

Therapeutisches Drug Monitoring in der ambulanten Psychopharmakotherapie

Dissertation zur Erlangung des Grades
„Doktor der Naturwissenschaften“

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Viktoria Konstanze Stieffenhofer geb. Tatusch
geboren in Speyer

Mainz, 2011

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung: 23.05.2011

1 Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Allgemeine Einführung	1
1.1.1 Psychische Störungen	1
1.1.2 Psychiatrische Therapie	4
1.2 Grundlagen der psychiatrischen Pharmakotherapie	6
1.2.1 Pharmakokinetik	6
1.2.2 Pharmakogenetik	8
1.2.3 Pharmakodynamik	10
1.2.4 Compliance	10
1.2.5 Substanzklassen der Psychopharmaka	11
1.3 Ambulante Behandlung der Schizophrenie	21
1.3.1 Krankheitsverlauf und Rückfallgefahr	21
1.3.2 Therapieempfehlungen	23
1.3.3 Erfassung von Non-Compliance	24
1.4 Therapeutisches Drug Monitoring in der Psychopharmakotherapie	26
1.4.1 Einführung	26
1.4.2 Befundinterpretation	28
1.4.3 TDM zur Therapieoptimierung	28
1.5 Zielsetzung der Arbeit	32
2. Material und Methoden	33
2.1 Labormethodik	33
2.1.1 Chemikalien	33
2.1.2 Geräte	35
2.1.3 Software	35
2.1.4 HPLC-Analyse	36
2.2 Methoden der Datenerhebung	43
2.2.1 Talspiegel und Steady state als Voraussetzung	43
2.2.2 Patientendaten und Einstufung des Krankheitszustands	43
2.3 Untersuchte Patientenkollektive	49
2.3.1 Anwendung HPLC-Methode zur Bestimmung von Flupentixol	49
2.3.2 Bestimmung des therapeutischen Bereichs von Quetiapin	49

2.3.3 Beobachtungsuntersuchung vier psychiatrischer Ambulanzen	49
2.3.4 Prädiktor für stationäre Wiederaufnahme	50
2.3.5 Prädiktor für psychopathologische Verschlechterung	50
2.4 Auswertungsmethoden	51
2.4.1 Blutspiegelbeurteilung	51
2.4.2 Statistische Methoden	52
3. Ergebnisse	57
3.1 Entwicklung, Validierung und Anwendung einer HPLC-Methode für den quantitativen Nachweis von Flupentixol	57
3.1.1 Chromatographische Trennung	57
3.1.2 Validierung	58
3.1.3 Anwendung der entwickelten Methode	59
3.2 Bestimmung des therapeutischen Bereichs von Quetiapin	63
3.3 Beobachtungsstudie vier psychiatrischer Ambulanzen	69
3.3.1 Laborvergleich	69
3.3.2 Patienten	72
3.3.3 Medikamentöse Behandlung	80
3.3.4 Schweregrad der Krankheit, Therapieeffekt, Nebenwirkungen und Komedikation	82
3.3.5 Blutspiegel und deren Beurteilung	84
3.4 Befundinterpretation	89
3.4.1 Erstellung von Arzneistoffdatenblättern	89
3.4.2 Vergleich der recherchierten und gemessenen Blutspiegelparametern	90
3.5 TDM zur Compliance-Kontrolle	108
3.5.1 Dosisbezogener Blutspiegel	111
3.5.2 Verhältnis Metaboliten/Muttersubstanz	112
3.5.3 Individueller Blutspiegel	114
3.5.4 Variationskoeffizient	116
3.5.5 Vergleich der Methoden	122
4. Diskussion	125
4.1 Beobachtungsstudie vier psychiatrischer Ambulanzen	125
4.2 Befundinterpretation	130

4.3 TDM zur Compliance-Kontrolle	134
4.4 Entwicklung, Validierung und Anwendung einer HPLC-Methode für den quantitativen Nachweis von Flupentixol	142
4.5 Bestimmung des therapeutischen Bereichs von Quetiapin	143
5. Zusammenfassung	147
6. Anhang	151
6.1 Literaturliste	151
6.2 Abkürzungen	167
6.3 Veröffentlichungen	170
6.4 Danksagung	172
6.5 Lebenslauf	173

1. Einleitung

1.1 Allgemeine Einführung

1.1.1 Psychische Störungen

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert die psychische Gesundheit als „Zustand des Wohlbefindens, in dem der Einzelne seine Fähigkeiten ausschöpfen, die normalen Lebensbelastungen bewältigen, produktiv und fruchtbar arbeiten kann und imstande ist, etwas zu seiner Gemeinschaft beizutragen“ (WHO 2001). Sie kann demnach als Voraussetzung für einen Menschen gesehen werden, seine Rolle in der Gesellschaft und im Arbeitsleben finden und erfüllen zu können.

Das menschliche Erleben lässt sich in Emotionen (Gefühle) und Kognition (Aufmerksamkeit und Gedächtnis) einteilen. Eine psychische Störung wird als Krankheit des Gehirns angesehen, bei der sich eine Veränderung der Funktion und Ausprägung des Erlebens vollzieht. Je nach Ausprägung und Dauer ist es Betroffenen nicht möglich, Emotionen angemessen zu empfinden, auszudrücken oder alltagsnotwendige kognitive Leistungen zu erbringen. Die dadurch bedingten Verhaltensweisen können von der Umgebung meist nicht richtig eingeordnet werden und lösen beim Gegenüber Angst oder Unverständnis aus.

Wie alle anderen Krankheiten werden psychische Störungen in der internationalen Klassifizierung der Krankheiten ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) (WHO 1992) kodifiziert. Es wird dabei differenziert nach organisch psychischen Störungen (F00 - 09), psychischen Störungen und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen (F10 - 19), Schizophrenie, schizotype und wahnhafte Störungen (F20 - 29), affektiven Störungen (F30 - 39), neurotischen Belastungs- und somatoformen Störungen (F40 - 48), Verhaltensauffälligkeiten mit körperlichen Störungen und Faktoren (F50 - 59), Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen (F60 - 69), Intelligenzstörungen (F70 - 79), Entwicklungsstörungen (F80 - 89), Verhaltens- und emotionalen Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend (F90 - 98) und nicht näher bezeichneten psychischen Störungen (F99).

Psychische Störungen sind keine Seltenheit. Auf die gesamte Lebenszeit bezogen ist jede zweite Frau und jeder dritte Mann in Deutschland mindestens einmal psychisch krank

(Wittchen et al. 2001) (Abbildung 1.1). Die Prävalenz innerhalb eines Jahres an einer psychischen Erkrankung zu leiden, beträgt 31 %.

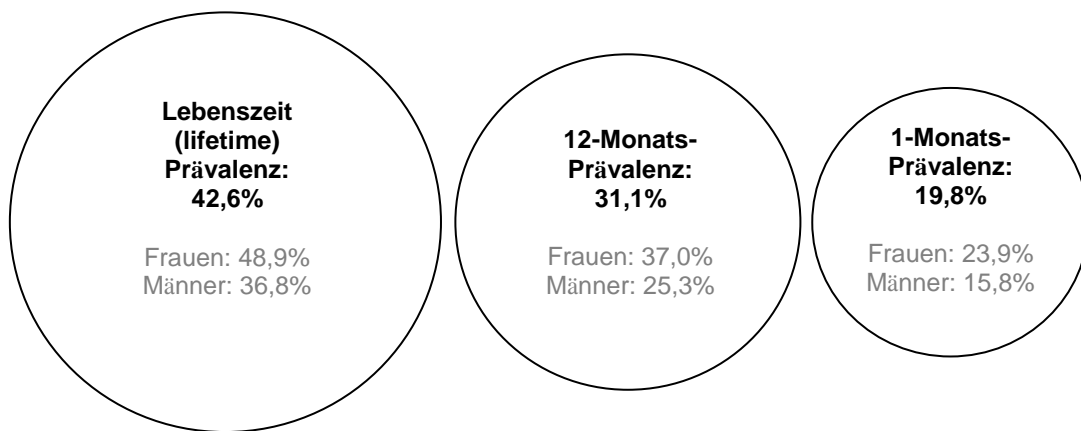


Abbildung 1.1: Prävalenzraten psychischer Störungen in Deutschland (nach Wittchen et al. 2001).

Laut den Angaben der medizinischen Fachgesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) liegt die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen bei 9 % (DGPPN 2009). Frauen haben ein höheres Risiko an psychischen Störungen wie Depression, Angst- oder somatoformen Störungen zu erkranken als Männer. Substanzabhängigkeiten hingegen treten bei Männern häufiger auf. Bei Schizophrenien ist das Lebenszeitrisko zwischen den Geschlechtern gleich.

Weltweit ist die Depression diejenige Krankheit, die der Menschheit die meisten gesunden Lebensjahre nimmt, wie die WHO im Global Burden of Disease 2004 Update aus dem Jahr 2008 feststellte. Gemessen wurde dabei die Anzahl an beeinträchtigten Lebensjahren durch eine bestimmte Krankheit bezogen auf die gesamte Lebensspanne (years lost due to disability, YLD). Alle Krankheiten zusammengenommen, machten Depressionen dabei über 10 % aller Beeinträchtigungen aus und rangierten damit auf Platz 1. Unter den zehn Haupterkrankungen befinden sich außerdem Alkoholerkrankungen (3,3 %), Schizophrenien (2,7 %) und bipolare Erkrankungen (2,4 %). In der Tabelle 1.1 sind die Zahlen des WHO-Reports detailliert nach Geschlecht aufgeführt. Für die Zukunft geht die WHO zudem davon aus, dass die Bedeutung psychischer Erkrankungen in den kommenden Jahrzehnten stetig steigen wird. In einer Hochrechnung für das Jahr 2030 rechnet die Organisation damit, dass die fünf psychischen Krankheiten Depression, Alkoholabhängigkeit, bipolare Störung, Schizophrenie und Demenz in den Industrienationen noch deutlicher zu den wesentlichen Krankheiten mit Beeinträchtigung der Lebensqualität zählen.

Tabelle 1.1: Weltweit führende Ursachen für die durch Behinderung beeinträchtigten Lebensjahre bezogen auf die gesamte Lebensspanne aufgeteilt nach Geschlecht (nach WHO, The Global Burden of Disease, 2004 Update).

Männer			Anteil an
	Fall	YLD (Mio.)	Gesamt-YLD (%)
1	Unipolare Depression	24,3	8,3
2	Alkoholabhängigkeit	19,9	6,8
3	Gehörlosigkeit	14,1	4,8
4	Akkomodationsstörungen	13,8	4,7
5	Schizophrenie	8,3	2,8
6	Grauer Star	7,9	2,7
7	Bipolare Störung	7,3	2,5
8	COPD	6,9	2,4
9	Asthma	6,6	2,2
10	Unfälle, Stürze	6,3	2,2

Frauen			Anteil an
	Fall	YLD (Mio.)	Gesamt-YLD (%)
1	Unipolare Depression	41	13,4
2	Akkomodationsstörungen	14	4,6
3	Gehörlosigkeit	13,3	4,3
4	Grauer Star	9,9	3,2
5	Arthritis	9,5	3,1
6	Schizophrenie	8	2,6
7	Eisenmangelanämie	7,4	2,4
8	Bipolare Störung	7,1	2,3
9	Geburtstrauma	6,9	2,3
10	Alzheimer und andere Demenzerkrankungen	5,8	1,9

YLD: Years lost due to disability
 COPD: Chonic obstructive pulmonary disease

Das Ausmaß und die Folgen einer psychischen Störung können individuell sehr unterschiedlich sein. Ein geringer Teil der Erkrankten leidet nur episodisch unter einer Veränderung der Psyche und lebt anschließend wieder völlig ohne Beschwerden. Bei einem überwiegenden Teil der Betroffenen zeigt die Krankheit jedoch einen chronifizierenden Verlauf. Patienten sind dann über Jahre oder gar bis ans Lebensende davon betroffen, wodurch die Lebensgestaltung stark eingeschränkt wird (DGPPN 2009, Gaebel et al. 2006, Härter et al. 2010).

1.1.2 Psychiatrische Therapie

Eine psychiatrische Therapie hat zum Ziel, psychische Störungen zu lindern, zu heilen und Rückfälle zu vermeiden. Ausgehend von dem Ansatz der multifaktoriellen Entstehung der Krankheit basiert auch die Behandlung auf einer Kombination von Therapieformen: Pharmakotherapie, Psychotherapie und Soziotherapie (Gaebel et al. 2006, Härter et al. 2010, Möller et al. 2005) (Abbildung 1.2). Je nach Art oder Schweregrad einer psychischen Störung können Behandlungsschwerpunkte bei einer der drei Säulen vorliegen. Die Basis der psychiatrischen Therapie ist die Arzt-Patienten-Beziehung, die in zeitaufwändigen Gesprächen aufgebaut werden muss. Sie ist Voraussetzung für jeden der drei Bausteine.

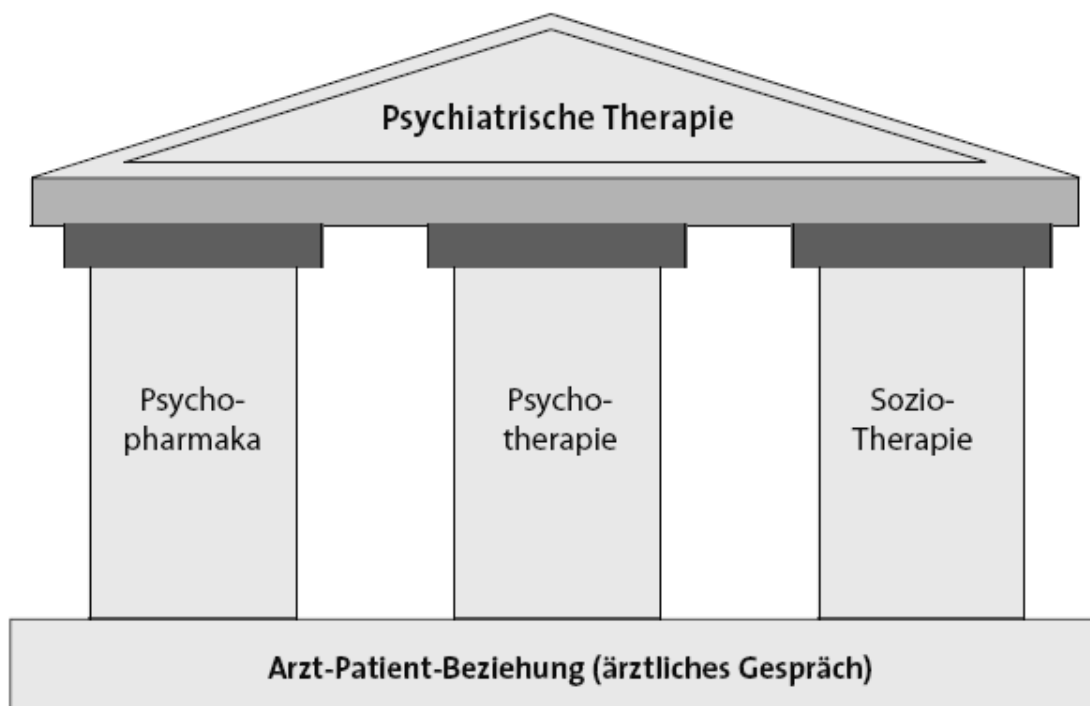


Abbildung 1.2: Säulen der psychiatrischen Therapie (nach Möller et al. 2005).

Die erste Säule der psychiatrischen Therapie ist die Pharmakotherapie. Hier kommen Arzneistoffe zum Einsatz, die neurophysiologische oder biochemische Vorgänge im Gehirn verändern können. Die zweite Säule, die Psychotherapie, wendet psychologische Techniken an, um dem Patienten bei der Entwicklung von Bewältigungsstrategien, dem Aufbau sozialer Kompetenz sowie der Steigerung des Selbstwertgefühls zu helfen. Die dritte Säule der Behandlungskombination bildet die Soziotherapie. Der Begriff umfasst alle Behandlungsformen, die sich mit der sozialen Umgebung des Betroffenen beschäftigen. Ihr Ziel ist es, sozialen Behinderungen vorzubeugen, sie zu verringern oder zu beseitigen. Beispielsweise soll es schwer psychisch Kranken dadurch ermöglicht werden, ärztliche und

ärztlich verordnete Leistungen, auf die sie Anspruch haben, selbständig wahrnehmen zu können.

Die psychiatrische Therapie begrenzt sich zudem im Idealfall nicht nur auf die Zeit des Klinikaufenthalts (DGPPN 2004, Gaebel et al. 2006, Härter et al. 2010, Möller et al. 2005). Als optimal gilt, wenn die Einzelmaßnahmen Teil einer geschlossenen Behandlungskette sind, bei der die Phasen der stationären, teilstationären und ambulanten Behandlung nahtlos ineinander übergehen (Abbildung 1.3). Die drei Säulen der psychiatrischen Therapie kommen in der Regel je nach Bedarf in den einzelnen Phasen in unterschiedlichen Ausprägungen zum Tragen.

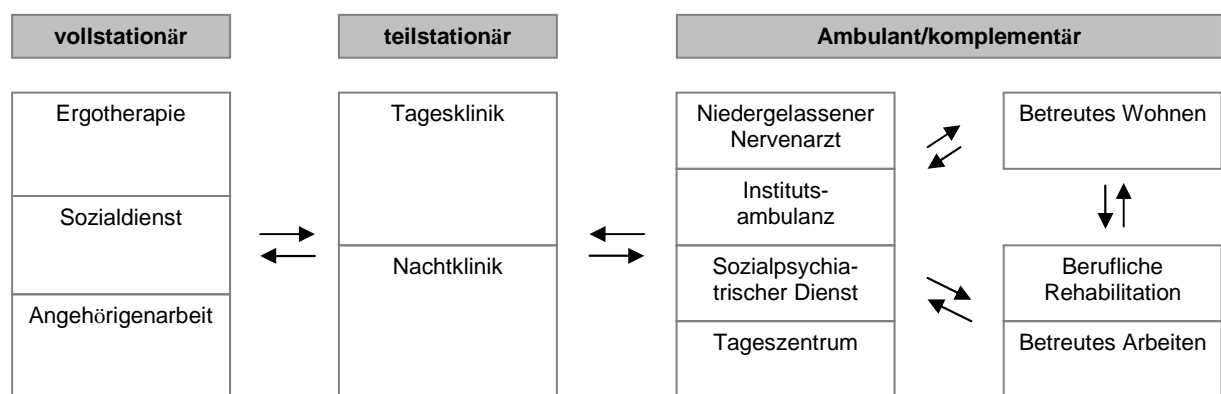


Abbildung 1.3: Behandlungskette der integrierten psychiatrischen Versorgung (nach Möller et al. 2005).

In der Vergangenheit war vor allem der stationäre Klinikaufenthalt bei der Behandlung psychischer Störungen von zentraler Bedeutung (Gebhardt et al. 1998). Seit Mitte der 70er Jahre hat sich die Versorgungsstruktur psychisch Kranker in vielerlei Hinsicht geändert (Bauer 2000, Spengler 2003). Damals erarbeitete eine Expertenkommission des Deutschen Bundestages Vorschläge für die Umstrukturierung der psychiatrischen Therapiestrukturen mit dem Ziel der Vermeidung von Krankenhausaufenthalten (Psychiatrie-Enquête). In der Folge wurden die meisten stadtfremd gelegenen Großkrankenhäuser drastisch verkleinert und eine Vielzahl von psychiatrischen Abteilungen an wohnortnahen Allgemeinkrankenhäusern eingerichtet (Gemeindenaher Psychiatrie). Die Funktion der meisten psychiatrischen Institutionen wandelte sich von Pflegeanstalten zu Akut-Behandlungseinrichtungen. Gleichzeitig entstand ein großer Bedarf an soziotherapeutischen und Langzeitbetreuungseinrichtungen außerhalb der vollstationären Versorgung. Durch den Bettenabbau im Rahmen dieser Enthospitalisierung und der steigenden Fallzahl an Versorgungsbedürftigen spielen heute vor allem psychiatrische Institutsambulanzen eine immer größere Rolle (Berger 2004). Dies sind ärztlich geleitete Einrichtungen, die meist

unmittelbar mit psychiatrischen Krankenhäusern und Abteilungen verbunden sind, in denen psychisch Kranke jedoch ambulant betreut werden. Selbst psychisch schwer gestörte, häufig nicht wartezimmerfähige, stark rückfallgefährdete Patienten werden hier von interdisziplinären Teams teilweise über Jahre hinweg ambulant psychiatrisch betreut (Spengler 2003).

1.2 Grundlagen der psychiatrischen Pharmakotherapie

Nachdem Alkohol und Opiate schon seit Jahrtausenden auch als Psychopharmaka Verwendung fanden, begann die eigentliche psychiatrische Pharmakotherapie erst Mitte des 19. Jahrhunderts. Mit der Entdeckung der ersten Antipsychotika Chlorpromazin (1952) und Haloperidol (1959) und den kurz darauf folgenden ersten Antidepressiva Imipramin und Iproniazid (1957) fand eine Art psychopharmakologischer Neubeginn statt. Mithilfe der neuen Medikamente war es von nun an möglich, eine psychiatrische Erkrankung wie Schizophrenie und Depression gezielt zu behandeln und nicht nur durch sedierende Medikation den Patienten ruhig zu stellen. Es gilt heute als unumstritten, dass diese Entdeckungen die Behandlung psychischer Erkrankungen revolutionierten, die Praxis in den psychiatrischen Kliniken stark veränderten und ambulante psychiatrische Behandlung erst ermöglichten.

Die ersten Psychopharmaka wiesen zunächst noch teilweise stark einschränkende, schwerwiegende Nebenwirkungen auf. Als Folge wurde die Entwicklung besser verträglicher und vom Patienten besser akzeptierter Psychopharmaka stark vorangetrieben. Ausdruck davon sind bis heute etwa die selektiven Serotonin- und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer bei den Antidepressiva oder die atypischen Vertreter bei den Antipsychotika.

Die Behandlung mit Psychopharmaka hat in der psychiatrischen Therapie je nach Art der Erkrankung einen unterschiedlich hohen Stellenwert. In der Behandlung organischer, schizophrener und affektiver Psychosen beispielsweise gilt sie als unverzichtbar (Gaebel et al. 2006, Härter et al. 2010). In der Regel schafft sie hier erst die Voraussetzung für psycho- und soziotherapeutische Maßnahmen.

1.2.1 Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik ist die Lehre über die Wirkung des Körpers auf ein Pharmakon und beschreibt damit den zeitlichen Verlauf der Konzentrationen des Stoffes im Organismus.

Dieser ergibt sich aus dem Zusammenspiel von Freisetzung (**L**iberation) des Wirkstoffs aus der Arzneiform, Aufnahme (**A**bsorption) in den Körper, Verteilung (**D**istribution) in die verschiedenen Verteilungsräume des Körpers (z. B. Blut, Gehirn, Fettgewebe), Verstoffwechslung (**M**etabolisierung beziehungsweise Biotransformation) und Ausscheidung (**E**xkretion) – kurz LADME-Modell (Abbildung 1.4).

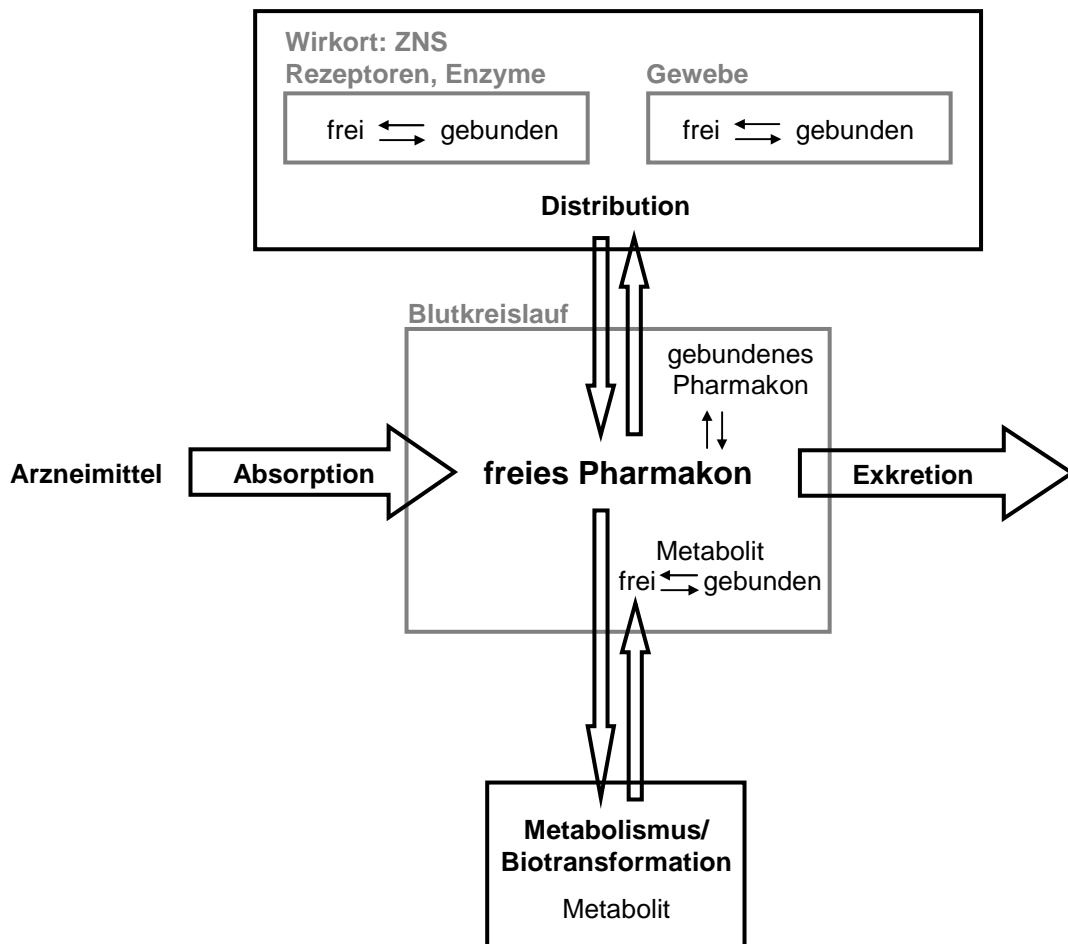


Abbildung 1.4: Pharmakokinetische Phasen im menschlichen Körper (nach Benkert et al. 2010).

Zur Beschreibung dieser Vorgänge sind die Parameter Bioverfügbarkeit, Verteilungsvolumen, Clearance und Halbwertszeit wichtig. Die Bioverfügbarkeit (F) beschreibt Geschwindigkeit und Ausmaß mit denen ein Arzneistoff aus seiner Arzneiform resorbiert wird und in den systemischen Kreislauf gelangt. Das Verteilungsvolumen (V) ist eine fiktive Größe, die das Volumen angibt in dem der Arzneistoff verteilt sein müsste, wenn er überall in gleicher Konzentration wie im Plasma vorläge. Es ist ein Proportionalitätsfaktor zwischen der bioverfügbaren Wirkstoffmenge und der Plasmakonzentration. Die Clearance (Cl) ist das Maß für die Fähigkeit eines Organismus ein Pharmakon zu eliminieren und steht für das

Blutvolumen, das pro Zeiteinheit von einem Arzneistoff befreit wird. Die Halbwertszeit ($t_{1/2}$) ist die Zeitspanne, in der ein Wirkstoff auf die Hälfte seines Anfangswertes abgesunken ist.

Alle Faktoren, die die Vorgänge Eintritt, Verteilung und Elimination beeinflussen können, können auch die Wirkung eines Pharmakons beeinflussen. Zu nennen sind hier physikalische/chemische Eigenschaften des Pharmakons, interindividuelle Variabilität des Organismus (auch bei Gesunden), Alter, Krankheit sowie Wechselwirkungen zwischen Nahrungsmitteln und anderen Arzneistoffen.

