

Therapeutisches Drug-Monitoring in psychiatrischen Versorgungskliniken

Ergebnisse einer Umfrage der Bundesdirektorenkonferenz

Gerd Laux, Soyen/München, Christoph Hiemke, Mainz, Kathrin Meyer zur Capellen, Pfaffenhofen, Hans-Jörg Assion, Dortmund, und Thomas Messer, Pfaffenhofen

Einleitung: Das therapeutische Drug-Monitoring (TDM) beruht auf der Annahme einer Beziehung zwischen Plasmakonzentration und klinischem Effekt und hat zum Ziel, eine optimale Wirksamkeit ohne unerwünschte Nebenwirkungen zu erreichen. Aktuell wurde das neueste Leitlinien-Update vorgelegt. Daten zur Häufigkeit der Verwendung des TDM sind bislang kaum verfügbar.

Methoden: Es wurde ein Fragebogen entwickelt, der via Internet-Plattform „SurveyMonkey“ an die Mitglieder der „Bundesdirektorenkonferenz“ (BDK; Konferenz der leitenden Ärzte psychiatrischer Kliniken) versandt wurde.

Ergebnisse: Von den 192 angeschriebenen Kliniken nahmen 31 Kliniken (16,1 %) an der Befragung teil, in den antwortenden Kliniken sind die TDM-Leitlinien zwei Drittel der Kollegen bekannt, der Einsatz erfolgt zu 71 % routinemäßig. Als Hauptproblem wird der Kostenfaktor genannt. Im Zentrum der TDM-Wissensvermittlung stehen Visiten, als Hauptindikationen werden Verdacht auf Non-Compliance, Non-Response, UAW unter normalen Dosen sowie relevante Komorbiditäten und Komedikationen genannt.

Schlussfolgerungen: Die Befragungsergebnisse stellen aufgrund der niedrigen Antwortrate sicherlich einen positiven Selektionsbias zugunsten TDM dar, sind nicht repräsentativ und deshalb mit Vorsicht zu interpretieren. Das TDM ist eine wichtige Methode für eine „personalisierte Pharmakotherapie“ in der Psychiatrie. Es sind weitere Anstrengungen erforderlich, dieses Verfahren in Kliniken und Facharzt-Praxen zu etablieren.

Schlüsselwörter: Therapeutisches Drug-Monitoring, Plasmaspiegel, Pharmakovigilanz, Versorgung

Psychopharmakotherapie 2018;25:141–7.

Die klinische Realität in der Psychopharmakotherapie mit Ausbleiben der erwünschten Wirkung, gravierenden Nebenwirkungen trotz niedriger Dosierung und große Varianz im Dosierungsspielraum führte vor über 25 Jahren zum ersten Workshop über Plasmaspiegelbestimmung und Drug-Monitoring in Deutschland. Neue Labormethoden machten die Bestimmung der kleinen Konzentrationen von Psychopharmaka zeitnah möglich, sodass ein erster klinischer Report entstehen konnte [33]. In der Folgezeit konstituierte sich die Arbeitsgruppe Therapeutisches Drug-Monitoring im Rahmen der Arbeitsgruppe für Pharmakopsychiatrie (AGNP),

die 2004 die ersten AGNP-Konsensus-Leitlinien für das therapeutische Drug-Monitoring publizierte. 2011 folgte das erste Update, aktuell wurde das neueste Leitlinien-Update vorgelegt [2, 25, 26, 29, 30], auch Versionen in anderen Sprachen liegen vor [3, 9, 20, 27, 28]. Auch erfolgte die Aufnahme in den internationalen Empfehlungskatalog für die curriculare Weiterbildung in Psychopharmakologie [4]. Nach längerer Zurückhaltung wird TDM nun auch in US-amerikanischen Publikationen empfohlen [31, 43].

Mittels des therapeutischen Drug-Monitorings (TDM) wird die Konzentration von Medikamenten im Blut

bestimmt. Das TDM beruht auf der Annahme einer Beziehung zwischen Plasmakonzentration des Arzneistoffs und

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Institut für Psychologische Medizin (IPM), Nußbaumstraße 9, 83564 Soyen, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität, Nußbaumstraße 7, 80336 München, E-Mail: ipm@ipm-laux.de

Prof. Dr. Christoph Hiemke, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsmedizin Mainz, Untere Zahlbacher Straße 8, 55131 Mainz

Dr. med. Kathrin Meyer zur Capellen, Pfaffenhofen

Prof. Dr. med. Hans-Jörg Assion, LWL-Klinik Dortmund, Marsbruchstraße 179, 44287 Dortmund

Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Messer, Danuvius Klinik GmbH, Krankenhausstraße 8, 85276 Pfaffenhofen

einem klinischen Effekt, dessen Ziel es ist, eine optimale Wirksamkeit ohne unerwünschte Nebenwirkungen zu erreichen.

