

63. Sikich L, Frazier JA, McClellan J, Findling RL, et al. Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry* 2008;165:1420–31.
64. Simon V, Czobor P, Balint S, Meszaros A, et al. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2009;194:204–11.
65. Steele JS, Buchi KF. Medical and mental health of children entering the Utah foster care system. *Pediatrics* 2008;122:e703–9.
66. Teter CJ, McCabe SE, Cranford JA, Boyd CJ, et al. Prevalence and motives for illicit use of prescription stimulants in an undergraduate student sample. *J Am Coll Health* 2005;53:253–62.
67. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341–5.
68. Zito JM, Safer DJ, Berg LT, Janhsen K, et al. A three-country comparison of psychotropic medication prevalence in youth. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2008;2:26.
69. Zito JM, Safer DJ, Valluri S, Gardner JF, et al. Psychotherapeutic medication prevalence in Medicaid-insured preschoolers. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17:195–203.
70. Zito JM, Tobi H, de Jong-van den Berg LT, Fegert JM, et al. Antidepressant prevalence for youths: a multi-national comparison. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15:793–8.

Besonderheiten der Therapie mit Neuro-Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter

Manfred Gerlach, Karin Klampfl, Andreas Warnke, Würzburg, und Claudia Mehler-Wex, Ulm

Die Therapie mit Neuro-Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter ist in unterschiedlichem Umfang Teil eines Gesamtbehandlungskonzepts, das auch begleitende psycho- und soziotherapeutische Maßnahmen einschließt. Bei dieser Therapie sind Einflüsse der alters- und geschlechtsabhängigen körperlichen und geistigen Reifung auf die Wirkung von Neuro-Psychopharmaka zu berücksichtigen. Die meisten der in Deutschland in der Kinder- und Jugendpsychiatrie verwendeten Neuro-Psychopharmaka werden entweder außerhalb der altersbezogenen Indikation oder außerhalb der zugelassenen Behandlung eines bestimmten Symptoms oder einer bestimmten Störung angewendet (sogenannte „Off-Label“-Anwendung), wodurch die sonst durch das Arzneimittelgesetz garantierten Sicherheits- und Wirksamkeitskriterien nicht gegeben sind. Die Einflüsse der Reifung auf die Pharmakologie von Neuro-Psychopharmaka

sind wenig systematisch untersucht. Dosisempfehlungen aus dem Erwachsenenbereich dürfen deshalb nicht ohne weiteres auf Kinder und Jugendliche übertragen werden. Mithilfe von therapeutischem Drug-Monitoring (TDM) ist es möglich, Informationen über die individuelle Pharmakokinetik einer Medikation zu bekommen und, falls erforderlich, die Dosierung gezielt anzupassen, wodurch eine größere Sicherheit in der Behandlung mit Neuro-Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter erreicht wird.

Schlüsselwörter: Entwicklungspsychopharmakologie, therapeutisches Drug-Monitoring, Kinder- und Jugendpsychiatrie, Neuro-Psychopharmaka, off Label

Psychopharmakotherapie 2010;17:118–24.

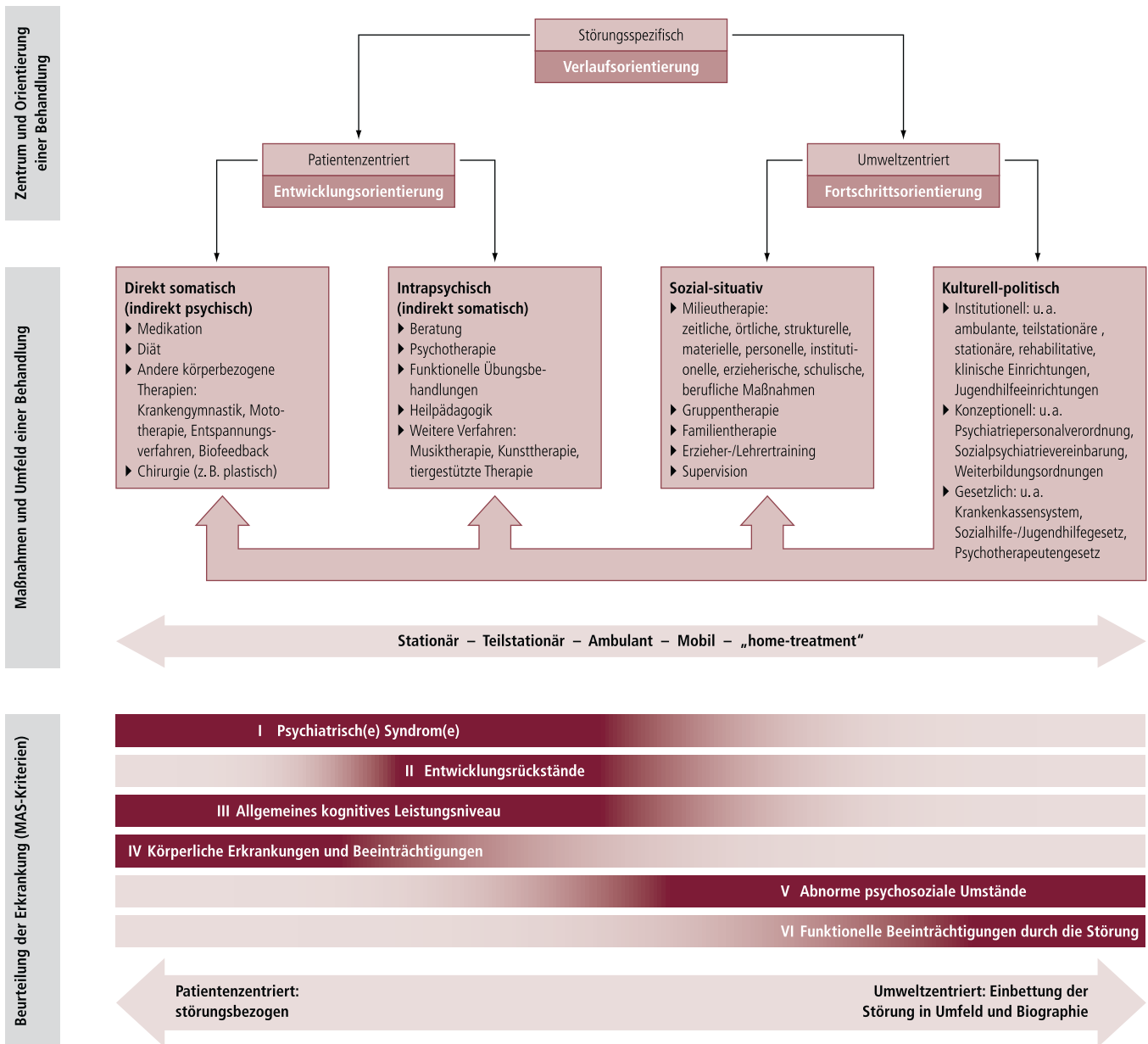
Die Therapie mit Neuro-Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter ist in unterschiedlichem Umfang Teil eines Gesamtbehandlungskonzepts, das auch