Für die meisten Pharmaka besteht eine Beziehung zwischen ihrer Konzentration am Wirkort – bei Psychopharmaka das Gehirn – und ihrer Wirkung. Allerdings ist der Wirkort für eine Messung meist nicht zugänglich, sodass auf die Messung der Konzentration im Blut oder in den Exkreta (meist Urin) als Surrogatparameter zurückgegriffen werden muss. Die Kenntnisse pharmakokinetischer Kenngrößen sind unerlässlich, um Dosierungsempfehlungen geben zu können, mögliche Wirkungen beziehungsweise Nebenwirkungen und deren Dauer sowie potenzielle Wechselwirkungen eines Pharmakons beurteilen zu können.

1.2.2 Pharmakogenetik

Die Pharmakogenetik befasst sich mit genetisch bedingten Veränderungen des Arzneistoffmetabolismus. Man spricht von einem genetischen Polymorphismus, wenn ein vererbtes Merkmal in mindestens zwei Geno- beziehungsweise Phänotypen auftritt und jeder dieser Phänotypen häufiger als bei 1 - 2 % in der Bevölkerung vorkommt. Für fast alle arzneistoffabbauenden Cytochrom P450 Isoenzyme (CYP) sind genetische Polymorphismen beschrieben (www.cypalleles.ki.se). Dadurch kann es zu phänotypischen Veränderungen der Pharmakokinetik kommen. Die vorkommenden genetischen Varianten werden in vier Phänotypgruppen unterteilt (Johansson et al. 2011):

Poor metabolizer (PM): Patienten, die homozygot für zwei nicht-funktionsfähige Allele sind. Daraus resultiert ein extrem langsamer Metabolismus. Bei der Einnahme von Substanzen, die über dieses Enzym abgebaut werden kommt es zu erhöhten Blutspiegeln.

Intermediate metabolizer (IM): Patienten, die homozygot für zwei Allele mit herabgesetzter Funktion oder die heterozygot für ein defektes Enzym sind. Der Metabolismus ist eingeschränkt.

Extensive metabolizer (EM): Patienten mit zwei funktionsfähigen Allelen. Der Metabolismus ist normal.

Ultrarapid metabolizer (UM): Patienten, die mehr als zwei aktive Gene besitzen (Genduplikation). Bei diesen Patienten wird der Wirkstoff zu schnell abgebaut, sodass die übliche Konzentration unter der Dosis nicht erreicht wird. Eine höhere Dosierung ist hier notwendig.

Die bei dem Abbau von Psychopharmaka beteiligten Isoenzyme sind in Abbildung 1.5. dargestellt. Faktoren, die die Aktivität von CYP-Enzymen beeinflussen sind Begleitmedikamente, Nahrungsmittel und Lebensgewohnheiten (Benkert et al. 2010, Schellander et al. 2010, Spina et al. 2006) (Tabelle 1.2).

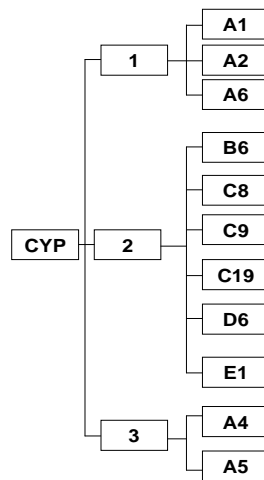


Abbildung 1.5: Cytochrom P450 Isoenzyme (CYP), die am Abbau von Psychopharmaka beteiligt sind.

Tabelle 1.2: Inhibitoren und Induktoren von Cytochrom P450 Isoenzymen (CYP) (Benkert et al. 2010, Schellander et al. 2010, Spina et al. 2006).

CYP	Enzyminhibierende Medikamente, Nahrung und Lebensgewohnheiten	Enzyminduzierende Medikamente, Nahrung und Lebensgewohnheiten
1A2	Cimetidin, Ciprofloxacin, Fluvoxamin, Perazin	Broccoli, Rauchen, über Holzkohle gegrillte Kost, Carbamazepin, Omeprazol, Rifampicin, Ritonavir
2B6	Clopidogrel, Clotrimazol, Itraconazol	Carbamazepin, Cyclophosphamid, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin
2C9	Flucanazol, Fluvoxamin, Miconazol, Ritonavir, Valproinsäure, Voriconazol	Carbamazepin, Cyclophosphamid, Phenobarbital, Phenytoin, Primidone, Rifampicin, Ritonavir
2C19	Cimetidin, Esomeprazol, Fluconazol, Fluvoxamin, Miconazol, Moblobemid, Omeprazol	Carbamazepin, Ginkgo biloba, Phenytoin, Felbamat, Rifampicin, Topiramant
2D6	Chinidin, Chlorprothixen, Diphenhydramin, Cimetidin, Duloxetin, Fluoxetin, Levomepromazin, Melperon, Metoclopramid, Metoprolol, Moclobemid, Paroxetin, Propranolol, Thioridazin	Nicht bekannt
2E1	Disulfiram	Ethanol, Isoniazid
3A4	Atorvastatin, Cimetidin, Clarithromycin, Erythromycin, Itraconazol, Ketconazol, Mifepriston, Ritonavir, Saquinavir, Simvastation, Verapamil	Carbamazepin, Dexamethason, Echinacea, Efavirenz, Grüner Tee, Johanniskraut, Lovastatin, Oxybutynin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin

1.2.3 Pharmakodynamik

Die Pharmakodynamik beschreibt die Lehre über die Wirkung eines Pharmakons auf den Organismus. Das Konzept geht auf Überlegungen von Paul Ehrlich und John Newport Langley zurück. Es geht davon aus, dass sich jedes Medikament an einen Rezeptor binden muss, um zu wirken. Pharmaka-Rezeptoren sind im weitesten Sinne Enzyme, Hormone, Neurotransmitter-, Wachstumsfaktor- und Cytokinrezeptoren, Transkriptionsfaktoren, liganden- und spannungsgesteuerte Ionenkanäle, Transporter, Strukturproteine, Lipide, mRNA und DNA. Eine ausreichende Konzentration der Pharmaka sorgt für die notwendige Besetzung der Wirkstruktur und löst einen biologischen Effekt aus.

Man unterscheidet zwei Arten von rezeptorvermittelter Wirkung: eine stimulierende/agonistische und eine hemmende/antagonistische. Eine Substanz wird als Agonist bezeichnet, wenn sie die Wirkung des endogenen Liganden imitiert und als Antagonist, wenn sie die Wirkung hemmt. Die Wirkstärke von Agonisten und Antagonisten ist abhängig von der Bindung an den Rezeptoren. Eine Kennzahl, die dies umschreibt, ist die Affinität des Pharmakons am Rezeptor, die Gleichgewichtsdissoziationskonstante K_D .

Die Quantifizierung von Rezeptoren und deren Regulation durch z. B. Psychopharmaka lässt sich mithilfe von Positronenemissionstomographie (PET) untersuchen (Gründer et al. 2010). Es gibt eine Reihe von Studien, die diese Rezeptorregulation und die dadurch ausgelösten gewünschten und unerwünschten Wirkungen analysieren (Gründer et al. 2003, Gründer et al. 2010, Kasper et al. 2002, Nord et al. 2011, Pani et al. 2007, Talbot et al. 2010). Dabei konnte gezeigt werden, dass Blutspiegel besser mit der Rezeptorbesetzung korrelieren, als die verordnete Dosis (Gründer et al. 2003, Hiemke 2008, Mauri et al. 2007, Sparshatt et al. 2010).

1.2.4 Compliance

Die Wirksamkeit eines Arzneimittels hängt neben den pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Einflussfaktoren vor allem auch von der Compliance – auch Adhärenz genannt – des Patienten ab. Unter Compliance versteht man die Bereitschaft und das Bewusstsein des Patienten für die Einhaltung der medizinischen Anweisungen. Ein Patient, der seine Therapie eigenmächtig aus- oder absetzt wird als nicht compliant oder nicht adhärenz bezeichnet. Beide Begriffe, Compliance und Adhärenz, sind eine Ableitung aus dem Englischen (compliance: Zustimmung, Befolgung, Einhaltung; adhere, adherence: an etwas halten, etwas beibehalten) und werden im medizinischen Bereich meist gleichgesetzt, wie auch im weiteren Verlauf der vorliegenden Arbeit. In einer Veröffentlichung der WHO 2003

wird jedoch darauf hingewiesen, dass Adhärenz nicht nur eine bessere Begrifflichkeit für das mehr als nur passive Befolgen von medizinischen Anweisungen ist, sondern vielmehr die Übereinstimmung zwischen dem Verhalten des Patienten mit den Empfehlungen des behandelnden Arztes beschreibt.

Über verschiedene somatische Krankheitsbilder hinweg zeigen etwa 25 - 50 % der Patienten nicht-compliantes Verhalten (Dimatteo et al. 2004, Maclaughlin et al. 2005). Je nach zugrunde liegender Erkrankung variieren die Compliancezahlen zwischen 88 % bei HIV, 65 - 68 % bei Schlafstörungen, Diabetes mellitus und pulmonalen Erkrankungen und 19 % bei Depression (Dimatteo et al. 2004, Hunot et al. 2007). Besonders kritische Compliance-Raten weisen dabei generell Patienten mit einem Alter von über 60 Jahren auf, etwa mit durchschnittlichen Raten von 26 - 59 % (Van Elijken et al. 2003). Vor dem Hintergrund der hier genannten Zahlen wird deutlich, dass eine optimale medizinische Versorgung nicht alleine von der Verfügbarkeit immer spezifischerer Medikamente abhängt. Von der WHO wird vermutet, dass nicht so sehr die Verbesserung von einzelnen medizinischen Behandlungen, sondern vielmehr die Verbesserung von Compliance-steigernden Maßnahmen einen wichtigen Beitrag für die gesundheitliche Versorgung leisten könnte (WHO 2003).

Sowohl in der antipsychotischen (Van Putten 1974, Leucht et al. 2003) als auch in der antidepressiven Langzeittherapie (Hansen et al. 2008, Paykel et al. 2001) ist fehlende Compliance der Hauptrückfallgrund.

1.2.5 Substanzklassen der Psychopharmaka

Die ständig wachsende Zahl der Psychopharmaka führte dazu, dass verschiedene Substanzklassifikationen eingeführt wurden. Die geläufigste ist die Einteilung nach dem pharmakologischen Wirkprofil. Dabei ergeben sich folgende Substanzklassen: Antipsychotika, Antidepressiva, Medikamente zur Behandlung bipolarer Störungen, Anxiolytika, Hypnotika, Antidementiva, Medikamente zur Behandlung von Abhängigkeit und Entzugssyndromen und sonstige Psychopharmaka.

Die Einteilung in Substanzklassen nach Wirkmechanismus berücksichtigt allerdings nur einige der verschiedenen Eigenschaften der Wirkstoffe und macht nicht deutlich, dass Arzneistoffe primär syndromspezifisch, also auch bei mehreren Indikationen angewendet werden (z. B. Antidepressiva: Depression, Zwangsstörung, Angststörung, Schlafstörung).

1.2.5.1 Antipsychotika

Antipsychotika oder Neuroleptika sind Substanzen, die – insbesondere bei schizophrenen Psychosen – eine antipsychotische Wirkung besitzen, ohne das Bewusstsein und die intellektuellen Fähigkeiten des Behandelten wesentlich zu beeinflussen. Seit der Einführung des ersten Antipsychotikum Chlorpromazin und der Aufklärung seines Wirkmechanismus hat sich die Weiterentwicklung dieser Substanzgruppe im Wesentlichen auf die Blockade der verschiedenen Dopamin-Rezeptoren konzentriert (Creese et al. 1976, Seeman et al. 1976). Die folgenden Entwicklungen gehören der Gruppe der typischen Antipsychotika (konventionelle Antipsychotika, KAP) an, die eine mäßig bis gute Wirksamkeit gegen Positivsymptomatik zeigen. Auf Negativsymptome und Störungen der Kognition haben die typischen Antipsychotika hingegen kaum Einfluss. Mit Einführung des Clozapins im Jahr 1990 kam das erste atypische Antipsychotikum (AAP, Antipsychotikum der zweiten Generation) auf den Markt. Als atypisch werden Antipsychotika bezeichnet, die weniger extrapyramidale Nebenwirkungen und Spätdyskinesien entwickeln, eine bessere Wirksamkeit bei Therapieresistenz und Negativsymptomatik besitzen und eine geringere Prolaktinerhöhung verursachen (Stahl 1999). Die Übergänge zwischen „typisch“ und „atypisch“ sind fließend. Zurzeit erfüllt nur Clozapin alle Merkmale eines atypischen Antipsychotikums. Eine weitere Einteilung der gebräuchlichen Antipsychotika richtet sich nach ihrer neuroleptischen Potenz. Niedrigpotente Neuroleptika sind solche, die psychomotorisch dämpfen, aber produktive Phänomene, wie Sinnestäuschungen oder Denkstörungen, nur wenig beeinflussen. Hochpotente Neuroleptika wirken dagegen gut auf produktive Symptome, sind aber wenig sedierend. Mittelpotente Neuroleptika nehmen eine Mittelstellung ein und haben eine gute antipsychotische Wirkung bei mäßiger Ausprägung der Sedierung. Die derzeit zugelassenen Antipsychotika und ihre Rezeptorwirkungsprofile sind in Tabelle 1.3 aufgelistet.

Tabelle 1.3: Rezeptorwirkungsprofile von Antipsychotika (Benkert et al. 2010, Nord et al. 2010).

	Klinische Einteilung	D ₁	D ₂	D ₃	5-HT ₂	M ₁	α ₁	H ₂
Amisulprid	AAP	0	++	++	0	0	0	0
Aripiprazol ^{a,b}	AAP	0	+++	+++	++	0	+	+
Asenapin	AAP	+	+	++	++	0	+	+
Benperidol	KAP, HP	0	+++	++	++	0	+	0
Bromperidol	KAP, HP	+	+++	++	0	0	+	0
Chlorprothixen	KAP, NP	++	+	+	++	+	+	+++
Clozapin ^b	AAP	++	+	++	+++	+++	+	+++
Flupentixol	KAP, HP	++	+++	+++	++	0	+	+
Fluphenazin	KAP, HP	++	+++	+++	++	0	++	++
Fluspirilen	KAP, HP	+	+++	++	+	0	0	0
Haloperidol ^b	KAP, HP	+	+++	+	0	0	++	0
Levomepromazin	KAP, NP	0	+	+	+	++	++	++
Melperon ^b	KAP, NP (A)	0	+	+	++	0	+	+
Olanzapin ^b	AAP	++	+++	+	+++	+++	+	+++
Paliperidon ^c	AAP	0	+++	+	+++	0	+	+
Perazin	KAP, MP	0	++	++	++	+	++	+++
Perphenazin	KAP, HP	0	+++	+++	++	0	++	++
Pimozid ^b	KAP HP	0	+++	+++	++	0	0	0
Pipamperon	KAP NP (A)	0	+	+	++	0	+	0
Prothipendyl	KAP NP	?	+	?	?	?	?	?
Quetiapin	AAP	+	+	+	+	0	+	++
Risperidon ^b	AAP	0	+++	+	+++	0	++	+
Sertindol	AAP	++	+++	+	+++	0	++	0
Sulpirid	KAP MP (A)	0	+	+++	0	0	0	0
Thioridazin	KAP NP	+	++	+	++	+++	+++	+
Ziprasidon ^b	AAP	+	++	++	+++	0	+	++
Zuclopenthixol	KAP MP/HP	++	+++	++	0	+++	+++	+++

Die Daten sind aus In-vitro-Rezeptoraffinitäten der Antipsychotika zusammengestellt und spiegeln daher nicht direkt die klinischen Wirkungen (in vivo) wider. Antipsychotika wirken primär als Antagonisten, d.h. blockierend an Neurotransmitterrezeptoren. Daneben werden durch höhere Konzentrationen Enzyme und Ionenkanäle gehemmt.

+++ sehr stark, ++ stark, + schwach, +/- sehr schwach, 0 nicht wirksam

^a Partielle D₂/D₃-Agonist und 5-HT_{1A}-Agonist; ^b D₄-Antagonist; ^c 9-OH-Risperidon

KAP: Konventionelle Antipsychotika, AAP: Atypische Antipsychotika, HP: hochpotent, MP: mittelpotent, NP: niederpotent, (A) KAP mit ausgeprägt atypischen Eigenschaften

Wirkmechanismus

Eine der wichtigsten Hypothesen zur Pathogenese von Schizophrenien besagt, dass der Entwicklung der Positivsymptomatik (Hallozinationen, Wahn und Erregung) eine Überaktivität dopaminerger Neuronen im mesolimbischen System zugrunde liegt. Bestätigt wird dies durch die Eigenschaft, die alle Neuroleptika gemeinsam haben, nämlich Dopamin-Rezeptoren vom Typ D₂ oder D₂-artig (D_{3/4/5}) zu blockieren (Pani et al. 2007). Je größer die Affinität des Wirkstoffs zu D₂-Rezeptoren ist, desto niedriger sind die für die Therapie erforderlichen, freien Plasmakonzentrationen. Dies zeigt die Bedeutsamkeit der D₂-

Rezeptorblockade für die antipsychotische Wirkung. Aber auch für eine Reihe von weiteren (auch unerwünschten) Wirkungen ist die D₂-Blockade verantwortlich. So kommt es durch die Blockade im nigrostriatalen System zu extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen (extrapyramidalmotorische Störungen, EPS) (Farde et al. 1992), im tuberoinfundibulären System zu endokrinen Nebenwirkungen (Prolaktinämie, Galaktorrhö, Gynäkomastie) und in der Area postrema zu antiemetischen Effekten (Lieberman 2004). Die peripheren Nebenwirkungen, Gewichtszunahme und die sedierende Wirkung einiger Antipsychotika sind durch die Blockade anderer Rezeptorsysteme bedingt: 5-HT_{2A/C} Gewichtszunahme, H₁ Sedierung, α₁ Blutdruckabfall (Stahl 1999). Darüber hinaus wird über die Bedeutung eines 5-HT_{2A}-Antagonismus für einen günstigen Effekt auf Negativsymptome bei den meisten atypischen Antipsychotika diskutiert. Die Ursachen für das Fehlen oder das seltenere Auftreten von EPS bei atypischen Antipsychotika sind nicht vollständig geklärt.

1.2.5.2 Antidepressiva

Antidepressiva sind die wichtigsten Arzneistoffe zur Behandlung einer affektiven Störung. Die depressionsaufhellende Wirkung von Imipramin und Iproniazid war 1957 eher zufällig entdeckt worden. Die spätere Aufdeckung des Wirkmechanismus verschiedener Antidepressiva hat vor allem die Monoaminmangel-Hypothese zur Entstehung der Depression in den Vordergrund gerückt. Heute existieren weitere Theorien für die Pathogenese depressiver Störungen: Dysfunktion verschiedener zentralnervöser Neuromodulatoren, Veränderung neuroendokriner Systeme oder Mangel an neurotrophen Faktoren. Der Begriff Antidepressivum wird auch heute noch verwendet, obwohl die Substanzen auch indikationsübergreifend eingesetzt werden. In den letzten Jahren ist eine stetige Ausweitung des Indikationsgebiets zu beobachten. Die derzeit zugelassenen Antidepressiva und ihre pharmakologischen Angriffspunkte sind in Tabelle 1.4 aufgelistet.

Die Klassifikation der Antidepressiva richtet sich nach ihrem primären Angriffspunkt im ZNS (Benkert et al. 2010):

Nichtselektive Monoaminwiederaufnahmehemmer:

Amitriptylin, Amitriptylinoxid, Doxepin, Imipramin, Clomipramin, Nortriptylin

Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI):

Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin

Überwiegende oder selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer:

Reboxetin, Maprotilen, Mianserin

Kombinierte Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI):

Venlafaxin, Milnacipran, Duloxetin

Kombinierte selektive Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer**(NDRI):** Bupropion**Noradrenerg/spezifisch serotonerges Antidepressivum mit** **α_2 -adrenorezeptorantagonistischer Wirkung (NaSSA):** Mirtazapin**Monoaminoxidasehemmer (MAOH):** Moclobemid, Tranylcypromin**Andere Wirkprinzipien:** Trimipramin, Trazodon, Agomelatin**Tabelle 1.4:** Übersicht der pharmakologischen Angriffspunkte von Antidepressiva (Benkert et al. 2010, Gillman 2007).

	5-HT-I	NA-I	DA-I	MAOH	mACh	H ₁	5-HT ₂	DA	α_1	α_2
Angomelatin ^a	0	0	0	0	0	0	++	0	0	0
Amitriptylin	++	++	+/-	0	++	+++	++	+/-	+++	0
Amitriptylin-oxid	++	++	+/-	0	++	++	++	0	++	0
Bupropion	+/-	+	++	0	+/-	+	+/-	0	+	+/-
Citalopram	+++	+/-	0	0	0	+/-	0	0	+/-	0
Clomipramin	+++	++	+/-	0	++	+	+	+/-	++	0
Desipramin	+	+++	+/-	0	+	+/-	+	+/-	+	0
Doxepin	+	++	+/-	0	+	+++	++	0	+++	0
Duloxetin	+++	++	+	0	+/-	+/-	0	+	+/-	0
Escitalopram	+++	+/-	0	0	0	+/-	0	0	+/-	0
Fluoxetin	+++	+/-	+/-	0	+/-	+/-	0	+/-	+/-	0
Fluvoxamin	+++	+/-	0	0	0	0	0	+/-	+/-	0
Hypericum	++	+	+	0	0	0	?	0	0	0
Imipramin	++	++	+/-	0	+	+/-	+	0	+	0
Maprotilin	0	++	+/-	0	++	+++	+	0	+	0
Milnacipran	++	++	0	0	0	0	0	0	0	0
Mirtazapin	+/-	0	0	0	+/-	+++	++	0	+	++
Moclobemid	0	0	0	++	0	0	0	0	0	0
Nortriptylin	+	+++	+/-	0	+	+	+	0	+	0
Paroxetin	+++	+/-	+/-	0	+	0	0	+	+/-	0
Reboxetin	0	+++	0	0	0	0	0	0	0	0
Sertralin	+++	+/-	+	0	+/-	0	0	+	0	0
Tranylcypromin	0	+	0	+++	0	0	0	0	0	0
Trimipramin	0	0	+/-	0	++	+++	+	+	+++	0
Venlafaxin	+++	+	+/-	0	0	0	0	+/-	0	0

5-HT-I: 5-HAT-Wiederaufnahmehemmung, NA-I: NA-Wiederaufnahmehemmung, DA-I: DA-Wiederaufnahmehemmung, MAOH: Monoaminoxidasehemmung, mACh: Antagonismus an muskarinischen Acetylcholinrezeptoren, H₁: Antagonismus an Histaminrezeptoren (Typ 1), 5-HT₂: Antagonismus an 5-HT₂-Rezeptoren, DA: Antagonismus an DA-Rezeptoren, α_1 : Antagonismus an α_1 -Rezeptoren, α_2 : Antagonismus an α_2 -Adrenorezeptoren

+++ sehr stark, ++ stark, + schwach, +/- sehr schwach, 0 nicht wirksam

^a Agomelatin: selektiver, spezifischer Agonismus am Melatoninrezeptor, Antagonismus an 5-HT_{2C}-Rezeptoren

Wirkmechanismus

Die meisten heute gebräuchlichen Antidepressiva folgen bei ihrem Mechanismus der Monoaminmangel-Hypothese und bewirken durch Hemmung der Wiederaufnahme der jeweiligen Monoamine oder durch Hemmung ihres Abbaus indirekt eine Verstärkung der serotonergen, noradrenergen und/oder dopaminergen Neurotransmission (Gillman 2007). Aufgrund zusätzlicher antihistaminergener und anticholinergener Eigenschaften kommt es trotz eines gemeinsamen Wirkansatzes zu substanzspezifischen Wirkungs- und Nebenwirkungsprofilen (Härter et al. 2010). Dabei konnte der eigentliche Wirkmechanismus bis heute nicht geklärt werden. Angenommen wird eine durch die Beeinflussung verschiedener Neurotransmitter ausgelöste Stimulation des Rezeptorsystems auf der Ebene der intrazellulären Second-messenger-Systeme mit einer nachgeschalteten Genexpression, wodurch adaptive Prozesse folgen, die mit der antidepressiven Wirkung in Zusammenhang gebracht werden. Andere sekundäre Wirkprinzipien beziehen sich auf eine prä- und postsynaptische glutamaterge Beeinflussung, wodurch die 5-HT_{1B}-Rezeptordichte erhöht wird (Stahl 1994).

Behandlungsverlauf und Therapieempfehlungen bei Depression

Patienten mit einer depressiven Episode entwickeln in mehr als 50 - 75 % der Fälle im Verlauf ihres Lebens weitere Episoden (Härter et al. 2010). Bei mindestens jedem fünften Patienten klingt die depressive Symptomatik nicht vollständig ab, es persistieren subsyndromale Bilder, die den Patienten wesentlich beeinträchtigen (Trivedi et al. 2004). Ziel einer antidepressiven Therapie ist das Erreichen einer Remission. Depressive Residualsymptome prädisponieren einen dauerhaft unzureichenden Therapieeffekt und sind mit einem hohen Rückfallrisiko verbunden (Gaynes et al. 2009).

Bei der Therapie unipolarer Verläufe wird unterschieden in Akuttherapie, Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe. In der Akuttherapie sollte innerhalb von vier bis sechs, maximal acht Wochen eine Teilremission oder Remission eintreten. Wird in den ersten zwei Wochen der Behandlung keine Besserung von mindestens 20 % beobachtet, sollte eine Anpassung oder ein Wechsel der Therapiestrategie erwogen werden. Die sich anschließende Erhaltungstherapie dauert in der Regel vier bis neun Monate und dient der Fortführung der Remission zur Verhinderung eines Rückfalls. Die Beendigung dieser Therapie durch Dosisreduktion über sechs bis acht Wochen ist möglich, wenn keine weiteren Episoden in der Vorgeschichte des Patienten bekannt sind oder wenn es nur eine vorhergehende Episode gab,

die über fünf Jahre zurück liegt. In allen anderen Fällen wird die Therapie zur Rezidivprophylaxe mindestens drei Jahre oder lebenslang fortgeführt (Härter et al. 2010).

Durch eine Meta-Analyse von Daten der Food and Drug Administration (Kirsch et al. 2008) entstand eine Diskussion über die Wirksamkeit und Effizienz der Antidepressiva. In der Analyse kam neben einer prinzipiellen Wirksamkeit der Antidepressiva heraus, dass der Unterschied zwischen einem Rückgang der depressiven Symptomatik unter Antidepressiva und einem Rückgang unter Plazebo bei Patienten mit leichter Depression relativ gering war. In den Leitlinien wird daher nach Behandlung einer leichten und mittelschweren bis schweren Depression differenziert (Härter et al. 2010). Bei Letzterer ist eine antidepressive Medikation eindeutig indiziert. Dabei besitzen alle zugelassenen Wirkstoffe eine vergleichbare antidepressive Wirksamkeit, unterscheiden sich aber – wie bereits erwähnt – bezüglich des Nebenwirkungs- und Interaktionspotentials.

Zur Eindämmung von auftretenden Nebenwirkungen bieten sich dem behandelnden Arzt drei mögliche Strategien: Dosisreduktion, zusätzliche Pharmakotherapie oder der Wechsel auf ein anderes Antidepressivum (Papakostas et al. 2007). Das Dilemma der Dosisreduktion ist, dass damit zwar die Nebenwirkungen reduziert werden können, gleichzeitig jedoch die Gefahr eines Rückfalls steigt. Aus einer Vielzahl von Untersuchungen geht eindeutig hervor, dass eine Dosis, die zur Remission geführt hat, während aller Therapiephasen beibehalten werden sollte, um das Rückfallrisiko zu reduzieren (Papakostas et al. 2007, Härter et al. 2010). Auch beim Wechsel der antidepressiven Medikation ist ein erhöhtes Rückfallrisiko zu beachten (Baldessarini et al. 2002, Härter et al. 2010). Erschwerend hinzu kommt die hohe Rate der Non-Response von 30 bis 50 %. Der Arzt ist in diesen Fällen gezwungen, eine Umstellung auf ein anderes Antidepressivum vorzunehmen oder eine Augmentationsstrategie zu verfolgen. Trotz der beschriebenen Nachteile sind Antidepressiva ein zentraler Bestandteil der Depressionsbehandlung.