Das TDM stellt inzwischen ein etabliertes Verfahren dar, um die Behandlung mit Neuro-Psychopharmaka individueller und sicherer zu gestalten. TDM ist umso bedeutsamer, je enger der therapeutische Bereich der Einzelsubstanz mit der Gefahr einer Unter- oder Überdosierung ist. Aber auch mangelnde Bereitschaft, die empfohlene Medikation zuverlässig zu akzeptieren (Non-Adhärenz, [13]), fehlendes Ansprechen auf die Pharmakotherapie und insbesondere pharmakokinetische Wechselwirkungen (Interaktionen) sind klare Indikationen für den Gebrauch des TDM [1, 16, 19, 22]. Weitere wichtige Indikationen sind das Feld der Kinder- und Jugendpsychiatrie [15, 18, 42, 49], Gravidität [5, 14, 35] und die Forensik [38, 51]. Nach den „klassischen“ Befunden zum „therapeutischen Fenster“ unter Nortriptylin und anderen Trizyklika liegen Empfehlungen zu therapeutischen Wirkbereichen inzwischen auch zu den neueren Antidepressiva und Antipsychotika wie Risperidon, Olanzapin, Mirtazapin, Quetiapin und Venlafaxin [12, 24, 39–41, 46], auch zu Donepezil [24] und prospektiv zur Langzeitanwendung von Clozapin [10, 17] vor. Die oft vermuteten Zusammenhänge zwischen Alter, Geschlecht und Gewicht ließen sich übrigens nicht bestätigen [45]. Argumentativ von großer Bedeutung sind Untersuchungen zur (vorteilhaften) Ökonomie des TDM [6, 34, 47].

In den AGNP-Konsensus-Leitlinien für das therapeutische Drug-Monitoring in der Psychiatrie wurden vier Empfehlungsgrade definiert, die von dringend empfohlen bis potenziell nützlich reichen. Evidenzbasierte „therapeutische Referenzbereiche“ wurden nach einer umfangreichen Literaturrecherche und einem strukturierten internen Review-Prozess erarbeitet. Es wurde eine „Warnschwelle“ definiert, bei der es sich um einen Grenzwert handelt, ab welchem eine unverzügliche Kontaktaufnahme erfolgen muss. Unterstützen-

Tab. 1. Typische Indikationen für TDM

Obligatorisches TDM aus Gründen der Arzneimittelsicherheit (z. B. Lithium)
Verdacht auf unzureichende Adhärenz (Non-Compliance)
Kein/ungenügendes Therapieansprechen unter empfohlener Dosis (Non-Response)
Rezidiv unter Erhaltungstherapie in empfohlener Dosis
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter empfohlener Dosis
Kombination von Medikamenten mit Wechselwirkungspotenzial
Patient mit pharmakokinetisch relevanter Komorbidität (z. B. Leberfunktionsstörung oder Niereninsuffizienz)
Genetische Besonderheit im Arzneimittelmetabolismus (Poor Metabolizer, Defektmutante, Genmultiplikation)
Schwangere oder stillende Patientin
Patient im Kindes- oder Jugendalter (bis 18 Jahre)
Alterspatient (> 65 Jahre)
Arzneittelumstellung auf/von Generikum
Forensischer Patient

de Informationen zu den Substrat-, Inhibitor- und Induktor-Eigenschaften von Arzneistoffen, die über Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert werden, wurden ebenso formuliert wie Empfehlungen, wann das TDM mit pharmakogenetischen Tests kombiniert werden sollte [11]. Trotz dieser klaren Indikationen ist zu vermuten, dass das TDM trotz der nachgewiesenen Vorteile zur Optimierung der Psychopharmakotherapie zu selten Verwendung findet. Daten zur Häufigkeit in der Verwendung des TDM sind international kaum verfügbar [48], bislang liegen hierzu aus Deutschland keine Daten vor.

Ziel war es daher, mittels einer Befragung an bundesdeutschen psychiatrischen Versorgungskliniken zu erfahren, wie häufig das TDM in der psychiatrischen Versorgung eingesetzt wird.

Methodik

Es wurde ein Fragebogen entwickelt, der inhaltlich von der Arbeitsgruppe Wissenschaft und Forschung der „Bundesdirektorenkonferenz“ (BDK; Konferenz der leitenden Ärzte und Ärztinnen psychiatrischer Kliniken) konsentiert wurde (s. Anhang). Via „SurveyMonkey“, einer Internet-Plattform für Umfragen, wurden die 16 Fragen über den internen Verteiler des Sekretariats des Vorsitzenden der BDK an die im Mitgliederverzeichnis registrierten letztverantwortlichen Leiterinnen und Leiter eines Fachkrankenhauses oder einer Fachabteilung für Psychiatrie und Psy-

chotherapie versandt. In einem Begleitschreiben wurden die Ärztlichen Direktoren und Chefarzte darum gebeten, die Fragen zur Verwendung des TDM selbst zu beantworten.

