

Sicherheits- und Nebenwirkungsmanagement von Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter

Dr. med. Karin Egberts



KJPPP

Inhalt

- ▶ Warum brauchen wir ein „Sicherheitsmanagement“?
- ▶ Sicherheit im Medikationsprozess
- ▶ Effektives Patientenmonitoring
 - Was sagen die Leitlinien?
 - Klinisches und Labor-Monitoring
 - Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)
- ▶ Blick in die Forschung
- ▶ Take Home Messages

- ▶ Warum brauchen wir ein „Sicherheitsmanagement“?



Definition Pharmakovigilanz

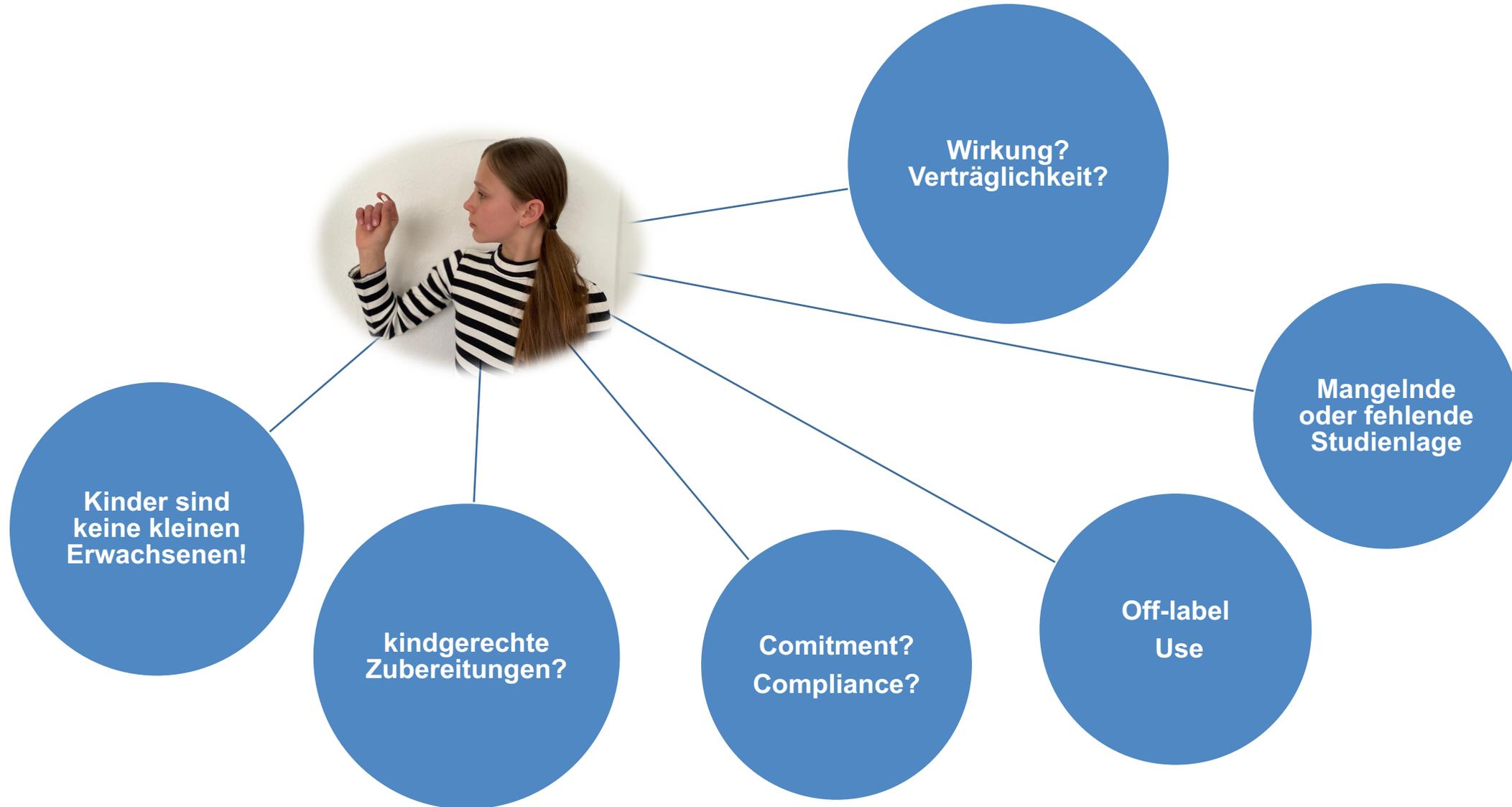
*griechisch φάρμακον pharmakon = **Heilmittel**, Gift, Zaubermittel*

*lateinisch vigilantia = **Wachsamkeit**, Fürsorge*

- Schutz des Patienten vor unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) und anderen Arzneimittelrisiken
- Alle Maßnahmen zur
 - Vorbeugung
 - Aufdeckung
 - Beurteilung
 - Verständnis von UAW
- ▶ Nutzen > Risiko



Arzneimittel(un)sicherheit in der KJP



Entwicklungspsychopharmakologie

Integration von entwicklungsbedingten Reifungs- und Wachstumsprozessen in die Arzneimitteltherapie

Besondere Stoffwechselbedingungen (Pharmakokinetik)

- Dosierungen von Erwachsenen nicht übertragbar
- Gefahr der Über- oder Unterdosierung

Unterschiedliche Wirkung im Körper (Pharmakodynamik)

- Risiko ineffektiver Therapie
- verändertes Risiko für UAW

Kinder höheres Risiko für z.B.

- EPMS und metabolische Veränderungen unter Antipsychotika
- Aktivierung und suizidale Impulse sowie gastrointestinale und sexuelle Funktionsstörungen unter SSRI, dafür weniger Müdigkeit

Pharmakokinetik

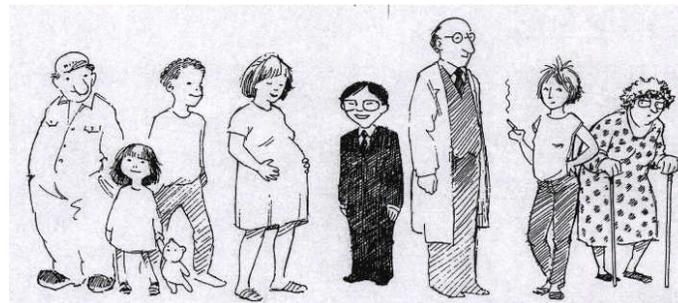


Aufnahme
Verteilung
Metabolismus
Ausscheidung



Pharmakodynamik

Interaktionen mit
Rezeptoren, Transportern,
metabolisierenden Enzymen,
Signaltransduktion



Cave: Arzneimittelinteraktionen

Originalarbeit

Polypharmazie in der Anwendung von Psychopharmaka in der deutschen Kinder- und Jugendpsychiatrie – häufiger Regel als Ausnahme

Timo D. Vloet^{1,a}, Karin Egberts^{1,a}, Regina Taurines¹, Christoph Wewetzer²,
Claudia Mehler-Wex³, Paul L. Plener⁴, Marcel Romanos¹ und Manfred Gerlach¹

Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother. 2019 May;47(3):193-202

N= 940, 6 bis 19 Jahre

- ▶ Polypharmazie zwischen 21% (Fluoxetin) und 72% (Olanzapin)
- ▶ bis 17.4% der Patienten vier und mehr Psychopharmaka
- ▶ unter Sertralin in Kombinationstherapie signifikant mehr UAW als unter Monotherapie

Serious Adverse Drug Reactions in Children and Adolescents Treated On- and Off-Label with Antidepressants and Antipsychotics in Clinical Practice