1.2.5.3 Medikamente zur Behandlung bipolarer Störungen

Die Therapieformen der bipolaren Störung richten sich syndromatisch aus, d.h. dass Patienten bei depressiver Phase genauso behandelt werden wie Patienten mit einer depressiven Störung und solche mit manischer Symptomatik wie Patienten mit einer manischen Episode. Dies führt oft zu einer polypharmazeutischen Therapie. Unabhängig von der Krankheitsphase (akut oder nicht akut) werden Stimmungsstabilisierer und atypische Antipsychotika verabreicht (Tabelle 1.5).

Tabelle 1.5: Arzneistoffe bei bipolarer Störung (nach Benkert et al. 2010).

Wirkstoff	Akutbehandlung	Rezidivprophylaxe
Stimmungsstabilisierer		
Carbamazepin	nein	Ja
Lamotrigin	nein	Ja
Lithium	ja	Ja
Valproinsäure	ja	Ja
Atypische Antipsychotika		
Aripiprazol	ja	Ja
Olanzapin	ja	Ja
Quetiapin	ja	Ja
Risperidon	ja	Nein
Ziprasidon	ja	Ja

Behandlungsverlauf

Bipolare Störungen treten im jungen Erwachsenenalter und im fünften Lebensjahrzehnt am häufigsten auf. Die mittlere Phasenzahl im Laufe des Lebens liegt bei zehn und ist damit doppelt so hoch wie die bei unipolaren depressiven Störungen. Die depressiven Phasen im Rahmen bipolarer Störungen dauern im Mittel vier Monate und sind damit kürzer als diejenigen bei unipolaren Verläufen. Auch die Länge eines Zyklus ist mit etwa zwei bis drei Jahren bei bipolaren Störungen kürzer.

Besonders in der akuten Phase tritt die Pharmakotherapie in den Vordergrund. Im weiteren Behandlungsverlauf – Erhaltungsphase und Rezidivprophylaxe – nimmt die Bedeutung psycho- und soziotherapeutischer Maßnahmen zu. Aufgrund des hohen Lebenszeitrezidivrisikos wird eine Rezidivprophylaxe bereits nach dem Auftreten der ersten manischen Episode empfohlen.

1.2.5.4 Anxiolytika

Anxiolytika, oder auch Tranquilizer, sind Psychopharmaka, die zur Behandlung von Angst- und Spannungszuständen verordnet werden und somit oft als Begleit- oder Notfallmedikation zum Einsatz kommen. Zusätzlich besitzen diese Stoffe schlafinduzierende, muskelrelaxierende und antikonvulsive Eigenschaften, die in der psychiatrischen Behandlung nicht immer gewünscht sind.

Die größte Gruppe der Anxiolytika bilden die Benzodiazepine (BZD). Aufgrund der großen Unterschiede in den Halbwertszeiten zwischen den Substanzen, werden Benzodiazepine oft nach ihrer Wirkungsdauer beziehungsweise Halbwertszeit eingeteilt (Tabelle 1.6).

Tabelle 1.6: Einteilung der Benzodiazepine nach ihrer Eliminationshalbwertszeit (HWZ) (nach Benkert et al. 2010).

Benzodiazepine	Metaboliten
Benzodiazepine mit langer HWZ und lang wirksamen aktiven Metaboliten	
Diazepam (24 - 48 h)	Nordazepam (26 - 200 h)
	Oxazepam (4 - 15 h)
	Temazepam (6 - 24 h)
Chlordiazepoxid (5 - 30 h)	N-Desmethyl-Chlordiazepoxid (18 h)
	Demoxepam (ca. 45 h)
	Nordazepam (36 - 200 h)
Clonazepam (30 - 40 h)	keine aktiven Metaboliten
Benzodiazepine mit mittlerer bis kurzer HWZ und Metaboliten	
Alprazolam (12 - 15 h)	Hydroxylalprazolam (12 - 15 h)
Bromazepam (15 - 35 h)	Metaboliten haben keine pharmakologische Relevanz
Flunitrazepam (10 - 20 h)	Metaboliten haben keine pharmakologische Relevanz
Lorazepam (12 - 16 h)	Metaboliten haben keine pharmakologische Relevanz

Benzodiazepine wirken am inotropen GABA_A-Rezeptor indem sie über eine spezifische Bindungsstelle den Rezeptor modulatorisch verändern. So erhält GABA (γ -Aminobuttersäure) eine höhere Affinität zum Rezeptor und bindet sich an ihn. Die GABA-Bindung sorgt für eine höhere Frequenz der Kanalöffnungen, wodurch Chloridionen entlang des Konzentrationsgefälles in die Zelle strömen können. Eine Hyperpolarisation wird bewirkt und die Aktivierbarkeit des Neurons herabgesetzt.

Weitere Vertreter aus der Gruppe der Anxiolytika sind unter anderem Opipramol, dessen anxiolytischer Wirkmechanismus nicht geklärt ist und der 5-HT_{1A}-Agonist Buspiron. Daneben kommen noch Substanzklassen zum Einsatz, die außer ihrer Hauptindikation auch anxiolytische Eigenschaften haben, wie z. B. β -Rezeptorblocker, Antidepressiva und Antipsychotika (z. B. Chlorprothixen, Levomepromazin, Melperon, Pipamperon, Prothipendyl und Thioridazin). Sie werden auch Non-BZD-Tranquilizer genannt und werden meist in geringerer Dosierung als bei ihrer Hauptindikation eingesetzt.

1.2.5.5 Hypnotika

Mit dem Begriff Hypnotika wird keine scharf abgegrenzte Arzneistoffgruppe benannt. Die Stoffe können dosisabhängig auch als Sedativum oder Narkotikum eingesetzt werden. Als Hypnotikum gilt eine Substanz, wenn sie schlaffördernde Eigenschaften hat. Neben den Benzodiazepinen werden auch Non-Benzodiazepin-Hypnotika (z. B. Zolpidem, Zopiclon), Melatonin, ältere Antihistaminika (z. B. Promethazin) und niedrig dosierte Antidepressiva (z. B. Mirtazapin, Trimipramin) angewandt.

1.2.5.6 Antidementiva

Es handelt sich um zentralnervös wirksame Arzneimittel, die bestimmte Hirnfunktionen wie Gedächtnis, Konzentrations-, Lern- und Denkfähigkeit verbessern sollen. Die wichtigste Zielgruppe sind geriatrische Patienten, bei denen im Rahmen eines zerebralen Abbauprozesses psychopathologische und neurologische Störungen vorliegen. Darunter zählen unter anderem die Alzheimer-Demenz, die vaskuläre Demenz, die frontotemporale Demenz, Demenz bei Morbus Parkinson und Lewy-Körperchen-Demenz.

Antidementiva mit nachgewiesener Wirksamkeit sind Donepezil, Galantamin, Memantin und Rivastigmin. Daneben gehören noch Pyritinol und Piracetam in diese Gruppe, deren Wirksamkeit allerdings noch nicht nachgewiesen werden konnte.

1.2.5.7 Weitere Psychopharmaka

Neben den bereits aufgeführten Substanzklassen der Psychopharmaka gibt es noch weitere Medikamente, die in der psychiatrischen Therapie zum Einsatz kommen. Zu nennen sind hier Medikamente zur Behandlung von Abhängigkeitserkrankungen und Entzugssymptomen, sexuellen Störungen, Essstörungen, Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen und zur Behandlung von ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung) und Hypersomnie beziehungsweise Psychostimulanzien.

In der vorliegenden Arbeit kommen folgende Wirkstoffe aus diesen Substanzklassen vor: Acamprosat, Naltrexon und Disulfiram, die in der Rückfallprophylaxe der Alkoholabhängigkeit eingesetzt werden; Clomethiazol, das mit seiner Benzodiazepin-ähnlichen Wirkung in der akuten Alkoholentgiftung Verwendung findet; Bupropion, ein Medikament zur Unterstützung in der Raucherentwöhnung und Methylphenidat, das Mittel der ersten Wahl bei ADHS in der Erwachsenenbehandlung.

1.3 Ambulante Behandlung der Schizophrenie

1.3.1 Krankheitsverlauf und Rückfallgefahr

Das akute Krankheitsbild einer schizophrenen Psychose dauert Wochen bis Monate an und kann nach unterschiedlich langen Intervallen rezidivieren. Die Krankheit kann in Schüben (mit zunehmender Residualsymptomatik zwischen den akuten Phasen) oder in Phasen verlaufen (zwischen den akuten Manifestationen jeweils völlige Remission ohne Residualsymptomatik) (Möller 2004). Etwa 20 % der Erkrankten erleiden nur einen oder wenige Rückfälle in ihrem Leben. Bei den anderen 80 % kommt es zu einer Remission von unterschiedlicher Qualität, wobei ein Teil der Betroffenen ein Leben lang zwischen Remissions- und Rückfallphasen wechselt und wieder ein anderer Teil einen chronischen Verlauf mit persistierender Symptomatik zeigt (Harding 1988, Smith et al. 2009).

Zu den gravierendsten Folgeerscheinungen der Schizophrenie gehören die psychologischen Funktionseinschränkungen, wie eine eingeschränkte Handlungsfähigkeit, eine reduzierte Fähigkeit der Selbstversorgung und Bewältigung alltäglicher Aufgaben. Diese Störungen der sozialen Rollenführung werden auch als soziale Behinderung bezeichnet. Die Kombination soziale Behinderung und frühes durchschnittliches Erkrankungsalter bedingt oft fehlende oder abgebrochene Ausbildungen. Bis zu 80 % der Betroffenen sind bereits wenige Jahre nach Erkrankungsbeginn arbeitslos (Rössler et al. 1998). Der frühe Krankheitsbeginn verhindert ebenfalls den Aufbau stabiler, auf längere Zeiträume angelegter sozialer Bindungen. Weiterhin haben schizophrene Patienten ein wesentlich früheres durchschnittliches Berentungsalter als Patienten aller medizinischen Diagnosegruppen (12 - 13 Jahre früher, Rössler et al. 1998). Zu einer meist lebenslangen intensiven Langzeitbetreuung schizophrener Patienten kommen hohe Rehospitalisierungsraten als Folge psychotischer Exazerbation. Im Jahr nach der Erstmanifestation liegt bei Patienten ohne antipsychotische Therapie der Prozentsatz der Rückfälle bei 80 % und auch im weiteren unbehandelten Krankheitsverlauf sind Rezidive ähnlich häufig (Möller 1986). Neben dem frühen Ersterkrankungsalter, dem häufig chronischen Verlauf mit sozialer Behinderung und den aufwändigen Rehabilitationsleistungen sind die hohen Rezidivraten Hauptgrund dafür, dass die Schizophrenie weltweit zu den kostenintensivsten Erkrankungen gehört (Knapp et al. 2000). Die jährlichen Kosten für das deutsche Gesundheits- und Sozialsystem werden nach Angaben des Kompetenznetzes Schizophrenie auf sieben Milliarden Euro geschätzt. Für die USA werden Ausgaben in Höhe von 18,5 Milliarden Dollar für direkte medizinische Kosten

genannt. Bei Berücksichtigung der indirekten Kosten (z. B. Berufsunfähigkeit und Frühberentung) steigt die Zahl auf rund 64 Milliarden Dollar. Unter den direkten medizinischen Kosten fallen besonders diejenigen für stationäre Behandlung ins Gewicht. Ziel sollte es also sein, die Therapie so zu gestalten, dass möglichst wenig stationär behandlungsbedürftige Rezidive auftreten, zumal sich jeder Rückfall ungünstig auf den weiteren Behandlungsverlauf auswirkt (Kane et al. 1998, Liebermann et al. 1996). In zahlreichen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass das Rückfallrisiko der schizophrenen Psychosen durch eine antipsychotische Langzeittherapie erheblich reduziert werden kann. Die meisten dieser Ein- bis Zweijahresstudien wurden zwischen 1970 und 1985 durchgeführt (Davis et al. 1975, Hogarty et al. 1979, Hogarty et al. 1998, Leff et al. 1981, Rifkin et al. 1977). Diese Studien kamen zu dem Schluss, dass das Risiko innerhalb eines Jahres nach Entlassung trotz medikamentöser Behandlung einen Rückfall zu erleiden bei 30 - 40 % liegt. Die weiterhin hohen Rückfallraten stehen eng mit einer unzureichenden medikamentösen Compliance und einem Therapieabbruch in Verbindung. Vor diesem Hintergrund wurde 2003 vom National Institut of Mental Health (NIMH) die erste große Langzeituntersuchung initiiert, in der die Dauer der Medikationseinnahme („discontinuation for any case“ oder „all-cause treatment discontinuation“) als primäres Kriterium für eine erfolgreiche antipsychotische Therapie gesehen wurde (CATIE-Studie, Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness, Stroup et al. 2003). Dieser Art von Studie wurde aufgrund der hohen Fallzahl, des naturalistischen Designs und der guten Übertragbarkeit in den ambulanten Alltag eine hohe Aussagekraft zugesprochen und so folgten weitere Untersuchungen dieser Art (Beasley et al. 2007, Haro et al. 2003, Kielzieh et al. 2008, Stroup et al. 2007). Die Autoren konstatierten eine ernüchternde Bilanz für alle Antipsychotika: Mindestens zwei Drittel der Patienten setzten die Therapie vorzeitig ab. Motive hierfür waren bei 40 % der Patienten die eigene Entscheidung, bei 30 % der unzureichende Therapieeffekt und bei 20 % auftretende Nebenwirkungen. Die vier atypischen Antipsychotika (Olanzapin, Risperidon, Quetiapine und Ziprasidon) wiesen gegenüber dem Typikum Perphenazin nur marginale Vorteile auf, am deutlichsten noch Olanzapin. Diese Ergebnisse können zu der Schlussfolgerung Anlass geben, dass den deutlich höheren Tagesbehandlungskosten der atypischen Antipsychotika kein entsprechender Zusatznutzen gegenüber steht. Hier ist aber Vorsicht angezeigt. Die Autoren halten sich mit einer solchen Schlussfolgerung zurück, da die Untersuchung methodisch deutliche Mängel aufweist (z. B. erlaubte Maximalkonzentrationen unterscheiden sich zwischen Substanzen, Selektion der Patienten mit vorbestehender tardiver Dyskinesie).

1.3.2 Therapieempfehlungen

Nach Abschluss der Akutbehandlung, in der Suppression und Remission der Positivsymptomatik im Mittelpunkt steht, folgt die Langzeitbehandlung. Hier gilt es die Remission weiter zu stabilisieren, das Funktionsniveau des Patienten größtmöglich wieder herzustellen und vor allem weitere Rückfälle zu verhindern. Bis 2000 basierten die Behandlungsempfehlungen bei der Antipsychotikatherapie meist auf den Ergebnissen von randomisierten klinischen Studien (randomised clinical trials, RCT), die als Goldstandard für die Beurteilung von neuen Therapiemethoden gesehen werden (Citrome et al. 2002, Claxton et al. 2001). Die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf die Langzeittherapie war nur bedingt möglich. Es folgte eine Reihe von groß angelegten naturalistischen Langzeituntersuchungen, in denen die heterogene Gruppe von Patienten unter Antipsychotikatherapie und Alltagsbedingungen über drei und mehr Jahre beobachtet wurden (Haro et al. 2006, Stroup et al. 2003). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen fanden Eingang in internationalen (Lehman et al. 2004A, Lehmann et al. 2004B) und nationalen Behandlungsleitlinien (Gaebel et al. 2006). So empfiehlt die DGPPN seit 2006 in ihren S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie für Schizophrenie (Gaebel et al. 2006) nach Erstmanifestation einer Schizophrenie eine mindestens ein- bis zweijährige Erhaltungstherapie, nach zwei oder mehr Manifestationen eine zwei- bis fünfjährige, beziehungsweise lebenslange Erhaltungstherapie. Dennoch sind viele Aspekte der Langzeitbehandlung ungeklärt. So soll die Dosierung der Langzeitpatienten durch schrittweise Reduzierung auf eine möglichst niedrige Erhaltungsdosis eingestellt werden, ohne dass dies genauer spezifiziert wird. Die Leitlinien empfehlen zwar, wegen der überlegenen rezidivprophylaktischen Wirksamkeit der atypischen Antipsychotika (Kahn et al. 2010, Möller 2000), die Wahl eines Atypikums gegenüber den typischen Antipsychotika. Jedoch wird dabei zwischen den Substanzen kein Unterschied in der Wirksamkeit für die Erhaltungstherapie gemacht. Und so sieht sich der behandelnde Arzt trotz der Vielfalt an zur Verfügung stehenden Antipsychotika mit einer Reihe von Problemen für die Langzeittherapie konfrontiert: Große Zahlen an nur teilremittierten Patienten oder Non-Respondern (Möller 2004), die fehlenden dezidierten Therapieempfehlungen (Leucht et al. 2003), der große Anteil an medikamentöser Unverträglichkeit und die mangelnde Compliance vieler Patienten (Hamer et al. 2007, Liebermann et al. 2005, Liu-Seifert et al. 2005). Vor diesem Hintergrund wird klar, warum die Ärzte bei einem Drittel der Patienten einen Wechsel der laufenden Therapie als notwendig sehen (Dossenbach et al. 2001, Stroup et al. 2007, Weiden 2007). In einer Untersuchung von Faries und Kollegen (2009) konnte allerdings gezeigt werden, dass ein Wechsel mit einer höheren Anzahl an Hospitalisierungen

einhergeht. Diesem negativen Effekt kann laut Autoren nur durch eine stärkere individuelle Betreuung und engeres Monitoring von Therapieeffekt, Verträglichkeit und Therapieakzeptanz des Patienten entgegenwirkt werden. Neben einem Wechsel der Medikation greifen viele Ärzte auch auf die Kombination mit einem weiteren Psychopharmakon zur Optimierung einer laufenden Behandlung zurück. Motive für eine Kombinationsbehandlung sind nach einer Übersichtsarbeit von Messer und Kollegen aus 2005 Therapieresistenz, Reduzierung von dosisabhängigen Nebenwirkungen einer antipsychotischen Monotherapie und die Einflussnahme auf schizophrene Begleitsymptome, wie z. B. Depression. Trotz fehlender kontrollierter Studien und der daraus resultierenden geringen wissenschaftlichen Evidenz werden 40 - 50 % der stationär behandelten Patienten und bis zu 90 % der ambulanten Patienten mit einer antipsychotischen Kombinationstherapie behandelt (Messer et al. 2005). Patienten mit Schizophrenien unterliegen aufgrund der Schwere und Chronizität ihrer Erkrankung sowie der Häufigkeit von Komorbiditäten einem besonders hohen Risiko für eine Polypharmazie.

Aus heutiger Sicht kann konstatiert werden, dass in der Langzeitbehandlung mit Antipsychotika – wie auch in der Akutbehandlung – atypische Substanzen den typischen Substanzen vorzuziehen sind. Die Daten sprechen für eine kontinuierliche Langzeittherapie und gegen die intermittierende Therapie mit Anpassung der Dosierung bei Frühzeichen der Erkrankung (Kahn 1996). Die Dosierung innerhalb dieser lebenslangen Therapie sollte zwischen 300 und 600 mg Chlorpromazinäquivalente liegen, denn Dosierungen unterhalb dieses Bereiches erhöhen wiederum das Rückfallrisiko (Lehman et al. 2004A, Lehmann et al. 2004B). Einen zentralen Stellenwert hat die Wahl des Antipsychotikums, die individuell vor dem Hintergrund der bestehenden Krankheitsgeschichte, den Lebensumständen und den Bedürfnissen des Patienten getroffen werden muss und die eine Mitbestimmung des Patienten erlaubt. So wird der Grundstein für eine ausreichende Compliance gelegt. Das National Institute of Clinical Excellence (NICE) empfiehlt daher dem schizophrenen Patienten eine Auswahl an möglichen Antipsychotika und Arzneiformen anzubieten.

1.3.3 Erfassung von Non-Compliance

Eine optimale medizinische Versorgung hängt aber nicht alleine von der Verfügbarkeit und Auswahl der Medikation ab. Ein großes Problem in der Therapie mit Psychopharmaka ist die Non-Compliance der Patienten, denn ungefähr zwei Drittel der Patienten halten sich nicht an das verordnete Therapieregime (Leucht et al. 2003). Diese kann sich durch ein vollständiges

Absetzen, durch eine selbstständige Reduktion oder durch intermittierendes Aussetzen der Medikation manifestieren. Für den behandelnden Arzt ist es wichtig non-compliant Patienten zu erkennen, um dann zu intervenieren. Die Erfassung der Therapietreue kann durch direktes Befragen der Patienten oder durch Anwendung von Fragetechniken erfolgen. Diese Art der Erfassung erlaubt eine longitudinale Einschätzung der Compliance, ist aber subjektiv und oft mit Fehlern behaftet (Broderick et al. 2004, Day et al. 2005). Traditionelle Methoden wie das Zählen von verbleibenden Tabletten, ermöglichen ebenso eine longitudinale Bewertung, werden aber häufig nur im Rahmen von klinischen Studien, seltener jedoch im ambulanten Alltag angewendet. Untersuchungen zeigen auch hier, dass das Zählen der verbleibenden Tabletten eine unzuverlässige Methode darstellt (Rudd et al. 1988) und die eigentliche Compliance deutlich überschätzt wird (Pullar et al. 1989). Technische Ansätze wie zum Beispiel das elektronische Einnahme-Monitoring (z. B. MEMS[®] Monitor Firma Ardex) stellen im Bereich der oralen pharmakologischen Behandlung eine Alternative dar und erlauben ebenfalls eine longitudinale Compliance-Beurteilung. Dabei werden den Patienten die verabreichten Medikamente in einem speziellen Behälter ausgehändigt. Im Deckel dieses Behälters befindet sich ein Mikrochip, der jede Öffnung des Behälters mit Datum und Uhrzeit registriert. Diese Behälter eignen sich jedoch fast ausschließlich zum Monitoring von oralen Medikamenten und stellen darüber hinaus häufig eine kostenintensive und forschungsorientierte Maßnahme dar (Cramer et al. 2003). Neben der elektronischen Überwachung stellt die labordiagnostische Kontrolle von pharmakologischen Urin- oder Blutspiegeln eine weitere Methode zur Überprüfung der Compliance dar. Angewendet als Therapeutisches Drug Monitoring im klassischen Sinn (siehe nächstes Kapitel) ist ein Blutspiegel nur eine Momentaufnahme der Compliance und lässt keine longitudinalen Beurteilung zu. Erst durch eine regelmäßige Überwachung der Blutspiegel mit Verlaufsanalyse wird eine Bewertung der Compliance für eine längere Behandlungsphase möglich.

1.4 Therapeutisches Drug Monitoring in der Psychopharmakotherapie

1.4.1 Einführung

Bis zum heutigen Zeitpunkt sind über 100 psychiatrisch wirksame Arzneistoffe auf dem deutschen Markt zugelassen. Aber dennoch ist die Wirkung dieser Substanzen noch lange nicht ausreichend. Es gibt viele Patienten, die nicht oder nur unzureichend ansprechen. Dies kann, wie bereits ausgeführt, pharmakodynamische oder pharmakokinetische Gründe haben oder auch an einer mangelhaften Bereitschaft des Patienten liegen, die verordneten Medikamente in den vorgeschriebenen Dosen einzunehmen. Maßnahmen zur Optimierung der Pharmakotherapie, wie das Bestimmen von Arzneistoffkonzentrationen im Blut (gleichbedeutend Blutspiegel oder Plasmaspiegel), gewinnen vor diesem Hintergrund immer mehr an Bedeutung. Die Beurteilung des Blutspiegels im Kontext des Krankheitsbildes (Diagnose, Zielsymptome und Schweregrad der Krankheit), bisheriger Therapieerfolge (Therapieeffekt und Nebenwirkungen) und Komedikation des Patienten und die aus der Beurteilung resultierende Empfehlung für die weitere Behandlung, bezeichnet man als Therapeutisches Drug Monitoring (TDM).

Für eine Reihe von Psychopharmaka wird TDM explizit empfohlen. Inwieweit die Therapie durch TDM unterstützt werden kann, hängt davon ab, ob bei einem Arzneistoff eine Blutspiegel-Wirkungs-Beziehung besteht. Nicht für alle Psychopharmaka ist dieser Zusammenhang bislang belegt. Ein umfassender Stand der bisherigen Literatur existiert in Form von Konsensus-Leitlinien (Baumann et al. 2004), die von der interdisziplinären TDM-Arbeitsgruppe der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) zusammengetragen wurden. Im Mittelpunkt stehen Antipsychotika, Antidepressiva und Arzneistoffe zur Behandlung von bipolaren affektiven Störungen sowie von Sucht- und Abhängigkeitserkrankungen. Neben der Definition von TDM-Indikationen werden für jede Substanz zu erwartende Blutspiegel bei klinisch wirksamen Dosen definiert sowie Empfehlungen für die praktische Durchführung gegeben. Des Weiteren enthalten die Leitlinien für jede Substanz sogenannte therapeutische Blutspiegelbereiche, auch therapeutisches Fenster genannt. Hierbei wird davon ausgegangen, dass es für therapeutische und toxische Wirkungen jeweils eine minimale effektive Konzentration gibt, der Bereich zwischen beiden Konzentrationen ist als der therapeutische Bereich definiert (Abbildung 1.6). Als Indikator für die literaturbasierte Validität der

therapeutischen Bereiche wird ein TDM-Empfehlungsgrad angegeben, der eine Art Gütemaß darstellt.

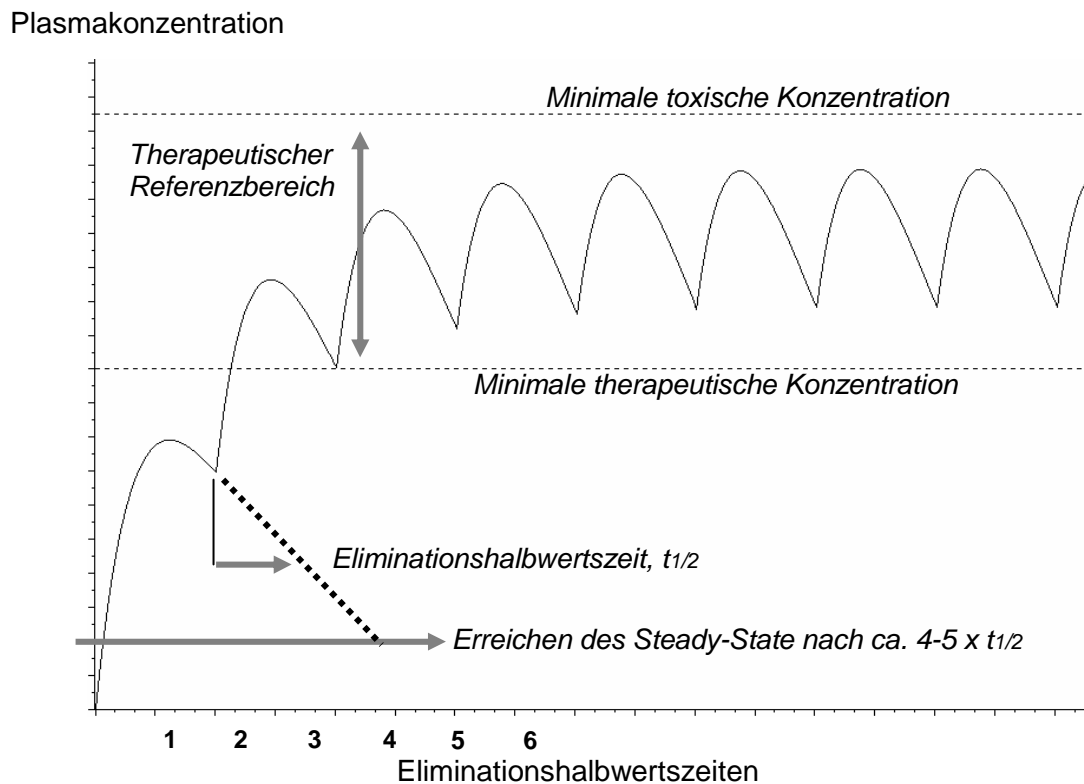


Abbildung 1.6: Schematische Darstellung des Plasmakonzentrationsverlaufs und therapeutischer Bereich.