Ergebnisse

Von den 192 angeschriebenen Kliniken nahmen 31 Kliniken (16,1%) an der Befragung teil, davon aus Nordrhein-Westfalen 8, Hessen 6, Bayern 6, Brandenburg 3, Baden-Württemberg 2 Kliniken. 47% der Kliniken hatten ein Versorgungsvolumen von >200 Behandlungsplätzen, 43% 100 bis 200 Betten, zwei Drittel waren in öffentlicher Trägerschaft.

93,5% gaben an, dass ihnen die Leitlinien zum TDM bekannt seien, 66,7% der Mitarbeiter. 61% gaben an, den Leitlinien-Artikel (Ref. 25 bzw. 28) vollständig gelesen zu haben, 32% teilweise. TDM wird routinemäßig in 71% der Klinik eingesetzt, vereinzelt bei 29%. Als Gründe, die gegen ein TDM sprechen, wurden in mehr als 80% Kosten angegeben, an zweiter Stelle rangiert mit 33% das Argument geringer klinischer Relevanz und mit 17% organisatorische Hürden (nota: nur von 6 Kliniken beantwortet) (Abb. 1).

Für 48,4% wird die Verordnungspraxis von Psychopharmaka durch TDM stark beeinflusst, für 39% geringfügig. Die Umsetzung der Leitlinie innerhalb der Klinik findet bei 93% in den fachärztlichen/oberärztlichen Visiten statt, in mehr als 50% ist die Kenntnis und Um-

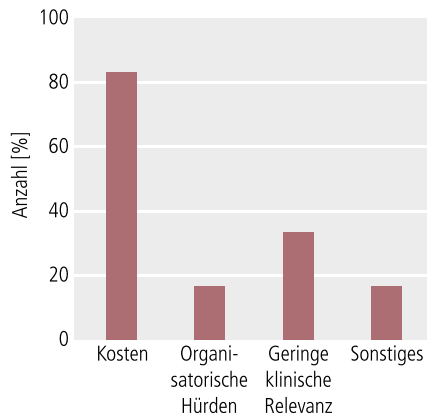


Abb. 1. Gründe gegen TDM

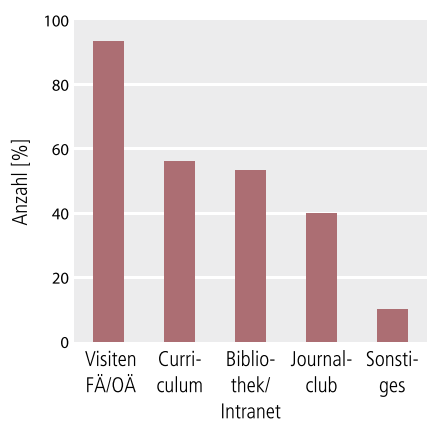


Abb. 2. Umsetzung der Leitlinie in der Klinik

setzung Bestandteil des klinikinternen Curriculums. Fast ebenso viele gaben die Verfügbarkeit der Leitlinie in der Bibliothek des Hauses oder im Intranet an. 40% gaben an, dass die Leitlinie im Journalclub präsentiert wird (Abb. 2). Die angegebenen Indikationen für die TDM-Anwendung sind in **Abbildung 3** dargestellt. 76% sahen TDM auch bei Patienten mit Intelligenzminderung, 52% bei forensischen Patienten, 43%

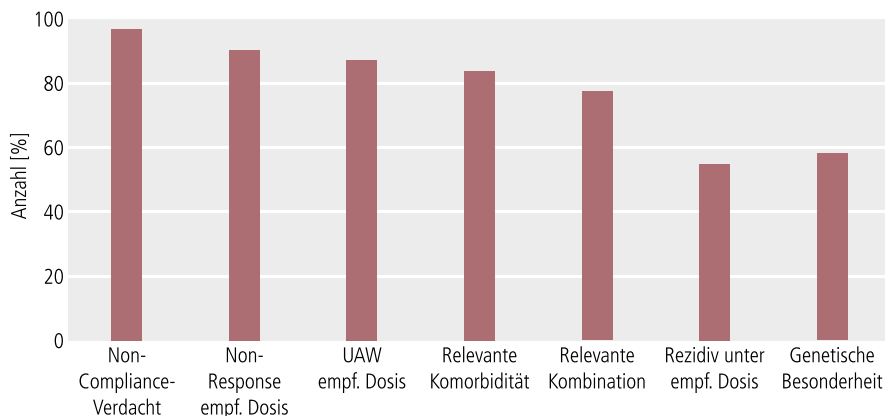


Abb. 3. Angegebene Indikationen für TDM

in der Kinder- und Jugendpsychiatrie indiziert. Die Relevanz für die tägliche Praxis schätzten 51% als hoch, 47% als mäßig ein. Die Empfehlungsgrade/Spiegelbereiche waren mehrheitlich (20 Antworten) für Lithium, Valproinsäure, Citalopram, Mirtazapin, Clozapin und Olanzapin bekannt.

