für den Einsatz von Psychopharmaka mit sehr guter Datenlage (höchster TDM-Empfehlungsgrad = 1 = „sehr empfohlen“) sind die Plasmaspiegelbestimmung (TDM) und die Beachtung des orientierenden therapeutischen Bereiches (OTB) im Sinne der Therapieoptimierung für das strittige Medikament in der Regel obligatorisch. Für Medikamente mit weniger guter Datenlage ist die Kontrolle der Plasmaspiegel zur Überprüfung der Therapietreue

(Compliance) in der Regel zu empfehlen, ebenso für eine Reihe spezifischer Indikationen, wie beispielsweise bei Anwendung von Arzneimittelkombinationen mit Wechselwirkungspotenzial oder bei medikamentöser Einstellung von multimorbiden Patienten, Schwangeren, stillenden Müttern, Kindern und Heranwachsenden oder von Alterspatienten.

## Danksagung

Diese Publikation ist das Resultat einer Initiative der TDM-Arbeitsgruppe der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP). Der zugrunde liegende Workshop und das Consensus Meeting „Forensische Aspekte des TDM in der Psychiatrie“ im Februar 2008 in Igls und die vorliegende Publikation wurden durch den Verein für Experimentelle Psychiatrie, Psychotherapie und Pharmakologie (VEPPP) unterstützt.

## Recommendations for the evaluation of medication plasma levels by expert court witnesses in malpractice and liability lawsuits

The aim of therapeutic drug monitoring (TDM) is to help the prescribing physician optimize her/his pharmacotherapy of patients with psychiatric diagnoses. Orienting therapeutic ranges (OTRs), i. e., concentrations of psychotropic medication in blood plasma/serum at which the probability of a therapeutic response is highest („therapeutic window“), have been defined for most antidepressants, antipsychotics (neuroleptics), mood stabilizers, and in part for opioid substitution medications in addiction therapy according to the rules of evidence-based medicine (EBM). TDM also minimizes risk because it avoids underdosing (lack of effect, prolonged hospital stay, relapse) or overdosing (side effects). TDM thus affords the treating physician with an objective procedure for guiding her/his psychopharmacotherapy. TDM is also helpful for solving liability cases in court. The present article provides recommendations for the correct use of TDM and for evaluating plasma level measurements in a court of law. The recommendations can be used by expert court witnesses to evaluate possible malpractice. Deviations from the present recommendations will have to be explicitly documented and justified in such cases.

**Keywords:** Liability, expert court witness, malpractice, psychiatry, therapeutic drug monitoring, forensic psychiatry, medication adherence, compliance, forensic medicine, psychopharmacotherapy

## Literatur

1. Aichhorn W, Marksteiner J, Walch T, Zernig G, et al. Influence of age, gender, body weight and valproate comedication on quetiapine plasma concentration. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:81–5.
2. Aichhorn W, Marksteiner J, Weiss U, et al. The influence of age on plasma levels of risperi-