Neben dem Vorhandensein von Literaturdaten über die Beziehung zwischen Blutspiegel und Therapieeffekt gibt es noch weitere Kriterien, die erfüllt sein müssen, um TDM für eine Substanz sinnvoll durchführen zu können. Die von Perry und Kollegen (1991) zusammengestellten Voraussetzungen sind in Tabelle 1.7 aufgelistet.

Tabelle 1.7: TDM-Voraussetzungen eines Arzneistoffs (nach Perry et al. 1991).

Lineare Pharmakokinetik

Hohe interindividuelle Variabilität der Blutspiegel bei konstanter Dosis (8 - 20-fach)

Geringe intraindividuelle Variabilität der Blutspiegel bei konstanter Dosis (< 20 %)

Metabolisierung über die Leber und damit ein bestehendes Interaktionsrisiko

Altersabhängiger Blutspiegel

Konzentrationsabhängige Nebenwirkung

Evidenz für eine untere Schwellenkonzentration, die für ein Therapieansprechen überschritten werden muss

Eine präzise, reproduzierbare und ökonomische analytische Methode, die für die Laborroutine geeignet ist.

1.4.2 Befundinterpretation

Zu beachten ist, dass die Ausgabe eines bloßen Messwerts nicht ausreichend ist, um den behandelnden Arzt bei der Optimierung der medikamentösen Therapie zu unterstützen. Der Messwert muss dazu immer auch im Kontext der zu Verfügung stehenden Daten des Patienten bewertet werden. Darüber hinaus kann es zu Fehlinterpretationen kommen, wenn Blutspiegel nicht in Beziehung gesetzt werden zur Art der Kinetik des Medikaments sowie zum Zeitpunkt der Blutentnahme. Viele Ambulanzen oder niedergelassene Ärzte beauftragen aus Kostengründen meist nur die reine Messung eines Blutspiegels (Drug Measuring) und können die angebotenen Befundungsservices der TDM-Labore nicht in Anspruch nehmen. So sind die behandelnden Ärzte selbst für die Einschätzung der Blutspiegel verantwortlich. Aus Zeitmangel und aufgrund fehlender TDM-Informationen kann der Befund meist nicht richtig eingeschätzt werden, sodass es leicht zu Missinterpretation der Blutspiegel und unangemessener Anpassung der Behandlungsstrategie kommen kann. TDM-Labore beziehen bei der Interpretation alle verfügbaren Patientendaten mit ein und sprechen eine Empfehlung für den weiteren Therapieverlauf aus. Die notwendigen Daten für die Interpretation generieren die Labore aus Fachbüchern, mithilfe von laborinternen Auswertungsverfahren und gezielten Literaturrecherchen. Von Labor zu Labor werden jedoch häufig unterschiedliche Quellen mit jeweils unterschiedlicher Qualität verwendet wie etwa Lehrbücher, Originalarbeiten oder auch Wikipedia (Umfrage Kösterbacher, persönliche Mitteilung). Wünschenswert für die Praxis wären qualitativ einheitliche, öffentlich zugängliche Informationen zu jedem Wirkstoff, womit auch ambulante Ärzte eine Befundinterpretation durchführen könnten.

1.4.3 TDM zur Therapieoptimierung

Wie bereits erläutert gibt es für ein Nicht-Ansprechen eines Patienten im Wesentlichen drei Gründe: pharmakokinetische oder pharmakodynamische Ursachen sowie fehlende Compliance. Hat ein psychiatrischer Patient keinen oder einen unzureichenden Therapieeffekt, so kann dies daran liegen, dass er einen zu niedrigen Blutspiegel hat. Bei zu niedrigem Spiegel liegt die Ansprechrates in der Größenordnung von Placebo (Hiemke 2004). Ein Medikament muss auf seinem Weg zu einer erfolgreichen Wirkung eine Art „Hürdenlauf“ bewältigen, auf dem die drei genannten Faktoren stimmen müssen (Abbildung 1.7). Durch TDM kann dieser Prozess begleitet werden, indem die einzelnen „Hürden“ systematisch kontrolliert und analysiert werden.

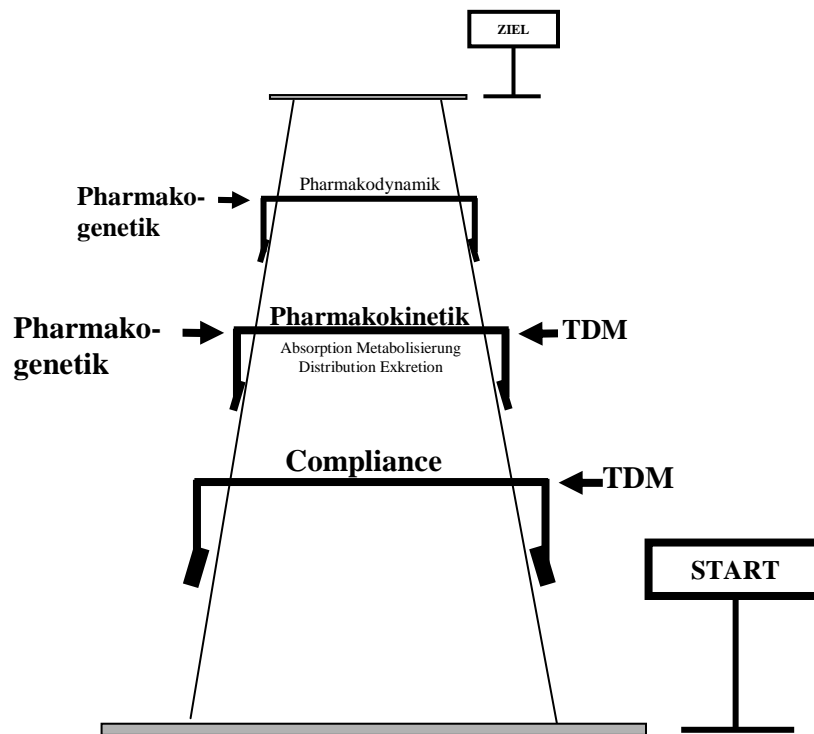


Abbildung 1.7: Schematische Darstellung der Pharmakotherapie mit Hindernissen, die das Ansprechen verhindern oder einen Rückfall provozieren können und Möglichkeiten, dies zu kontrollieren (Stieffenhofer et al. 2010).

1.4.3.1 TDM zur Kontrolle der Compliance

TDM im klassischen Sinn hat im stationären Alltag der Psychiatrie bereits einen hohen Stellenwert bei der medikamentösen Einstellung und der akuten Verlaufskontrolle. In der Literatur finden sich aber bislang nur wenige Untersuchungen, bei denen TDM im ambulanten Alltag zur Therapieoptimierung genutzt wird. Ein zentrales Problem in der ambulanten Langzeittherapie ist, wie bereits erwähnt, eine mangelnde Compliance. Im Folgenden werden drei TDM-Methoden beschrieben, mit deren Hilfe eine Beurteilung der Compliance von Patienten möglich ist.

Dosisbezogener Blutspiegel

Bei der Interpretation eines Blutspiegels muss zunächst immer die verordnete Dosis in Bezug gesetzt werden. Aus Bioverfügbarkeit (F), Clearance (Cl) und Dosierungsintervall (τ) kann die theoretisch zu erwartende mittlere Konzentration eines Medikaments im Steady state (C_{ss}) bei der gegebenen Dosis (D) durch folgende Formel berechnet werden: $C_{ss} = (D \times F) / (\tau \times Cl)$.

Von der Arbeitsgruppe Haen wurden 2008 Clearance-Mittelwerte \pm Standardabweichungen für eine Reihe von Psychopharmaka zusammengetragen, um den theoretischen Erwartungsbereich der Konzentration im Blut für eine Dosis zu berechnen (dosisbezogener Blutspiegel). Auf diese Weise kann beurteilt werden, ob der gemessene Blutspiegel zu der verordneten Dosis passt. Liegt der gemessene Spiegel niedriger, als es für die Dosis üblich ist, oder ist er nicht nachweisbar, so ist von einer unzureichenden Compliance auszugehen.

Verhältnis Metabolit/Muttersubstanz

Neben dem Vergleich des dosisbezogenen Spiegels kann bei Arzneistoffen, die in messbare Metaboliten abgebaut werden, ein weiteres Verfahren zur Analyse der Zuverlässigkeit der Medikamenteneinnahme genutzt werden. Für das Antidepressivum Sertralin wurde die Vorgehensweise in einer Studie durch die Arbeitsgruppe von Bengtsson (Reis et al. 2004A) beschrieben. Der Hauptmetabolit von Sertralin ist das pharmakologisch schwach aktive Desmethylsertralin. Das Verhältnis der Konzentrationen (Ratio) Desmethylsertralin zu Sertralin ist intraindividuell sehr stabil (intraindividueller Variationskoeffizient 19 %, Reis et al. 2004B). Eine Änderung des Verhältnisses, insbesondere ein Abfall, ist ein Hinweis auf Non-Compliance. In der erwähnten Sertralin-Untersuchung konnten durch die Analyse des Verhältnisses Desmethylsertralin zu Sertralin knapp 10 % der behandelten Patienten als non-compliant identifiziert werden. Dies legt nahe, dass Metaboliten eines Medikamentes bei den Analysen mitbestimmt werden sollten. Selbst wenn sie nicht zur pharmakologischen Wirkung beitragen, kann deren Messung jedoch einen wichtigen Beitrag zur Compliance-Kontrolle leisten.

Individueller Blutspiegel

Auch die Beobachtung individueller Spiegelverläufe kann Rückschlüsse auf fehlende Compliance ermöglichen. Dies zeigte sich unter anderem in Untersuchungen des Antipsychotikums Clozapin. Der Zusammenhang zwischen klinischem Effekt und Höhe der Clozapin-Konzentration im Blut ist hier gut belegt. Ein Patient sollte demnach in der akuten Krankheitsphase auf einen Blutspiegel von über 350 ng/ml eingestellt werden (Perry et al. 1991). Auch für die Phase der Erhaltungstherapie wurde der Erfolg der Rezidivprophylaxe in Abhängigkeit zum Clozapin-Blutspiegel in Studien belegt. Ulrich et al. berichteten 2003 über eine untere Grenze von 250 ng/ml bei Clozapin-Monotherapie und auch Xiang et al. (2006)

konnten eine niedrigere Grenze als in der Akutphase bestätigen (200 ng/ml). Eine weitere Untersuchung von Gaertner et al. (2001) brachte das Absinken des individuellen Blutspiegels um 40 % vom Ausgangswert aus der psychiatrisch stabilen Phase mit einem höheren Rückfallrisiko in Verbindung. Das Absinken des Blutspiegels um 40 % war dabei eine zeitabhängige Variable. Erst wenn ein um 40 % abgesunkener Blutspiegel häufiger als in 12 % der ambulanten Therapiezeit vorkam, war der Patient deutlich gefährdet einen Rückfall zu erleiden. Da die Autoren gleichzeitig ausschließen konnten, dass die Faktoren Dosis und Rauchen einen Einfluss auf die absinkenden Spiegel hatten, kann daraus geschlussfolgert werden, dass eine unzureichende Compliance vorlag, die zu kurzzeitigen Unterbrechungen der Medikation führte. Auf diese Weise lassen sich durch regelmäßige Blutspiegelkontrollen von Beginn der ambulanten Behandlungsphase an, Indizien für fehlende Compliance generieren.

1.4.2.2 TDM zur Kontrolle pharmakokinetischer Parameter

Kann eine Non-Compliance ausgeschlossen werden, werden als nächster Schritt die pharmakokinetischen Parameter untersucht. Wesentliche Gründe für zu niedrige Wirkspiegel können jetzt eine verminderte Bioverfügbarkeit oder eine beschleunigte Elimination sein. Verminderte Bioverfügbarkeit wird oftmals durch Begleitmedikamente verursacht, die die Resorption hemmen oder die Darmmotilität vermindern. Die Elimination kann sowohl durch endogene Einflüsse wie genetische Konstitution, Alter und Geschlecht, als auch durch exogene Faktoren wie Nahrung, Rauchen und Komedikation verändert sein, die die Expression und Funktion arzneistoffabbauender Enzyme in der Leber beeinflussen. Ob einer der beiden Fälle vorliegt, lässt sich mithilfe von TDM messen, indem der Blutspiegel zu mehreren Zeitpunkten eines Tages ermittelt wird. Anhand des Verlaufspröfils lässt sich nun erkennen, ob und welche pharmakokinetischen Probleme bestehen. Ein zu flacher oder zu steiler Verlauf bestätigt eine verminderte Bioverfügbarkeit beziehungsweise Beschleunigte Elimination (Stieffenhofer et al. 2010).

1.5 Zielsetzung der Arbeit

Während TDM im klinischen Alltag der stationären Behandlung in der Psychiatrie bereits fest etabliert ist, kommt es in der ambulanten Betreuung von psychisch Kranken bislang noch selten zum Einsatz. Auf Basis des Wissens aus der stationären Anwendung sollte in der eigenen Arbeit geklärt werden, ob TDM auch im ambulanten Bereich sinnvoll ist und zu einer besseren Versorgung der Patienten beitragen kann.

In einer großen multizentrischen Querschnittsuntersuchung eines naturalistischen ambulanten Kollektivs wurden dafür zunächst stufenweise Analysen des Status quo, des Effekts der Einführung von reiner Blutspiegelmessung, und schließlich der Einführung von TDM nach erfolgter Schulung durchgeführt. Ziel war es zu untersuchen, ob TDM im ambulanten Bereich die medikamentöse Versorgung verbessern kann. In einem weiteren Schritt wurden die für die Interpretation von Blutspiegeln notwendigen Fachkenntnisse verbessert und Arzneistoffinformationsblätter als Informationsquelle für behandelnde Ärzte entwickelt, mit deren Hilfe die Interpretation von Blutspiegeln erleichtert wurde.

Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeit war es, die Aufdeckung von Non-Compliance durch TDM in der ambulanten Therapie weiterzuentwickeln. Die Sicherstellung von Compliance gilt als zentrale Voraussetzung für die Vermeidung von Rückfällen und nimmt dadurch im ambulanten Bereich einen besonders wichtigen Stellenwert ein. Dies wurde am Beispiel der Erhaltungstherapie mit Clozapin beziehungsweise Olanzapin bei ambulanten schizophrenen Patienten retro- und prospektiv untersucht.

Unabhängig von ambulanter oder klinischer Behandlung ist für TDM die Messbarkeit des Arzneistoffes eine Grundvoraussetzung. Am Beispiel des Antipsychotikums Flupentixol wurde eine Quantifizierungsmethode entwickelt, validiert und in die Laborroutine integriert. Eine weitere Voraussetzung für die TDM-geleitete Dosisanpassung ist die Kenntnis des therapeutischen Referenzbereiches. In dieser Arbeit wurde exemplarisch der Referenzbereich für das Antipsychotikum Quetiapin ermittelt.

2. Material und Methoden

Das methodische Vorgehen bei TDM-Untersuchungen beinhaltet zum einen spezifische Anforderungen bei der Datenerhebung und Messung sowie zum anderen eine Reihe von Besonderheiten bei der Analyse. Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Materialien und Methoden werden im Folgenden beschrieben.

2.1 Labormethodik

2.1.1 Chemikalien

Für die durchgeführten HPLC-Untersuchungen wurden eine Reihe von Chemikalien und Referenzsubstanzen (Tabelle 2.1 und 2.2) benötigt, die als Reinsubstanzen zu Forschungszwecken von den Herstellern/Lieferanten zur Verfügung gestellt oder käuflich erworben wurden.

Tabelle 2.1: Verwendete Chemikalien und deren Hersteller/Lieferanten.

Substanz	Hersteller/Lieferant	
Acetonitril	LGC-Promochem	Wesel
Di-Kaliumhydrogenphosphat -Trihydratpuffer	Merck	Darmstadt
Di-Natriumhydrogenphosphat - wasserfrei	Merck	Darmstadt
Methanol (HPLC-Qualität)	Merck	Darmstadt
Orthophosphorsäure 85 %	Merck	Darmstadt
Tetramethylethylendiamin (TEMED)	Merck	Darmstadt
Wasser, demineralisiert	Membrapure GmbH	Bodenheim
	Millipore GmbH	Schwalbach

Tabelle 2.2: Verwendete Referenzsubstanzen und deren Hersteller/Lieferanten.

Substanz	Hersteller/Lieferant	
Amisulprid	Sigma	Taufkirchen, Deutschland
Amitriptylin	RBI	Natick, USA
Aripiprazol	Bristol-Myers Sqibb	München, Deutschland
Benperidol	Troponwerke	Köln, Deutschland
Citalopram	Sigma	Taufkirchen, Deutschland
Clomipramin	Novartis	Basel, Schweiz
Clozapin	Sigma	Taufkirchen, Deutschland
Dehydroaripiprazol	Bristol-Myers Sqibb	München, Deutschland
Desipramin	Sigma	Taufkirchen, Deutschland
Domperidon	Sigma	Taufkirchen, Deutschland
Doxepin	Pfizer	Karlsruhe, Deutschland

Duloxetin	Lilly	Bad Homburg, Deutschland
Fluoxetin	Lilly	Bad Homburg, Deutschland
Flupentixol	Sigma	Taufkirchen, Deutschland
Pluperlapin	Biomol GmbH	Hamburg, Deutschland
Fluvoxamin	Solvay Duphar	Hannover, Deutschland
Haloperidol	Janssen	Beerse, Belgien
Imipramin	Novartis	Basel, Schweiz
Maprotilin	Novartis)	Basel, Schweiz
Mirtazapin	Organon	Oberschleißheim, Deutschland
N-Desmethylcitalopram	Promonta	Hamburg, Deutschland
N-Desmethylclomipramin	Novartis	Basel, Schweiz
N-Desmethylclozapin	Sigma	Taufkirchen, Deutschland
N-Desmethyldoxepin	Hofmann-La Roche	Grenzach-Whylen, Deutschland
N-Desmethylfluoxetin	Lilly	Bad Homburg, Deutschland
N-Desmethylimipramin	Novartis	Basel, Schweiz
N-Desmethylmaprotilin	Novartis	Basel, Schweiz
N-Desmethylmirtazapin	Organon	Oberschleißheim, Deutschland
N-Desmethylperazin	Lundbeck	Hamburg, Deutschland
N-Desmethylsertralin	Pfizer	Karlsruhe, Deutschland
N-Desmethyltrimipramin	Rhone-Poulenc	Köln, Deutschland
N-Desmethylvenlafaxin	Lederle Laboratories	Pearl River, USA
Nortriptylin	Novartis	Basel, Schweiz
O-Desmethylvenlafaxin	Lederle Laboratories	Pearl River, USA
Olanzapin	Lilly	Bad Homburg, Deutschland
Paroxetin	Smith Kline Beecham	München, Deutschland
Perazin	Lundbeck	Hamburg, Deutschland
Pipamperon	Sigma	Taufkirchen, Deutschland
Quetiapin	Astra Zeneca	Cheshire, England
Reboxetin	Pharmacia Upjohn	Kalamazoo, USA
Risperidon	MP Biomedicals	Ohio, USA
9-OH-Risperidon	MP Biomedicals	Ohio, USA
Sertindol	Lundbeck	Hamburg, Deutschland
Sertralin	Pfizer	Karlsruhe, Deutschland
Sulpirid	RBI	Natick, USA
Trimipramin	Rhone-Poulenc	Köln, Deutschland
Venlafaxin	Lederle Laboratories	Pearl River, USA
Ziprasidon	Pfizer	Karlsruhe, Deutschland
Zuclopenthixol	Bayer Vital GmbH	Leverkusen, Deutschland

2.1.2 Geräte

Für die Vorbereitung und Durchführung der HPLC-Untersuchungen kamen die in Tabelle 2.3 aufgelisteten Geräten und Verbrauchsmaterialien zum Einsatz.

Tabelle 2.3: Verwendete Laborgeräte und Verbrauchsmaterialien.

Laborgeräte	Modell, Hersteller/Lieferant	
Analysenwaage	MC1, Sartorius AG	Göttingen, Deutschland
Gefrierschrank	Economic - no frost, Robert Bosch Hausgeräte GmbH	München, Deutschland
HPLC-Anlage	Agilent 1100 Series, Bio-Rad Laboratories GmbH	München, Deutschland
Kühlschrank	Bosch automatic, Robert Bosch Hausgeräte GmbH	München, Deutschland
Magnetrührer	IKAMAG [®] RCT, IKA [®] Laborgeräte	Staufen i. Br., Deutschland
pH-Meter	CG 837, Schott	Hofheim/Taunus, Deutschland
Reinstwasser-systeme	Millipore Direkt QUV Ultrapure Water System, Millipore GmbH	Bad Schwalbach, Deutschland
	Membra Pure Astacus, membraPure GmbH	Bodenheim, Deutschland
Standzentrifuge	Rotina 48R, Andreas Hettich GmbH&Co.KG	Tuttlingen, Deutschland
Tischzentrifuge	Biofuge pico, Heraeus GmbH	Hanau, Deutschland
Ultraschallbad	Sonorex RK 510S, Bandelin electronic GmbH&Co.KG	Berlin, Deutschland

Verbrauchsmaterialien	Hersteller/Lieferant	
Pasteur-Pipetten	Hirschmann Laborgeräte GmbH&Co.KG	Düren, Deutschland
Pipetten	Eppendorf AG	Hamburg, Deutschland
Pipettenspitzen 2-1000 µl	Eppendorf AG	Hamburg, Deutschland
Rollrandflaschen 500 µl	Chromacol LTD	Welwyn Garden City, Großbritannien
HPLC-Säulen	MZ-Analysentechnik	Mainz, Deutschland

2.1.3 Software

HPLC-Chromatogramme wurden mit der Software HP ChemStation for LC 3D (Version Rev. A.08.03 [847]) Copyright© 1990 - 2000 und HP ChemStation for LC 3D (Version Rev. A.10.02 [1757]) Copyright© 1990 - 2003 der Firma Agilent Technologies (Waldbronn) ausgewertet.

Bei der Auswertung der Methodenvalidierung wurde das Programm Valistat Version 1.0 (ISBN 3-9808734-0-4) der Firma Arvecon GmbH (Walldorf) verwendet. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS Version 12.0.1 Copyright© 1989 - 2003 und Version 15.0.1 Copyright© 1989 - 2006 der Firma SPSS Inc. (Chicago, USA).

2.1.4 HPLC-Analyse

2.1.4.1 Prinzip der HPLC

Die Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (high performance liquid chromatography: HPLC) ist eine Säulenchromatographie, bei der das Fließmittel oder Elutionsmittel (mobile Phase) mithilfe von Pumpen durch Trennsäulen oder analytische Säulen (gefüllt mit der stationären Phase) gedrückt wird. Wie alle chromatographischen Verfahren dient die HPLC vor allem der Trennung von Substanzgemischen sowie deren qualitativer und quantitativer Bestimmung, kann jedoch auch präparativen Zwecken dienen. Im Unterschied zur klassischen Säulenchromatographie, in der die Fließgeschwindigkeit des Elutionsmittels allein durch die Schwerkraft zustande kommt, wird bei der HPLC der Eluent mithilfe von Pumpen durch die Säule gedrückt. Dadurch wird trotz hoher Packungsdichte der Trennsäule eine für die chromatographische Trennung notwendige Fließgeschwindigkeit des Eluenten gewährleistet. Eine hohe Packungsdichte kommt durch kleine und gleichmäßig geformte Teilchen zustande und hat häufigere Wechselwirkungen zwischen Substanz und stationärer Phase zur Folge und bewirkt dadurch eine größere Trennleistung oder Trennkraft. Neben Partikelgröße und -verteilung spielt die Oberflächenbeschaffenheit der Partikel und die Länge der Säule eine wichtige Rolle. Durch Verlängerung der Trennsäule erhöht sich zwar der Zeitbedarf eines Trennvorgangs, doch lässt sich so die Trennleistung verbessern.

Bei der Analyse von verunreinigten Proben, wie Plasma oder Serum, wird eine sogenannte Vorsäule oder Extraktionssäule vor die analytische Säule geschaltet. Dabei handelt es sich um eine kurze Säule, die aufgrund der Beladung mit Matrix (Serum oder Plasma) eine größere Partikelgröße aufweisen muss als die Trennsäule um eine Verstopfung mit Matrixbestandteilen (z.B. Lipide oder Proteine) zu vermeiden. Bei Verwendung von Vor- und Trennsäulen kann die Serumprobe nach der Vorbereitung (Kapitel 2.1.4.4) direkt injiziert werden. Durch Verwendung eines Säulenschaltungssystems (Kapitel 2.1.4.2) können die Proben automatisiert analysiert werden.

Durch die vielfältigen Möglichkeiten, mobile Phase und stationäre Phase zu kombinieren, ist die Trennung von nahezu allen löslichen organischen und anorganischen Arzneistoffen möglich. Bei der ursprünglichen Säulenchromatographie erfolgt die Trennung auf einer polaren, stationären Phase mit einem unpolaren Fließmittel (Normalphasenchromatographie). Bei der Trennung von Psychopharmaka von Serum oder Plasma zeigte sich die Chromatographie an Umkehrphasen (Reversed-Phase-Chromatographie, RP-

Chromatographie) mit unpolarer, chemisch modifizierter Trennsäule und polarem Fließmittel besser geeignet. Umgekehrt zur Normalphasenchromatographie hat hier ein Fließmittel mit stärkerer Lipophilie eine stärkere Elutionskraft. In Tabelle 2.4 sind die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Vor- und Trennsäulen mit den dazugehörigen Fließmitteln aufgeführt.

Die Darstellung des Ergebnisses der Stofftrennung erfolgt in Form eines Chromatogramms. Es stellt die Abhängigkeit für die Menge (Konzentration) der eluierten Substanzen von der Zeit dar. Die einzelnen Stoffe haben unterschiedliche Retentionszeiten.

2.1.4.2 HPLC-Apparatur mit Säulenschaltung

Für die Blutspiegelbestimmungen im Rahmen dieser Arbeit wurden HPLC-Geräte vom Typ Agilent 1100 Serie der Firma Bio-Rad verwendet. Eine solche Anlage bestand aus einem automatischen Probengeber mit Probenteller für 100 Rollrandflaschen und einem thermostatisierten Säulenraum mit elektrischem 6-Wege Schaltventil, das an den Probengeber und an zwei Pumpen angeschlossen war. Die Probe wurde, mittels Spüeluent angetrieben, von Pumpe 1 auf die Vorsäule transportiert. Hier wurden störende Serumbestandteile, wie Proteine und Lipide, weitgehend vom Analyten getrennt und zum Abfall geleitet. Nach der vorgegebenen Schaltzeit drehte sich das 6-Wege Ventil, sodass die Probe mithilfe des analytischen Eluenten (angetrieben von Pumpe 2) von der Extraktionssäule in umgekehrter Richtung (Back-Flush-Verfahren) auf die analytische Säule gepumpt wurde. Ein Wellenlängendetektor mit UV-Lampe, der je nach Analyt auf die optimale Wellenlänge eingestellt war, detektierte die aufgetrennten Probenbestandteile. Um die Analyse zu beenden schaltete das Ventil nach einigen Minuten wieder in die Ausgangsposition zurück (Abbildung 2.1).