Diskussion

Der Anteil der Kliniken, der auf die Befragung geantwortet hat, ist mit 16% sehr gering, die Verteilung nach Bundesländern sehr unterschiedlich. Hieraus folgt, dass die Befragungsergebnisse bezüglich der Akzeptanz von TDM nicht repräsentativ sind (positiver Selektionsbias). In den antwortenden Kliniken sind die TDM-Leitlinien zwei Drittel der Kollegen bekannt, der Einsatz erfolgt zu 71% routinemäßig. Als Hauptproblem wird der Kostenfaktor genannt. Im Zentrum der TDM-Wissensvermittlung stehen Visiten, als Hauptindikationen werden Verdacht auf Non-Compliance, Non-Response, UAW unter normalen Dosen sowie relevante Komorbiditäten und Komedikationen genannt. Aktuell wird vor allem beim Übergang von stationärer in ambulante Behandlung („Entlassmanagement“) diskutiert, inwieweit (häufig wechselnde) Generika wirkungs- und verträglichkeitsäquivalent sind [8]. Das vorgelegte 2. Update der TDM-Konsensus-Leitlinie (siehe S. 92)) stellt einen neuen Anlauf dar, TDM zu implementieren. Schon in früheren Untersuchungen konnte ermittelt werden, dass bei mehr als 50% der Patienten mit

Schizophrenie zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme der Antipsychotika-Plasmaspiegel deutlich unter dem Referenzbereich lag oder sogar kein Antipsychotikum im Plasma nachgewiesen werden konnte [49]. Zahlreiche neue Daten erhärten seine Bedeutung. Leitlinien empfehlen inzwischen zum Teil die Anwendung zur Identifikation von Wirksamkeitsdefiziten und/oder Nebenwirkungen. So wird beispielsweise vom Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) der Gebrauch des TDM bei Behandlungsresistenz unter Clozapin empfohlen. Eine neuere Untersuchung zur Prävalenz des TDM für Antidepressiva und Antipsychotika bei ambulanten psychiatrischen Patienten in Schweden kam allerdings ernüchternd zu dem Ergebnis, dass TDM nur bei 0,36% der mit Antidepressiva behandelten Patienten, bei 4,1% unter Antipsychotika-Therapie eingesetzt wurde – jeweils häufiger bei Männern und bei Substanzen mit hohem Empfehlungsgrad in Leitlinien [45].

In einer aktuellen englischen Publikation wurde ebenfalls die Bedeutung des TDM hervorgehoben angesichts des Befundes, dass von den in der Untersuchung beobachteten 99 behandlungsresistenten schizophrenen Patienten 35% einen Antipsychotika-Plasmaspiegel im subtherapeutischen Bereich und 34% einen nicht messbaren Plasmaspiegel aufwiesen und somit das Risiko für eine stationäre Rehospitalisierung signifikant anstieg [36].

Es gibt eine beträchtliche Zahl von Indikationen, die den Nutzen des TDM außer Verdacht auf Non-Adhärenz, Non-Response und unerwarteter UAW begründen. Alleine in Anbetracht der Risiken, die sich durch Interaktionen infolge von Polypharmazie oder genetische Polymorphismen ergeben, erscheint das wiederholt angeführte Argument der Kosten nicht begründet. In Anbetracht fehlender innovativer Psychopharmaka kommt der Optimierung des klinischen Einsatzes der verfügbaren Substanzen wichtige Bedeutung zu [7]. Dies spiegelt sich nicht zuletzt in der wachsenden Tendenz wider, Psy-

chopharmaka zu kombinieren, um die Wirksamkeit der Therapie mit Antipsychotika oder Antidepressiva hinsichtlich verschiedener Zielsymptome (z. B. persistierender Positivsymptomatik, Negativsymptomatik, komorbider oder therapierefraktärer Depression) zu optimieren oder unerwünschte Nebenwirkungen einer Hochdosismonotherapie zu minimieren [37]. Obwohl gängige Praxis in der psychopharmakologischen Versorgung psychisch kranker Menschen, ist diese Polypharmazie aus Sicht der evidenzbasierten Medizin umstritten und wird in den verfügbaren und gültigen Leitlinien abgelehnt. Ein gezielter und rationaler Einsatz des TDM würde dazu beitragen, Risiken der medikamentösen Behandlung durch zu hohe Plasmaspiegel zu reduzieren und gleichzeitig solche Patienten zu identifizieren, die aus unterschiedlichen Gründen wegen zu niedriger Spiegel eine Pseudotherapieresistenz aufweisen [44].

