

## Psychiatrie

# TDM, Arzneimitteltherapie-Sicherheit und Pharmakovigilanz

Pierre Baumann, Georgios Schoretsanitis

**In Kürze (20.–22. März 2024) findet in Freiburg i.Br. das 15. TDM-Symposium der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) über Therapeutisches Drug Monitoring (TDM), Arzneimitteltherapie-Sicherheit und Pharmakovigilanz in der Psychiatrie statt. Erste Eindrücke....**

■ Vor über 50 Jahren publizierten Asberg et al. eine Studie über den Zusammenhang zwischen den Plasmaspiegeln des trizyklischen Antidepressivums Nortriptylin und seiner klinischen Wirkung bei Patienten, welche mit diesem Medikament behandelt wurden [1]. Sie gilt als bahnbrechend für die weitere und stete Entwicklung vom TDM in der Psychiatrie. Bereits vorher gab es erste Hinweise für eine genetische Komponente im Metabolismus und der Pharmakokinetik dieses Antidepressivums: Gleichgewichtskonzentrationen («steady-state») von Nortriptylin im Blut, die nach einer Behandlung von monozygotischen Zwillingen mit diesem Medikament (ein Substrat von CYP2D6, wie sich später herausstellte), gemessen wurden, waren praktisch identisch, aber sie unterschieden sich markant bei dizygotischen Zwillingspaaren [2]. Fortschritte in der Charakterisierung der Eigenschaften der einzelnen Formen von Cytochrom P-450 bei der Biotransformation von psychotropen Pharmaka, auch unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Rollen von genetisch bedingten polymorphen Formen verhalf zu einem besseren Verständnis der Mechanismen von pharmakokinetischen Interaktionen zwischen Medikamenten, welche sich in ihren induktiven oder hemmenden Eigenschaften unterscheiden.

### Therapeutisches Fenster genauer betrachten

In Anbetracht der umfangreichen Literatur mit Studien zu Plasmaspiegel-Wirkungsbeziehungen stellte sich schon bald die Frage nach allgemein anerkannten Referenzbereichen, auch bekannt unter der Bezeichnung «Therapeutische Fenster». Nach ersten, sehr beachteten Guidelines fehlte es an solchen Instrumenten, welche alle Kategorien von psychotropen Pharmaka umfassten und die regelmässig aktualisiert wurden [3–5]. Im Rahmen der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) fand 1992 in Würzburg eine erste Konsensuskonferenz statt, welche sich mit Themen um das TDM in der Psychiatrie befasste [6,7]. Diese erste Zusammenkunft führte 1997 zur Gründung der AGNP-TDM Gruppe, und im Jahre 2004 veröffentlichten deren Experten eine erste Consensus Guideline, welche dann 2011 und 2018 zu erneuerten und beträchtlich erweiterten Versionen führte [8–11]. Zu erwähnen sind noch die Zusammenarbeit der AGNP-TDM Gruppe mit der *American Society of Clinical Psychopharmacology* im Zusammenhang mit dem TDM von Antipsychotika und der Beitrag von Mitgliedern der AGNP-TDM Gruppe bei einer Übersicht der *World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, welche sich spezifisch auf das TDM, die Pharmakogenetik aber auch auf die Messung der Bindung und Konzentration von Antidepressiva im Gehirn mit Hilfe von bildgebenden Verfahren behandelt [12,13]. Gegenwärtig konzentriert sich die Aktivität der AGNP-TDM Gruppe zu einem weiteren «Update» der AGNP-TDM Consensus Guideline (Hart et al., in Vorbereitung).

Die oben erwähnte Tagung wird sich insbesondere mit Schwerpunkten befassen, welche zum Teil in bereits veröffentlichten Arbeiten der AGNP-TDM Gruppe selbst oder unter Teilnahme von Mitgliedern der Gruppe behandelt wurden, aber zu diesem Anlass vertieft werden. Zur Förderung einer engeren Zusammenarbeit zwischen den Mitarbeitern des Labors und der Ärzteschaft wurde kürzlich über die Errungenschaften aber auch die Schwierigkeiten bei

der Entwicklung von geeigneten Labormethoden und über die Notwendigkeit der ständigen Anpassung von Referenzbereichen informiert [14]. Auffallend ist, dass die Anzahl von TDM-Labors an psychiatrischen Universitätskliniken in den letzten Jahrzehnten abgenommen hat, was eine zukunftsgerichtete Forschung, die Klinik und Labor gemeinsam realisieren, nicht erleichtert. Es ist hingegen begrüßenswert, dass in Anbetracht eines Mangels an Fachärzten in klinischer Pharmakologie zunehmend klinische Pharmazeuten die Rolle einer Informationsstelle zwischen Labor und Klinik übernehmen [15].