2.1.4.3 HPLC-Methoden

Die Wahl einer HPLC-Methode zur Quantifizierung eines Stoffes innerhalb eines Substanzgemisches, hier eines Arzneistoffs im Blut, ist ein langwieriger Prozess bei dem viele Einflussfaktoren ineinander greifen. Neben den in Kapitel 2.4.1.1 beschriebenen Eigenschaften von mobiler und stationärer Phase sind zusätzlich die Höhe der Temperatur, die bei einer Säulenschaltung variierbaren Schaltzeiten sowie die gewählte Detektionsmethode von großer Bedeutung.

Die Analysen der im Rahmen dieser Arbeit vorkommenden Psychopharmaka fanden zum größten Teil im Neurochemischen Labor der Universität Mainz statt. Dabei wurde auf HPLC-Methoden zurückgegriffen, die in der Routine des Labors bereits etabliert waren. Eine Messmethode des typischen Antipsychotikums Flupentixol war bisher noch nicht vorhanden und wurde in der eigenen Arbeit neu entwickelt und validiert. Die verwendeten Methoden sind in Tabelle 2.4 aufgelistet.

Ein Teil der Blutspiegelmessungen wurde von dem Labordienstleister Bioscientia durchgeführt. Um nachzuweisen, dass eine Übereinstimmung der Messergebnisse dieses Labors mit denen des Mainzer Neurochemischen Labors besteht, erfolgten Doppelbestimmungen durch beide Labore und ein Vergleich der Messergebnisse.

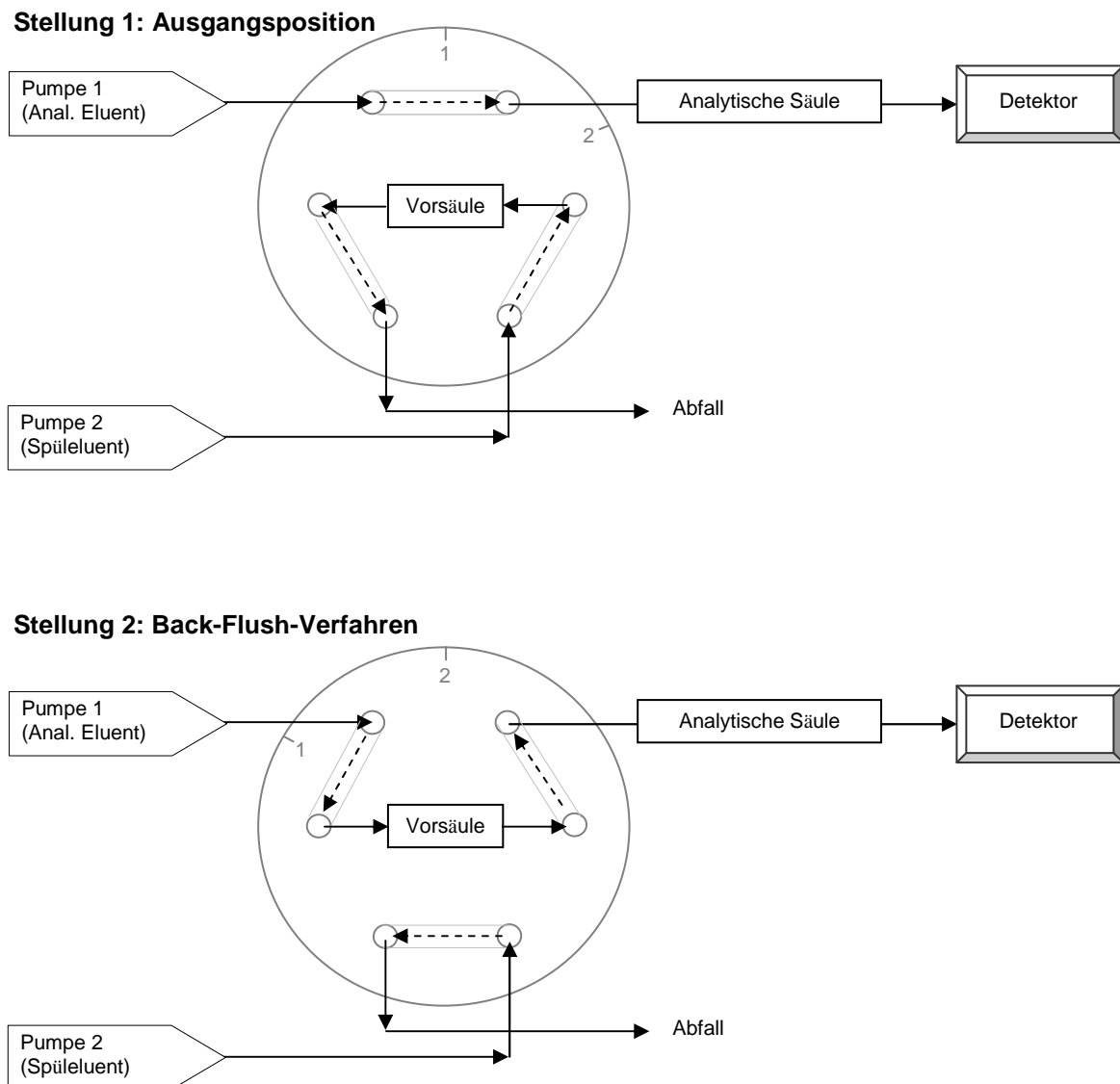


Abbildung 2.1: Schematische Darstellung des Aufbaus der HPLC-Anlage mit Säulenschaltung.

Tabelle 2.4: HPLC-Methodenübersicht für die Analyse von Psychopharmaka im Neurochemischen Labor.

Arzneistoff	Extraktions-säule	Analytische Säule	Spüleluent Flussrate	Analytischer Eluent Flussrate	Schaltzeiten Gesamtzeit [min]	Temperatur [°C]	Wellenlänge [nm]	Nachweisgrenze [ng/ml] (Präzision)
Amitriptylin Clomipramin Doxepin Fluoxetin Imipramin Maprotilin Nortriptylin				3:2 Acetonitril:Phosphatpuffer (5,68 K ₂ HPO ₄ 3H ₂ O in 11 H ₂ O) pH 6,4				
Paroxetin	CN	LiCrospher CN	8% Acetonitril in H ₂ O	1,3 ml/min	5 und 15	RT	210	10 (< 15 %)
Sertralin	20 µm	5µm	0,8 ml/min		30			
Trimipramin	10 x 4,0 mm	250 x 4,6 mm						
Citalopram Escitalopram	CN	LiCrospher CN	8% Acetonitril in H ₂ O	3:2 Acetonitril:Phosphatpuffer (5,68 K ₂ HPO ₄ 3H ₂ O in 11 H ₂ O) pH 6,4	5 und 15	RT	Emission - Extinktion: 240-310	10 (< 15 %)
	20 µm	5µm	0,8 ml/min	1,3 ml/min	30			
	10 x 4,0 mm	250 x 4,6 mm						
Reboxetin	CN	LiCrospher CN	8% Acetonitril in H ₂ O	3:2 Acetonitril:Phosphatpuffer (5,68 K ₂ HPO ₄ 3H ₂ O in 11 H ₂ O) pH 6,4	5 und 15	RT	226	20 (< 15%)
	20 µm	5µm	0,8 ml/min	1,3 ml/min	25			
	10 x 4,0 mm	250 x 4,6 mm						
Amisulprid Perazin Desmethylperazin Sertindol	CN	LiCrospher CN	8% Acetonitril in H ₂ O	1:1 Acetonitril:Phosphatpuffer (5,68 K ₂ HPO ₄ 3H ₂ O in 11 H ₂ O) pH 6,4	7 und 12	RT	254	20 (< 15%)
	20 µm	5µm	0,8 ml/min	1,3 ml/min	30			
	10 x 4,0 mm	250 x 4,6 mm						
Aripiprazol Dehydroaripiprazol Duloxetine	CN	LiCrospher 60 RP Select B	8% Acetonitril in H ₂ O	7,26:15 Acetonitril:Phosphatpuffer (5,68 Na ₂ HPO ₄ in 11 H ₂ O) pH 3,35	5 und 15	RT	254	20 (< 15%)
	20 µm	5µm	0,8 ml/min	1,3 ml/min	22			
	10 x 4,0 mm	125 x 4,0 mm						
Haloperidol	CN	ODS Hypersil C18	8% Acetonitril in H ₂ O	38 % Acetonitril 0,4 % TEMED in 11 H ₂ O pH 6,5	8 und 18	40	252	2 (< 8 %)
	20 µm	5 µm	1,0 ml/min	1,3 ml/min	25			
	10 x 4,0 mm	150 x 3 mm						

Risperidon, 9-Hydroxyrisperidon	CN 20 µm 10 x 4,0 mm	Perfectsil 120 ODS-L 5 µm 250 x 4,6 mm	8% Acetonitril in H ₂ O 0,8 ml/min	38 % Acetonitril 0,4 % TEMED in 11 H ₂ O pH 6,5 0,8 ml/min	8 und 18 20	40	285	1 (< 5 %) 3 (< 5 %)
Clozapin N-Desmethyloclazapin Olanzapin Quetiapin	C8 20 µm 10 x 4,0 mm	PerfectSil 120 ODS-L 5 µm 250 x 4,6 mm	8% Acetonitril in H ₂ O 1,5 ml/min	38 % Acetonitril 0,4 % TEMED in 11 H ₂ O pH 6,5 1,0 ml/min	5 und 15 20	RT	254	10 (< 8 %)
Mirtazapin N-Desmethylo-mirtazapin Venlafaxin N-Desmethylvenlafaxin O-Desmethylvenlafaxin	CN 20 µm 10 x 4,0 mm	LiCrospher CN 5 µm 250 x 4,6 mm	8% Acetonitril in H ₂ O 1,5 ml/min	38 % Acetonitril 0,4 % TEMED in 11 H ₂ O pH 6,5 0,8 ml/min	7 und 12 30	RT	Emission - Extinktion: 290-350 220-305	5 (< 15 %) 20 (< 15 %)
Flupentixol	CN 20 µm 10 x 4,0 mm	Lichrospher 60 RP Select B 5 µm 125 x 3,0 mm	8% Acetonitril in H ₂ O 1,0 ml/min	3,8:6,75 Acetonitril:Phosphatpuffer (5,67 Na ₂ HPO ₄ in 11 H ₂ O) pH 3,0 0,8 ml/min	5 und 15 20	40	230	2 (< 9 %)
Zuclopenthixol	CN 20 µm 10 x 4,0 mm	Lichrospher 60 RP Select B 5 µm 125 x 3,0 mm	8% Acetonitril in H ₂ O 1,0 ml/min	3,25:6,2 Acetonitril:Phosphatpuffer (5,21 Na ₂ HPO ₄ in 11 H ₂ O) pH 3,0 0,8 ml/min	5 und 15 20	40	230	3,5 (< 11 %)

2.1.4.4 Probenvorbereitung

Die Probenvorbereitung bestand im Wesentlichen in der Vorreinigung der Proben durch Zentrifugieren, wodurch eventuelle Verunreinigungen und Lipide abgetrennt wurden. Dazu wurden die zu untersuchenden Blutproben in Serummonovetten aufgefangen und bei 4000 x g zehn Minuten lang im Labor zentrifugiert. Der Überstand (Serum) wurde bis zur Analyse im Kühlschrank aufbewahrt. Proben, die nicht am gleichen Tag gemessen wurden, wurden im Gefrierschrank bei -20°C eingefroren. Unmittelbar vor der Analyse wurde das Serum ein weiteres Mal bei 10 000 x g für fünf Minuten zentrifugiert.

2.1.4.5 Herstellung von Lösungen für die HPLC

Zur Herstellung der Stammlösungen mit einer Konzentration von 1 mg/ml wurden 10 mg der jeweiligen Referenzsubstanz in 10 ml Methanol aufgelöst und bei -20°C aufbewahrt. Mit medikamentenfreiem Plasma wurden die Stammlösungen zu entsprechenden Kontrollproben mit bekannter Wirkstoffkonzentration angesetzt.

2.1.4.6 Prinzip der Validierung

Die Validierung der Methode erfolgte nach den Richtlinien der Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie (GTFCh), die angelehnt sind an die Vorgaben der FDA (Bioanalytical Method Validation 2001). Der Ablauf richtete sich nach den Anweisungen der „Methodenvalidierung im forensich-toxikologischen Labor“ (Schmitt et al. 2003) und ist schematisch in Abbildung 2.2 zusammengefasst. Die Dokumentation und Auswertung erfolgte mithilfe des Programms Valistat (Schmitt et al. 2003). Dabei wurden Parameter wie Arbeitsbereich, analytische Grenzwerte und Nachweisgrenze, Genauigkeit, Richtigkeit und Wiederfindung errechnet.

2.1.4.7 Durchführung der Messung

Bei jeder Messreihe wurden vor und nach jeder Reihe sowie nach jeweils zehn Patientenproben eine niedrige oder hohe Kontrollprobe und ein Kalibrator mitgemessen. Nach Ablauf der Messungen wurde eine 1-Punkt-Kalibrierung mit dem Kalibrator vorgenommen. Lagen die Messwerte der Kontrollproben im vorgegebenen Abweichungsbereich (maximal $\pm 25\%$), so konnten die Patientenproben ausgewertet werden.

Flussdiagramm zur Methodenvalidierung

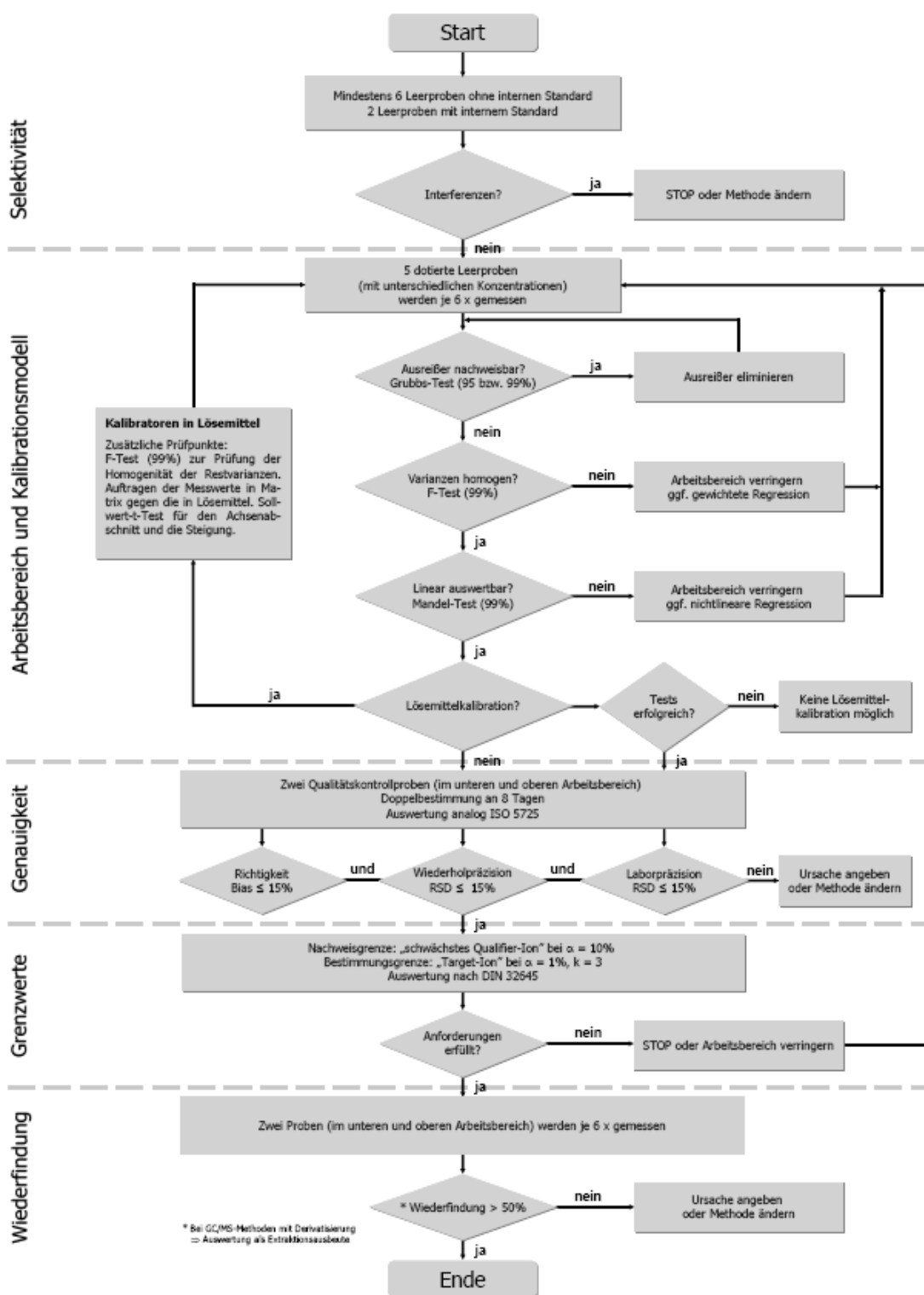


Abbildung 2.2: Flussdiagramm zur Methodenvalidierung (Quelle: Methodenvalidierung im forensisch-toxikologischen Labor, GTFCh).

2.2 Methoden der Datenerhebung

2.2.1 Talspiegel und Steady state als Voraussetzung

Alle Blutspiegel, die in die Auswertungen einfließen, wurden unter Steady state und Talspiegelbedingungen entnommen.

Der Status „Steady state“ stellt das Fließgleichgewicht dar, das eintritt, wenn die Geschwindigkeit der Wirkstoffzufuhr gleich der Abbaugeschwindigkeit ist. Wie lange es dauert bis sich das Fließgleichgewicht im Blut eingestellt hat, hängt von der Länge der Halbwertszeiten ab. Dazu werden fünf Halbwertszeiten benötigt. Bei den Psychopharmaka bedeutet dies meist auch fünf Tage. Ausnahmen sind hier folgende zu nennen: Fluoxetin ($t_{1/2} = 4 - 6$ Tage mit Norfluoxetin $t_{1/2} = 4 - 16$ Tage; Steady state erst nach einigen Wochen), Aripiprazol ($t_{1/2} = 60 - 80$ Stunden; Steady state nach ca. 14 Tagen), Clozapin ($t_{1/2} = 12 - 16$ Stunden; Steady state nach 6 - 10 Tagen), Quetiapin ($t_{1/2} = 7$ Stunden; Steady state nach 1 - 2 Tagen) und die Depot-Präparate von z.B. Risperidon, Haloperidol, Flupentixol und Zuclopenthixol.

Als Talspiegel gilt die Minimalkonzentration des Wirkstoffs im Blut unmittelbar vor der nächsten Einnahme. Nach den TDM Konsensusrichtlinien für Psychopharmaka von Baumann und Kollegen wird diese Konzentration als Vergleichswert herangezogen, da hier die geringsten intraindividuellen Schwankungen zu erwarten sind. Bei den meisten Psychopharmaka liegt der Talspiegel zwölf Stunden nach der letzten Einnahme vor. So kann die Blutentnahme am Morgen vor der nächsten Dosierung erfolgen. Eine Ausnahme bilden die Depot-Präparate sowie retardierte Arzneiformen wie etwa Quetiapin retard. Wegen der verzögerten Wirkstofffreisetzung liegt bei Quetiapin retard der Talspiegel erst 24 Stunden nach der letzten Einnahme vor. Beim schnell freisetzenden konventionellen Quetiapin sind es zwölf Stunden. Blutproben des retardierten Quetiapins, die zwölf Stunden nach der letzten Einnahme entnommen wurden, konnten jedoch, wie von Figueroa und Kollegen 2009 beschrieben, durch Halbierung in zeitkorrigierte Spiegel umgerechnet werden und so in die Analysen einfließen.

2.2.2 Patientendaten und Einstufung des Krankheitszustands

Zusammen mit der zu analysierenden Probe wurde bei jeder Blutentnahme ein vom behandelnden Psychiater ausgefüllter TDM-Anforderungsschein miterfasst. Dieser beinhaltete

die demographischen Daten des Patienten, Angaben zur derzeitigen Medikation (psychiatrisch und nicht-psychiatrisch) sowie zum klinischen Zustand des Patienten.

Zur Einstufung des Krankheitszustands wurden in der vorliegenden Arbeit folgende standardisierte Fremdbeurteilungsskalen und internationale Klassifikationen zur quantifizierten, psychopathologischen Einschätzung genutzt.

International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

(ICD-10)

Die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (World Health Organization (WHO), 1992) der Weltgesundheitsorganisation ist das wichtigste, weltweit anerkannte Diagnoseklassifikations- und Verschlüsselungssystem der Medizin und wird zur Verschlüsselung von Diagnosen eingesetzt. Die aktuelle, international gültige Ausgabe ist die englischsprachige ICD-10, Version 2006. Die ICD-10-GM (German Modification) ist eine deutschsprachige Ausgabe, die jährlich in einer aktualisierten Fassung vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) herausgegeben wird. Die derzeit aktuelle Ausgabe ist die ICD-10-GM Version 2011. Psychiatrische Störungen und Verhaltensstörungen sind unter den Schlüssel F00 - F99 zusammengefasst (Tabelle 2.5).

Tabelle 2.5: Diagnoseverschlüsselung von psychiatrischen und Verhaltensstörungen nach ICD-10-GM Version 2011 (Quelle: www.dimdi.de; Kode-Suche in ICD-10-GM Version 2011).

Schlüssel	Krankheitsbezeichnung
F00-F09	Organische, einschließlich symptomatischer psychischer Störungen
F10-F19	Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen
F20-F29	Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen
F30-F39	Affektive Störungen
F40-F48	Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen
F50-F59	Verhaltensauffälligkeiten mit körperlichen Störungen und Faktoren
F60-F69	Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen
F70-F79	Intelligenzstörungen
F80-F89	Entwicklungsstörungen
F90-F98	Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend
F99	Nicht näher bezeichnete psychische Störungen

Clinical Global Impression Scale (CGI)

Die CGI-Skala (Clinical Global Impression Scale, CGI) ist eine international in der Psychiatrie verwendete Fremdbeurteilungsskala zur allgemeinen und diagnoseübergreifenden Bestimmung des aktuellen Schweregrads und der Veränderung einer psychischen Erkrankung. Die Einstufung wird vom behandelnden Arzt durchgeführt. Die Skala kann zur Nutzen-Risiko-Bewertung einer medikamentösen Behandlung psychisch Kranker und für Verlaufsbeschreibung der Therapie genutzt werden (Guy 1976). Sie ist in drei Items beziehungsweise vier Skalen unterteilt (Tabelle 2.6). Bei allen vier Skalen ist neben den drei beziehungsweise sieben Antwortrubriken eine weitere Rubrik „nicht beurteilbar“ vorgesehen, die beispielsweise bei der Erstbeurteilung eines Patienten zu wählen ist.

Tabelle 2.6: Clinical Impression Scale (CGI) Items.

Item 1	Schweregrad der Krankheit	7 Stufen
Item 2	Gesamtbeurteilung der Zustandsänderung	7 Stufen
Item 3.1	Therapeutische Wirksamkeit der Behandlung	3 Stufen
Item 3.2	Unerwünschte Wirkung	3 Stufen

Tabelle 2.7: Antwortrubriken der CGI-Skalen der Items 1 und 3.1.

Schweregrad der Erkrankung (CGI Item 1)

nicht beurteilbar	0
nicht krank	1
Grenzfall	2
leicht krank	3
mäßig krank	4
deutlich krank	5
schwer krank	6
extrem schwer krank	7

Therapeutische Wirksamkeit der Behandlung/Therapieeffekt (CGI Item 3.1)

nicht beurteilbar	0
sehr gut	1
mäßig	2
gering	3
keiner oder verschlechtert	4

Item 1 dient zur Bewertung des Schweregrads der Krankheit, Item 2 zur Gesamtbeurteilung der Zustandsänderung und Item 3 zur Bewertung der Wirksamkeit und der unerwünschten Nebenwirkungen. Die Beurteilung des Schweregrades (Item 1) bezieht sich auf die Woche vor dem Zeitpunkt der Beurteilung. Dies gilt auch für die beiden Skalen von Item 3

(Wirksamkeitsindex), nicht jedoch für Item 2. Zur Globalbeurteilung der Zustandsänderung ist die Zeitspanne seit Beginn der jeweiligen Behandlung beziehungsweise der Studie (Baseline) zu beurteilen. In den hier durchgeführten Auswertungen der Patienten hinsichtlich ihrer psychopharmakologischen Behandlung spielte dieses Item daher keine Rolle. Bedeutsam waren Item 1 und 3.1. Die Einteilung der Antwortrubriken ist in Tabelle 2.7 zu sehen. Für die Beurteilung der Nebenwirkungen wird die UKU-Nebenwirkungsskala und nicht CGI Item 3.2 gewählt.

Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Die Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) ist eine etablierte Fremdbeurteilungsskala zur Erfassung psychopathologischer Symptome bei schizophrenen Patienten (Kay et al. 1987, Kay et al. 1989). Die PANSS wurde aus der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) (Overall et al. 1962) und dem Psychopathology Rating Schedule (Singh et al. 1975) zusammengesetzt. Die Symptome werden in drei Kategorien unterteilt: positive, negative und allgemeine psychopathologische Symptome, die mit insgesamt 30 Items auf einer jeweils 7-stufigen (1 = nicht vorhanden, 7 = extrem ausgeprägt) Skala eingeschätzt werden (Tabelle 2.8).

Tabelle 2.8: Positive and Negative Syndroms Scale (PANSS) Beurteilungssitems.

Positivskala

Delusion

Formale Denkstörung

Halluzinationen

Erregung

Größenwahn

Feindseligkeit

Misstrauen/Verfolgungswahn

Negativskala

Affektverarmung

Emotionale Isolation

Mangelnde Beziehungsfähigkeit

Passiv-apathische soziale Isolation

Erschwertes abstraktes Denkvermögen

Mangelnde Spontaneität und Gesprächsfähigkeit

Stereotypes Denken

Psychopathologische Globalskala

Angst

Schuldgefühle

Gespanntheit

Manieriertheit/Posieren

Depression

Verlangsamte Motorik

Unkooperativität

Ungewöhnliche Denkinhalte

Desorientiertheit

Aufmerksamkeitsschwäche

Mangelnde Urteils- und Einsichtsfähigkeit

Störung der Willensbildung

Mangelnde Impulskontrolle

Selbstbezogenheit

Aktive soziale Meidung

Leibliche Befindlichkeitsstörung

Die PANSS-Beurteilung basiert auf der Befindlichkeit des Patienten in den letzten sieben Tagen. Der PANSS-Summenscore errechnet sich aus den Punktwerten pro Item und wird in der vorliegenden Arbeit für die Gesamtbeurteilung der Krankheit verwendet.

Utvalg for Kliniske Undersogelser (UKU)-Nebenwirkungsskala

Die Utvalg for Kliniske Undersogelser (UKU) Nebenwirkungsskala ist eine standardisierte Skala mit 48 Items zur Erfassung von unerwünschten Ereignissen, die im Zusammenhang mit der aktuellen Psychopharmakotherapie stehen (Lingjaerde et al. 1987). Auf dem in der klinischen Routine eingesetzten TDM-Anforderungsschein wird die Kurzversion der UKU-Skala verwendet. Der behandelnde Arzt kann den aktuellen Schweregrad der Nebenwirkungen mit „keine“ bis „schwere Nebenwirkungen“ einstufen und daneben folgende Spezifizierungen der Beschwerden auswählen (Tabelle 2.9).

Tabelle 2.9: Antwortrubriken der gekürzten UKU-Nebenwirkungsskala.