begleitende psycho- und soziotherapeutische Maßnahmen einschließt (Abb. 1) [7, 11].

Eine aus der Diagnose abgeleitete unmittelbare Indikation für eine primäre medikamentöse Therapie gibt es bei verschiedenen Formen von Psychosen (wie Schizophrenie, drogeninduzierten Psychosen, affektiven und schizoaffektiven Psychosen) sowie für die Akutbehandlung von Zuständen mit erheblicher Selbst- und/oder Fremdgefährdung. Für andere kinder- und jugendpsychiatrische Erkrankungen oder Störungen trifft dies aber nicht in gleichem Maße zu. Im Folgenden wird auf die wichtigsten Besonderheiten der Therapie mit Neuro-Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter eingegangen und die Einflüsse der alters- und geschlechtsabhängigen kör-

Prof. Dr. rer. nat. Manfred Gerlach, Dr. med. Karin Klampfl, Prof. Dr. med. Andreas Warnke, Universitätsklinikum Würzburg, Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Fuchsleinstraße 15, 97080 Würzburg, E-Mail: manfred.gerlach@uni-wuerzburg.de, Prof. Dr. med. Claudia Mehler-Wex, Universitätsklinikum Ulm, Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Steinhövelstraße 5, 89075 Ulm

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!



© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

Abb. 1. Einordnung der Therapie mit Neuro-Psychopharmaka in das Gesamtkonzept kinder- und jugendpsychiatrischer Therapie (nach [3]; mit freundlicher Genehmigung des Schattauer-Verlags); Achsen I bis VI des multiaxialen Klassifikationsschemas (MAS) [13]

Gegenstand des vorliegenden Artikels ist nur die medikamentöse Therapie psychischer Störungen. Angestrebt wird eine krankheitsspezifische Medikation (z. B. neuroleptische Behandlung der schizophrenen Psychose; Psychostimulanzien-Therapie der ADHS). Oft ist die Medikation symptombezogen (z. B. neuroleptische Behandlung impulsiv-aggressiver Erregungszustände oder Therapie der Schlafstörung). Die Entwicklungsorientierung ergibt sich aus altersspezifischen Gesichtspunkten der Medikation (z. B. die antidepressive Wirkung der trizyklischen Antidepressiva ist für Kinder nicht sicher, jedoch für das Erwachsenenalter nachgewiesen; viele Neuro-Psychopharmaka haben nur eine Zulassung zur Therapie psychischer Störungen bei Erwachsenen, nicht bei Personen unter 18 Jahren). Die Verlaufsorientierung berücksichtigt den Spontanverlauf einer Störung bzw. den Therapieverlauf bei der Medikationsentscheidung und -dosierung (z. B. ist die Medikation im akuten Erregungszustand eines Patienten mit Schizophrenie eine andere bzw. anders dosiert als in der Rehabilitationsphase). Fortschrittsorientierung beinhaltet die Verpflichtung, Medikationsentscheidungen stets auch nach dem neuesten wissenschaftlichen Stand auszurichten (z. B. aktuell die Medikation von Retardpräparaten in der Psychostimulanzien-Therapie der ADHS oder die Nutzung der Möglichkeit, eine Praxis nach den Richtlinien der Sozialpsychiatrievereinbarung einzurichten).

perlichen und geistigen Reifung auf die Wirkung dieser Therapie werden besprochen. Eine ausführlichere Behandlung dieses Themas findet sich in den entsprechenden Kapiteln der Lehrbücher [7, 9].