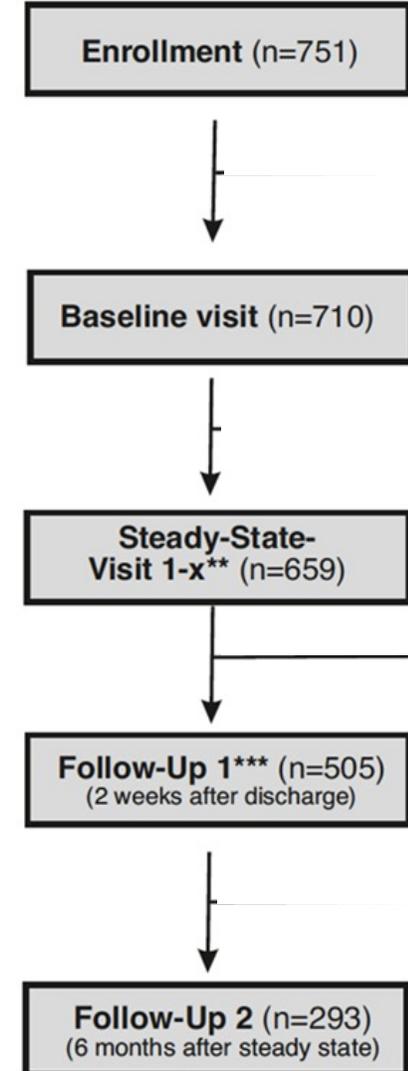
OPEN ACCESS



Authors

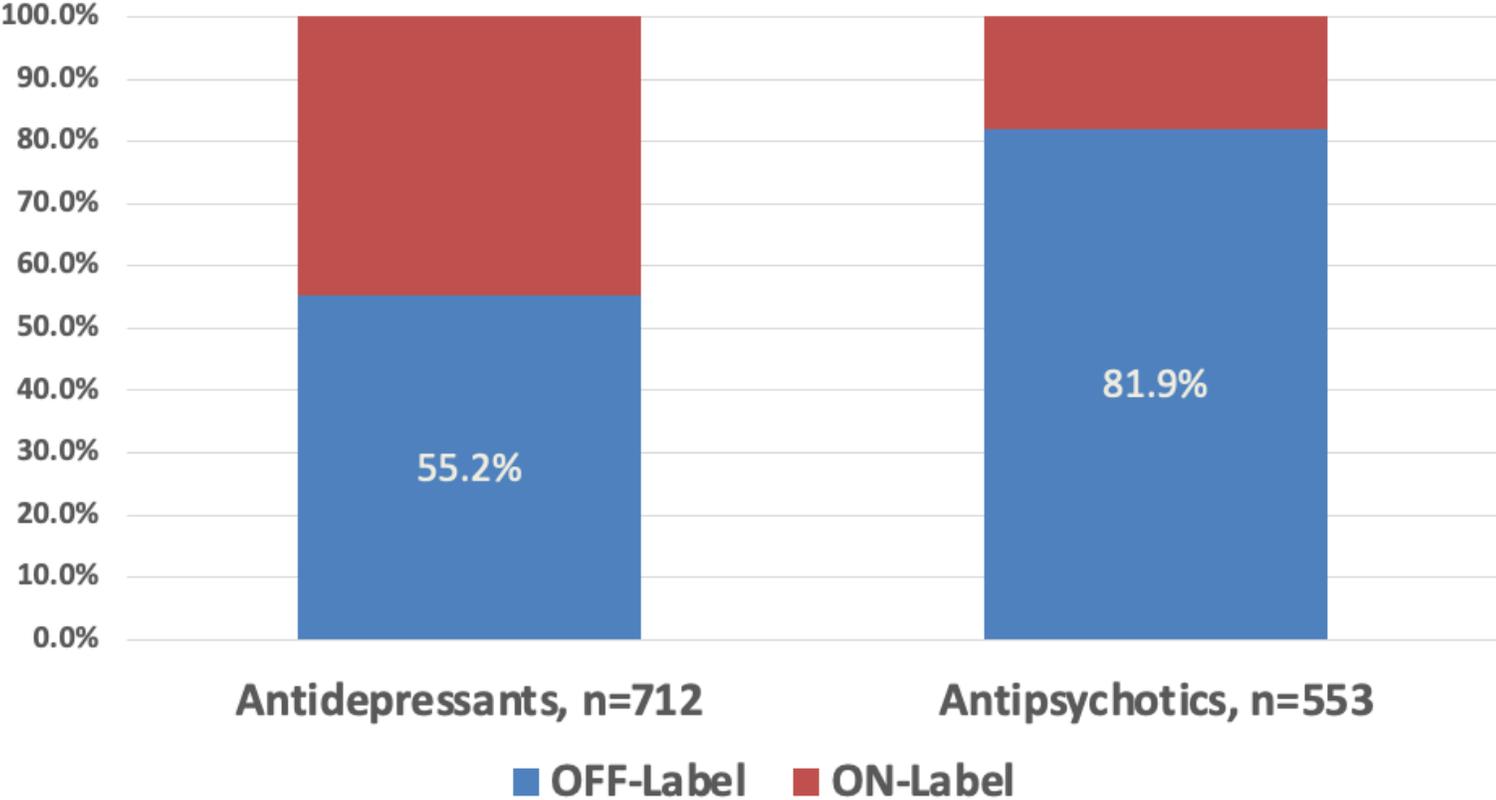
Karin M. Egberts¹, Manfred Gerlach¹, Christoph U. Correll^{2,3,4}, Paul L. Plener^{5,6}, Uwe Malzahn⁷, Peter Heuschmann^{7,8}, Stefan Unterecker⁹, Maike Scherf-Clavel⁹, Hans Rock¹⁰, Gisela Antony¹⁰, Wolfgang Briegel^{1,11}, Christian Fleischhaker¹², Alexander Häge¹³, Tobias Hellenschmidt¹⁴, Harmut Imgart¹⁵, Michael Kaess^{16,17}, Andreas Karwautz⁶, Michael Kölich^{18,19}, Karl Reitzle²⁰, Tobias Renner²¹, Su-Yin Reuter-Dang^{1,20}, Christian Rexroth²², Gerd Schulte-Körne²³, Frank M. Theisen²⁴, Susanne Walitza²⁵, Christoph Wewetzer²⁶, Stefanie Fekete¹, Regina Taurines¹, Marcel Romanos¹

- ▶ n= 700
- ▶ 57.7% UAW
- ▶ 8.3% schwerwiegende UAW
- Kein tödlicher Verlauf
- Keine bleibenden Schäden

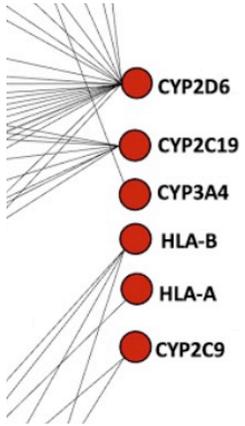




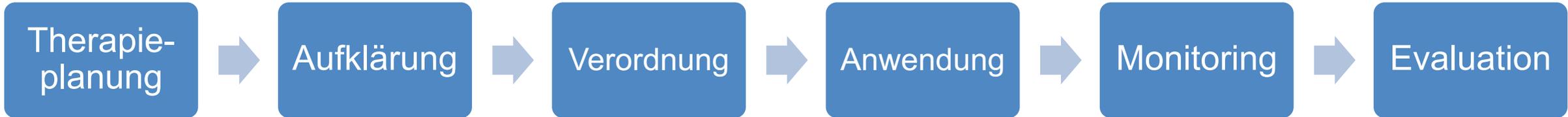
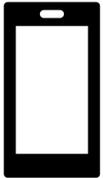
Proportion of off-label prescriptions for Antidepressants and Antipsychotics



Sicherheit im Medikationsprozess



Smart medication



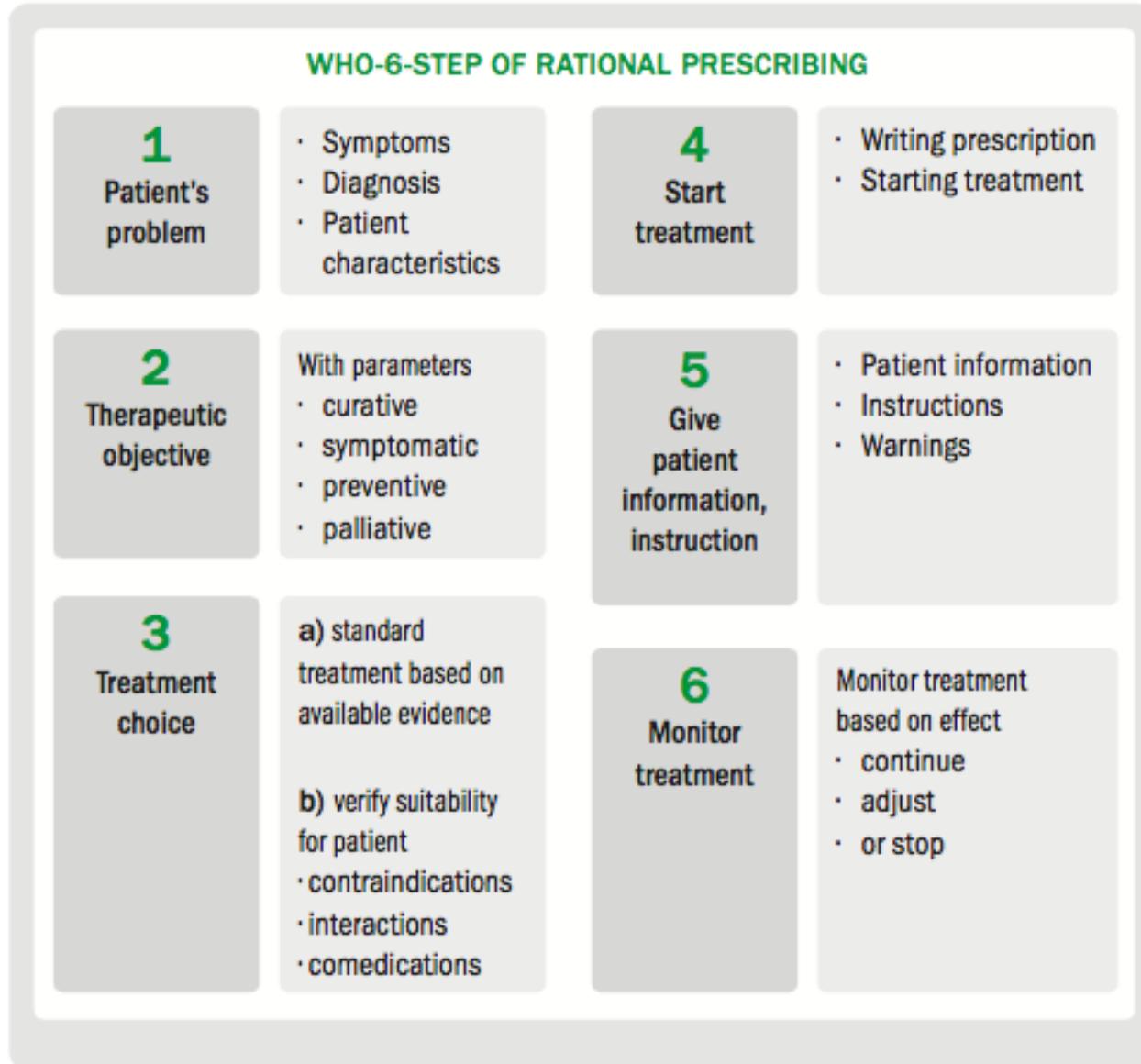
- Indikation
- Therapieziel
- Auswahl der Medikation

compendium.ch[®]



PSIAC – Multimedikation
sicher im Griff

Rationale Pharmakotherapie = mehr als ein Rezept ausstellen



6-Stufenplan der WHO
zur guten Verordnungspraxis

Effektives Patientenmonitoring

- ▶ Kontinuierliche Nutzen-Risiko-Abwägung
- ▶ Klinisches Monitoring - Labormonitoring - TDM
- ▶ Was sagen die Leitlinien?



www.i3cglobal.com/risk-benefit-analysis/

Monitoring

TDM

Das Logo für TDM (Therapeutic Drug Monitoring) zeigt den Text 'TDM' in blauer Schrift über einem blauen und grünen Wellenlinien-Design, das an ein Chromatogramm erinnert.