Neben der häufigen und unterschätzten Möglichkeit pharmakokinetischer Interaktionen infolge der Kombination oder Augmentation von Medikamenten wächst auch das Bewusstsein für Einflüsse auf die therapeutisch erforderlichen Plasmaspiegel durch genetische Varianz. Schätzungsweise 15 bis 30% der Variabilität von Arzneimittelwirkung und -nebenwirkungen sind durch genetische Polymorphismen des hepatischen Cytochrom-P450-Systems bedingt. Insbesondere bei CYP2D6, aber auch beim CYP2C-Enzym ist von erheblichen ethnischen Varianten und daraus resultierenden Konsequenzen für die Metabolisierung von Psychopharmaka auszugehen, weshalb in der Behandlung von Migranten aus afrikanischen und arabischen Ländern im Falle von Wirkungslosigkeit oder Nebenwirkungen das TDM unbedingt in Betracht gezogen werden sollte [52].

Das TDM stellt eine wichtige Methode für eine „personalisierte Pharmakotherapie“ in der Psychiatrie dar („Präzisions-Medizin“ [32]), indem es durch die Quantifizierung von Plasma-Konzentrationen von Neuropsychopharmaka zur Optimierung der Dosierungen die-

ser Pharmaka entscheidend – fast im Sinne eines „Biomarkers“ [23] – beiträgt [32].

Aus praktischer Sicht sei darauf hingewiesen, dass zu einer reliabel-validen Befundung ein sorgfältig ausgefüllter Anforderungsbogen, ein Qualitätslabor sowie eine fundierte pharmakologische Interpretation gehören [21].

Angesichts der unübersehbaren Vorteile des TDM sind weitere Anstrengungen erforderlich, dieses Verfahren in Kliniken und Facharzt-Praxen zu etablieren.

Danksagung

Wir danken Prof. Dr. Thomas Pollmächer, Ingolstadt. Er ermöglichte als Vorsitzender der BDK die Verteilung des Fragebogens an die im Mitgliederverzeichnis registrierten letztverantwortlichen Leiterinnen und Leiter der deutschen psychiatrischen Fachkrankenhäuser.

Interessenkonflikterklärung

GL hat Honorare für Vorträge und wissenschaftliche Tätigkeit in Advisory/Expert Boards sowie Drittmittelforschungsmittel von den Firmen Bayer, Janssen-Cilag, Lundbeck, Pfizer und Servier erhalten.

CH hat Honorare für Vorträge und wissenschaftliche Tätigkeiten in Advisory Boards von den Firmen Janssen-Cilag, LTS, Servier und Stada erhalten.

KMzC erklärt, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

HJA hat Vortragshonorare und Reisekostenunterstützung von Janssen-Cilag und Servier erhalten.

TM hat Vortragshonorare und Educational Grants von Bayer, Ferrer, Janssen-Cilag, Otsuka/Lundbeck und Servier erhalten.

Therapeutic drug-monitoring in psychiatric hospitals – Results of a survey of the conference of national directors of German hospitals of psychiatry and psychotherapy

Therapeutic drug-monitoring (TDM) is the quantification and interpretation of drug concentrations in blood to optimize pharmacotherapy. The TDM task force of the Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) issued guidelines for TDM in psychiatry, updated recently (see this issue). So far, no data are available how often TDM is used in routine treatment in psychiatric hospitals, however. Therefore German hospitals of psychiatry have been contacted by their head organization (Bundesdirektorenkonferenz) to participate in a survey regarding application of TDM in real clinical world of daily treatment. With an anonymous questionnaire knowledge, implementation, and attitudes were explored. Data from 31 hospitals could be analyzed. Application of TDM was stated by 71% routinely, two thirds answered to be familiar with the consensus paper publication. 48% noticed that their psychopharmacological habits and decisions are strongly influ-

enced by TDM, the same was declared regarding the relevance for daily treatment procedures. As main indications for TDM have been noticed: non-compliance, non-response, somatic comorbidity, combination treatment and relapse. Given reasons for non-use of TDM were costs and low clinical relevance mainly. Due to the low rate of response (16% of the hospitals contacted) a selection bias must be recognized and the results must be interpreted cautiously. Nevertheless TDM is an important method for a „personalized pharmacotherapy“, further efforts are necessary to establish TDM in psychiatric hospitals and specialists practices.