### Arzneimittelsicherheit bei Polymedikation

Die Überprüfung der Adhärenz stellt immer noch eine wichtige Indikation des TDM dar, aber viele Anfragen hängen mit Arzneimittelsicherheit zusammen. Die Polymedikation, insbesondere bei Patienten mit Komorbiditäten im psychischen und somatischen Bereich ist häufig, was das Risiko von Arzneimittelinteraktionen und somit von Nebenwirkungen erhöht. Das TDM erlaubt, eine Interaktion objektiv zu quantifizieren, um in einem folgenden Schritt die Dosis anzupassen oder die Medikation durch eine zu ersetzen, welche weniger Interaktionspotenzial aufweist. Andererseits kann je nach Ergebnis der Plasmaspiegelbestimmung eine genetische Besonderheit im Metabolismus der gemessenen Medikamente postuliert werden, welche z.B. bei defizienten Metabolisierern für hohe Plasmaspiegel verantwortlich und somit auch für Nebenwirkungen verantwortlich sind. Sind polymorphe Enzyme vom Typ CYP2D6 oder CYP2C19 für den Metabolismus des in Frage kommenden Medikamentes verantwortlich, wäre eine Genotypisierung indiziert. Es ist zu berücksichtigen, dass die Kosten in der Schweiz nicht von der Grundversicherung automatisch übernommen werden müssen, ausser im Fall, wo der behandelnde Psychiater einem Facharzt für klinische Pharmakologie die klinische Situation darstellt: Dieser überprüft die Validität der Indikation und stellt gegebenenfalls ein Rezept für die Genotypisierung des Patienten aus. Die Thematik Arzneimittelsicherheit und Pharmakovigilanz erklärt, warum sich in den vergangenen Jahren eine Zusammenarbeit zwischen der AGNP-TDM Gruppe und der SGAMSP (Schweiz. Ges.



**Prof. Dr. rer. nat.  
Pierre Baumann**  
CHUV et Université de  
Lausanne  
pierre.baumann@unil.ch  
orcid.org/0000-0002-  
6253-5225



**PD Dr. med.  
Georgios Schoretsanitis**  
Zürich/New York (USA)  
georgios.schoretsanitis@  
bli.uzh.ch  
orcid.org/0000-0002-  
3851-4117

für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie) entwickelt hat.

Die AGNP-TDM-Gruppe als solche oder einige ihrer Mitglieder haben im Rahmen des Schwerpunktes Anwendungsbereiche bereits verschiedene Übersichtsartikel und Studien publiziert, so insbesondere im Bereich Kinder- und Jugendpsychiatrie, Suchtmedizin, Schwangerschaft und Stillzeit, Alterspatienten, TDM bei Behandlung der Patienten mit Depot-Antipsychotika, Interaktionen zwischen Medikamenten unter Berücksichtigung des pharmakogenetischen Status des Patienten, Messung mittels bildgebender Verfahren (Positron-Emissions-Tomografie, PET) der Besetzung von Dopaminrezeptoren im Gehirn durch Antipsychotika [16–22]. Diese Aspekte werden bei der Veranstaltung viel Aufmerksamkeit erhalten, denn neue Erkenntnisse werden nicht nur von Experten des deutschsprachigen Raumes, sondern auch im Rahmen einer «international session» vorgestellt.

### TDM optimiert Psychopharmakotherapie

Auch unter Berücksichtigung von kritischen Stimmen zum TDM von psychotropen Pharmaka, insbesondere wenn sie repetitiv und in Abwesenheit von realen Indikationen gehandhabt wird, darf heute das TDM als wertvolles Werkzeug zur Optimierung einer Psychopharmakotherapie betrachtet werden [23]. Das interdisziplinäre 15. AGNP-TDM Symposium wird deshalb als eine von der Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der Universität Freiburg in Breisgau (Deutschland) und der AGNP-TDM Gruppe organisierte Veranstaltung ([www.uniklinik-freiburg.de/kijupsych/tdm-2024.html](http://www.uniklinik-freiburg.de/kijupsych/tdm-2024.html)) viele Psychiater und andere Fachärzte, aber auch Pharmazeuten und klinische Chemiker interessieren.