- ▶ Puls, Blutdruck
- ▶ Größe, Gewicht, (BMI) in Alters-Perzentilen

- ▶ EKG
 - bei positiver Familienanamnese und (Ko)Medikation, die QTc-Zeit verlängert

- ▶ EEG
 - v.a. bei zerebraler Vorschädigung, erhöhter Anfallsbereitschaft und unter differenzialdiagnostischen Aspekten

Vor Medikationsbeginn

Ausschluss organischer Ursachen

Aufdecken somatischer Komorbiditäten

„Ausgangswerte“

Im Verlauf

Entdecken von UAW

Frequenz je nach Präparat und individuellen Patientencharakteristika



Serum

- Elektrolyte, v.a. Natrium, Kalium und Kalzium
- Kreatinin, Harnstoff
- GOT, GPT und γ -GT
- Blutzucker
- Schilddrüsenwerte (TSH)
- Cholesterin und Triglyzeride
- Kreatinkinase (CK)



Urin

- Urinstatus
- Schwangerschaftstest
- Drogenscreening



EDTA

- Blutbild
- Differentialblutbild
- HbA1c

Monitoring-Hinweise in Leitlinien für Antipsychotika

Table 4 Scoring of monitoring instructions for each clinical practice guideline

Clinical practice guideline	Country	Number of instructions*	What to monitor (%)	When to start monitoring (%)	When to stop monitoring (%)	How frequently to monitor (%)
WCHN	Australia	9	100	100	0.0	100
CAMESA	Canada	10	100	90.0	0.0	90.0
DGPPN	Germany	13	100	84.6	7.7	76.9
Accare	The Netherlands	8	100	100	100	100
NICE	UK	12	100	100	100	91.7
AACAP	USA	12	100	66.7	16.7	25.0
Mean		10.7	100	90.2	37.4	80.6

Adverse drug reactions	Monitoring
Metabolic adverse effects Weight gain Abnormalities in blood glucose Abnormalities in blood lipids	Weight Body mass index Waist and hip circumference Blood lipid profile Blood glucose Hemoglobin A1c
Cardiovascular adverse effects Hypertension Cardiac arrhythmias Prolonged QTc-interval	Blood pressure Pulse Electrocardiogram
Endocrine adverse effects Hyperprolactinemia Gynecomastia Galactorrhea Sexual dysfunction Menstrual irregularities	Blood prolactin Observational Questionnaire
Extrapiramidal adverse effects Parkinsonism Akathisia Dyskinesia Tremor	Observational Questionnaire

Empfehlung zum Monitoring von UAW unter Antipsychotika

ADA Screening Guidelines for Patients on Second-Generation Antipsychotics

	Baseline	4 weeks	8 weeks	12 weeks	Annually
Personal & family history	X				X
Weight (BMI)	X	X	X	X	
Waist circumference	X				X
Blood pressure	X			X	X
Fasting plasma glucose	X			X	X
Fasting lipid profile (HDL, LDL, TG, total cholesterol)	X			X	

Table 4. A practical tool for metabolic monitoring of children & youth treated with second-generation antipsychotics

Parameter	Pre-treatment Baseline	1 month	2 month	3 month	6 month	9 month	12 month
Assessment date							
Height (cm) ¹							
Height percentile							
Weight (kg) ¹							
Weight percentile							
BMI: (kg/m ²) ¹							
BMI percentile							
Waist circumference (At the level of the umbilicus) ²							
Waist circumference percentile							
Blood pressure (mm/Hg) ³							
Blood pressure percentile							
Neurological examination ⁴	<input type="checkbox"/> completed						

https://www.aacap.org/practice_parameters/Atypical_antipsychotic_Medications_Web.pdf

CAMESA GUIDELINE

Evidence-Based Recommendations for Monitoring Safety of Second Generation Antipsychotics in Children and Youth

Tamara Pringsheim, Constadina Panagiotopoulos, Jana Davidson, and Josephine Ho for the CAMESA guideline group

The Canadian Alliance for Monitoring Effectiveness and Safety of Antipsychotics in Children (CAMESA) Guideline Project

Monitoring von EKG Veränderungen unter Antipsychotika

- ▶ *regular monitoring of heart rate, blood pressure and EKG changes should be performed*

American Heart Association:

- ▶ taking a careful family history of sudden or unexplained deaths
- ▶ a careful history of the patient concerning syncope episodes or palpitations,
- ▶ consideration of alternative therapy if
 - the sustained resting heart rate is >130 beats per minute
 - the PR interval is >200 milliseconds
 - the QRS is >120 milliseconds
 - the QTc is >460 milliseconds
- ▶ While **routine EKGs may not be needed for all patients**, in those with a family history of cardiac abnormalities or sudden death, or a personal history of syncope, palpitations, or cardiovascular abnormalities, a baseline EKG and subsequent monitoring should be carefully considered.

Realität?

Behandlung mit Antipsychotika:

- ▶ 80% der Behandler in NL berichten klinisches Monitoring
- ▶ 50% praktizieren Labormonitoring 1x/Jahr
- ▶ Berichte über praktische Umsetzungsschwierigkeiten

- ▶ 3% der ambulant behandelten Kinder und Jugendlichen erhielten kein klinisches Monitoring innerhalb von 3 Jahren
- ▶ 54% kein Labormonitoring

- ▶ Behandlung durch Hausärzte (GB): nur 25% der Patienten erhielten klinisches Monitoring, < 15% Labormonitoring

Monitoring ADHS-Medikamente – S3 Leitlinien



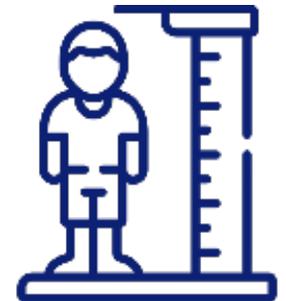
Vor Beginn

- Körperlich-neurologische Untersuchung (Synkopen? Atemnot?)
- Familienanamnese zu Erkrankungen Herz-Kreislaufsystem, Missbrauchspotential?
- Puls, Blutdruck; Größe-/Gewicht-/BMI-Perzentilen
- EKG: bei klinischen Auffälligkeiten und familiärer Vorbelastung

1.4.6.11. Bei Patienten, bei denen im Rahmen der medikamentösen Behandlung zu wiederholten Untersuchungszeitpunkten eine Ruhetachykardie, eine Arrhythmie oder ein erhöhter systolischer Blutdruck (>95. Perzentile, siehe Anhang III.7) festgestellt wurde, sollte, neben einer Überweisung an einen Kinderkardiologen oder Kardiologen, eine Reduktion der Dosis des jeweiligen Präparates erfolgen.

Im Verlauf

- zunächst engmaschig, z.B. wöchentlich, dann „regelmäßige“ Kontrolle von Therapieeffekt und UAW unter Einbeziehung standardisierter Instrumente
- Puls, Blutdruck: nach jeder Anpassung der Dosierung, dann alle 6 Monate
- Gewicht: nach 3 Monaten, dann alle 6 Monate
- Halbjährlich: Indikationsüberprüfung, Größe/Gewicht/ BMI
- Jährlich: Auslassversuch
- Atomoxetin: sexuell Funktionsstörungen erfragen, keine routinemäßigen Leberkontrollen
- Klare Empfehlung, wann fachärztliche Konsultation



Vorsichtsmaßnahmen unter SSRI bei Kindern und Jugendlichen

- ▶ sorgfältige Indikationsstellung
 - ▶ detaillierte Aufklärung und Dokumentation des Aufklärungsgesprächs (v.a. im Off-Label-Use)
 - ▶ Information über
 - Verzögerten Wirkbeginn
 - UAW treten v.a. zu Beginn der Behandlung auf und sind dann am stärksten
 - notwendiges Monitoring
 - Cannabis kann Blutspiegel erhöhen
 - ▶ Familien über die BlackBox Warnung informieren
 - Besprechung eines Behandlungsplans bei suizidalen Gedanken und Impulsen
 - ggf. initial sedierende Komedikation
- Kontakt zum Behandler bei Auftreten neuer psychischer oder körperlicher Symptome
- ▶ NICE-Guidelines: enger z.B. wöchentlicher Kontakt in ersten 4 Wochen der Behandlung!

Vorsichtsmaßnahmen unter Antipsychotika bei Kindern und Jugendlichen

Besondere Beachtung der hohen Sensitivität für

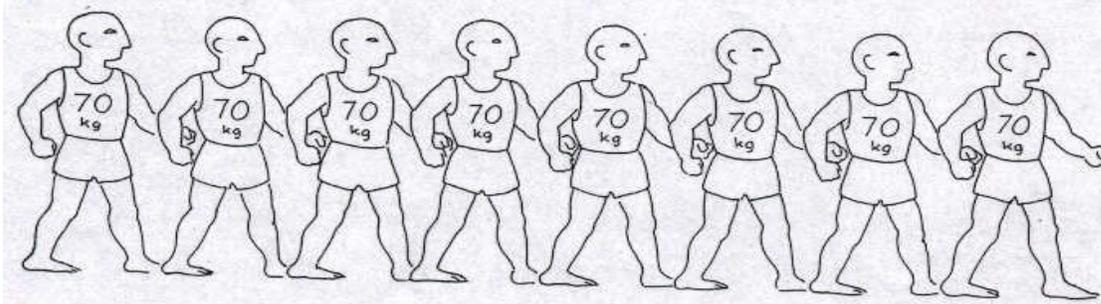
- metabolische UAW, u.a. Gewichtszunahme: OLA>CLO>QUET
 - EPMS v.a. bei RIS>OLA>ARI
 - Prolaktin-assoziierte UAW < ARI, Cariprazin
-
- ▶ Prolaktinbestimmung nur bei entsprechender Symptomatik
 - ▶ Sonnenbäder meiden
-
- ▶ Erfragen aller UAW Unverträglichkeitsreaktionen bei vorausgehenden Medikationsepisoden
-
- ▶ Interaktionen:
 - Erfragen aller, auch rezeptfreier Medikamente z.B. Johanniskraut
 - Konsumverhalten: Grapefruitsaft, Cola, Nikotin, Alkohol, Cannabis...
 - Therapeutisches Drug Monitoring

Messung und Interpretation der Konzentrationen von Arzneimitteln im Blut (= Blutspiegel) unter systematischer Beobachtung der klinischen Wirkung und möglicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW)

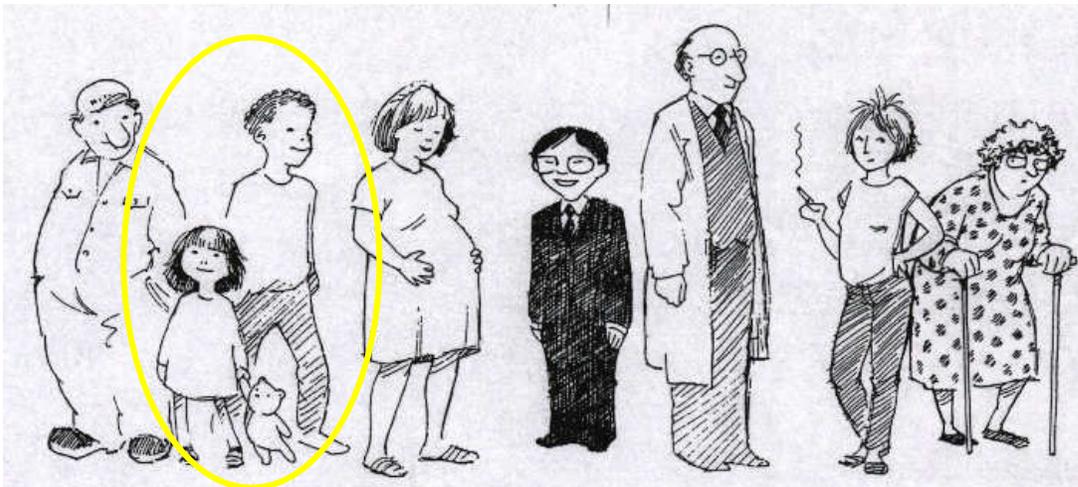
- Individuelle Dosisfindung
 - ▶ Optimierung der therapeutischen Wirkung
 - ▶ Überwachung der Sicherheit
 - ▶ Qualitätssicherung