Kurzversion der UKU-Nebenwirkungsskala

keine	1
leichte	2
mittlere	3
schwere	4

Art der Nebenwirkung

- Schläfrigkeit/Sedierung
- Spannung/innere Unruhe
- Akkomodationsstörungen
- Hauterscheinungen
- Speichelfluß (erhöht/verringert)
- Polydipsie
- andere Nebenwirkungen
- EPS-Nebenwirkungen (Dystonie/Rigidität/Hypokinese/Akinese/Akathisie)
- Tremor
- kardiovaskuläre Störungen (orthostatische Dysregulation/Tachykardie)
- gastrointestinale Störungen (Übelkeit/Erbrechen/Nausea/Diarrhoe/Obstipation)
- urogenitale Störungen (Miktionsstörungen/sexuelle Dysfunktion/Polyurie)
- Gewichtszunahme

Zusammenhang mit dem zu analysierenden Medikament

- wahrscheinlich
- möglich
- unwahrscheinlich

2.3 Untersuchte Patientenkollektive

Den verschiedenen Auswertungen der vorliegenden Arbeit lagen jeweils unterschiedliche Patientenkollektive und erhobene Angaben zugrunde. Diese werden im Folgenden zusammengefasst.

2.3.1 Anwendung HPLC-Methode zur Bestimmung von Flupentixol (Kapitel 3.1.3)

Im Rahmen der Operationalisierung von Flupentixol für TDM wurden im Zeitraum von September 2009 bis Juni 2010 Blutproben von Flupentixol-Patienten aus zehn verschiedenen psychiatrischen Kliniken und Institutsambulanzen in Deutschland (Mainz, Kiedrich, Bad Soden, Hohe Mark, Kaiserslautern, Ravensburg, Augsburg, Hannover, Teupitz, Lübben) gesammelt und gemessen. Die Blutspiegelkontrollen wurden im Rahmen der routinemäßigen klinischen und ambulanten Versorgung durchgeführt. Zu jeder Blutprobe wurde ein TDM-Anforderungsschein mit demographischen Daten sowie den klinischen Parametern CGI-Item1, CGI-Item 3.1 und UKU erhoben.

2.3.2 Bestimmung des therapeutischen Bereichs von Quetiapin (Kapitel 3.2)

Zur Evaluierung des therapeutischen Bereichs für Quetiapin wurden Patienten-Blutproben aus insgesamt 16 psychiatrischen Kliniken und Ambulanzen (Mainz, Kiedrich, Bad Soden, Kaiserslautern, Dresden, Landstuhl, Marburg, Nürnberg, Oberursel, Ravensburg, Ulm, Völklingen, Wasserburg, Wiesbaden, Augsburg, Bielefeld) herangezogen. Die Blutspiegel wurden im Zeitraum von März 2008 bis Februar 2010 erhoben. Über die beiliegenden TDM-Anforderungsscheine wurden auch hier demographische Daten sowie die Werte CGI-Item1, CGI-Item 3.1 und UKU erfasst.

2.3.3 Beobachtungsuntersuchung vier psychiatrischer Ambulanzen (Kapitel 3.3)

Für die vergleichende Beobachtungsuntersuchung wurden ausschließlich ambulant behandelte Patienten aus den folgenden vier psychiatrischen Ambulanzen untersucht: Psychiatrische Institutsambulanz (PIA) der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Mainz, Paritätische Tagesklinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Mainz-Bretzenheim, Ambulanz des St. Valentinuskrankenhauses in Kiedrich und Bad Soden. Der Zeitraum der Blutprobenerhebung ging von Juli 2007 bis April 2008. Auch hier wurden

neben den demographischen Angaben die klinischen Daten für CGI-Item1, CGI-Item 3.1 und UKU miterhoben.

Die vier Ambulanzen unterschieden sich im Wesentlichen durch ihre Vorerfahrungen mit TDM. In den Ambulanzen Mainz und Mainz-Bretzenheim wurde TDM bereits vor dieser Untersuchung regelmäßig genutzt. Die Ärzte erhalten das Ergebnis des Blutspiegels zusammen mit einer Interpretation des Wertes im Bezug zum therapeutischen Bereich sowie unter Einbeziehung der Dosis, klinischer Parameter und Komedikation. In Kiedrich und Bad Soden dagegen wurde TDM erst für diese Untersuchung eingeführt. Um den Einfluss der mitgelieferten Interpretation zu überprüfen, wurden die Blutspiegelhöhen hier ohne weitere Kommentierung übermittelt. Als alternative Hilfestellung für den Arzt wurde im weiteren Verlauf der Einfluss einer speziellen TDM-Schulung getestet. Nach den ersten beiden Blutspiegelmessungen wurden den Ärzten in Kiedrich und Bad Soden dazu die Zwischenergebnisse in einem persönlichen Termin präsentiert und erläutert.

2.3.4 Prädiktor für stationäre Wiederaufnahme (Kapitel 3.5)

In die longitudinale Beobachtungsstudie gingen die Clozapin-Blutspiegel von ambulanten Patienten der psychiatrischen Institutsambulanz der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Mainz im Zeitraum von Januar 2007 bis September 2008 ein. Kam es im Verlauf der Behandlung zu einer stationären Wiederaufnahme, wurden neben den klinischen Parametern CGI-Item1, CGI-Item 3.1 und UKU zusätzlich Aufnahmedatum, Aufnahmegrund und Datum der Entlassung aufgezeichnet.

2.3.5 Prädiktor für psychopathologische Verschlechterung (Kapitel 3.5)

Für die Längsschnittuntersuchung der Clozapin- und Olanzapin-Blutspiegel wurde eine multizentrische, randomisierte Studie zur Evaluation der Bedeutung von Plasmaspiegelbestimmungen atypischer Neuroleptika für das Rezidivrisiko schizophrener Patienten durchgeführt. Diese vom BMBF (Bundesministerium für Bildung und Forschung, Förderung: 01 GI 9932) geförderte Studie schloss Patienten aus vier psychiatrischen Institutsambulanzen Deutschlands ein: Düsseldorf, Tübingen, Göttingen und Mainz. Der Erhebungszeitraum erstreckte sich hier auf die Zeit von Februar 2001 bis September 2006. Neben der Messung der Clozapinspiegel erfolgten in regelmäßigen Abständen psychopathologische Erhebungen mittels der Fremdbeurteilungsskala PANSS.

2.4 Auswertungsmethoden

2.4.1 Blutspiegelbeurteilung

Die gemessenen Substanzen wurden anhand des TDM-Empfehlungsgrads nach Baumann und Kollegen 2004 eingestuft in die Kategorien 1 (sehr empfohlen), 2 (empfohlen), 3 (sinnvoll) und 4 (wahrscheinlich sinnvoll). Die Einstufung beruht auf den literaturbasierten Erkenntnissen der Beziehung zwischen Blutspiegel und Wirkung. Ab einem Empfehlungsgrad von 3 wird TDM nur zur Klärung besonderer Fragestellungen oder Problemen empfohlen. In der vorliegenden Arbeit wurden nur Substanzen mit einem TDM-Empfehlungsgrad von 1 oder 2 in die Analyse mit einbezogen. Die Blutspiegel wurden eingeteilt in „Spiegel unterhalb des therapeutischen Bereichs“, „Spiegel im therapeutischen Bereich“ und „Spiegel oberhalb des therapeutischen Bereichs“.

Dosisbezogener Referenzbereich

Ein dosisbezogener Referenzbereich kann Auskunft darüber geben, ob die gemessene Wirkstoffkonzentration zu der verordneten Dosis passt oder welcher Blutspiegel bei einer bestimmten Dosis zu erwarten ist. Die mittlere Blutkonzentration c einer Substanz im Steady state lässt sich bei bekannter Erhaltungsdosis (D) und Dosierungsintervall (τ), Bioverfügbarkeit (F) und totaler Clearance (Cl), die im Rahmen pharmakokinetischer Studien erhoben wurden, durch folgende Formel errechnen:

$$c = \frac{D * F}{\tau * Cl}$$

Haen und Mitarbeiter (2008) erweiterten diese Formel zur Vorhersagung eines Blutspiegel-Bereiches bei bekannter Dosierung. Bei Einsetzen der Bioverfügbarkeit, des Dosierungsintervalls und des Clearance-Mittelwerts \pm Standardabweichungen ergibt sich eine Konzentrationsspanne, in der 67 % der Grundgesamtheit (bei Gaußscher Normalverteilung) liegt. In der 2008 veröffentlichten Arbeit wurden die Clearance-Mittelwerte mit Standardabweichungen und Bioverfügbarkeiten einer Reihe von Psychopharmaka aus der Literatur und den Fachinformationen zusammengetragen.

Verhältnis Metabolit/Muttersubstanz zur Compliance-Kontrolle

Es existieren viele Methoden zur Überprüfung der Compliance (Akerblad et al. 2003, Cramer et al. 2003, Pampallona et al. 2002, Reis et al. 2004). Das Messen von Arzneistoffkonzentrationen kann neben seiner Funktion zur Therapiesteuerung auch zur Compliance-Kontrolle genutzt werden. Reis und Kollegen veröffentlichten 2004 eine neue Methode der Compliance-Analyse für die Sertralin-Therapie, bei der das Verhältnis von Metabolit zu Muttersubstanz im Blut untersucht wurde. Danach könnten Patienten eingestuft werden in „total noncompliant“ oder „partial noncompliant“. Als total noncompliant gelten Patienten mit nicht nachweisbaren Blutspiegeln von Sertralin. Eine nur teilweise bestehende Noncompliance wurde wie folgt ermittelt: Durch mittlere \log_{10} des Verhältnisses Metabolit/Muttersubstanz ± 2 Standardabweichungen der Daten der gesamten Population wurde ermittelt. Die Blutspiegel der Patienten die einen \log_{10} -Wert außerhalb dieses Indexbereichs aufwiesen wurden weiter untersucht. Der individuelle Mittelwert und Variationskoeffizient dieser Patienten (abweichende Werte wurden ausgeschlossen) wurde errechnet. Bei Schwanken der Blutspiegel über 50 % um den Mittelwert galten die Patienten als „partial noncompliant“.

2.4.2 Statistische Methoden

Im Folgenden werden die für diese Arbeit ausgewählten statistischen Verfahren für die quantitative Auswertung der Ergebnisse erläutert.

Deskriptive Statistik

Um die charakteristischen Eigenschaften von Patienten, Blutspiegeln oder anderen Daten zu beschreiben wurden folgende statistische Kenngrößen genutzt (Tabelle 2.10).

Zur graphischen Darstellung quantitativer Merkmale wurde ein **Box-and-Whisker-Plot** (Boxplot-Diagramm) genutzt. Dabei wird die Stichprobe durch eine rechteckige Box repräsentiert, die unten und oben vom 1. und 3. Quartil begrenzt wird. Innerhalb der Box wird der Median gezeichnet. Die von der Box ausgehenden Striche (Whisker) zeigen die Lage des Minimums und des Maximums der Stichprobe. Die Plots liefern zusätzlich Hinweise zu den Streumaßen Spannweite und Quartilabstand.

Tabelle 2.10: Statistische Kenngrößen.

Kenngröße	Abkürzung	Formel/Beschreibung
Absolute Häufigkeit	n	$n = \sum_{i=1}^K n_i = n = n_1 + n_2 + \dots + n_k$
Arithmetisches Mittel	MW	$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n}$
Median (2. Quartil)	M	$\tilde{x} = x_{\left(\frac{n+1}{2}\right)} \quad \text{für } n \text{ ungerade}$ $\tilde{x} = \frac{x_{\left(\frac{n}{2}\right)} + x_{\left(\frac{n}{2} + 1\right)}}{2} \quad \text{für } n \text{ gerade}$
1. (unteres) Quartil	Q ₁	25% der Stichprobenwerte ist kleiner als oder gleich Q ₁ 75% der Werte sind größer als oder gleich Q ₁
3. (oberes) Quartil	Q ₃	75% der Stichprobenwerte ist kleiner als oder gleich Q ₃ 25% der Werte sind größer als oder gleich Q ₃
Minimum	Min	Kleinster Wert einer Stichprobe
Maximum	Max	Größter Wert einer Stichprobe
Standardabweichung	SD	$sd = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$
Varianz	VAR	$s = sd^2$
Variationskoeffizient	VK	$VK = \frac{sd}{\bar{x}}$
Konfidenzintervall	KI	$KI = \left[x - \frac{1,96 s}{\sqrt{n}} ; x + \frac{1,96 s}{\sqrt{n}} \right]$
Relatives Risiko	RR	$RR = \frac{a/(a+c)}{b/(b+d)}$ <p>a: Erkrankte in Risikogruppe b: Nicht-Erkrankte in Risikogruppe c: Erkrankte in Nicht-Risikogruppe d: Nicht-Erkrankte in Nicht-Risikogruppe</p>

Explorative Statistik

Mittels statistischer Tests wurden die Gruppenunterschiede der Kenngrößen statistisch abgesichert. Ein Vergleich von Häufigkeiten wurde mit einem χ^2 -Test (**Chi-Quadrat-Test**) beziehungsweise bei zu kleiner Fallzahl mit dem exakten Test nach Fisher (**Fisher Exakt Test**) durchgeführt. Bei quantitativen Variablen wurde zunächst ein Test auf Normalverteilung durchgeführt (**Kolmogorov-Smirnow-Test**). Lag eine normalverteilte Variable vor, so wurden die Mittelwerte zwischen zwei Gruppen mit dem **t-Test** verglichen.

War die Variable nicht normalverteilt, wurde ein Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (**Mann-Whitney-U-Test**) angewandt. Eine statistische Signifikanz bezüglich eines Unterschieds wurde bei einem p-Wert von $p \leq 0,05$ angenommen. Beim Vergleich von mehr als zwei unabhängigen Stichproben wurde die einfaktorielle Varianzanalyse (**ANOVA**) berechnet.

Um den Zusammenhang zwischen zwei Variablen darzustellen wurden Korrelationskoeffizienten berechnet. Je nach Skalenniveau der betreffenden Variablen wurde der **Korrelationskoeffizient nach Pearson** (normalverteilte und intervallskalierte Variablen) oder **nach Spearman** (mindestens eine Variable nicht normalverteilt, ordinalskaliert oder auch dichotom) gewählt.

Bei der Validierung der entwickelten Labormethode wurde mittels des **Grubbs-Tests** auf Ausreißer getestet. Hierbei wurde der Messwert mit der größten Differenz zum Mittelwert untersucht. Bei Anwendung der Formel

$$\text{Prüfwert} = \frac{|x - \bar{x}|}{sd}$$

wurde aus dem zu testenden Messwert (x) ein Prüfwert errechnet, der mit tabellierten Werten für den Grubbs-Test verglichen werden konnte. Ein Prüfwert, der größer war als der Tabellenwert war signifikant und galt als Ausreißer. Zunächst wurden die Werte mit den Tabellenwerten auf 95%-Signifikanzniveau verglichen. Ein auf diesem Niveau signifikanter Wert wird erst eliminiert, wenn der Prüfwert ebenso den Tabellenwert auf 99%-Signifikanzniveau überschreitet.

Weiterhin kamen der **F-Test auf Varianzhomogenität** und der **F-Test auf Linearität** zum Einsatz, um die Voraussetzungen zur Anwendung einer linearen Regression zu testen. Beim F-Test auf Varianzhomogenität wurde ein Prüfwert durch Division der zu vergleichenden Varianzen mit einem tabellierten F-Wert verglichen. Bei größerem Prüfwert wurde die Nullhypothese (Varianzen sind gleich) abgelehnt und die Alternativhypothese (Varianzen sind signifikant unterschiedlich) angenommen. Bei dem F-Test auf Linearität werden die Varianzendifferenzen berechnet. Die Linearität selbst wurde dann mithilfe einer **linearen Regressionsanalyse** berechnet. Die Berechnung der Richtigkeit (mittlerer systematischer Fehler) erfolgte mithilfe einer **univariaten Varianzanalyse** (ANOVA). Sie dient dem Vergleich von Mittelwertunterschieden, um den Einfluss von einer oder mehreren unabhängigen Variablen auf eine abhängige Variable zu untersuchen. Der Test setzt eine Homogenität der Varianzen voraus, die dementsprechend zunächst überprüft werden muss.

Bland-Altman-Analyse

Das Bland-Altman-Diagramm wurde genutzt, um einen Vergleich zweier Messmethoden graphisch darzustellen (Bland et al. 1999). Bei diesem Verfahren werden die Differenzen der Messergebnisse (y-Wert) gegen die Mittelwerte der Messergebnisse (x-Wert) beider Methoden aufgetragen. Durch das Diagramm kann optisch beurteilt werden, ob zwei Verfahren – abgesehen von zufällig bedingten Abweichungen – dieselben Ergebnisse liefern. Zur leichteren Interpretation werden die Linien Differenzmittelwert $+1,96$ sd (obere Grenze), Differenzmittelwert und Differenzmittelwert $-1,96$ sd (untere Grenze) eingetragen. Liegen Werte außerhalb der oberen oder unteren Grenze, so besteht die Möglichkeit eines systematischen Fehlers. Die Messmethoden liefern somit keine übereinstimmenden Ergebnisse.

Receiver Operating Characteristics (ROC)-Analyse

Um Blutspiegel- oder Dosisschwellenwerte (cut off) für stationäre Wiederaufnahme oder Therapieansprechen (Response) zu ermitteln, wurde eine ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristics) angewandt (Suzuki et al. 2008). ROC-Analysen wurden entwickelt, um die Güte diagnostischer Testsysteme zu beurteilen (Lee et al. 1996, Metz 1978). Aus der ROC-Kurve lässt sich die Sensitivität und Spezifität des Tests ermitteln. Hier werden für die verschiedenen Werte jeweils Sensitivität und Spezifität gegeneinander aufgetragen. Eine Variable muss dabei stetig sein, sie ist die abhängige Variable (z.B. Blutspiegel). Die andere unabhängige Variable ist dichotom und hat zwei Ausprägungen (z.B. Ansprechen der Patienten auf die Therapie: Responder/Non-Responder). Die Begriffe Sensitivität und Spezifität beschreiben einerseits das richtige Erkennen eines wahren Wertes und andererseits das richtige Erkennen eines falschen Wertes. Der graphische Auftrag dieser Wertepaare erfolgt in einem Diagramm (Sensitivität: y-Achse und 1 -Spezifität: x-Achse). Der sogenannte cut off legt dabei den Wert fest, an dem beide Zustände klar voneinander unterschieden werden können. Dieser hat gleichzeitig den größten Abstand von der Winkelhalbierenden. Die Wahl der cut off-Konzentration sollte so getroffen werden, dass Sensitivität und Spezifität ungefähr gleich groß sind, d.h. die Wahrscheinlichkeit, einen Responder aufgrund der gewählten Konzentration richtig als solchen einzuordnen, sollte genauso groß sein wie die Wahrscheinlichkeit, einen Non-Responder richtig als solchen zu erkennen. Zu der ROC-Kurve berechnet man die Fläche unterhalb der Kurve (Area under curve, AUC). Dieser Wert kann zwischen 0 und 1 liegen, wobei aber $0,5$ der schlechteste Wert ist. Eine ROC-Kurve

nahe der Diagonalen ist das Ergebnis eines Zufallsprozesses, der eine Fläche von 0,5 hat. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem Testparameter und einem Effekt ist dann anzunehmen, wenn die Fläche der ROC-Kurve signifikant von 0,5 abweicht.

3. Ergebnisse

3.1 Entwicklung, Validierung und Anwendung einer HPLC-Methode für den quantitativen Nachweis von Flupentixol

Die Entwicklung und Validierung einer für die Laborroutine geeigneten Messmethode wurde für das klassische Antipsychotikum Flupentixol durchgeführt, für das bislang keine TDM-Messspezifikation bestand. In Anlehnung an ähnliche Methodenentwicklungen wurde eine im Labor bereits etablierte Methode, die Bestimmung der Duloxetin-Konzentration im Blut (Waldschmitt et al. 2007), als Ausgangspunkt herangezogen. Durch Veränderung der mobilen und festen Phase, sowie Temperatur, Flussrate und UV-Detektionsbereich wurde die Methode für die Bestimmung von Flupentixol optimiert und eine Quantifizierung über den therapeutischen Bereich von 2 - 15 ng/ml ermöglicht (Balant-Gorgia et al. 1985, Reimold et al. 2007). Anschließend wurde die Tauglichkeit der Methode mit einer naturalistischen Untersuchung – bestehend aus Blutproben verschiedener Therapiezentren – überprüft.

3.1.1 Chromatographische Trennung

Die Plasmaproben wurden zunächst, wie in Kapitel 2.4.4.4 beschrieben, aufbereitet. Je 300 µl der Proben wurden in Rollrandflaschen pipettiert und auf den Probenhalter der HPLC-Anlage gestellt. Der automatische Probengeber saugte 200 µl der zu analysierenden Probe an und injizierte die Flüssigkeit in die Kapillare der HPLC-Anlage (Abbildung. 2.1 Stellung 1: Ausgangsposition). Dafür wurde ein Spüeluent, bestehend aus Reinstwasser mit 8 % (v/v) Acetonitril, verwendet. Dieser transportierte die Probe mit einer Flussrate von 1,0 ml/min auf die Vorsäule, die mit CN 20 µm Partikeln gefüllt war (10 x 4,0 mm). Das Abtrennen der störenden Plasmabestandteile durch die Vorsäule dauerte fünf Minuten. Danach schaltete das 6-Wege-Ventil um (Abbildung. 2.1 Stellung 2), sodass die Probe im Back-Flush-Verfahren mithilfe des analytischen Eluenten mit einer Flussrate von 0,8 ml/min auf die analytische Säule (LiChrospher 60 RP-select, 5 µm Partikelgröße, 125 x 3 mm) transportiert wurde. Der Eluent setzte sich zusammen aus 32,5 % Acetonitril in Phosphatpuffer (5,67 g Dinatriumhydrogenphosphat pro Liter Reinstwasser, Einstellung auf einen pH von 3,0 mit Phosphorsäure). Nach weiteren zehn Minuten war die Elution von der Vorsäule abgeschlossen und das 6-Wege-Ventil schaltete in die Ausgangsposition zurück. Flupentixol

wurde bei einer Temperatur von 40 °C, die durch einen Säulenofen in der HPLC-Anlage erreicht wurde, aufgetrennt. Der Trennungsvorgang war nach 20 Minuten abgeschlossen, danach bereitete sich die Anlage auf die Analyse der nächsten Probe vor.

3.1.2 Validierung

Im Folgenden wurden der **Arbeitsbereich** und damit die Konzentrationen der Kalibratoren festgelegt. Zur Orientierung galt der Bereich, in dem Patientenproben am häufigsten zu erwarten waren. Fünf über den Arbeitsbereich verteilte Konzentrationen (1 ng/ml, 2 ng/ml, 7,5 ng/ml, 15 ng/ml und 25 ng/ml) wurden festgelegt und hergestellt, wie in Kapitel 2.1.4.5 beschrieben. Die Bestimmungen wurden pro Konzentration sechsfach wiederholt, um eine statistische Auswertung bezüglich Ausreißern (Grubbs-Test), Varianzhomogenität (F-Test auf Varianzhomogenität) und Linearität (F-Test auf Linearität oder Mandeltest) zu ermöglichen. Sowohl auf dem 95 %-, als auch auf dem 99 %- Signifikanzniveau waren keine Werte signifikant abweichend. Varianzhomogenität und eine lineare Beziehung der Messergebnisse waren ebenso gegeben. So waren die Grundvoraussetzungen für die Anwendung einer linearen Regressionsanalyse zur Ermittlung der **analytischen Grenzwerte erfüllt**. Linearität von Flupentixol konnte durch eine lineare Regressionsanalyse über den untersuchten Bereich von 2 bis 25 ng/ml (analytische Grenzen) mit einer Geradengleichung von $y = 0,973 x + 0,187$ gezeigt werden. Die Bestimmungsgrenze lag bei 2 ng/ml und die Nachweisgrenze bei 1 ng/ml.

Für die Parameter **Genauigkeit** (Präzision) und **Richtigkeit** (Bias) wurden je drei Proben mit 3 ng/ml, 7,5 ng/ml und 15,0 ng/ml an jeweils acht Tagen bestimmt. So konnte die Wiederholpräzision als relative Standardabweichung (Variationskoeffizient) der Messwerte innerhalb eines Laufs (zufälliger Fehler innerhalb der Tage), die Laborpräzision als relative Standardabweichung der Messwerte zwischen den Validierungstagen (zufälliger Fehler zwischen den Tagen) und die Richtigkeit als relative Abweichung des mittleren Messwerts vom Sollwert (mittlerer systematischer Fehler) aus den gleichen Bestimmungen berechnet werden. Hierbei sollten sowohl die Variationskoeffizienten als auch der Bias nicht über oder unter 15 % vom Mittelwert abweichen. Die Wiederholpräzision innerhalb eines Laufes lag für die drei angegebenen Konzentrationen bei 3,8, 2,5 und 2,5 %, die Laborpräzision zwischen den Tagen bei 9,1, 7,0 und 5,1 % und die mittlere Abweichung vom Sollwert bei -6,5, -14,5 und -14,8 %. Durch die Bestimmung der **Wiederfindung** kann die Effektivität einer Extraktion ermittelt werden. Bei Verwendung einer Vorsäule soll hierbei gezeigt werden, dass

durch den Vorreinigungsprozess des Serums keine Abweichung der Konzentration der gesuchten Substanz verursacht wird. Dafür wurde Flupentixol in 10 und 30 ng/ml jeweils sechsmal mit und ohne Extraktionssäule gemessen. Die Wiederfindungsrate, gemessen in % vom Wert ohne Vorsäule, sollte über 50 % sein und lag für die beiden Konzentrationen bei 80,3 beziehungsweise bei 80,4 %.

Die beschriebene Methode ermöglichte eine präzise und reproduzierbare Analyse von Flupentixol mit einer Retentionszeit von $17,3 \pm 1,0$ min innerhalb von 20 Minuten. Durch die vorgeschaltete Extraktionssäule war eine ökonomische Durchführung der Messreihen möglich und so konnte die Flupentixol-Methode gut in die Laborroutine integriert werden.

3.1.3 Anwendung der entwickelten Methode

In der anschließenden Untersuchung wurden insgesamt 90 Blutproben von 56 Patienten (20 Frauen, 36 Männer) unter Flupentixol-Behandlung im Zeitraum September 2008 bis Juni 2010 gemessen. Die Blutproben kamen aus neun psychiatrischen Kliniken Deutschlands, wovon die Kliniken in Mainz, Teupitz und Lüdden den größten Anteil lieferten (Mainz: $n = 40$, Teupitz: $n = 25$, Lüdden: $n = 11$). Fast ein Drittel der Patienten wurde dabei in den Psychiatrischen Institutsambulanzen der genannten Kliniken behandelt (stationär: $n = 39$; ambulant: $n = 17$). Die Patienten waren im Mittel (\pm SD) $42,3 (\pm 14,6)$ Jahre alt und erhielten Flupentixol meist in oraler Form (oral: $n = 41$ Depot: $n = 15$). Eine Angabe über die Diagnose der Patienten war nur in 14 Fällen verfügbar, davon hatten 9 Patienten eine Schizophrenie (nach ICD-10: F20), jeweils zwei eine wahnhaftige (F22) beziehungsweise schizoaffektive Störung (F25) und ein Patient litt unter einer Persönlichkeitsstörung (F60).