### Literatur:

1. Asberg M, Cronholm B, Sjöqvist F, Tuck D: Relationship between plasma level and therapeutic effect of nortriptyline. *British Medical Journal* 1971; 3: 331–334.
2. Alexanderson B, Evans DA, Sjöqvist F: Steady-state plasma levels of nortriptyline in twins: influence of genetic factors and drug therapy. *British Medical Journal* 1969; 4(686): 764–768.
3. Task Force on the use of Laboratory Tests in Psychiatry Tricyclic Antidepressants: Blood Level Measurements and Clinical Outcome: An APA Task Force report. *American Journal of Psychiatry* 1985; 142(2): 155–162.
4. Orsulak PJ: Therapeutic monitoring of antidepressant drugs - Guidelines updated. *Therapeutic Drug Monitoring* 1989; 11(5): 497–507.
5. Yi ZM, Li X, Wang Z, Qin J, et al.: Status and Quality of Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring Based on AGREE II Instrument. *Clin Pharmacokinet* 2023; 62(9): 1201–1217.
6. Riederer P, Laux G, Baumann P, et al.: Therapeutic drug monitoring of psychotropics: report of a consensus conference. *Pharmacopsychiatry* 1992; 25: 271–272.
7. Laux G, Riederer P, (Editors): Plasmaspiegelbestimmung von Psychopharmaka: Therapeutisches Drug – Monitoring Versuch einer ersten Standortbestimmung. Stuttgart (Germany): Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart; 1992.
8. Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, et al.: The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37(6): 243–265.
9. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, et al.: AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44(6): 195–235.
10. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al.: Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018; 51(1/2): 9–62.
11. Unterecker S, Hefner G, Baumann P, et al.: Therapeutisches Drug-Monitoring in der Neuropsychopharmakologie: Zusammenfassung der Konsensusleitlinien 2017 der TDM-Arbeitsgruppe der AGNP. *Nervenarzt* 2019; 90(5): 463–471.
12. Schoretsanitis G, Kane JM, Correll CU, et al.: Blood Levels to Optimize Antipsychotic Treatment in Clinical Practice: A Joint Consensus Statement of the American Society of Clinical Psychopharmacology and the Therapeutic Drug Monitoring Task Force of the Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie. *J Clin Psychiatry* 2020; 81(3).
13. Eap CB, Grunder G, Baumann P, et al.: Tools for optimising pharmacotherapy in psychiatry (therapeutic drug monitoring, molecular brain imaging and pharmacogenetic tests): focus on antidepressants. *World J Biol Psychiatry* 2021; 22(8): 561–628.
14. Scherf-Clavel M, Baumann P, Hart XM, et al.: Behind the Curtain: Therapeutic Drug Monitoring of Psychotropic Drugs from a Laboratory Analytical Perspective. *Therapeutic Drug Monitoring* 2023; doi: 10.1097/FTD.0000000000001092.
15. Baumann P, Hahn M, Roll SC, Stämpfli D: Psychiatrische Patienten fragen ihren Arzt und Apotheker - wie kann die ambulante Versorgung optimiert werden? *Psychopharmakotherapie* 2020; 27(6): 270–277.
16. Egberts K, Fekete S, Häge A, et al.: Therapeutisches Drug Monitoring zur Optimierung der Psychopharmakotherapie von Kindern und Jugendlichen. *Z Kinder- und Jugendpsychiatrie Psychother* 2022; 50(2): 133–52.
17. Egberts KM, Gerlach M, Correll CU, et al.: Serious Adverse Drug Reactions in Children and Adolescents Treated On- and Off-Label with Antidepressants and Antipsychotics in Clinical Practice. *Pharmacopsychiatry* 2022; 55(5): 255–265.
18. Schoretsanitis G, Westin AA, Deligiannidis KM, et al.: Excretion of Antipsychotics Into the Amniotic Fluid, Umbilical Cord Blood, and Breast Milk: A Systematic Critical Review and Combined Analysis. *Ther Drug Monit* 2020; 42(2): 245–254.
19. Hefner J, Unterecker S, Ben-Omar N, et al.: Prevalence and type of potential pharmacokinetic drugdrug interactions in old aged psychiatric patients. *Contemporary Behavioral Health Care* 2015; 1(1): 3–10.
20. Schoretsanitis G, Baumann P, Conca A, et al.: Therapeutic Drug Monitoring of Long-Acting Injectable Antipsychotic Drugs. *Ther Drug Monit* 2021; 43(1): 79–102.
21. Hahn M, Roll SC: The Influence of Pharmacogenetics on the Clinical Relevance of Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions: Drug-Gene, Drug-Gene-Gene and Drug-Drug-Gene Interactions. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021; 14(5).
22. Hart XM, Schmitz CN, Grunder G: Molecular Imaging of Dopamine Partial Agonists in Humans: Implications for Clinical Practice. *Front Psychiatry* 2022; 13: 832209.
23. Grunze H: Measuring serum concentrations of psychotropics: Valuable tool for decision making or waste of money? *Eur Neuropsychopharmacol* 2023; 76: 20–22.

**Für eine Zukunft ohne Suchtprobleme**

Berücksichtigen Sie Sucht Schweiz in Ihrem Testament  
PC-Konto 10-261-7  
[www.suchtschweiz.ch](http://www.suchtschweiz.ch)

**SUCHT | SCHWEIZ**

**PRÄVENTION | HILFE | FORSCHUNG**