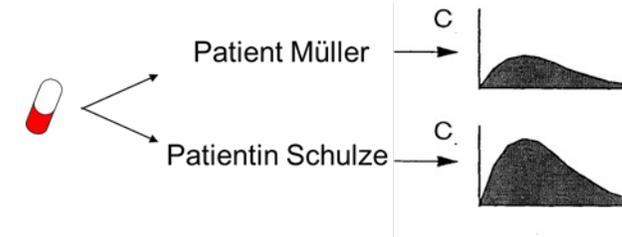
Hohe interindividuelle Variabilität der Verstoffwechslung und Wirkung eines Arzneimittels



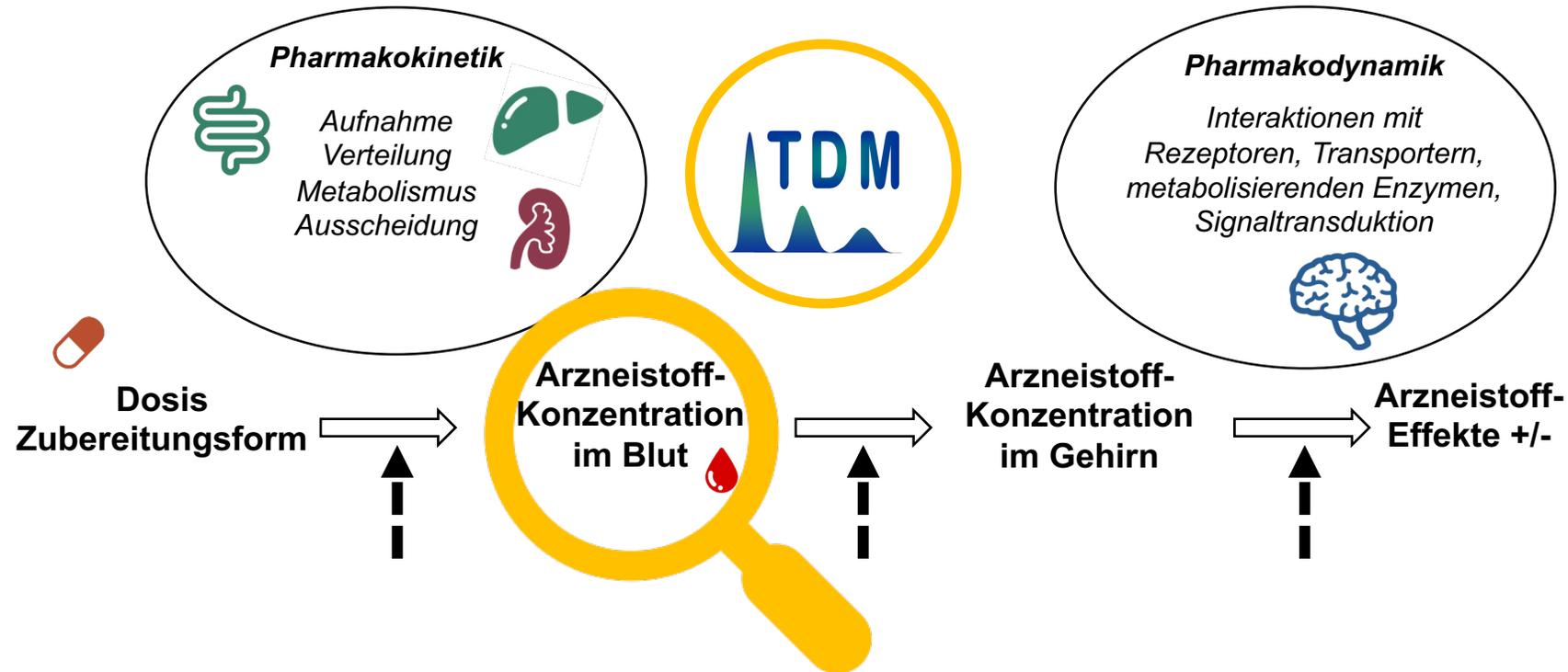
“ideal” 5-fache Varianz der Konzentration bei gleicher Dosis



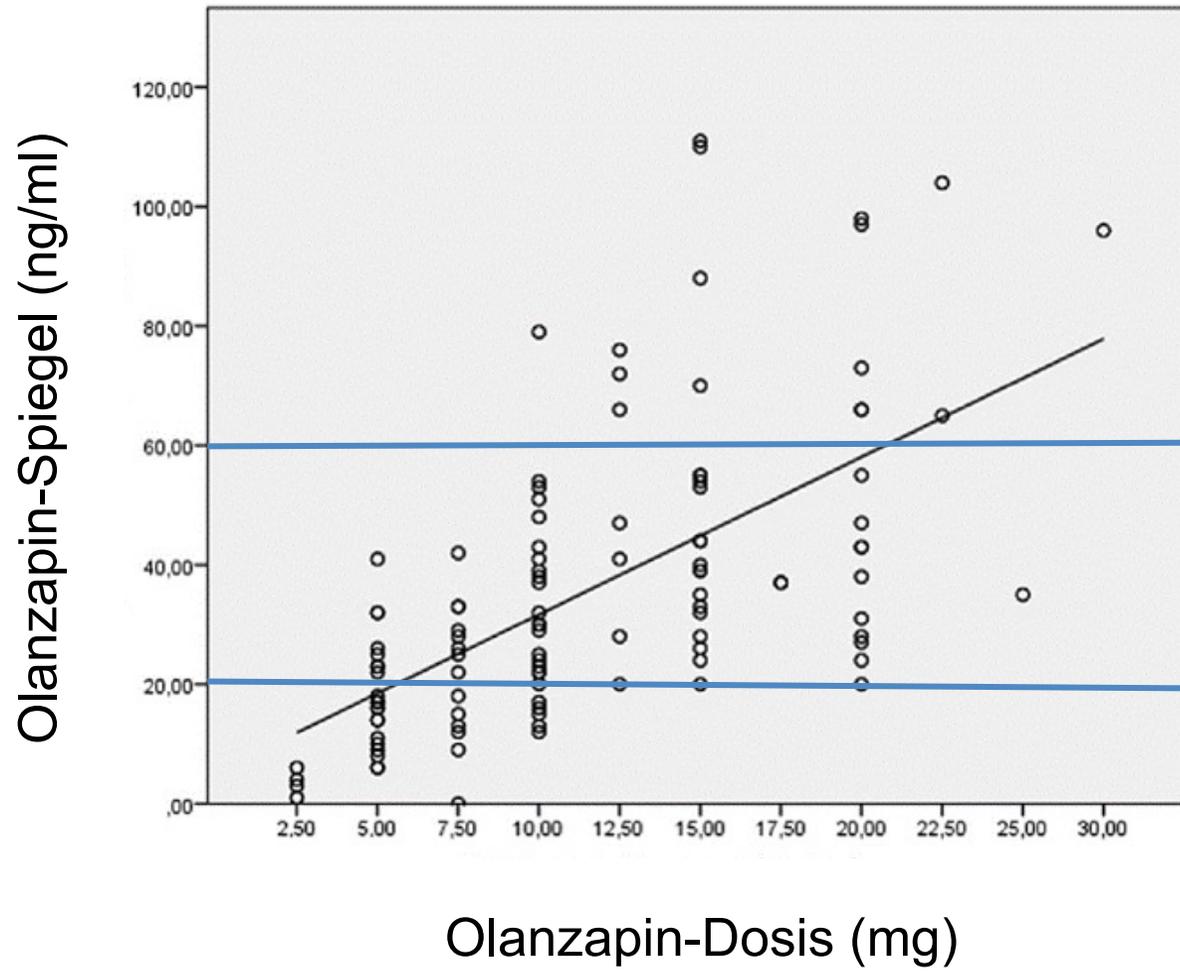
“real” 20 bis 50-fache Varianz bei gleicher Dosis



Von der Dosis zur Arzneimittelwirkung - Einflussfaktoren



Therapeutischer Referenzbereich



Toxischer Bereich

Nebenwirkungen

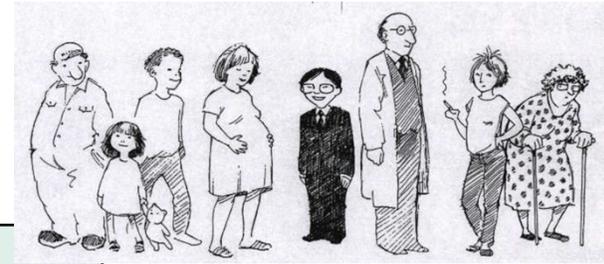
Therapeutischer Bereich

geringer Effekt?



- ▶ Wann ist TDM im praktischen Alltag sinnvoll?

Patientengruppen, denen TDM besonders nutzen kann



Kinder und Jugendliche

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Schwangere und stillende Frauen

Personen mit intellektueller Beeinträchtigung

Forensische Patienten

Personen mit pharmakokinetisch relevanten Begleiterkrankungen
(z.B. Leber-/ Nieren-/ Herzinsuffizienz, Z.n. bariatrischer OP, akute und chronische Infektionskrankheiten, Bulimia nervosa)

Personen mit Substanzmissbrauch

Personen mit abnormal hohem oder niedrigem Körpergewicht

Personen mit (Verdacht auf) pharmakogenetischen Stoffwechsel-Besonderheiten
(Slow Metabolizer/ Ultra-rapid Metabolizer)

Obligatorische Indikationen (klinische Routine)

Eindosierung oder Dosisveränderung eines Medikaments mit hoher TDM-Empfehlungsstufe (z.B. trizyklische Antidepressiva, Antiepileptika, viele Antipsychotika)

Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite und Intoxikationspotential (z.B. Lithium, Carbamazepin)

Spezifische Indikationen (Antwort auf gezielte Fragestellung) für alle Substanzen

Ungenügende Therapieantwort unter empfohlener Dosierung

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Unsichere Adhärenz

Verdacht auf Arzneimittelwechselwirkungen

Kombinations- und Augmentationsstrategien

Rückfall(prävention) in der Langzeittherapie

Probleme nach Umstellung auf ein Generikum oder auf eine Depotform

Pharmakotherapie mit für die Altersstufe oder Indikation nicht zugelassenen Arzneimitteln (Off-Label-Use)

► Gutes Therapieansprechen!