Anwendung außerhalb des Zulassungsbereichs

Die größte Anzahl der in Deutschland in der Kinder- und Jugendpsychiatrie verwendeten Neuro-Psychopharmaka wird entweder außerhalb der altersbezogenen

Indikation oder außerhalb der zugelassenen Behandlung eines bestimmten Symptoms oder einer bestimmten Störung angewendet (sogenannte „Off-Label“- oder „Unlicensed“-Anwendung). Ausnahmen sind beispielsweise Methylphenidat-Präparate, die zur Behandlung

der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) im Kindes- und Jugendalter zugelassen sind, und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), die als Fertigarzneimittel auch für Kinder zugelassen sind: Fluvoxamin ab dem achten Lebensjahr zur Behandlung von Zwangsstörungen und Fluoxetin für Kinder ab acht Jahren zur Behandlung der Depression.

Die Gründe dafür, dass für viele in der Kinder- und Jugendpsychiatrie angewandte Arzneimittel keine alters-, störungs- oder symptombezogene Zulassung vorliegt, sind vielfältig. Im Vordergrund steht die umsatz- und ertragsorientierte Zulassungspolitik der Arzneimittelhersteller, die bislang bevorzugt und häufig ausschließlich die Patientengruppen und Indikationen berücksichtigte, bei denen Aussicht bestand, dass die Forschungs- und Investitionsmittel durch entsprechende Umsätze refinanziert werden können. Dies hat zur Konsequenz, dass kleineren Patientengruppen mit seltenen Erkrankungen zwar gesellschaftlich grundsätzlich das gleiche Behandlungsrecht zugestanden wird, jedoch die vom Arzneimittelgesetz garantierten Wirksamkeits- und Sicherheitskriterien bei der Arzneimittelanwendung faktisch nicht umgesetzt wurden. Zusätzlich zu den wirtschaftlichen Gründen ergeben sich praktische Probleme bei der Arzneimittelprüfung bei Kindern und Jugendlichen: unvorhersehbare Arzneimittelreaktionen, anfänglich nicht erkennbare Spätfolgen auf Wachstum und mögliche psychomotorische Entwicklungsstörungen, schwierige Vorhersage der Dosis-Wirkungs-Beziehung allein aufgrund von Untersuchungen an Erwachsenen, Bewältigung multipler medikolegaler und ethischer Probleme bei der Durchführung der Arzneimittelprüfung bei nicht einwilligungsfähigen Patienten sowie fehlende Infrastruktur für die multizentrische Arzneimittelprüfung mit Schwierigkeiten bei der Patientenrekrutierung.

Es hat eine Reihe von nationalen und internationalen Bemühungen gegeben, der Diskriminierung von Kindern und Jugendlichen hinsichtlich einer adäqua-

ten Arzneimitteltherapie ein Ende zu setzen. Unter Federführung der Internationalen Konferenz für Harmonisierung wurden Leitlinien für die Arzneimittelentwicklung und -prüfung bei Kindern und Jugendlichen erarbeitet. Diese Leitlinien schlugen sich in der EU-Verordnung über Kinderarzneimittel nieder, die ab dem 26. Januar 2007 in Kraft getreten ist und unmittelbar in jedem Mitgliedsstaat gilt [4]. Von diesem Zeitpunkt an müssen in Europa alle Arzneimittel, für die eine Zulassung beantragt wird, auch in klinischen Studien an Kindern getestet worden sein, es sei denn, das Arzneimittel ist für die Anwendung an Kindern und Jugendlichen nicht geeignet. Die Anforderungen an die klinische Prüfung sind in einem Forschungs- und Entwicklungsprogramm, dem pädiatrischen Prüfkonzept, niederzulegen. Jedes Prüfkonzept muss dann einem eigens dafür bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) eingerichteten Ausschuss aus Wissenschaftlern der EU-Mitgliedsstaaten zur Billigung vorgelegt werden. Als Ausgleich für diese neuen Anforderungen werden den pharmazeutischen Unternehmen Anreize und Vergünstigungen in Form von verlängerten Schutzfristen bei der Vermarktung der Arzneimittel gewährt (der 20-jährige Patentschutz wird um sechs Monate verlängert). Auch bei Arzneimitteln, die bereits auf dem Markt sind, können solche Vorteile eingeräumt werden, wenn deren Anwendbarkeit bei Kindern und Jugendlichen nachträglich auf der Basis eines pädiatrischen Prüfkonzepts belegt wird. Für die Förderung der Zulassungen von „Nachahmerpräparaten“ (Generika) für Kinder und Jugendliche sind Finanzhilfen der EU vorgesehen. Arzneimittel, die speziell für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen zugelassen wurden, sollen künftig auch ein besonderes Symbol auf der Verpackung erhalten.

Was ist bei der Off-Label-Anwendung zu beachten?

Die Anwendung eines Psychopharmakons außerhalb des alters-, störungs- oder symptombezogenen Zulassungsbe-

reichs ist im Rahmen eines individuellen Heilversuchs unter bestimmten Voraussetzungen möglich, beispielsweise wenn die grundsätzliche Wirksamkeit und ein diesbezüglicher Einsatz des Arzneimittels bereits bekannt sind. Der behandelnde Arzt muss aber im Einzelfall eine sehr ausgewogene Abwägung hinsichtlich der Vorteile und Risiken des Einsatzes eines Arzneimittels treffen, denn nur so kann er den Patienten hinreichend aufklären.