Die mittlere Tagesdosis (\pm SD; Median) von oral appliziertem Flupentixol lag bei $15,9 (\pm 11,1; 15,0)$ mg. Die Patienten erreichten damit einen mittleren Flupentixol-Blutspiegel von $12,8 (\pm 9,6; 11,5)$ ng/ml. Die Depotform wurde Patienten meist in einem zweiwöchigen Intervall mit $56,3 (\pm 31,3; 60,0)$ mg appliziert und der resultierende Spiegel lag bei $6,3 (\pm 5,6; 4,0)$ ng/ml. Sowohl die Depotspiegel als auch die Spiegel der oralen Medikation korrelierten signifikant mit den verabreichten Dosen (oral: $r^2 = 0,591$, $p < 0,001$ und Depot: $r^2 = 0,481$, $p < 0,001$; Pearson Korrelation). Die dosisabhängigen Blutspiegel sind in Abbildung 3.1 dargestellt. Für diese Auswertung wurden nur Spiegel von Patienten eingeschlossen, deren Dosierung mindestens dreimal vorkam.

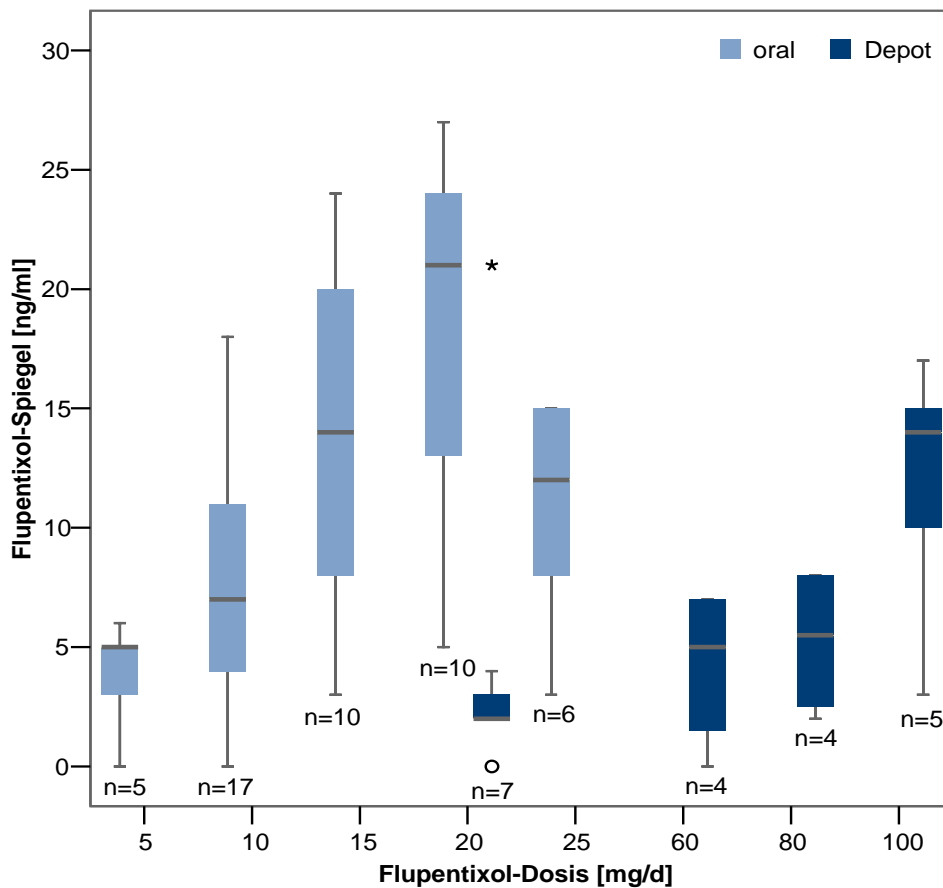


Abbildung 3.1: Flupentixol-Blutspiegel in Abhängigkeit der Dosis von Patienten unter oraler und Depot Medikation deren Dosis mindestens dreimal vorkam (° Ausreißer, * Extremwerte).

Die Angabe des Krankheitsschweregrads war in 68 Fällen verfügbar und lag im Mittel bei 5,1 ($\pm 1,0$) (nach CGI Item 1). Die Patienten waren demnach im Durchschnitt deutlich krank. Zwischen der Beurteilung des Krankheitsschweregrads und des Therapieeffekts bestand ein signifikanter Zusammenhang ($r^2 = 0,547$, $p < 0,001$; Korrelation nach Spearman). Zur Beurteilung des Therapieeffekts wurden nur die 26 Proben der Patienten unter antipsychotischer Monotherapie und mit Angaben zum Therapieeffekt nach CGI Item 3.1 eingeschlossen. In 17 Fällen lag der Spiegel im therapeutischen Bereich (2 - 15 ng/ml), die Spiegel der restlichen neun waren zu hoch (> 15 ng/ml). Um die Beeinflussung des Krankheitsschweregrads auf die Einstufung des Therapieeffekts auszuschließen, wurden nur Patienten mit einem Krankheitsschweregrad (CGI Item 1) von 5 betrachtet. Bei Aufteilung der Patienten nach ihrem Therapieeffekt zeigte sich, dass Patienten mit geringerem therapeutischen Ansprechen niedrigere Spiegel (Median (1. - 3. Quartil)) hatten, als Patienten mit mäßigem oder sehr gutem Therapieeffekt (CGI = 3: 12,0 (9,0 - 15,5) ng/ml; CGI = 2: 14,5 (5,0 - 40,0) ng/ml; CGI = 1: 21,0 (13,0 - 22,5) ng/ml). Der Zusammenhang zwischen

besserem Therapieeffekt und höheren Spiegeln war allerdings nicht signifikant ($r^2 = -0,328$, $p = 0,299$; Korrelation nach Spearman).

Zwischen Höhe der oralen Tagesdosis und besserer Response war kein Zusammenhang zu sehen (CGI = 3: 15,0 (12,5 - 27,5) mg/d; CGI = 2: 32,5 (17,5 - 52,5) mg/d; CGI = 1: 15,0 (10,0 - 17,5) mg/d). In den Abbildungen 3.2 und 3.3 ist das therapeutische Ansprechen in Abhängigkeit zur Blutspiegelhöhe beziehungsweise zur oralen Tagesdosis dargestellt.

Angaben zu Nebenwirkungen wurden nur in 47 Fällen gemacht und nur in 19 davon wurde Flupentixol in Monotherapie angewandt. Sieben Patienten davon klagten über Nebenwirkungen, die auf die Flupentixol-Therapie zurückgeführt werden konnten. Alle Nebenwirkungen hatten einen leichten Schweregrad (nach UKU). Diese Patienten zeigten höhere Spiegel (Median (1. - 3. Quartil) als die Patienten ohne Nebenwirkungen. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (8,0 (4,0 - 16,5) vs. 17,0 (13,5 - 21,5), $p = 0,083$; Mann-Whitney-U-Test). Zwischen der oralen Tagesdosis und dem Auftreten von Nebenwirkungen war ebenso kein Zusammenhang zu erkennen. Patienten ohne Nebenwirkungen wurden mit einer Dosierung von 15,0 (5,0 - 25,0) mg pro Tag behandelt und Patienten mit Nebenwirkungen mit 10,0 (10,0 - 17,0) mg pro Tag.

Bei der Anwendung der neu entwickelten Methode an Patientenproben traten keine Interferenzen mit der Komedikation der Patienten oder weitere Komplikationen auf.

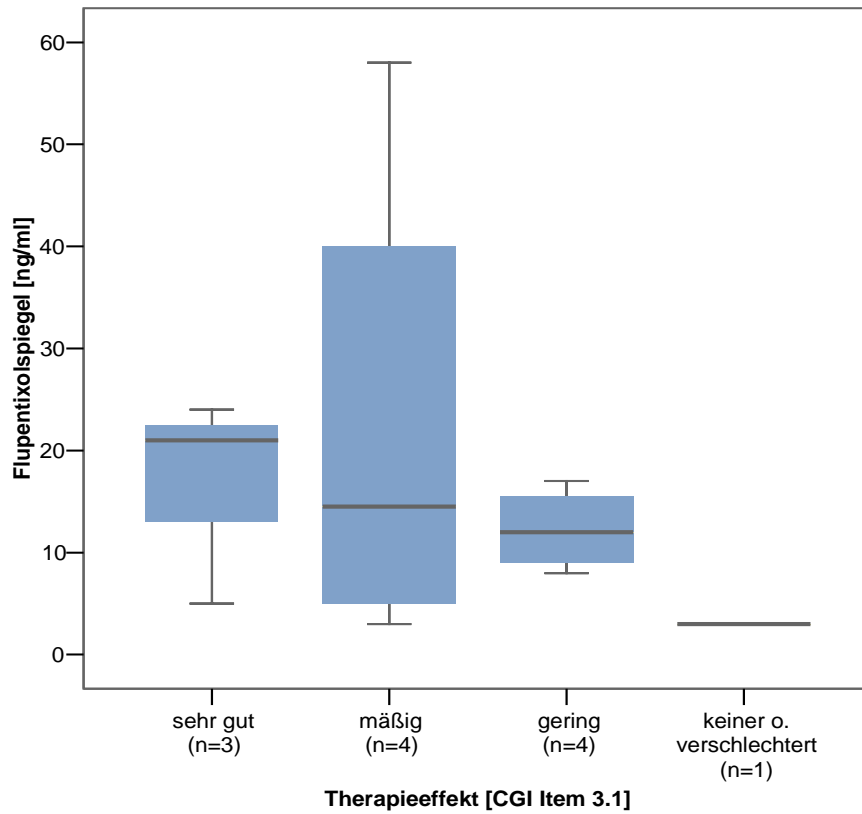


Abbildung 3.2: Zusammenhang zwischen Flupentixol-Blutspiegel und therapeutischem Ansprechen nach CGI Item 3.1.

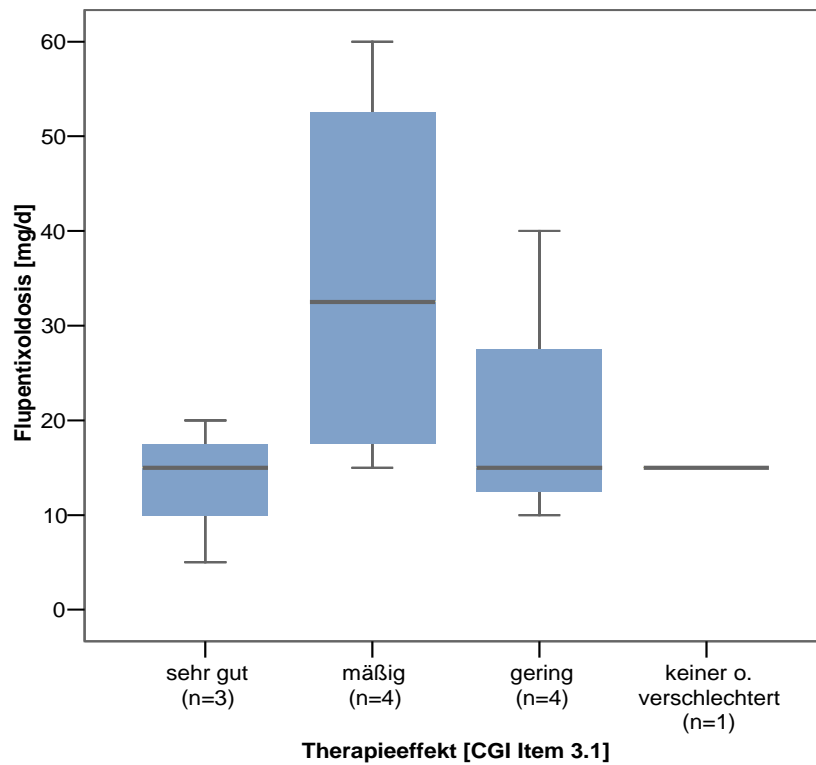


Abbildung 3.3: Zusammenhang zwischen oraler Tagesdosis und therapeutischem Ansprechen nach CGI Item 3.1.

3.2 Bestimmung des therapeutischen Bereichs von Quetiapin

Da es für Quetiapin bislang keine Untersuchungen zum therapeutischen Referenzbereich gab, wurde für diesen Wirkstoff der Zusammenhang zwischen Blutspiegel und klinischer Wirkung analysiert, um einen therapeutischen Bereich abzuleiten.

Insgesamt wurden hierzu 363 Quetiapin-Blutproben samt klinischen Angaben von 204 Patienten aus 16 psychiatrischen Kliniken in die Studie eingeschlossen. Alle 184 Proben von Patienten unter Behandlung mit der Quetiapin-Filmtablette (QUE IR, quetiapin immediate release) wurden unter Talspiegelbedingungen entnommen. In 123 Fällen der Proben des retardierten Quetiapins (QUE XR, quetiapine extended release) lagen keine Angaben zum Zeitintervall zwischen Medikationseinnahme und Blutentnahme vor. In den übrigen 56 Blutproben lagen Talspiegelbedingungen vor oder der Talspiegel konnte errechnet werden. Die Analyse beinhaltete 240 Quetiapin-Blutproben von 142 Patienten. Die Charakteristika des Kollektivs sind in Tabelle 3.1 dargestellt.

Patienten unter Behandlung mit schnell freisetzendem Quetiapin erhielten eine mittlere Dosis (\pm SD) von 644 (\pm 307) mg/d und hatten Blutspiegel in Höhe von 144 (\pm 108) ng/ml. Patienten, die mit Quetiapin in seiner retardierten Form behandelt wurden erhielten 687 (\pm 264) mg/d und zeigten Blutspiegel in Höhe von 160 (\pm 107) ng/ml. Zwischen den zwei Formulierungen waren keine Unterschiede in der verordneten Dosis (Dosis, $p = 0,446$) und auch nicht im gemessenen Blutspiegel zu sehen ($p = 0,169$; t-Test). Sowohl QUE IR als auch QUE XR Blutspiegel korrelierten signifikant mit der verordneten Dosis (QUE IR: $r^2 = 0,408$, $p < 0,001$ und QUE XR: $r^2 = 0,550$, $p < 0,001$; Korrelation nach Spearman).

Zur Berechnung der interindividuellen Schwankungen der Blutspiegel wurden nur Proben von Patienten eingeschlossen, deren Dosierung mindestens dreimal vorkam (300, 400, 600, 800 und 1200 mg). Insgesamt waren es 126 Blutspiegel (QUE IR: $n = 82$ und QUE XR: $n = 44$). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem Variationskoeffizient der QUE IR (74,2 %) und QUE XR (47,7 %) Blutspiegel ($p = 0,039$; Mann-Whitney-U-Test) (Abbildung 3.4). Eine Untersuchung des dosiskorrigierten Blutspiegels aller Proben zeigte, dass die Spanne des 1. - 3. Quartils bei QUE IR Proben zwischen 0,12 1/h und 0,37 1/h (Faktor 3) lag, während bei QUE XR die Proben nur zwischen 0,15 1/h und 0,31 1/h (Faktor 2) variierten.

Tabelle 3.1: Demographische Daten, Clinical Global Impressions-Werte (CGI), tägliche Dosis und Blutspiegel von Quetiapin-Patienten und Angaben zur Komedikation.

	Anzahl	%	MW	SD	Median	1. - 3. Quartil
Patienten	142					
Frauen	77	54,2				
Retardiertes Quetiapin	41	28,9				
Blutproben je Patient			1,7	1,2	1	1 - 2
Alter [Jahre]			45,2	17,4	42,5	31 - 56
Komedikation je Patient			2,2	1,6	2	1 - 3
ICD-10 Diagnose	131					
F20	59	45,0				
F25	23	17,6				
F30 und F31	19	14,5				
F32 und F33	17	13,0				
Andere Diagnosen	13	9,9				
Patienten mit Komedikation	112					
Antipsychotika	43	38,7				
Antidepressiva	43	3,8				
Lithium und Antikonvulsiva	31	27,5				
Benzodiazepine	35	31,0				
Internistische Komedikation	38	33,8				
Gemessene Quetiapin-Blutspiegel	240					
Quetiapin-Dosis [mg]			654,3	297,6	600	400 - 900
Quetiapin-Blutspiegel [ng/ml]			147,6	107,2	114,5	74,0 - 189,8
Verhältnis Blutspiegel/Dosis [1/h]			0,25	0,16	0,02	0,13 - 0,35
Grund der Blutspiegelanforderung	171					
Dosisänderung	11	6,4				
Umstellung der Medikation	35	20,5				
Verlaufskontrolle	98	57,3				
Nichtansprechen/Compliance	27	15,8				
Schweregrad der Krankheit (CGI Item 1 = 1-7)	158		5,0	1,0	5	5 - 6
Therapieeffekt (CGI Item 3.1 = 1-4)	161		2,3	0,9	2	2 - 3
Responder-Rate (CGI Item 3.1 = 1 oder 2)		66,5				
Schweregrad der Nebenwirkungen (UKU 0-3)	146		0,5	0,4	0	0 - 1
Vorkommen von Nebenwirkungen (UKU > 0)		37,7				
Art der Nebenwirkung	55					
Sedierung/Schläfrigkeit	29	52,7				
Spannung/innere Unruhe	6	10,9				
EPS-Nebenwirkungen	4	7,3				
Akkommodationsstörungen	2	3,6				
Urogenitale Störungen	1	1,8				
Kardiovaskuläre Störungen	1	1,8				
Speichelfluss (erhöht/verringert)	1	1,8				

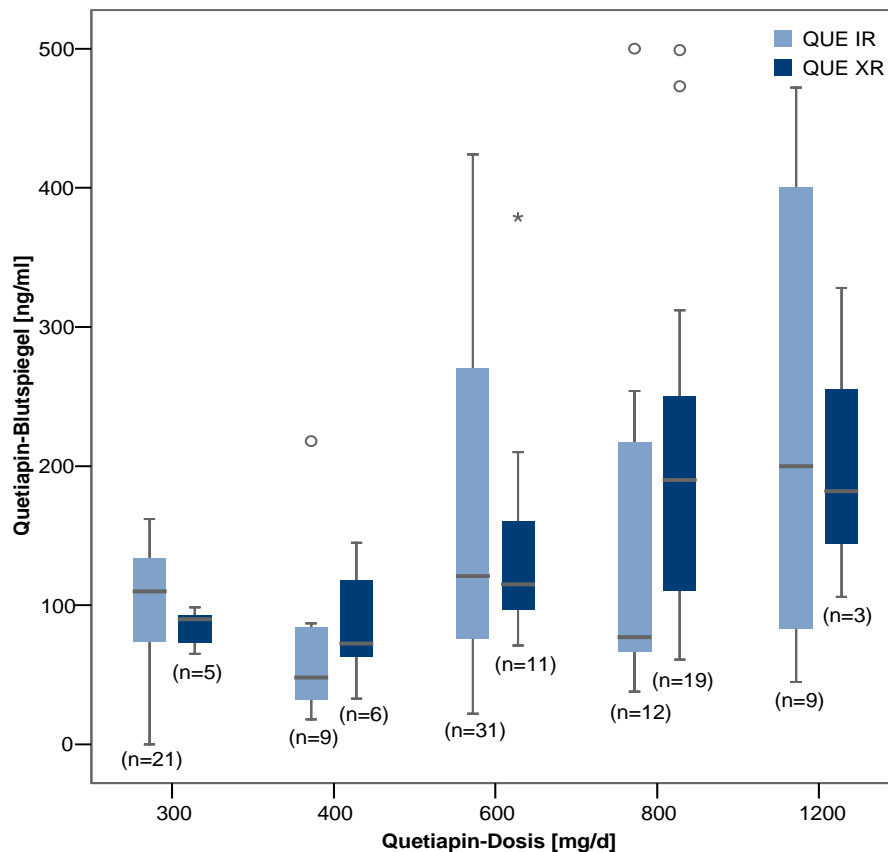


Abbildung 3.4: Quetiapin-Blutspiegel in Abhängigkeit zur verordneten Dosis von Patienten deren Dosierung mindestens dreimal vorkam (° Ausreißer, * Extremwerte).

Für die Analyse des Therapieeffekts (nach CGI Item 3.1) wurden nur Patienten eingeschlossen, die mit keinem weiteren Antipsychotikum oder Antidepressivum behandelt wurden. Dreißig der insgesamt 52 Patienten mit Angaben zum Therapieeffekt zeigten ein mäßiges bis sehr gutes therapeutisches Ansprechen (CGI Item 3.1 = 1 oder 2) und wurden als Responder definiert. Nach der Aufteilung in Responder und Non-Responder (CGI Item 3.1 \geq 3) wurden Quetiapin-Dosierungen und -Blutspiegel zwischen beiden Gruppen verglichen. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der täglichen Dosierung ($p = 0,077$; Mann-Whitney-U-Test), wohl aber in der Höhe der Blutspiegel ($p < 0,001$; Mann-Whitney-U-Test). In Tabelle 3.2 ist der Vergleich der Gruppenparameter dargestellt.

Mithilfe einer ROC-Analyse wurde ein Schwellenwert für die Quetiapin-Konzentration errechnet, um klinisches Ansprechen (Response) zu prädictieren. Die ROC-Analyse ergab, dass signifikant ($p < 0,001$) mehr Patienten auf die Therapie ansprachen, wenn sie einen Blutspiegel von mindestens 102 ng/ml aufwiesen (Abbildung 3.5). Für die Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) ergab sich ein Wert von 0,802 (95 % - Konfidenzintervall: 0,683 - 0,920). Sensitivität und Spezifität für diesen Schwellenwert lagen jeweils bei 73 %.

Tabelle 3.2: Vergleich von Alter, Diagnose, Komedikation, Tagesdosis und Blutspiegel zwischen Respondern (CGI Item 3.1 = 1 oder 2) und Non-Respondern (CGI Item 3.1 \geq 3) unter Quetiapin-Monotherapie.

	Non-Responder	Responder
Patienten, n	22	30
Frauen, n	11	21
Alter [Jahre], MW (Range)	35,9 (24 - 67)	42,9 (24 - 73)
ICD-10 Diagnose, n		
F20	17	15
F25	4	11
F31	1	4
Patienten mit Komedikation, n		
Stimmungsstabilisierer	4	7
Benzodiazepine	7	1
Internistische Komedikation	5	7
Quetiapin-Blutspiegel [ng/ml], Median (1. - 3. Quartil)	86 (60 - 117)	174 (97 - 268) *
Quetiapin-Dosis [mg/d], Median (1. - 3. Quartil)	775 (600 - 900)	900 (600 - 1050)

M. $p < 0,001$ Responder vs. Non-responder, Mann-Whitney-U-Test

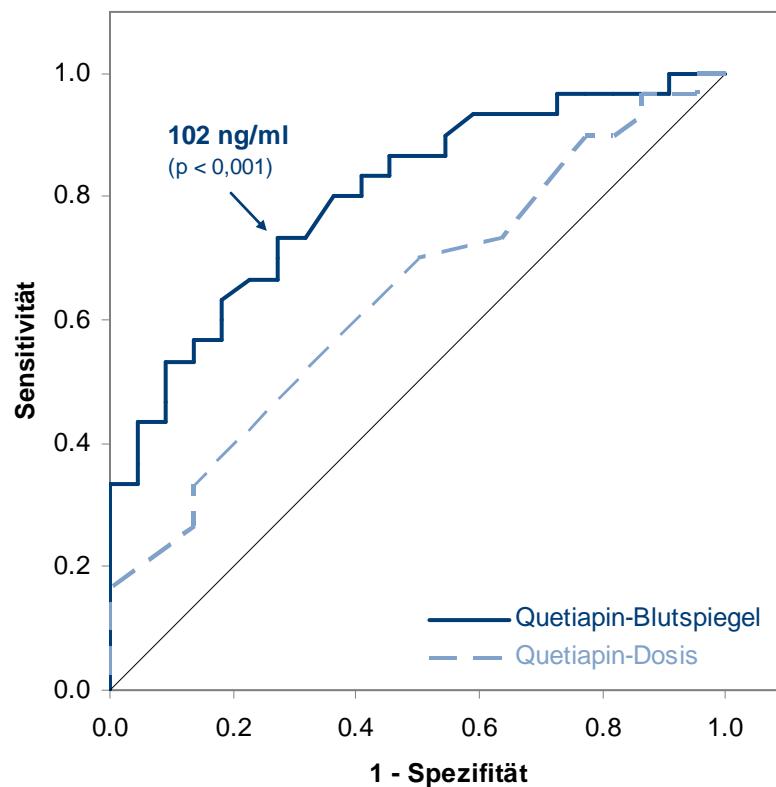


Abbildung 3.5: ROC-Analyse zur Ermittlung des Blutspiegelschwellenwerts für Therapieansprechen (CGI Item 3.1 = 1 oder 2) in 52 Quetiapin-Patienten, AUC = 0,802 (95 %- Konfidenzintervall: 0,683 - 0,920).

In 38 % der Blutspiegelproben wurde von Nebenwirkungen (nach UKU) berichtet. Dabei zeigte sich zwischen den beiden Formulierungen ein signifikanter Unterschied. Patienten mit QUE XR litten dreimal häufiger an Nebenwirkungen, als Patienten mit QUE IR (85,2 vs. 26,9 %, $p < 0,001$; t-Test). Unter Ausschluss von Patienten, die ein weiteres Antipsychotikum oder Antidepressivum erhielten, wurde eine Boxplot-Analyse zwischen den auftretenden Nebenwirkungen und der Blutspiegelhöhe vorgenommen. Es bestand kein Zusammenhang (Abbildung 3.6). Entsprechend wurde in der ROC-Analyse kein oberer Grenzwert gefunden.

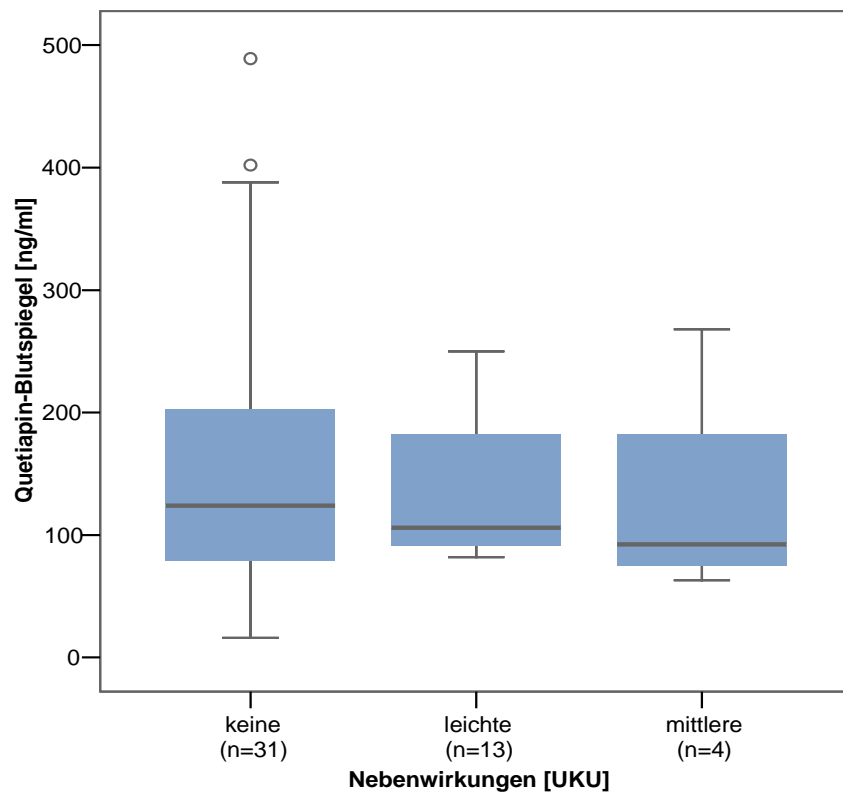


Abbildung 3.6: Zusammenhang zwischen Schweregrad der Nebenwirkungen nach UKU und Quetiapin-Blutspiegelhöhe in Patienten unter Quetiapin-Monotherapie (°Ausreißer).

Bei einer Klassenanalyse der Blutspiegelhöhe konnte man ebenso keinen Zusammenhang zwischen Blutspiegelhöhe und auftretenden Nebenwirkungen erkennen (Abbildung 3.7). Patienten litten auch bei Blutspiegeln bis zu 500 ng/ml nicht unter Nebenwirkungen.