Empfehlung

Auch wenn der Patient den erwünschten Therapieeffekt erreicht hat, kann es sinnvoll sein, die Arzneistoff-Konzentration im Blut zu messen. Diese Konzentration kann als optimale Arzneistoff-Konzentration für den individuellen Patienten angesehen werden. Im Falle einer Symptomverschlechterung, eines Rückfalls oder bei Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist der Wert hilfreich, um herauszufinden, ob pharmakokinetische Besonderheiten auftraten, welche die klinische Verschlechterung erklären könnten.

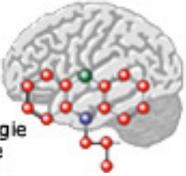
Best practice - Konsensus Leitlinien TDM

- Therapeutische Referenzbereiche
- Dosisabhängige Erwartungsbereiche
- „Laboratory Alert Levels“
- Indikationen
- Empfehlungsstufen zum Einsatz von TDM für jede Substanz
- Informationen über Cyt. P450 Substrate, Inhibitoren, Induktoren
- Normale Metabolit-Muttersubstanz-Verhältnisse
- Empfehlung zu pharmakogenetischen Tests
- (Analytische Grundlagen)

Review

AGNP

Arbeitsgemeinschaft für
Neuropsychopharmakologie
und Pharmakopsychiatrie



Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017

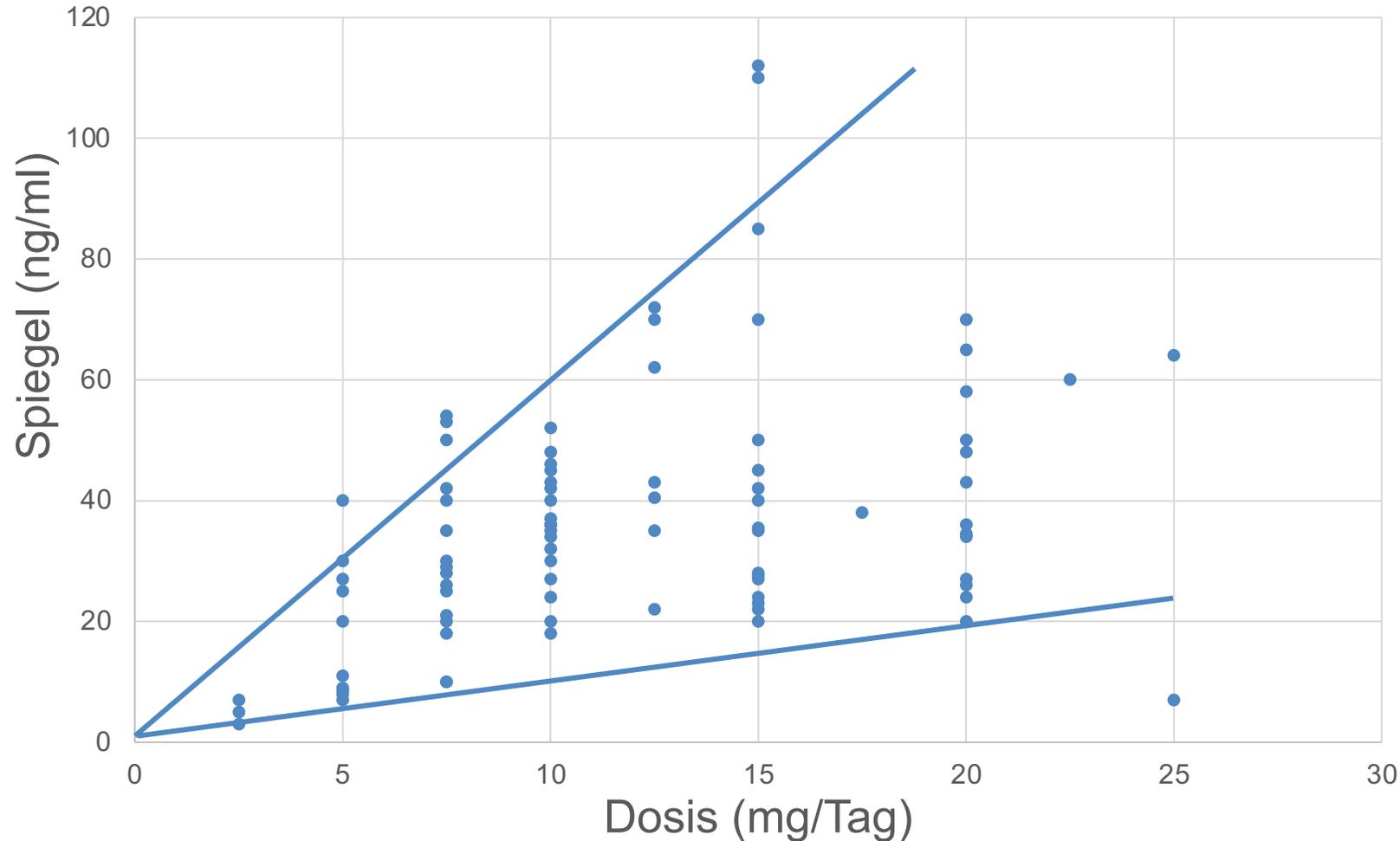
Authors

C. Hiemke^{1, 2}, N. Bergemann³, H. W. Clement⁴, A. Conca⁵, J. Deckert⁶, K. Domschke⁷, G. Eckermann⁸, K. Egberts⁹, M. Gerlach⁹, C. Greiner¹⁰, G. Gründer¹¹, E. Haen¹², U. Havemann-Reinecke¹³, G. Hefner¹⁴, R. Helmer¹⁵, G. Janssen¹⁶, E. Jaquenoud¹⁷, G. Laux¹⁸, T. Messer¹⁹, R. Mössner²⁰, M. J. Müller²¹, M. Paulzen¹¹, B. Pfuhlmann²², P. Riederer⁶, A. Saria²³, B. Schoppek²⁴, G. Schoretsanitis²⁵, M. Schwarz²⁶, M. Silva Gracia¹², B. Stegmann¹², W. Steimer²⁷, J. C. Stingl¹⁰, M. Uhr²⁸, S. Ulrich²⁹, S. Unterecker⁶, R. Waschgler³⁰, G. Zernig^{23, 31}, G. Zurek³², P. Baumann³³

verfügbar unter: www.agnp.de

Pharmakokinetischer Erwartungsbereich

„dosisbezogener Referenzbereich“



Überdosierung,
Slow-Metabolizer

Pharmakokinetischer
Erwartungsbereich

$$DRC \text{ Faktor} = \left(\frac{F}{Cl}\right) \times \left[\frac{(k_e \times 24)}{(1 - e^{-k_e \times 24})}\right] \times (e^{-k_e \times \Delta t})$$

Adhärenz-Mangel,
Rapid-Metabolizer

Darstellung aller möglichen Beziehungen von therapeutischem (Spalten) zu dosisbezogenem Referenzbereich (Zeilen) in einer Neun-Felder-Tafel

Abbildung 3

		Konzentration in Relation zum therapeutischen Referenzbereich		
		zu niedrig A	passend B	zu hoch C
Konzentration in Relation zum dosisbezogenen Referenzbereich	zu niedrig 1	<ul style="list-style-type: none"> — Induktion metabolisierender Enzyme (CYP, UGT) durch: andere Arzneistoffe, – Nahrung – Tabak — Resorption ↑ — Bioverfügbarkeit ↓ — Verteilungsvolumen ↑ — ultra rapid metabolizer (Expression ↑: UM) — pharmakokinetisches GGW erreicht nach Dosissteigerung? — Non-compliance 	<ul style="list-style-type: none"> — Induktion metabolisierender Enzyme (CYP, UGT) durch: andere Arzneistoffe – Nahrung – Tabak — ultra rapid metabolizer (Expression ↑: UM) — Compliance 	<ul style="list-style-type: none"> — Induktion metabolisierender Enzyme (CYP, UGT) durch: andere Arzneistoffe – Nahrung – Tabak
	passend 2	<ul style="list-style-type: none"> — Dosissteigerung möglich je nach klinischem Bild des Patienten, da therapeutischer Referenzbereich noch nicht erreicht ist — [Wirksamkeit?] 	<ul style="list-style-type: none"> — Arzneimittelinteraktion nicht beobachtet — keine Induktion/Inhibition metabolisierender Enzyme — extensive metabolizer (EM) — Compliance gesichert 	<ul style="list-style-type: none"> — Dosissteigerung möglich je nach klinischem Bild des Patienten, da therapeutischer Referenzbereich bereits überschritten ist — [unerwünschte Wirkungen möglich]
	zu hoch 3	<ul style="list-style-type: none"> — Inhibition metabolisierender Enzyme (CYP, UGT) durch: andere Arzneistoffe – Nahrung – Coffein 	<ul style="list-style-type: none"> — Inhibition metabolisierender Enzyme (CYP, UGT) durch: andere Arzneistoffe – Nahrung – Coffein — GGW nach Dosisreduktion noch nicht erreicht — Elimination ↓ (Niere, Leber) — Fehler bei Blutentnahme (Spitzenkonzentration) — Risiko unerwünschter Wirkungen infolge steilem Konzentrationsanstieg bei Dosiserhöhung 	<ul style="list-style-type: none"> — Inhibition metabolisierender Enzyme (CYP, UGT) durch: andere Arzneistoffe – Nahrung – Coffein — Bioverfügbarkeit ↑ — Verteilungsvolumen ↓ — poor metabolizer (keine Expression: PM) — Elimination ↓ (Niere, Leber) — Fehler bei Blutentnahme (Spitzenkonzentration) — pharmakokinetisches GGW erreicht nach Dosisreduktion? — Risiko unerwünschter Wirkungen (UAW)

9- Felder-Tafel zur Interpretation von TDM-Befunden

Indikation für TDM

Blutentnahme im Steady State morgens VOR der Medikamenteneinnahme* in 7,5ml Serummonovette ohne Zusätze