Darüber hinaus sind folgende Gesichtspunkte besonders zu beachten:

Information und Einverständnis

- Der Patient beziehungsweise die Sorgeberechtigten müssen darüber informiert sein, dass das verordnete Arzneimittel keine Zulassung hat.
- Die Sorgeberechtigten beziehungsweise der Patient müssen der Medikation zustimmen.
- Die Sorgeberechtigten sind über Wirkung und unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) des Arzneimittels, die zugelassenen Behandlungsalternativen und über das Recht, jederzeit den Heilversuch abbrechen zu dürfen, aufzuklären und diese Aufklärung ist zu dokumentieren [5].

Kostenerstattung

Der Patient beziehungsweise die Sorgeberechtigten müssen darauf hingewiesen werden, dass es bei der Off-Label-Anwendung erstattungsrechtliche Probleme bei gesetzlich Versicherten gibt, da die gesetzlichen Krankenkassen nach dem Wirtschaftlichkeitsgebot des Sozialgesetzes nicht zur Kostenübernahme eines Arzneimitteleinsatzes außerhalb der zugelassenen Behandlungsindikationen verpflichtet sind.

Entsprechend einem Urteil des Bundessozialgerichts vom 19. März 2002 (Az.: B1 KR 37/00 R) ist die Verschreibung von Medikamenten außerhalb ihrer zugelassenen Indikation jedoch unter folgender Voraussetzung möglich: „Das Vorliegen einer schwerwiegenden, lebensbedrohlichen oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigenden Erkrankung, für die keine andere Therapie verfügbar ist und auf-

grund der Datenlage die begründete Aussicht besteht, dass ein kurativer oder palliativer Behandlungserfolg erzielt werden kann.“

Im Hinblick auf den letzten Punkt ist es günstig, wenn sich der behandelnde Arzt auf Empfehlungen von Fachgesellschaften oder auf Ergebnisse von Konsensuskonferenzen berufen kann.

Haftung

Neben erstattungsrechtlichen Problemen bei der Off-Label-Anwendung von Arzneimitteln gibt es Unsicherheiten bezüglich des Haftungsrechts. Nach Meinung des Rechtsanwalts Herbert Wartensleben [16] haftet jedoch der Hersteller für alle Schäden, die bei bestimmungsgemäßem Gebrauch eines Arzneimittels entstehen.

Der Begriff „bestimmungsgemäß“ umfasst sowohl Indikationsangaben im Beipackzettel oder in Fachinformationen als auch wissenschaftlich allgemein anerkannte Therapiegewohnheiten, die in Beipackzettel oder Fachinformationen nicht als Kontraindikationen ausgeschlossen werden.

Rechtliche und ethische Fragen im Praxisalltag

Die Diagnostik ist Voraussetzung der Behandlung. Nur im akuten Notfall (bei akuter Selbst- und/oder Fremdgefährdung) kann sich im Einzelfall die Notwendigkeit ergeben, allein aufgrund des aktuellen psychopathologischen Befunds eine Entscheidung zur symptomatischen medikamentösen Behandlung zu treffen. Eine solche Notfallsituation ist aber die Ausnahme.

In der Regel setzt bereits die Diagnostik und so auch die nachfolgende Behandlung die Einwilligung nicht nur des Patienten, sondern im Kindes- und Jugendalter auch der Sorgeberechtigten voraus. Bei Kindern und Jugendlichen gilt der Grundsatz der „stellvertretenden Einwilligung“, wonach vorrangig die Entscheidung zur Einwilligung in Diagnostik und Therapie bei den Sorgeberechtigten liegt.

Die stellvertretende Einwilligung wird dann zum Problem, wenn die Interessen

der Sorgeberechtigten dem Kindeswohl widersprechen, beispielsweise wenn die Eltern nicht in der Lage sind, für das Kind Sorge zu tragen (z. B. bei schwergradiger geistiger Beeinträchtigung oder eigener psychiatrischer Erkrankung) oder wenn Eltern dem Kindeswohl zuwider handeln (z. B. beim Münchhausen-by-proxy-Syndrom, einer artifiziellen Störung, verursacht durch eine Bezugsperson, indem diese dem Kind absichtlich Schädigungen zufügt).

Eine Beteiligung des Kindes ist entsprechend seinem Alter beziehungsweise seiner Entwicklung anzustreben. Dabei ist die Frage ungeklärt, ab welcher Entwicklungsreife dem Kind eine Einwilligungsfähigkeit zugestanden werden muss. In manchen Bundesländern wird auch Personen unter 18 Jahren eine eigenständige Einwilligungsfähigkeit zur Heilbehandlung zugesprochen. Dies ist in der Praxis auch bei Jugendlichen der Fall, die willentlich eine legale, eigenständige Existenz unabhängig vom Elternhaus aufgebaut haben (mündige Minderjährige). Bei Studien wird von Seiten der Ethik-Kommissionen auch zum Teil schon für Kinder, zumindest aber für Jugendliche ab 14 Jahren, eine altersentsprechende Aufklärung und Einverständniserklärung gefordert, die jedoch in Abhängigkeit von der psychiatrisch bedingten Einwilligungsfähigkeit steht.