Key words: therapeutic drug-monitoring, plasma level, pharmacovigilance

Literatur

1. Adli M, Baethge C, Heinz A, et al. Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255:387–400.
2. Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, et al. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: Therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:243–365.
3. Baumann P, Rougemont M, Corruble E, et al. Recommendations for therapeutic monitoring of antidepressants. *Rev Med Suisse* 2013;9:577–86.
4. Baumann P, Spies M, Moller HJ, et al. A proposal for a psychopharmacology-pharmacotherapy catalogue of learning objectives and a curriculum in Europe. *World J Biol Psychiatry* 2017;18:29–38.
5. Bergemann N, Rommel F, Conca A. Therapeutisches Drug-Monitoring von Psychopharmaka in der Schwangerschaft. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2009;10:38–40.
6. Burke MJ, Preskorn SH. Therapeutic drug monitoring of antidepressants: cost implications and relevance to clinical practice. *Clin Pharmacokinet* 1999;37:47–165.
7. Ceskova E. The need to improve current psychopharmacotherapy before developing new drugs. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:1969–73.
8. Chenu F, Batten LA, Zernig G, et al. Comparison of pharmacokinetic profiles of brand-name and generic formulations of citalopram and venlafaxine: a crossover study. *J Clin Psychiatry* 2009;70:958–66.
9. Conca A, Schmidt E, Pastore M, et al. Therapeutic drug monitoring in Italian psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2011;44:259–62.
10. Couchman L, Morgan PE, Spencer EP, et al. Plasma clozapine, norclozapine, and the clozapine: Norclozapine ratio in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 1993–2007. *Ther Drug Monit* 2010;32:438–47.
11. Crettol S, de Leon J, Hiemke C, et al. Pharmacogenomics in psychiatry: From therapeutic drug monitoring to genomic medicine. *Clin Pharmacol Ther* 2014;95:254–7.
12. Darby JK, Pasta DJ, Wilson MG, et al. Long-term therapeutic drug monitoring of risperidone and olanzapine identifies altered steady-state pharmacokinetics: A clinical,