Probe in Alufolie einwickeln, um sie vor Licht zu schützen

VOLLSTÄNDIGES Ausfüllen der Anforderung

Transport ins Labor (Postversand)

Laboranalyse und Interpretation

Mitteilung des **Befundes**

--- Klinische Entscheidung ---

*Ausnahmen: ADHS-Medikamente

Universitätsklinikum Würzburg 

Pharmakovigilanz und
Therapeutisches Drug Monitoring
für die Psychopharmakotherapie
von Kindern und Jugendlichen



Speziallabor für Therapeutisches Drug Monitoring
Zentrum für Psychische Gesundheit des
Universitätsklinikums Würzburg

Gestaltung:  design@ukw.de

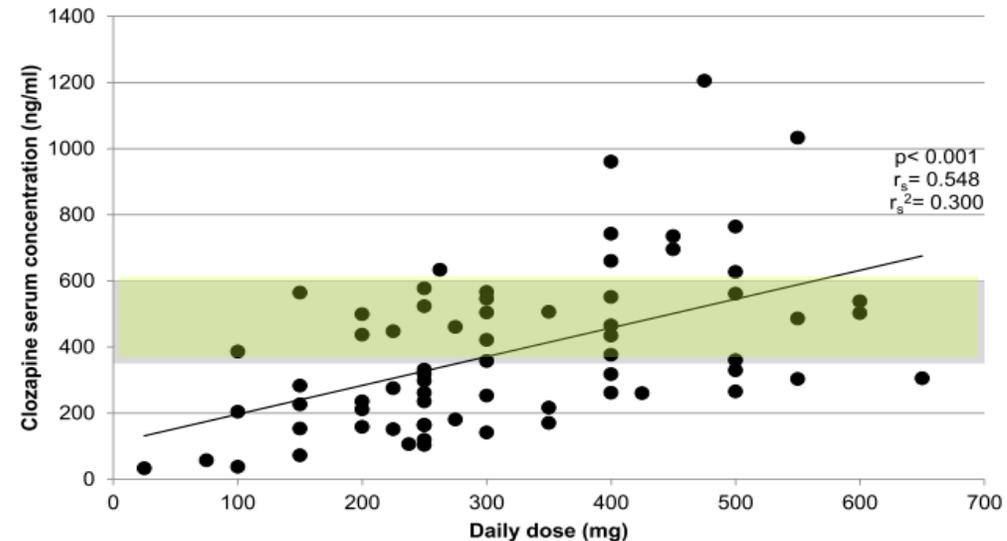
ZEP  

- Qetiapin (Gerlach 2008)
- Risperidon ADHD (Klampfl 2010)
- Fluoxetin (Kölch 2012, Frey in prep.)
- Sertralin (Taurines 2013)
- Clozapin (Wohkittel et al. 2016)
- Olanzapin (Fekete 2017)
- Quetiapin (Albantakis 2017)
- Pipamperon (Kloosterboer 2020)
- Aripiprazol (Egberts 2020, Clement in prep.)
- Tiaprid (Fekete et al. 2021)
- Risperidon und Venlafaxin (Fekete 2021)
- Risperidon Schizophrenie (Taurines 2022)
- Sertralin bei Zwangsstörungen (Tini 2022)
- Olanzapin bei Essstörungen (Karwautz, sbmitted)
- Mirtazapin (Smielski, in preparation)
- Es-/Citalorpram (laufende Promotionsarbeit)
- Fluvoxamin (laufende Promotionsarbeit)
- Venlafaxin (laufende Promotionsarbeit)
- Haldol (laufende Promotionsarbeit)
- Melperon (laufende Promotionsarbeit)

J Neural Transm
DOI 10.1007/s00702-016-1573-y

PSYCHIATRY AND PRECLINICAL PSYCHIATRIC STUDIES - ORIGINAL ARTICLE

Relationship between clozapine dose, serum concentration, and clinical outcome in children and adolescents in clinical practice



→→ TDM-KJP Konsensus-Leitlinien-Konferenz Sept 2023:
Definition (vorläufiger) alters- und indikationsbezogener Referenzbereiche

(Gesundheitsökonomischer) Nutzen von TDM

- ▶ Verkürzung der (stationären) Behandlungsdauer
 - z.B. durch schnellere Dosisfindung
 - Vermeidung medikamentöser Umstellungen
 - Vermeidung von UAW
- ▶ Kontrolle und Verbesserung der Adhärenz
- ▶ Rückfallprophylaxe
- ▶ Gute Response und Verträglichkeit erhöhen Patientenzufriedenheit
- ▶ Dokumentation → Qualitätssicherung (wichtig z.B. bei haftungs- und arztstrafrechtlichen Fragestellungen)

Potentielle Kostenersparnis durch TDM

Serious Adverse Drug Reactions to Antipsychotics in Minors with Multiple Disabilities: Preventability and Potential Cost Savings by Therapeutic Drug Monitoring

Authors

Stefanie Fekete^{1, 2}, Tim Güntzel¹, Karin Egberts^{1, 2, 3, 4}, Julia Geissler¹, Antje Neubert⁵, Manfred Gerlach^{1, 2, 3, 4}, Marcel Romanos^{1, 2, 3}, Regina Taurines^{1, 3}

OPEN
ACCESS

Pharmacopsychiatry. 2023 Jan;56(1):32-39



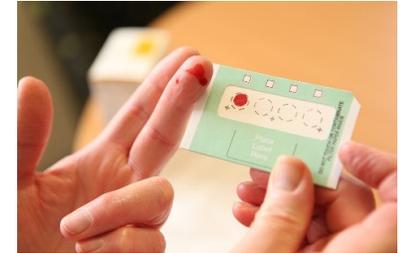
KJP- Spezialklinik für Ki und Jugendl. mit Schwer- und Mehrfachbehinderung

- 102 mit Antipsychotika behandelte Patienten 2017- 2018
- 22 Patienten mit schwerwiegenden UAW
- 50% der schwerwiegenden UAW hätten durch TDM verhindert werden können
- Ca. 40.000 € Ersparnis in 2 Jahren (Aufenthaltstage, Verlegung)

► **Table 1** Schumock score for assessing the preventability of adverse drug reactions [24].

Criterion number	Question	Answer
1	Was the drug involved in the ADR <i>not</i> considered appropriate for the patient's clinical condition?	yes/no
2	Was the dose, route, and frequency of administration not appropriate for the patient's age, weight, and disease state?	yes/no
3	Was required therapeutic drug monitoring or other necessary laboratory tests not performed?	yes/no
4	Was there a history of allergy or previous reactions to the drug?	yes/no
5	Was a drug interaction involved in the reaction?	yes/no
6	Was a toxic serum drug level documented?	yes/no
7	Was poor compliance involved in the reaction?	yes/no

- ▶ Definition alters- und indikationsspezifischer therapeutischer Bereiche für Kinder und Jugendliche
- ▶ Alternative Matrices (Speichel, „Dried-blood Spot“)
- ▶ Wege zur Implementierung von TDM in die Versorgungspraxis



Safety and Pharmacokinetics of Antipsychotics in Children 2: Studying TDM in an RCT

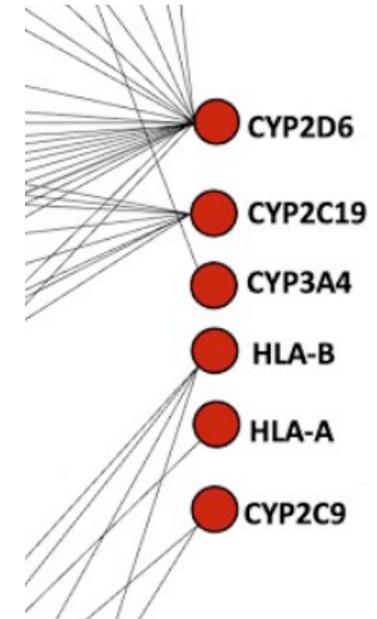
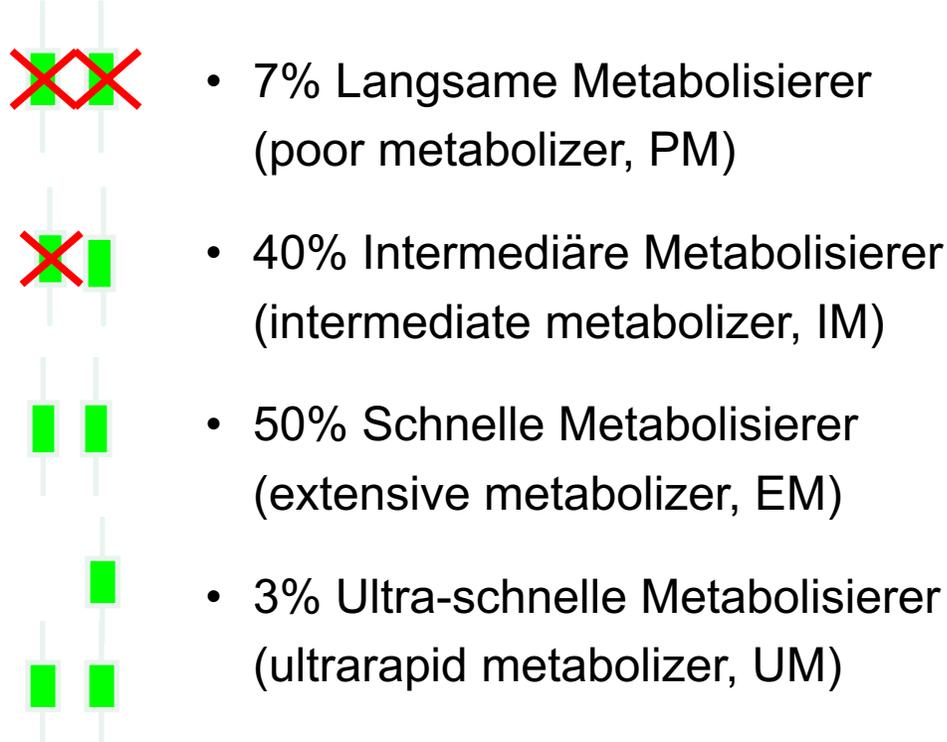
> [Ther Drug Monit.](#) 2022 Apr 1;44(2):340-344. doi: 10.1097/FTD.0000000000000917.