Ethische Grundsätze für eine therapeutische Maßnahme gehen davon aus, dass die Maßnahme wirksam und der zu behandelnden Störung angemessen ist und die Behandlung nach Einwilligung des Patienten beziehungsweise der Sorgeberechtigten (im Scheidungsfalle des sorgeberechtigten Elternteils) erfolgt („informed consent“).

Die Arzt-Patienten-Beziehung ist durch folgende ethische Grundsätze bestimmt [1, 15]:

- Die Störung, die zu behandeln ist, sollte definiert sein
- Der Patient beziehungsweise die Eltern sollten über die Therapieziele und über das Behandlungsverfahren aufgeklärt sein
- Schweigepflichtsregelungen sind einzuhalten

- Der Behandlungsplan sollte auf allgemein akzeptierten klinischen und wissenschaftlichen Behandlungsstandards gründen, wie sie beispielsweise in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie beschrieben sind [6].

Leitfragen zur Aufklärung über die Therapie mit Neuro-Psychopharmaka und Gesichtspunkte, die bei Aufklärungsgesprächen zu beachten sind, sind dem Lehrbuch für Neuro-Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter zu entnehmen [9].

Einflüsse der Reifung auf die Wirkung von Neuro-Psychopharmaka

Ein wichtiger Aspekt bei der Therapie von kinder- und jugendpsychiatrischen Patienten ist die Berücksichtigung der Einflüsse der alters- und geschlechtsabhängigen körperlichen und geistigen Reifung auf die Wirkung von Neuro-Psychopharmaka. Ein weiterer Aspekt ist die Zugrundelegung der therapeutischen Wirksamkeit auf eine normale Entwicklung. Die Wirkung eines Arzneimittels ist bei einem Säugling nicht die gleiche wie bei einem Jugendlichen. Bei längerfristigen Therapien können

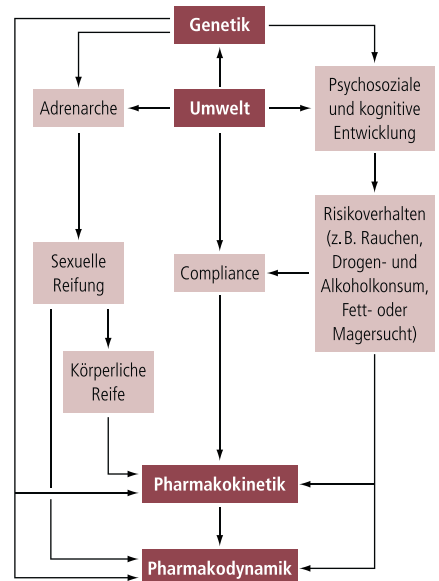


Abb. 2. Einflüsse der altersabhängigen körperlichen und geistigen Reifung auf die Wirkung von Neuro-Psychopharmaka (aus [9]; mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlags, Wien New York)

Reifungsvorgänge oder nicht erfasste psychosoziale Faktoren für die beobachteten klinischen Veränderungen wichtiger sein als die Wirkung eines Neuro-Psychopharmakons.

In **Abbildung 2** sind mögliche interagierende, altersabhängige Einflüsse der körperlichen und geistigen Reifung auf die Pharmakologie von Neuro-Psychopharmaka veranschaulicht. Darüber hinaus gibt es weitere Einflussfaktoren, zum Beispiel Geschlechtsunterschiede in der körperlichen Reife (Fettmasse, Muskelmasse, Hormonspiegel). Alle diese Faktoren sind jedoch wenig systematisch untersucht.

Weitere entwicklungsabhängige Faktoren mit einem möglichen Einfluss auf die Therapie mit Neuro-Psychopharmaka sind speziell im Jugendalter mögliche alterstypische Besonderheiten wie Non-Compliance, Veränderungen im Essverhalten (z. B. anorektische oder bulimische Entwicklungen), der Konsum von Nicotin und Alkohol sowie komorbider Substanzmissbrauch.

Da sich die Körperanatomie, die Zusammensetzung der Körpergewebe, die Funktion des Gastrointestinaltraktes und der Leber, das endokrinologische System sowie die Reifung und Funktion des Gehirns alters- und entwicklungsabhängig in unterschiedlicher Weise ändern, muss man davon ausgehen, dass sich die Pharmakologie von Neuro-Psychopharmaka (erwünschte Wirkung = Therapieeffekt, Dosis-Wirkungs-Beziehung, UAW) im Kindes- und Jugendalter unterscheiden und vom Erwachsenenalter abweichen. Dies erklärt die häufig unvorhersehbaren unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter der Therapie mit Neuro-Psychopharmaka bei Kindern und Jugendlichen sowie die Nichtvorhersagbarkeit der Dosis-Wirkungs-Beziehung allein aufgrund von Untersuchungen im Erwachsenenalter. Es ist schon lange bekannt, dass Kinder von vielen Arzneimitteln eine höhere Dosis pro kg Körpergewicht benötigen als Erwachsene. In einigen Fällen müssen jedoch auch Kinder vorsichtiger und niedriger dosiert werden, da bei manchen Arzneimitteln schon bei niedrigeren Dosierungen UAW auftreten.