- two-group, naturalistic study. *Clin Drug Investig* 2008;28:553–64.
13. De las Cuevas C, Penate W, Sanz EJ. Risk factors for non-adherence to antidepressant treatment in patients with mood disorders. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:89–98.
 14. Deligiannidis KM. Therapeutic drug monitoring in pregnant and postpartum women: Recommendations for SSRIs, lamotrigine, and lithium. *J Clin Psychiatry* 2010;71:649–50.
 15. Egberts KM, Mehler-Wex C, Gerlach M. Therapeutic drug monitoring in child and adolescent psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2011;44:249–53.
 16. Eliasson EI, Lindh JD, Malmström RE, Beck O, et al. Therapeutic drug monitoring for tomorrow. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;65(Suppl 1):25–32.
 17. Gaertner I, Gaertner HJ, Vonthein R, et al. Therapeutic drug monitoring of clozapine in relapse prevention: A five-year prospective study. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:305–10.
 18. Gerlach M, Egberts K, Dang SY, et al. Therapeutic drug monitoring as a measure of proactive pharmacovigilance in child and adolescent psychiatry. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15:1477–82.
 19. Gründer G, Baumann P, Conca A, et al. Therapeutic drug monitoring in psychiatry. A brief summary of the new consensus paper by the task force on TDM of the AGNP. *Nervenarzt* 2014;85:847–55.
 20. Guo W, Guo GX, Sun C, et al. Therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs in China: a nationwide survey. *Ther Drug Monit* 2013;35:816–22.
 21. Haen E. Der TDM-Befund. *Psychopharmakotherapie* 2012;19:129–34.
 22. Haen E. Therapeutic drug monitoring in pharmacovigilance and pharmacotherapy safety. *Pharmacopsychiatry* 2011;44:254–8.
 23. Hefner G, Laib AK, Sigurdsson H, et al. The value of drug and metabolite concentration in blood as a biomarker of psychopharmacological therapy. *Int Rev Psychiatry* 2013;25:494–508.
 24. Hefner G, Brueckner A, Hiemke C, et al. Therapeutic drug monitoring for patients with Alzheimer dementia to improve treatment with donepezil. *Ther Drug Monit* 2015;37:353–61.
 25. Hefner G, Laux G, Baumann P, Bergemann N, et al. und TDM-Gruppe der AGNP. Konsensus-Leitlinien für therapeutisches Drug-Monitoring in der Neuropsychopharmakologie: Update 2017. *Psychopharmakotherapie* 2018;25:92–140.
 26. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, et al. AGNP-Konsensus-Leitlinie für therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie. Update 2011. *Psychopharmakotherapie* 2012;19:91–122.
 27. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, et al. Linee guida della consensus conference dell'ANGP per il monitoraggio plasmatico dei farmaci (TDM) in psichiatria. Aggiornamento 2011. *Psychopathol* 2014;20:286–321.
 28. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, et al. The TDM group of the AGNP Az AGNP konsenzuson alapuló irányelvei a terápiás gyógyszer szint monitorozásához a pszichiátriában. *Psychiatria Hungarica* 2012;27(Suppl 1):7–64.
 29. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011;44:195–235.
 30. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018;51:9–62.
 31. Horvitz-Lennon M, Mattke S, Predmore Z, Howes OD. The role of antipsychotic plasma levels in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2017;174:421–6.
 32. Jang SH, Yan Z, Lazor JA. Therapeutic drug monitoring: A patient management tool for precision medicine. *Clin Pharmacol Ther* 2016;99:148–50.
 33. Laux G, Riederer P (Hrsg.). Plasmaspiegelbestimmung von Psychopharmaka: Therapeutisches Drug-Monitoring. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1992.
 34. Lundmark J, Bengtsson F, Nordin C, 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.
 35. Matsui DM. Therapeutic drug monitoring in pregnancy. *Ther Drug Monit* 2012;34:507–11.
 36. McCutcheon R, Beck K, D'Ambrosio E, Donocik J, et al. Antipsychotic plasma levels in the assessment of poor treatment response in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2018;137:39–46.
 37. Messer T, Tiltscher C, Schmauss M. Polypharmazie in der Behandlung der Schizophrenie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2006;74:377–91.
 38. Müller H, Eusterschulte B, Havemann-Reinecke U, et al. Forensische Aspekte des therapeutischen Drug-Monitorings (TDM) in der Psychiatrie. *Psychopharmakotherapie* 2009;16:52–6.
 39. Myung W, Jang JH, Yoon H, et al. Therapeutic drug monitoring of mirtazapine in a routine outpatient setting in Asian psychiatric patients. *Pharmacopsychiatry* 2014;47:210–4.
 40. Ostad HE, Wagner S, Fric M, Laux G. Quetiapine and norquetiapine serum concentrations and clinical effects in depressed patients under augmentation therapy with quetiapine. *Ther Drug Monit* 2013;35:539–45.
 41. Patteet L, Morrens M, Maudens KE, et al. Therapeutic drug monitoring of common antipsychotics. *Ther Drug Monit* 2012;34:629–51.
 42. Pozzi M, Cattaneo D, Baldelli S, et al. Therapeutic drug monitoring of second-generation antipsychotics in pediatric patients: An observational study in real-life settings. *Eur J Clin Pharmacol* 2016;72:285–93.
 43. Preskorn SH. Therapeutic drug monitoring (TDM) in psychiatry (part I): Why studies attempting to correlate drug concentration and antidepressant response don't work. *J Psychiatr Pract* 2014;20:133–7.
 44. Schmauss M, Messer T. Augmentationsstrategien für therapieresistente Depressionen – ein Review. *Psychiatr Prax*. 2007;34:165–74.
 44. Sigurdsson HP, Hefner G, Ben-Omar N, Köstlbacher A, et al. Steady-state serum concentrations of venlafaxine in patients with late-life depression. Impact of age, sex and BMI. *J Neural Transm* 2015;122:721–9.
 46. Stamm TJ, Becker D, Sondergeld LM, et al. Prediction of antidepressant response to venlafaxine by a combination of early response assessment and therapeutic drug monitoring. *Pharmacopsychiatry* 2014;47:174–9.
 47. Touw DJ, Neef C, Thomson AH, et al. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: A systematic review. *Ther Drug Monit* 2005;27:10–7.
 48. Vogel M, Köhnlein O, Schmauss M, Messer T. Drug-Monitoring von Antipsychotika und Antidepressiva bei Akutaufnahme in einem psychiatrischen Versorgungskrankenhaus in Deutschland. *Psychiatr Prax* 2004;31(Suppl 1):S173–4.
 49. Wallerstedt SM, Lindh JD. Prevalence of therapeutic drug monitoring for antidepressants and antipsychotics in Stockholm, Sweden: A longitudinal analysis. *Ther Drug Monit* 2015;37:461–5.
 50. Whitney Z, Boyda HN, Procyshyn RM, et al. Therapeutic drug levels of second generation antipsychotics in youth: a systematic review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015;25:234–45.
 51. Zernig G, Hiemke C, Havemann-Reinecke U, et al. Empfehlungen für die gutachterliche Bewertung von Medikamentenspiegeln in der Psychiatrie im gerichtsanhängigen Schadensfall. *Psychopharmakotherapie* 2009;16:57–64.
 52. Zhou Y, Ingelman-Sundberg M, Lauschke VM. Worldwide distribution of cytochrome P450 alleles: a meta-analysis of population-scale sequencing projects. *Clin Pharmacol Ther* 2017;102:688–700.