Determination of Guanfacine in Oral Fluid and Serum of Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Short Communication

Christopher Wohkittel ¹, Oliver Scherf-Clavel ², Stefanie Fekete ¹, Marcel Romanos ¹,
Petra Högger ², Manfred Gerlach ¹

- ▶ Personalisierte „tailored“ Medizin
- ▶ Gender-Medizin
- ▶ Untersuchung des Einflusses von ‚Pharmakokinetik-Genen‘ auf Effektivität und Tolerabilität
 - SSRI-Zielstrukturen, z.B. Serotonin-Transporter Gen SLC6A4 (Zhu et al. 2017)
 - *CES1* Genvarianten: Verstoffwechslung von MPH zu Ritalinsäure

Cytochrom P450 Enzym 2D6 Aktivitätsverteilung bei Kaukasiern nach Kirchheiner 2008



Viele KJP-relevante Substrate z.B. Fluoxetin, Fluvoxamin, Risperidon, Atomoxetin

Escitalopram-Konzentrationen in Abhängigkeit vom CYP2C19-Metabolisierungstyp

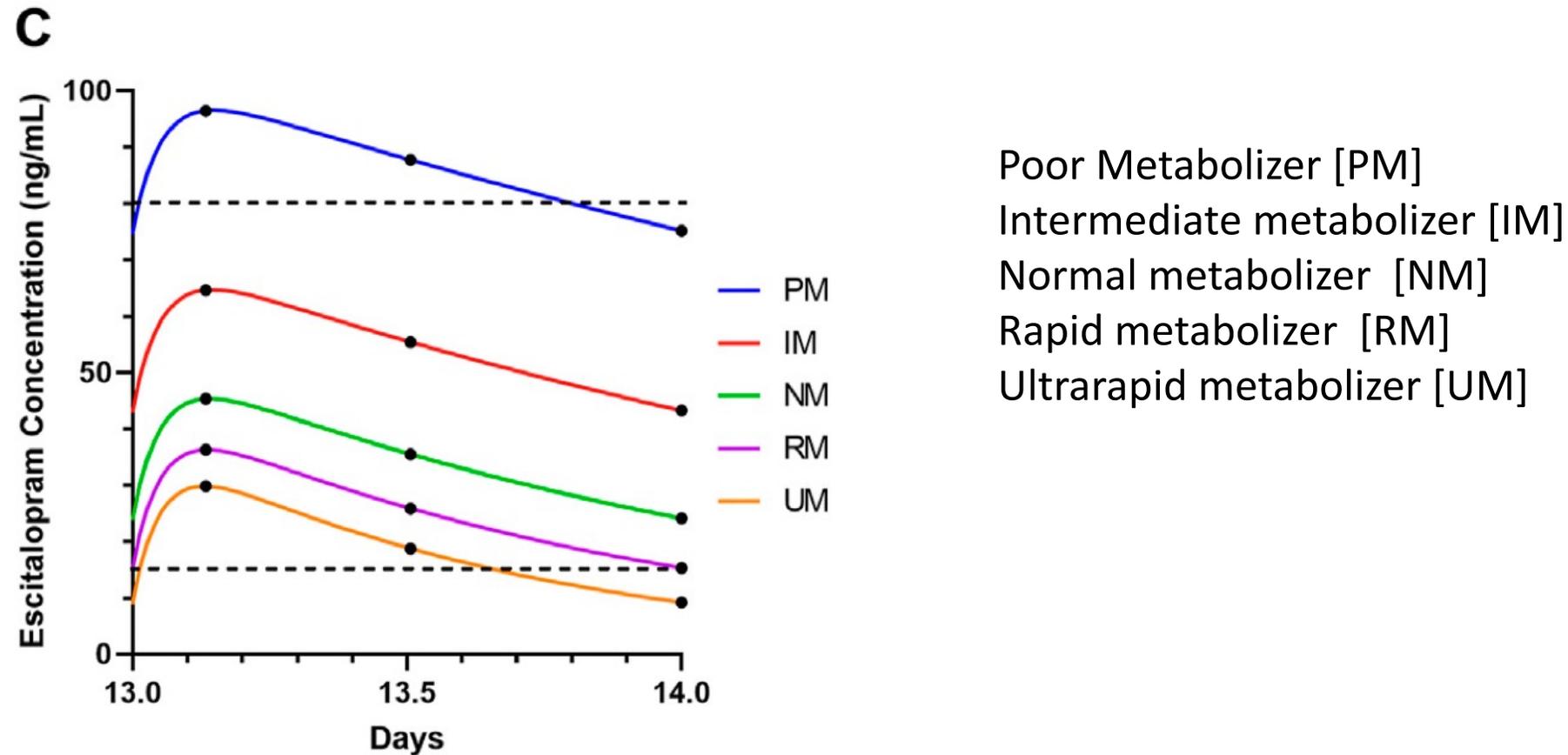
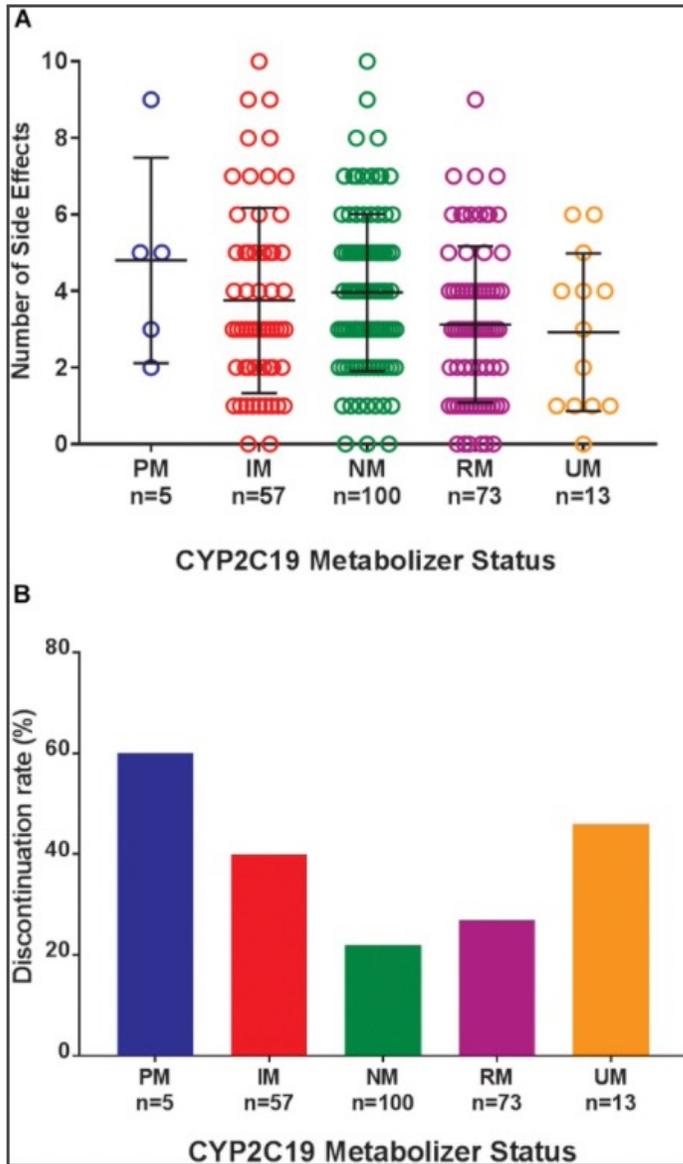


FIGURE 1(C) Escitalopram concentrations after the 14th dose of 20 mg/day
Dotted lines indicate therapeutic window (Hiemke et al. 2018).

Influence of CYP2C19 Metabolizer Status on Escitalopram/Citalopram Tolerability and Response in Youth



- **slower metabolizers**

- mehr unerwünschte Effekte einschließlich **Aktivierung**
- **schnellere Gewichtszunahme**
- Ein größerer Anteil von Slowmetabolizers **stoppte die Behandlung**

- **faster metabolizers**

- **Respondierten schneller** auf Es/Citalopram
- Trend zu weniger langen darauffolgenden Krankenhausaufenthalten

FIGURE 1

(A) Total number of side effects experienced during treatment with escitalopram or citalopram (es/citalopram) by 248 patients included in the tolerability analysis.

Wann ist die Bestimmung von CYP 2D6 und 2C19 sinnvoll?

- bei wiederholt abnormen/ unerklärlichen Spiegeln im TDM
- bei mehrfacher Non-Response
- bei schweren oder auffälligen UAWs unter empfohlener Dosierung
- bei Arzneimitteln mit großer Variabilität des Metabolismus und hohem Toxizitätsrisiko z. B. trizyklische Antidepressiva
- im Rahmen spezifischer Forschungsprojekte

derzeit noch Sonderfällen vorbehalten- nach persönlicher Rücksprache

<https://www.ukw.de/psychiatrie/zuweisende-kolleginnen-und-kollegen/tdm-labor-hinweise-fuer-zuweiser/>



LABOR FÜR PHARMAKOGENETIK
Margarete-Höppel-Platz 1, 97080 Würzburg

ERWACHSENE OA PD Dr. med. DP Unterecker Tel.: 0931-201 77545	Fr. Dr. biol. hum. Weber Tel.: 0931-201-76403	PHARMAKOGENETIK- LABOR Fr. Dr. rer. nat. Scherf-Clavel Tel.: 0931-201 77546	TDM-Labor Tel.: 0931-201 77260 Fax: 0931-201 77262
---	--	--	--

Patient		Einsender		TDM-Labor
	Geburtsdatum	Klinik/Station/Praxis		LAURIS Etikett
	Geschlecht			
	<input type="checkbox"/> W <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> D			
Versicherung		Telefonnummer		
<input type="checkbox"/> Gesetzlich <input type="checkbox"/> Privat <input type="checkbox"/> Selbstzahler				

zu bestimmende Enzyme

CYP2D6 und CYP2C19

Diagnose (ICD-10)	Rauchen	Leber	Niere
	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> path. <input type="checkbox"/> o.B.	<input type="checkbox"/> path. <input type="checkbox"/> o.B.