Kinder und Jugendliche haben eine andere Pharmakokinetik als Erwachsene

Wie oben beschrieben, werden viele Arzneimittel in der Kinder- und Jugendpsychiatrie außerhalb der altersbezogenen Indikation angewendet. Dies bedeutet unter anderem auch, dass für diese Arzneimittel keine altersbezogenen pharmakokinetischen Untersuchungen vorliegen. Wesentliche Faktoren, die die Pharmakokinetik eines Arzneimittels beeinflussen und in Abhängigkeit von Alter und Entwicklungsgrad unterschiedliche Auswirkungen haben können, sind das Körpergewicht, die Aufnahme des Arzneistoffs durch den Magen (Säuregrad) und den Dünndarm, die Entleerungsfrequenz des Magens, die prozentuale Verteilung des Körperfetts, der Hormonspiegel, die Größe und Funktion der Leber sowie der Blutfluss im jeweiligen Zielorgan.

Die gastrointestinale Resorption nach oraler Applikation eines Arzneimittels ist typischerweise bei Kindern effektiver als bei Erwachsenen. Andererseits ist das Bindungsvermögen von lipophilen Arzneistoffen wie den Neuro-Psychopharmaka an Plasmaproteine und Fettgewebe typischerweise bei Kindern niedriger als bei Erwachsenen. Der an Proteine und Fettgewebe gebundene Anteil stellt gleichsam ein „Reservoir“ dar, wodurch die Elimination eines Pharmakons verlangsamt wird. Der prozentuale Anteil des Körperfetts an der Körpermasse kann bei Kindern und Jugendlichen, aber auch zwischen den Geschlechtern erheblich schwanken. Da sich dieses Bindungsvermögen beim Menschen experimentell nur schwer bestimmen lässt, ist nicht viel über die geschlechts- und altersabhängigen Einflüsse bekannt. Kaum untersucht ist auch, welche Neuro-Psychopharmaka an welche Plasmaproteine binden und welche Auswirkungen dies auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik hat. Die bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen effektivere gastrointestinale Resorption und gleichzeitig verminderte Bindung von Psychopharmaka an Plasmaproteine und Kör-

perfettgewebe könnte eine Erklärung dafür sein, dass es bei einer nur auf das Körpergewicht bezogenen Dosierung zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit der verabreichten Neuro-Psychopharmaka kommt, wodurch das erhöhte Auftreten von unerwünschten Wirkungen erklärt werden könnte.

Andererseits haben Kinder im Vergleich zu Erwachsenen typischerweise eine erhöhte glomeruläre Filtrationsrate, wodurch prinzipiell der freie, nicht an Plasmaproteine gebundene Anteil an Arzneistoff schneller wieder aus dem Organismus ausgeschieden wird. Zur Elimination eines Neuro-Psychopharmakons trägt auch wesentlich der Metabolismus bei, wodurch unpolare, lipophile Arzneistoffe wie Neuro-Psychopharmaka in wasserlösliche Metaboliten umgewandelt werden. Da Kinder im Vergleich zu Erwachsenen in Relation zum Körpergewicht proportional eine größere Leber haben, kann man annehmen, dass die Biotransformationsrate bei Kindern erhöht ist. Ergebnisse von (bisher wenigen) durchgeführten altersvergleichenden pharmakokinetischen Untersuchungen sind beispielsweise, dass Kinder nach oraler Gabe gleicher Dosierungen im Vergleich zu Erwachsenen eine kürzere Plasmahalbwertszeit von Diazepam [12] und eine niedrigere maximale Plasmakonzentrationen von Chlorpromazin [14], Nortriptylin und Clomipramin [12] aufweisen.

Kinder- und Jugendliche scheinen demnach – in Abhängigkeit von Alter und Entwicklungsstadium – unterschiedlich und anders als Erwachsene Neuro-Psychopharmaka durch den Gastrointestinaltrakt aufzunehmen, im Organismus zu verteilen, zu speichern, zu verstoffwechseln und aus dem Organismus auszuschleiden. Diese Unterschiede sind jedoch aufgrund der unterschiedlichen physikalisch-chemischen Eigenschaften der Neuro-Psychopharmaka verschiedenartig. Deshalb ist eine sichere Vorhersage der individuell erforderlichen Dosierung nicht möglich und eine nur gewichtsbezogene Anpassung der Dosierung unzulänglich.

Therapeutisches Drug-Monitoring in der Kinder- und Jugendpsychiatrie

Aufgrund der häufigen Off-Label-Anwendung von Neuro-Psychopharmaka und der oben beschriebenen pharmakokinetischen Besonderheiten wird therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) als eine generelle Indikation in der Kinder- und Jugendpsychiatrie angesehen [2, 10]. Unter therapeutischem Drug-Monitoring versteht man die Bestimmung von Plasma- oder Serumspiegeln mit dem Ziel, Informationen über die Pharmakokinetik des untersuchten Wirkstoffs bei einem bestimmten Patienten zu bekommen und dadurch, falls erforderlich, die Dosierung gezielt anpassen zu können. Die Strategie des therapeutischen Drug-Monitorings im Rahmen einer Therapie mit Neuro-Psychopharmaka basiert auf der Ansicht, dass die Konzentrationen der wirksamen Stoffe (Arzneistoff und dessen aktive Metaboliten) im Blut ein besseres Maß für deren Konzentrationen am Wirkort sind als die Dosierung [2]. Ferner geht die Strategie davon aus, dass eine definierbare Beziehung zwischen den ermittelten Konzentrationen und dem klinischen Effekt (therapeutischer Effekt, UAW, toxische Wirkungen) besteht. Für die trizyklischen Antidepressiva Nortriptylin, Imipramin und Desipramin konnte diese Korrelation bei Erwachsenen nachgewiesen werden [2]. Zur Ermittlung der altersbezogenen therapeutischen Blutspiegelbereiche im Kindes- und Jugendalter sind jedoch standardisierte Untersuchungen notwendig, die auch zum Verständnis der Pharmakologie von Neuro-Psychopharmaka bei Kindern und Jugendlichen beitragen können.