Anhang:

Fragebogen zum Einsatz des therapeutischen Drug-Monitorings (TDM) in der Psychiatrie

Fragen zum Artikel

1. Sind Ihnen die Leitlinien zum TDM in der Psychiatrie bekannt?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
2. Sind diese Leitlinien (Quellen s. u.) Ihren ÄrztInnen bekannt?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
3. Haben Sie den Artikel gelesen?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> teilweise	<input type="checkbox"/> nein
4. Wird TDM in Ihrer Klinik angewandt?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
4.1. Wenn ja , wie häufig?	<input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> häufig (mehrmals monatlich) <input type="checkbox"/> sehr häufig (mehrmals wöchentlich)		
4.2. Wenn nein , aufgrund von	<input type="checkbox"/> Kosten <input type="checkbox"/> organisatorische Hürden <input type="checkbox"/> fehlende Evidenz <input type="checkbox"/> _____		
5. Wird die Verordnungspraxis von Psychopharmaka in Ihrer Klinik durch das TDM beeinflusst?	<input type="checkbox"/> nahezu täglich <input type="checkbox"/> wöchentlich <input type="checkbox"/> monatlich <input type="checkbox"/> _____		
6. Wie werden die Empfehlungen aus den TDM-Leitlinien in Ihrer Klinik umgesetzt/vermittelt?	<input type="checkbox"/> Curriculares Fort- und Weiterbildungsprogramm <input type="checkbox"/> Journal Club <input type="checkbox"/> Verfügbarkeit Internet <input type="checkbox"/> Verfügbarkeit Bibliothek <input type="checkbox"/> Vermittlung durch Fach-/Ober-/Chefärzte im klinischen Alltag <input type="checkbox"/> _____		
7. Welches sind für Sie Indikationen, bei denen Sie TDM für die Psychopharmakotherapie anwenden? (Mehrfachnennungen möglich)	<input type="checkbox"/> Dosisfindung nach Eindosierung oder Dosisänderung <input type="checkbox"/> Aus Gründen der Arzneimittelsicherheit, bei enger therapeutischer Breite, wie z.B. Olanzapin <input type="checkbox"/> Verdacht auf unzuverlässige Einnahme der Medikamente, unzureichende Adhärenz/Compliance <input type="checkbox"/> Arzneimittelumstellung auf Generikum <input type="checkbox"/> Kein/ungenügendes Therapieansprechen bei empfohlener Dosis <input type="checkbox"/> Unerwünschte Arzneimittelwirkung bei empfohlener Dosis <input type="checkbox"/> Kombination von Medikamenten mit Wechselwirkungspotential <input type="checkbox"/> Kostensenkung <input type="checkbox"/> Einstellung bei Ersterkrankung <input type="checkbox"/> Rückfallprävention unter Erhaltungstherapie <input type="checkbox"/> Rezidiv unter Erhaltungstherapie bei empfohlener Dosis <input type="checkbox"/> Kontrolluntersuchung bei gutem Therapieansprechen <input type="checkbox"/> Verkürzung des stationären Aufenthaltes <input type="checkbox"/> Bekannte genetische Besonderheit im Arzneimittelmetabolismus (Defektmutante, Genmultiplikation) <input type="checkbox"/> Schwangere oder stillende Patientin <input type="checkbox"/> Alterspatient (>65 Jahre) <input type="checkbox"/> Patient mit pharmakokinetisch relevanter Komorbidität (z.B. Leberfunktionsstörung oder Niereninsuffizienz)		

8. Bitte nennen Sie – sofern Ihnen bekannt – die empfohlenen therapeutischen Referenzbereiche und die Empfehlungsgrade für die Durchführung eines TDM.

	Referenzbereiche	Empfehlungsgrade	
Citalopram	_____	_____	<input type="checkbox"/> nicht bekannt
Mirtazapin	_____	_____	<input type="checkbox"/> nicht bekannt
Clozapin	_____	_____	<input type="checkbox"/> nicht bekannt
Olanzapin	_____	_____	<input type="checkbox"/> nicht bekannt
Lithium	_____	_____	<input type="checkbox"/> nicht bekannt

9. Wie schätzen Sie die Relevanz des TDM für die tägliche Praxis ein? hoch mäßig gering

Fragen zur Klinik

10. Wie hoch ist die Zahl der (teil-)stationären Behandlungsplätze in Ihrer Klinik? < 100 100 – 200 > 200

11. Wieviele Ärzte sind bei Ihnen beschäftigt?
 _____ OberärztInnen
 _____ FachärztInnen
 _____ ÄrztInnen in Weiterbildung

12. TDM-Indikation auch für (falls Versorgung in Ihrer Klinik erfolgt)
 Patienten im Kindes- oder Jugendalter (bis 18 Jahre)
 Patienten mit verminderter Intelligenz
 Forensische Patienten

13. Ihre Klinik befindet sich im Bundesland
 Schleswig-Holstein
 Hamburg
 Mecklenburg-Vorpommern
 Brandenburg
 Berlin
 Sachsen
 Bayern
 Baden-Württemberg
 Rheinland-Pfalz
 Saarland
 Nordrhein-Westfalen
 Niedersachsen
 Bremen
 Sachsen-Anhalt
 Thüringen
 Hessen

14. Die Trägerschaft der Klinik ist privat öffentlich-rechtlich

Quellen

Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011;44:195–235.

Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, et al. AGNP-Konsensus-Leitlinie für therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie. Update 2011. *Psychopharmakotherapie* 2012;19:91–122.