Psychiatrische Medikation	Tagesdosis	Begleitmedikation
	mg	

Nebenwirkung(en)
 keine leicht mittel schwer

Art der Nebenwirkung(en)

<input type="checkbox"/> Schläfrigkeit/Sedierung	<input type="checkbox"/> EPS-Nebenwirkungen (Dystonie/Rigidität/Hypokinese/Akinese/Tremor/Akathisie)	<input type="checkbox"/> Akkomodationsstörungen
<input type="checkbox"/> Speichelfluß (erhöht/verringert)	<input type="checkbox"/> kardiovaskuläre Störung (orthostatische Dysregulation/Tachykardie)	<input type="checkbox"/> Hauterscheinungen
<input type="checkbox"/> Spannung/innere Unruhe	<input type="checkbox"/> gastrointestinale Störungen (Übelkeit/Erbrechen/Nausea/Diarrhoe/Obstipation)	<input type="checkbox"/> Polydipsie
<input type="checkbox"/> ZNS-NW (Delir)	<input type="checkbox"/> urogenitale Störungen (Miktionsstörung/sexuelle Dysfunktion/Polyurie)	<input type="checkbox"/> andere Nebenwirkung

Befund auf Verlangen und in Verantwortung des Einsenders faxen

Fax

Schweigepflichtentbindung und Einverständnis nach der DSGVO des Patienten zur Übermittlung des Befundes ist erteilt

Datum (Blutentnahme)	Uhrzeit (Blutentnahme)	Unterschrift (Arzt)
----------------------	------------------------	---------------------

Nebenwirkungsmanagement

- ▶ Maßnahmen gemäß klinischer Notwendigkeit
- ▶ Medikation
 - Reduzieren, Ausschleichen
 - Umstellen
 - Stoppen
- ▶ Kommunikation mit den Betroffenen
- ▶ dokumentieren
- ▶ melden!

Meldung von UAW an die Regulatorsbehörden



Nur 1 %

aller Nebenwirkungen werden offiziell an die Arzneimittelbehörden weitergeleitet und fehlen als Informationsgrundlage bei der Verordnung von Medikamenten



Jedes 3. Medikament

weist auch noch Jahre nach Marktzulassung unbekannte und teils schwere Nebenwirkungen auf



100.000 Patienten

könnten laut Europäischer Arzneimittelbehörde jährlich das Leben gerettet werden, wenn mehr Informationen über die Verträglichkeit von Arzneimitteln verfügbar wären



40% aller Nebenwirkungen

ließen sich durch eine optimalere Arzneimittelverordnung vermeiden

Warum wird nicht gemeldet?

- ▶ Nebenwirkungen gelten als bereits bekannt
- ▶ erscheinen zu banal
- ▶ Kausalzusammenhang scheint zu unsicher
- ▶ das Meldeverfahren ist unzureichend bekannt
- ▶ zu wenig Zeit

Swissmedic Webseite Nutzungsbedingungen Kontakt



Online-Meldung von Nebenwirkungen



Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
BASG



Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte



Uppsala Monitoring Centre



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Unbedingt melden!

- ▶ Schwerwiegende UAW - Meldepflicht!
- ▶ Untypische Symptome/ Erscheinungen
- ▶ Ungewöhnliche Konstellationen
 - z.B. UAW bei niedrigen Dosierungen
 - Neuerscheinung nach unauffälliger Langzeiteinnahme
- ▶ **Es gibt keine UAW, die es nicht gibt!**

Ist die unerwünschte Wirkung schwerwiegend (nach GCP)?

- ja, führt zum Tode
- ja, lebensbedrohlich
- ja, führt zu Behinderung / Invalidität
- ja, führt zu angeborener Anomalie / Geburtsfehlern bei Nachkommen
- ja, führt zur Klinikeinweisung
- ja, führt zu Verlängerung des Klinikaufenthaltes
- ja, führt zu Verlegung
- ja, andere bedeutsame medizinische Wirkung

VigiBase - WHO's database of reported potential side effects of medicinal products

Eudra Vigilance - EMA's European database for suspected adverse drug reaction reports

- ▶ Kinder und Jugendliche sind vulnerable Patienten, die durch besondere Pharmakovigilanzmaßnahmen geschützt werden müssen.
- ▶ Patientensicherheit - shared decision making - everyone's business
- ▶ proaktiv statt reaktiv
- ▶ Qualitätsstandards in Routine aufnehmen
- ▶ Pharmacovigilanz statt ‚Pharmacosomnie‘:
observieren - dokumentieren - melden





Speziallabor für TDM und Pharmakogenetik des Universitätsklinikums Würzburg
Jürgen Deckert, Stefan Unterecker, Maike Scherf-Clavel, Rainer Burger



TDM-KJP Arbeitsgruppe des Universitätsklinikums Würzburg
Marcel Romanos, Regina Taurines, Stefanie Fekete, Manfred Gerlach, Christine Kulpok, Gesa Kunkel, Charlotte Ortmann, Monika Schrauth, Wiebke Warrings, Anna Jung



Kooperationspartner im Kompetenznetz TDM-KJP e.V.
Paul Plener, Tobias Banaschewski, Alexander Häge, Ruth Berg, Konstantin Mechler, Wolfgang Briegel, Christoph Correll, Jörg Fegert, Christian Fleischhaker, Hans-Willi-Clement, Tobias Hellenschmidt, Hartmut Imgart, Michael Kaess, Andreas Karwautz, Micheal Kölch, Karl Reitzle, Tobias Renner, Annette Conzelmann, Elena Müller, Gottfried Barth, Jan Kühnhausen, Andrea Klaper, Su-Yin Reuter-Dang, Christian Rexroth, Gerd Schulte-Körne, Regina Taurines, Frank Theisen, Susanne Walitza, Elvira Tini, Lukasz Smigielski, Michael Frey, Christoph Wewetzer, CIO- Marburg: Gisela Antony, Hans Rock, Institut für Biometrie und Epidemiologie des UKW: Uwe Malzhan, Peter Heuschmann



... für Ihre Aufmerksamkeit!



Hiemke C. et al. **Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology**: Update 2017. Pharmacopsychiatry 2018; 51:9-62

Dt. Übersetzung: Hefner G et al. Konsensus-Leitlinien für therapeutisches Drug-Monitoring in der Neuropsychopharmakologie: Update 2017. Psychopharmakotherapie 2018; 25:95-140

Dt. Kurzfassung: Unterecker S et al.. Therapeutisches Drug-Monitoring in der Neuropsychopharmakologie : **Zusammenfassung der Konsensusleitlinien 2017 der TDM-Arbeitsgruppe der AGNP**. Nervenarzt 2019;90:463-471

Strawn JR, Poweleit EA, Uppugunduri CRS, Ramsey LB. Pediatric Therapeutic Drug Monitoring for Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. Front Pharmacol. 2021 Oct 1;12:749692

Kloosterboer SM et al. Psychotropic drug concentrations and clinical outcomes in children and adolescents: a systematic review. Expert Opin Drug Saf 2020;19:873-890

Egberts K et al. Therapeutisches Drug Monitoring zur Optimierung der Psychopharmakotherapie von Kindern und Jugendlichen Update und Leitfaden für die Praxis. Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie 2022;1–18

- ▶ 1. kontrollierte TDM-Vergleichsstudie in der KJP
- ▶ Multizentrische, randomisierte 12 Monate Follow-Up Studie (NL, BE, D)
- ▶ Kann TDM in der Behandlung von Kindern mit Autismus mit Risperidon und Aripiprazol metabolische Nebenwirkungen reduzieren unter Beibehaltung der klinischen Effektivität?



TDM

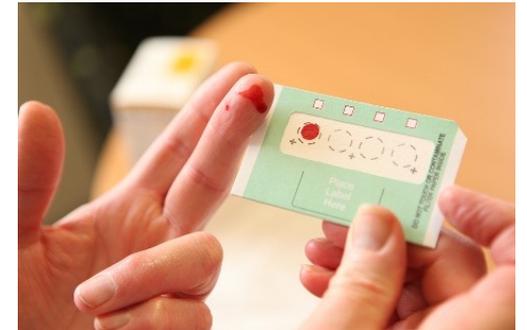
Dosisempfehlung basiert auf TDM-Spiegel,
Arzt entscheidet demnach mögliche Dosisänderung

vs



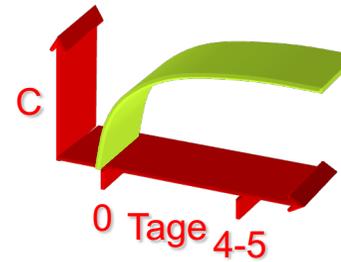
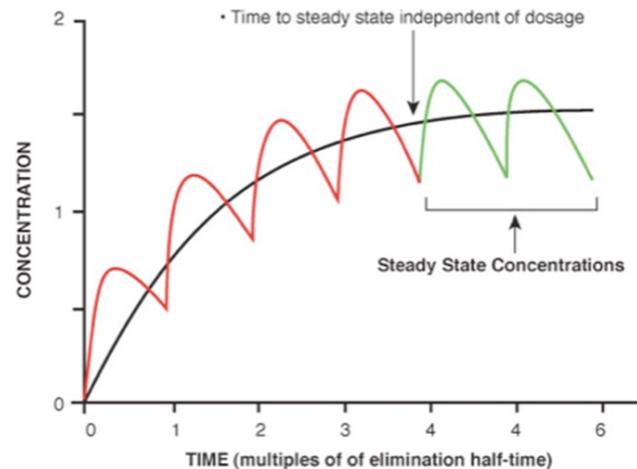
CARE AS USUAL

Arzt entscheidet mögliche Dosisänderungen anhand klinischer Kriterien



Wann wird TDM durchgeführt?

Im „Steady-State“ aller Medikamente, d.h. wenn zugeführte Menge = eliminierte Menge, nach 4-6 Halbwertszeiten (HWZ)



FAUSTREGEL: (4) 5-7 Tage nach letzter Dosisänderung oder neuer Kombination

Ausnahmen: Fluoxetin, Aripiprazol → 14 Tage

Patient sollte medikationsnüchtern sein,

d.h. keine Medikamentengabe vor der Blutentnahme.

Ein völliger Verzicht auf Essen und Trinken nicht erforderlich, aber

für die optimale Resorption beachten:

- intestinale Komplexbildner beeinflussen Resorption
(Kaffee, Tee, Milch, Fruchtsaft)
- fetteiche Nahrung (Nougatcreme, Käse) führen zur Veränderung der Plasmaproteinbindung

→ daher 30 Minuten vor und nach Medikationsgabe am besten meiden!

- ▶ Bei „Ausreißer-Wert“: Messung wiederholen
 - Pat. war nicht medikationsnüchtern
 - Fehler bei BE (falsches Röhrchen) oder Transport (Lichtschutz vergessen)
 - Selten: labortechnisches Problem
- ▶ Oft mehr als eine Messung nötig zur Problemlösung
 - Adhärenz?
 - Reduzierte Bioverfügbarkeit?
 - Änderung Lebensgewohnheiten (Rauchen)?

Immer den Patienten behandeln, nicht den „Laborwert“!