Ende 2008 wurde das „Kompetenznetz Therapeutisches Drug-Monitoring Kinder- und Jugendpsychiatrie e. V.“ (Kompetenznetz TDM KJP, www.tdm-kjp.de) gegründet, in dem sich zahlreiche kinder- und jugendpsychiatrische Kliniken zusammenschlossen, mit dem Ziel, die Therapie mit Neuro-Psychopharmaka in der Kinder- und Jugendpsychiatrie zu optimieren.

Das datenschutzrechtlich und ethisch geprüfte Projekt sieht vor, in einer internet-basierten Datenbank standardisiert Daten der medikamentösen Therapie von Kindern und Jugendlichen pseudonymisiert zu erfassen. Hierzu gehören verschiedene für den Metabolismus relevante Angaben zum Patienten (z. B. Alter, Geschlecht, Entwicklungsstand, Drogen- oder Nicotinabusus, hepatische oder renale Funktionsstörungen), die genaue Dokumentation der Medikation (Dosis, Behandlungsbeginn, gegebenenfalls Komedikation) und die standardisierte Beurteilung der klinischen Wirksamkeit sowie der unerwünschten Wirkungen im Behandlungsverlauf. Parallel dazu werden in zentralen Labors gemäß den methodischen Richtlinien der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) die Blutspiegel der Neuro-Psychopharmaka bestimmt [2] und ebenfalls in die Datenbank eingebunden. Somit soll ermöglicht werden, über Korrelationen zwischen Blutspiegeln einerseits und therapeutischer Wirksamkeit und unerwünschten Wirkungen andererseits therapeutische Blutspiegelbereiche für Neuro-Psychopharmaka alters- und entwicklungspezifisch neu zu definieren. Übergeordnete Ziele des Kompetenznetzes sind somit die Förderung der Patientensicherheit durch Vorbeugung von Überdosierungen und unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die Unterstützung einer möglichst raschen Dosisoptimierung (und dadurch einer verkürzten Hospitalisierungsdauer) sowie die Bereitstellung einer Struktur zur Qualitätssicherung der Behandlungsdokumentation.

Kinder und Jugendliche haben eine andere Pharmakodynamik als Erwachsene

Es gibt jedoch nicht nur alters- und entwicklungsbezogene Einflüsse auf die Pharmakokinetik von Neuro-Psychopharmaka, sondern auch auf deren Pharmakodynamik. Die Pharmakodynamik beinhaltet die Interaktionen des Arzneistoffs mit den molekularen Zielstruk-

turen im Organismus sowie die Wirkung eines Pharmakons in Abhängigkeit von einer gegebenen Konzentration (Dosis-Wirkungs-Beziehung).

Die zellulären und molekularen Angriffspunkte von Neuro-Psychopharmaka sind die komplexen Netzwerke von neuronalen und nichtneuronalen Zellen, die das anatomische Substrat psychischer Vorgänge sind. Die neurobiologische Forschung hat gezeigt, dass alle neuro-psychiatrischen Erkrankungen, im Gegensatz zu früheren Überzeugungen, auch Funktionsstörungen des Gehirns darstellen. Neuro-psychiatrische Störungen gehen mit Veränderungen in der Signalübermittlung durch Neurotransmitter zwischen Nervenzellen und durch Signaltransduktion innerhalb der Nervenzellen in spezifischen Funktionssystemen des zentralen Nervensystems einher. Diese Signalübertragung stellt den wesentlichen Angriffspunkt von Neuro-Psychopharmaka dar. Diese greifen in die Grundprozesse der Neurotransmission ein und korrigieren so symptomatisch jene Störung der neuronalen Homöostase, die an der Pathophysiologie der neuro-psychiatrischen Krankheit beteiligt war. Ihre pharmakologischen Wirkungen beruhen auf charakteristischen Effekten auf die Neurotransmittersysteme, beispielsweise beeinflussen sie Neurorezeptoren und Transportproteine.

Sowohl die zellulären als auch die molekularen Angriffspunkte der Neuro-Psychopharmaka unterliegen lebenslangen Veränderungen, die in den verschiedenen Gehirnregionen unterschiedlich verlaufen. Bildgebende Verfahren weisen darauf hin, dass sich die Zahl der Neuronen in verschiedenen Gehirnregionen unterschiedlich entwickelt [9]. Als wesentliche Bedingung neuronaler Plastizität, Regeneration und Lernfähigkeit finden zeitlebens eine Bildung neuer Nervenzellkontakte (Synaptogenese) und gleichzeitig eine Rückbildung alter Nervenzellkontakte (Synapsenelimination, *pruning*) statt.