- done and 9-hydroxyrisperidone. *Eur Neuro-psychopharmacol* 2002;12:S271–2.
3. Aichhorn W, Weiss U, Marksteiner J, et al. Influence of age and gender on risperidone plasma concentrations. *J Psychopharmacol* 2005;19:395–401.
  4. Altshuler L, Suppes T, Black D, et al. Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *Am J Psychiatry* 2003;160:1252–62.
  5. Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry* 2002;3:5–43.
  6. Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, et al. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: Therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:243–65.
  7. Bencic W. Gesundheitswissenschaften. Band 23: Versorgung mit Antidepressiva. Linz, Austria: Universitätsinstitut für Gesellschafts- und Sozialpolitik, 2003.
  8. Blackwell B. Treatment adherence. *Br J Psychiatry* 1976;129:513–31.
  9. Brion F, Brion N, Durigon M. Fatal overdose with citalopram? *Lancet* 1996;348:1380.
  10. Brown WA, Laughren T, Chisholm E, Williams BW. Low serum neuroleptic levels predict relapse in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:998–1000.
  11. Byerly M, Fisher R, Whatley K, et al. A comparison of electronic monitoring vs. clinician rating of antipsychotic adherence in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2005;133:129–33.
  12. Chen SX, Hui NH, Bond MH, et al. Re-examining personal, social, and cultural influences on compliance behaviour in the United States, Poland, and Hong Kong. *J Soc Psychol* 2006;146:223–44.
  13. Cramer JA, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatr Serv* 1998;49:196–201.
  14. Degner D, Grohmann R, Kropp S, et al. Severe adverse drug reactions of antidepressants: results of the German multicenter drug surveillance program AMSP. *Pharmacopsychiatry* 2004;37(Suppl 1):S39–45.
  15. Fric M, Laux G, Rao ML, et al. Plasmaspiegel von Risperidon bei Alterspatienten mit Demenz. *Psychopharmakotherapie* 2004;11:90–4.
  16. Geretsegger C. Psychopharmaka-Spiegel bei Gutachten in Pensionsverfahren. *Proc DGPPN* 2006:P0169.
  17. Harmer CJ, Heinzen J, O'Sullivan U, Ayres RA, et al. Dissociable effects of acute antidepressant drug administration on subjective and emotional processing measures in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2008;199:495–502.
  18. Hiemke C, Baumann P, Laux G, Kuss HJ. Therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie. Konsensus-Leitlinie der AGNP. *Psychopharmakotherapie* 2005;12:166–82.
  19. Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, Whyte IM. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:277–85.
  20. Jones HE, Garrett BE, Griffiths RR. Subjective and physiological effects of intravenous nicotine and cocaine in cigarette smoking cocaine abusers. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;288:188–97.
  21. Law MR, Soumerai SB, Ross-Degnan D, Adams AS. A longitudinal study of medication non-adherence and hospitalization risk in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2008;69:47–53.
  22. Leinonen E, Lepola U, Koponen H, Kinnunen I. The effect of age and concomitant treatment with other psychoactive drugs on serum concentrations of citalopram measured with a non-enantioselective method. *Ther Drug Monit* 1996;18:111–7.
  23. Lingam R, Scott J. Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2002;105:164–72.
  24. Muller MJ, Regenbogen B, Hartter S, Eich FX, et al. Therapeutic drug monitoring for optimizing amisulpride therapy in patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2007;41:673–9.
  25. Ostrom M, Eriksson A, Thorson J, Spigset O. Fatal overdose with citalopram. *Lancet* 1996;348:339–40.
  26. Papakostas GI, Perlis RH, Seifert C, Fava M. Antidepressant dose reduction and the risk of relapse in major depressive disorder. *Psychother Psychosom* 2007;76:266–70.
  27. Reis M, Aamo T, Ahlner J, Druid H. Reference concentrations of antidepressants. A compilation of postmortem and therapeutic levels. *J Anal Toxicol* 2007;31:254–64.
  28. Van den Eynde F, Senturk V, Naudts K, et al. Efficacy of quetiapine for impulsivity and affective symptoms in borderline personality disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:147–55.
  29. Weisler RH, Calabrese JR, Thase ME, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy for the treatment of depressive episodes in bipolar I disorder: a post hoc analysis of combined results from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry* 2008;69:769–82.
  30. Zernig G, deWit H, Telsler S, et al. Subjective effects of slow-release bupropion vs. caffeine as determined in a quasi-naturalistic setting. *Pharmacology* 2004;70:206–15.
  31. Havemann-Reinecke U, Küfner H, Schneider U, Günthner A, et al. Postakutbehandlung bei Störungen durch Opiode. In: Schmidt LG, Gastpar M, Falkai P, Gaebel W (Hrs.). Evidenzbasierte Suchtmedizin. Behandlungsleitlinie Suchtbezogene Störungen. Köln: Dt Ärzte-Verlag, 2006:193–239.
  32. Kiefer F, Jimenez-Arriero MA, Klein O, Diehl A, et al. Cloninger's typology and treatment outcome in alcohol-dependent subjects during pharmacotherapy with naltrexone. *Addict Biol* 2007;13:124–9.