Aufgrund dieser Besonderheiten des Gehirns sind auch bei Vorliegen gleicher Wirkstoffkonzentrationen am Wirkort unterschiedliche klinische Effekte

(erwünschte und unerwünschte Wirkungen) bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen zu erwarten. Diese Annahme bestätigen erste Ergebnisse aus noch laufenden Untersuchungen, in der ein therapeutisches Drug-Monitoring der Quetiapin-Therapie bei jugendlichen Schizophrenie-Patienten durchgeführt wurde [8]. Mehr als 50% der in dieser Studie gemessenen Quetiapin-Plasmatalepiegel (Talspiegel bedeutet, dass zu diesem Zeitpunkt die niedrigste Wirkstoffkonzentration vorliegt; diese wurden mindestens 12 Stunden nach letzter Einnahme und unmittelbar vor erneuter Einnahme des Arzneimittels ermittelt) lagen oberhalb des für Erwachsene empfohlenen Referenzbereichs; jedoch wurden bei keinem der jugendlichen Patienten schwerwiegende unerwünschte Wirkungen beobachtet.

Fazit

Aufgrund der Besonderheiten der Therapie mit Neuro-Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter, wie häufige Off-Label-Anwendung und geringe Kenntnisse über die Einflüsse der alters- und geschlechtsabhängigen körperlichen und geistigen Reifung auf die Wirkung der verwendeten Medikamente, sind bei deren Anwendung bestimmte ethische Grundsätze einzuhalten und ein therapeutisches Drug-Monitoring indiziert.

Characteristics of psychopharmacological treatment in child and adolescents

The therapy of children and adolescents with psychoactive drugs is one part of a multimodal treatment whose scale depends on the clinical situation and that includes also psycho- and sociotherapeutic treatment. This treatment should take into consideration the age- and sex-dependent maturation of body and mind. Many drugs used in Germany are used off label; the consequence is that the criteria for efficacy and safety, guaranteed for the

use in adults, are not given in children and adolescents. The influence of maturation on the pharmacology of psychoactive drugs is elusive yet. Developmental changes in physiology produce many of the age-associated changes in the absorption, distribution, metabolism, and excretion of drugs that culminate in altered pharmacokinetics. It is therefore not appropriate to use dosages recommended for adults and precludes the use of simple dosage formulas. Therapeutic drug monitoring (TDM) is a valid tool to optimise the therapy with neuro-psychopharmaka in children and adolescents and to enable the individual age-specific dosing regimens.

Key words: Developmental psychopharmacology, therapeutic drug monitoring, child and adolescent psychiatry, neuro-psychopharmaka, off label

Literatur

1. American Psychiatric Association (Hrsg.). Quality indicators, defining and measuring quality in psychiatric care for adults and children. Washington: American Psychiatric Association, 2002.
2. 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.
3. Blanz B, Remschmidt H, Schmidt MH, Warnke A (Hrsg.). Psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter. Ein entwicklungspsychopathologisches Lehrbuch. Stuttgart, New York: Schattauer, 2006.
4. Bundesministerium für Gesundheit. Pressemitteilung Nr. 7 vom 23. Januar 2007.
5. Dahl M. Forschung mit Kindern und Jugendlichen aus ethischer Sicht. In: Frank R (Hrsg.). Ethische Fragen in der Kinder- und Jugendpsychiatrie. Stuttgart: Kohlhammer, 2002:34–54.
6. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Bundesarbeitsgemeinschaft leitender Klinikärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Bundesverband der Ärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (Hrsg.). Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. 3. Auflage. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2007.
7. 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.
8. 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.
9. Gerlach M, Klampfl K, Mehler-Wex C, Warnke A. Besonderheiten der Therapie mit Neuro-Psychopharmakologie im Kindes- und Jugendalter. In: Gerlach M, Mehler-Wex C, Walitz S, Warnke A, Wewetzer C (Hrsg.). Neuro-Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter. Grundlagen und Therapie. 2. Auflage. Wien, New York: Springer, 2009:73–89.
10. 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.
11. 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. 2. Auflage. Stuttgart: Schattauer, 2008:303–51.
12. Morselli PL, Cuche H, Zarifian E. Pharmacokinetics of psychotropic drugs in the pediatric patient. In: Mendlewicz J, van Praag HM (Hrsg.). Childhood Psychopharmacology: Current Concepts. Advances in Biological Psychiatry. Basel: Karger, 1978:70–86.
13. Remschmidt H, Schmidt M, Poustka F (Hrsg.). Multiaxiales Klassifikationsschema für psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter. 4. Auflage. Bern: Huber, 2001.
14. Rivera-Calimlin L, Griesbach PH, Perlmutter R. Plasma chlorpromazine concentrations in children with behavioural disorders and mental illness. *Clin Pharmacol Ther* 1979;26:114–21.
15. Warnke A, Fegert J, Wewetzer C, Remschmidt H. Ethische Fragen in der Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie. In: Herpertz-Dahlmann B, Resch F, Schulte-Markwort M, Warnke A (Hrsg.). Entwicklungspsychiatrie. Biopsychologische Grundlagen und die Entwicklung psychischer Störungen. 2. Auflage. Stuttgart: Schattauer, 2008:471–86.
16. Wartensleben H. „Off-label-use“. Nutzen der Dopamin-Agonisten reicht über die zugelassene Indikation hinaus. 8. Hamburger Parkinsongespräch, 6. Dezember 2002, Hamburg. *Nervenarzt* 2003;74(Suppl 1):7–8.