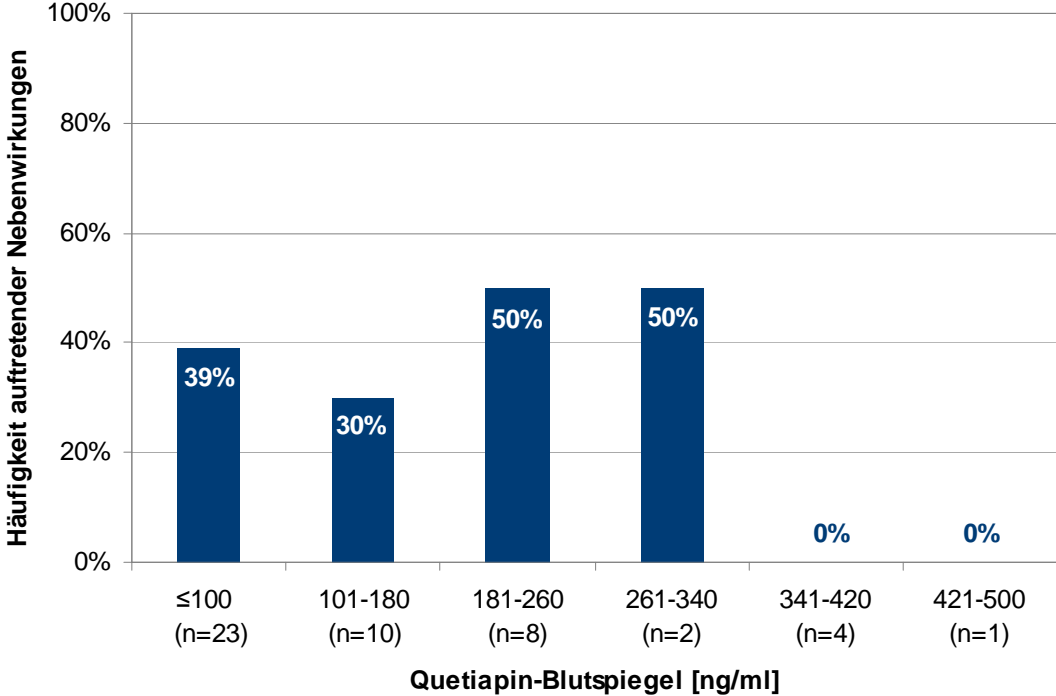


Abbildung 3.7: Häufigkeit auftretender Nebenwirkungen nach UKU in Patienten unter Quetiapin-Monotherapie aufgeteilt nach Quetiapin-Blutspiegelklassen.

3.3 Beobachtungsstudie vier psychiatrischer Ambulanzen

Die vorliegende naturalistische Beobachtungsstudie wurde durchgeführt, um eine Übersicht über die medikamentöse Behandlung psychiatrischer Patienten und deren Blutspiegelparameter im ambulanten Bereich zu erhalten. Durch die Einbindung von TDM in die routinemäßige ambulante Versorgung der vier Ambulanzen in Mainz, Mainz-Bretzenheim, Kiedrich und Bad Soden konnte eine große Zahl von Blutspiegeln und klinischen Parametern ermittelt und vergleichend analysiert werden. Zentrale Punkte der Auswertungen waren die Gegenüberstellung von Ambulanzen mit (Mainz und Mainz-Bretzenheim) und ohne TDM-Vorerfahrung (Kiedrich und Bad Soden) sowie die Behandlungsreaktion der Ärzte auf die Einführung von Blutspiegelmessung zunächst ohne (Drug Measuring) und schließlich mit Befundinterpretation (TDM).

3.3.1 Laborvergleich

Da die Spiegelmessungen in zwei Laboren stattfanden – im Neurochemischen Labor der Universitätsmedizin Mainz sowie im Labor der Firma Bioscientia in Ingelheim – wurde zunächst eine Vergleichbarkeitsuntersuchung der Messergebnisse vorgenommen, um etwaige Unterschiede aufgrund von Messverfahren auszuschließen zu können. Hierfür wurden 139 Blutspiegelwerte (Muttersubstanz und Metabolit) von beiden Laboren bestimmt. Die Ergebnisse wurden miteinander verglichen. Eine Korrelationsanalyse nach Pearson ergab einen hohen Korrelationskoeffizienten von $r^2 = 0,924$ ($p < 0,001$). Die Messergebnisse beider Labore wurden in einem Streudiagramm dargestellt (Abbildung 3.8). Unter Berücksichtigung der üblichen Laborwerttoleranz von $\pm 25\%$ für beide Messmethoden ergab sich ein Toleranzbereich von $\pm 50\%$ um den gemittelten Messwert. Sechzehn der gemessenen 139 Blutspiegel lagen nicht im vorgegebenen Toleranzbereich (Citalopram: $n = 4$, Desmethylmirtazapin: $n = 1$, Olanzapin: $n = 1$, Perazin: $n = 3$, Risperidon $n = 2$, Sertralin: $n = 5$). Weiterhin war zu erkennen, dass die Messergebnisse des Mainzer Labors etwas höher lagen, als die des Zweitlabors. Dies ist an der Steigung der Regressiongeraden mit einem Wert < 1 zu erkennen.

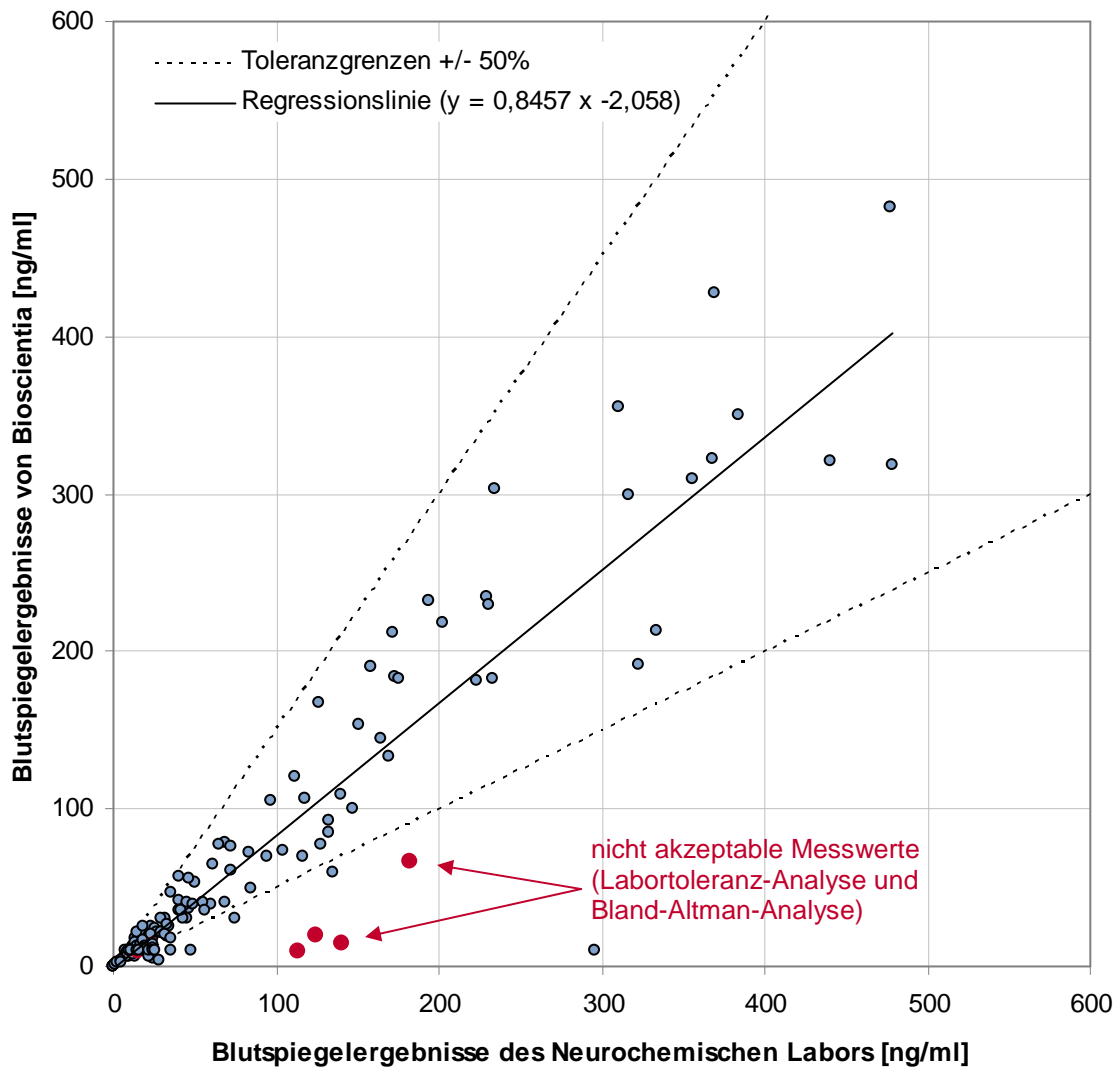


Abbildung 3.8: Streudiagramm der Messergebnisse des Neurochemischen Labors und von Bioscientia.

Ein weiterer Vergleich wurde mithilfe einer Bland-Altman-Analyse durchgeführt. In Abbildung 3.3.9 ist das Bland-Altman-Diagramm dargestellt. Hier lagen acht Messergebnisse außerhalb des akzeptablen Bereichs vom Mittelwert $\pm 1,96 \times$ Standardabweichung (Citalopram: $n = 1$, Clozapin: $n = 1$, Desmethylnortazapin: $n = 1$, Perazin: $n = 1$, Sertralin: $n = 1$).

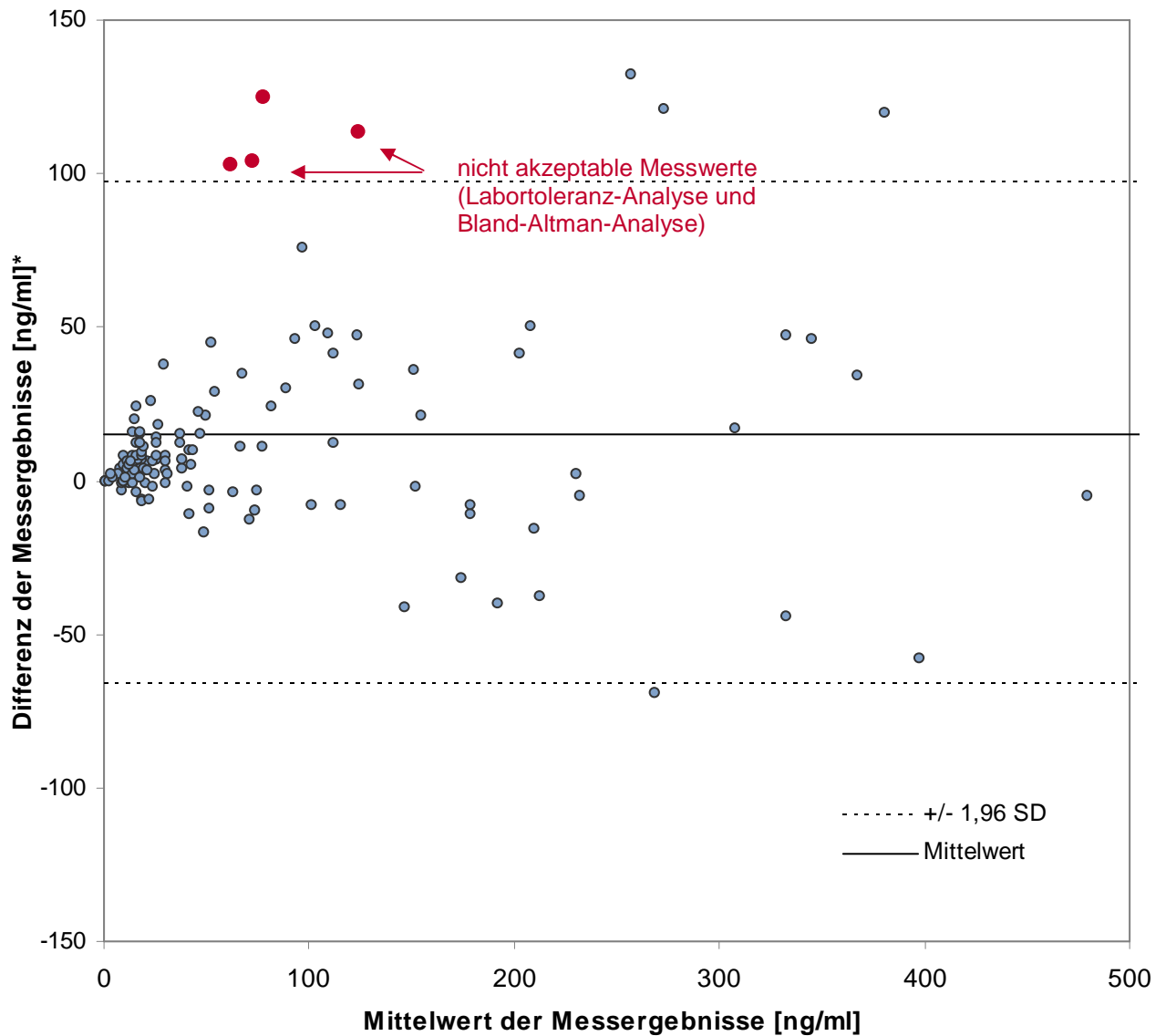


Abbildung 3.9: Bland-Altman-Diagramm der Messergebnisse des Neurochemischen Labors und Bioscientia (* Differenzen: Neurochemisches Labor - Bioscientia).

Für die Beurteilung des Methodenvergleichs wurden beide Analysen berücksichtigt. Messwerte, deren Abweichung in beiden Auswertungen außerhalb der vorgegebenen Grenzen lag, wurden als nicht tolerabel eingestuft. In den Abbildungen 3.3.8 und 3.3.9 sind diese Werte farblich gekennzeichnet. Bei den beiden SSRI Citalopram ($n = 1$) und Sertralin ($n = 1$), dem konventionellen Antipsychotikum Perazin ($n = 1$) und dem pharmakologisch nicht aktiven Metabolit des Mirtazapins, Desmethylmirtazapin, ($n = 1$) konnte nach den vorliegenden Untersuchungen nicht von einer übereinstimmenden Analyse beider Labore ausgegangen werden. Für Desmethylmirtazapin hatte dieses Ergebnis keine Konsequenz, da der inaktive Metabolit nicht in die Beurteilung der Spiegelhöhe einfluss. Auch Citalopram und Perazin wurden nicht für weiterführende Blutspiegelauswertungen eingeschlossen. Bei

Sertralin, das mit 99 Spiegeln in die Auswertungen des Ambulanzvergleichs einfluss, wurden insgesamt 18 Werte dem Methodenvergleich unterzogen. Da nur ein Wert als nicht tolerabel eingestuft wurde, ist hier nicht von einem systematischen Fehler auszugehen.

Die Vergleichsanalyse beider Labore hatte eine Übereinstimmung der untersuchten Analyte als Ergebnis. Die Messergebnisse beider Labore wurden damit akzeptiert und konnten gemeinsam in die Auswertungen einfließen.

3.3.2 Patienten

In die Untersuchung wurden 1020 Blutspiegelanforderungen von 460 Patienten im Zeitraum von Juli 2007 bis April 2008 eingeschlossen. Die Zusammenfassungen der demographischen und klinischen Daten und Medikation aller Patienten sowie aufgeteilt nach Ambulanzen, sind in den Tabellen 3.3 - 7 zu sehen.

Tabelle 3.3: Demographische und klinische Daten und Medikation der Patienten der Ambulanzen Mainz, Bretzenheim, Kiedrich und Bad Soden.

	Anzahl	%	MW	SD	Median	1. - 3. Quartil
Patienten	460					
Frauen	93	56,1				
Alter [Jahre]			50,4	15,2	49,5	39,5 - 62,0
ICD-10 Diagnose	450					
F2	221	49,1				
F3	148	32,9				
F4	23	5,1				
F0	19	4,2				
F1	16	3,6				
F6	16	3,6				
F9	3	0,7				
F5	2	0,4				
F8	2	0,4				
Patienten unter psychiatrischer Monotherapie	111	24,1				
Patienten mit 2 psychiatrischen Medikamenten	157	34,1				
Patienten mit 3 psychiatrischen Medikamenten	99	21,5				
Patienten mit > 3 psychiatrischen Medikamenten	93	20,2				
Psychiatrische Medikation pro Patient			2,5	1,3	2,0	2,0 - 3,0
Patienten mit Medikation gegen Nebenwirkungen	42	9,1				
Medikation gegen Nebenwirkungen pro Patient			1,1	0,2	1,0	1,0 - 1,0
Patienten mit internistischer Medikation	129	28,0				
Internistische Medikation pro Patient			2,2	1,5	2,0	1,0 - 3,0
Anteil Patienten mit Antipsychotika	326	70,9				
Anteil Patienten mit Antidepressiva	290	63,0				

Anteil Patienten mit Phasenprophylaktika	138	30,0				
Anteil Patienten mit Non-BDZ-Tranquilizer	100	21,7				
Anteil Patienten mit Anxiolytika	74	16,1				
Anteil Patienten mit Antikonvulsiva	18	3,9				
Anteil Patienten mit weiterer psych. Medikation	17	3,7				
Blutspiegelanforderungen	1020					
Termin pro Patient			2,2	1,9	2,0	1,0 - 2,5
Grund der Blutspiegelanforderung	1006					
Verlaufskontrolle	875	87,0				
Compliance	51	5,1				
Nebenwirkungen	23	2,3				
Umstellung der Medikation	17	1,7				
Anderer Grund	15	1,5				
Nichtansprechen	14	1,4				
Symptomverschlechterung	9	0,9				
Ersteinstellung	2	0,2				
Schweregrad der Krankheit (CGI Item 1=1-7)	891		4,6	1,1	5,0	4,0 - 5,0
Therapieeffekt (CGI Item 3.1=1-4)	908		1,6	0,7	2,0	1,0 - 2,0
Schweregrad der Nebenwirkungen (UKU 0-3)	924					
Vorkommen von Nebenwirkungen (UKU > 0)	410	44,4				
Schweregrad der Nebenwirkungen (UKU 1-3)	410		1,4	0,5	1,0	1,0 - 2,0
Art der Nebenwirkung	495					
Sedierung/Schläfrigkeit	153	30,9				
Speichelfluss (erhöht/verringert)	81	16,4				
EPS-Nebenwirkungen	76	15,4				
Spannung/innere Unruhe	69	13,9				
Gewichtszunahme	47	9,5				
Andere Nebenwirkungen	27	5,5				
Gastrointestinale Störungen	12	2,4				
Zittern	10	2,0				
Kardiovaskuläre Störungen	8	1,6				
Urogenitale Störungen	7	1,4				
Akkommodationsstörungen	2	0,4				
Hauterscheinungen	1	0,2				
Polydypsie	1	0,2				
Akathisie	1	0,2				
Gemessene Blutspiegel	1829					
Antipsychotika	860	47,0				
Antidepressiva	577	31,5				
Phasenprophylaktika	339	18,5				
Anxiolytika	27	1,5				
Non-BDZ-Tranquilizer	19	1,0				
Antikonvulsiva	5	0,3				
Andere	2	0,1				

Tabelle 3.4: Demographische und klinische Daten und Medikation der Patienten der Mainzer Ambulanz.

	Anzahl	%	MW	SD	Median	1. - 3. Quartil
Patienten	182					
Frauen	93	51,6				
Alter [Jahre]			47,4	15,0	46,0	36,0 - 57,0
ICD-10 Diagnose	173					
F2	80	46,2				
F3	67	38,7				
F6	9	5,2				
F4	7	4,0				
F0	4	2,3				
F1	4	2,3				
F9	2	1,2				
Patienten unter psychiatrischer Monotherapie	61	35,3				
Patienten mit 2 psychiatrischen Medikamenten	73	40,1				
Patienten mit 3 psychiatrischen Medikamenten	26	14,3				
Patienten mit > 3 psychiatrischen Medikamenten	22	12,1				
Psychiatrische Medikation pro Patient			2,1	1,0	2,0	1,0 - 3,0
Patienten mit Medikation gegen Nebenwirkungen	6	3,3				
Medikation gegen Nebenwirkungen pro Patient			1,0	0,0	1,0	1,0 - 1,0
Patienten mit internistischer Medikation	45	24,7				
Internistische Medikation pro Patient			2,2	1,5	2,0	1,0 - 3,0
Anteil Patienten mit Antidepressiva	111	61,0				
Anteil Patienten mit Antipsychotika	109	59,9				
Anteil Patienten mit Phasenprophylaktika	66	36,3				
Anteil Patienten mit Non-BDZ-Tranquilizer	16	8,8				
Anteil Patienten mit Anxiolytika	15	8,2				
Anteil Patienten mit Antikonvulsiva	8	4,4				
Anteil Patienten mit weiterer psych. Medikation	3	1,6				
Blutspiegelanforderungen	525					
Termin pro Patient			2,9	2,8	2,0	1,0 - 4,0
Grund der Blutspiegelanforderung	511					
Verlaufskontrolle	440	86,1				
Compliance	29	5,7				
Nebenwirkungen	18	3,5				
Anderer Grund	9	1,8				
Nichtansprechen	8	1,6				
Umstellung der Medikation	4	0,8				
Ersteinstellung	2	0,4				
Symptomverschlechterung	1	0,2				
Schweregrad der Krankheit (CGI Item 1=1-7)	407		4,6	1,0	5,0	4,0 - 5,0
Therapieeffekt (CGI Item 3.1=1-4)	428		1,7	0,7	2,0	1,0 - 2,0
Schweregrad der Nebenwirkungen (UKU 0-3)	435					
Vorkommen von Nebenwirkungen (UKU > 0)	245	56,3				
Schweregrad der Nebenwirkungen (UKU 1-3)	245		1,4	0,5	1,0	1,0 - 2,0
Art der Nebenwirkung	296					

Sedierung/Schläfrigkeit	95	32,1
Spannung/innere Unruhe	55	18,6
Speichelfluss (erhöht/verringert)	55	18,6
Andere Nebenwirkungen	24	8,1
EPS-Nebenwirkungen	23	7,8
Gewichtszunahme	23	7,8
Kardiovaskuläre Störungen	7	2,4
Gastrointestinale Störungen	7	2,4
Urogenitale Störungen	5	1,7
Akkommodationsstörungen	1	0,3
Akathisie	1	0,3
Gemessene Blutspiegel	972	
Antipsychotika	438	45,1
Antidepressiva	300	30,9
Phasenprophylaktika	233	24,0
Antikonvulsiva	1	0,1

Tabelle 3.5: Demographische und klinische Daten und Medikation der Patienten der Ambulanz in Mainz-Bretzenheim

	Anzahl	%	MW	SD	Median	1. - 3. Quartil
Patienten	53					
Frauen	24	45,3				
Alter [Jahre]			47,7	12,3	48,0	41,0 - 57,0
ICD-10 Diagnose	53					
F2	35	66,0				
F1	6	11,3				
F3	4	7,5				
F0	3	5,7				
F6	3	5,7				
F5	2	3,8				
Patienten unter psychiatrischer Monotherapie	8	15,1				
Patienten mit 2 psychiatrischen Medikamenten	17	32,1				
Patienten mit 3 psychiatrischen Medikamenten	18	34,0				
Patienten mit > 3 psychiatrischen Medikamenten	10	18,9				
Psychiatrische Medikation pro Patient			2,6	1,0	3,0	2,0 - 3,0
Patienten mit Medikation gegen Nebenwirkungen	7	13,2				
Medikation gegen Nebenwirkungen pro Patient			1,0	0,0	1,0	1,0 - 1,0
Patienten mit internistischer Medikation	3	5,7				
Internistische Medikation pro Patient			1,3	0,6	1,0	1,0 - 1,5
Anteil Patienten mit Antipsychotika	53	100,0				
Anteil Patienten mit Antidepressiva	30	56,6				
Anteil Patienten mit Phasenprophylaktika	16	30,2				
Anteil Patienten mit Non-BDZ-Tranquilizer	16	30,2				
Anteil Patienten mit Anxiolytika	4	7,5				

Anteil Patienten mit Antikonvulsiva	2	3,8				
Blutspiegelanforderungen	86					
Termin pro Patient			1,6	0,8	1,0	1,0 - 2,0
Grund der Blutspiegelanforderung	86					
Verlaufskontrolle	56	65,1				
Compliance	21	24,4				
Anderer Grund	5	5,8				
Symptomverschlechterung	2	2,3				
Umstellung der Medikation	1	1,2				
Nebenwirkungen	1	1,2				
Schweregrad der Krankheit (CGI Item 1=1-7)	84		5,3	0,8	5,0	5,0 - 6,0
Therapieeffekt (CGI Item 3.1=1-4)	82		1,8	0,6	2,0	1,0 - 2,0
Schweregrad der Nebenwirkungen (UKU 0-3)	84					
Vorkommen von Nebenwirkungen (UKU > 0)	40	47,6				
Schweregrad der Nebenwirkungen (UKU 1-3)	40		1,3	0,5	1,0	1,0 - 2,0
Art der Nebenwirkung	41					
Sedierung/Schläfrigkeit	15	36,6				
Speichelfluss (erhöht/verringert)	9	22,0				
Spannung/innere Unruhe	6	14,6				
EPS-Nebenwirkungen	6	14,6				
Gewichtszunahme	2	4,9				
Gastrointestinale Störungen	2	4,9				
Akkommodationsstörungen	1	2,4				
Gemessene Blutspiegel	111					
Antipsychotika	86	77,5				
Antidepressiva	23	20,7				
Phasenprophylaktika	2	1,8				

Tabelle 3.6: Demographische und klinische Daten und Medikation der Patienten der Ambulanz in Kiedrich.

	Anzahl	%	MW	SD	Median	1. - 3. Quartil
Patienten	88					
Frauen	63	71,6				
Alter [Jahre]			57,8	13,9	59,0	48,5 - 68,0
ICD-10 Diagnose	87					
F2	51	58,6				
F3	14	16,1				
F0	8	9,2				
F1	6	6,9				
F4	5	5,7				
F6	1	1,1				
F8	1	1,1				
F9	1	1,1				
Patienten unter psychiatrischer Monotherapie	10	11,4				

Patienten mit 2 psychiatrischen Medikamenten	22	25,0				
Patienten mit 3 psychiatrischen Medikamenten	20	22,7				
Patienten mit > 3 psychiatrischen Medikamenten	36	40,9				
Psychiatrische Medikation pro Patient			3,2	1,4	3,0	2,0 - 4,0
Patienten mit Medikation gegen Nebenwirkungen	13	14,8				
Medikation gegen Nebenwirkungen pro Patient			1,2	0,4	1,0	1,0 - 1,0
Patienten mit internistischer Medikation	35	39,8				
Internistische Medikation pro Patient			2,1	1,3	2,0	1,0 - 3,0
Anteil Patienten mit Antipsychotika	70	79,5				
Anteil Patienten mit Antidepressiva	48	54,5				
Anteil Patienten mit Non-BDZ-Tranquilizer	40	45,5				
Anteil Patienten mit Anxiolytika	34	38,6				
Anteil Patienten mit Phasenprophylaktika	22	25,0				
Anteil Patienten mit weiterer psych. Medikation	10	11,4				
Anteil Patienten mit Antikonvulsiva	5	5,7				
Blutspiegelanforderungen	187					
Termin pro Patient			2,1	0,7	2,0	2,0 - 3,0
Grund der Blutspiegelanforderung	187					
Verlaufskontrolle	186	99,5				
Nebenwirkungen	1	0,5				
Schweregrad der Krankheit (CGI Item 1=1-7)	184		4,9	1,2	5,0	4,0 - 6,0
Therapieeffekt (CGI Item 3.1=1-4)	182		1,8	0,6	2,0	1,0 - 2,0
Schweregrad der Nebenwirkungen (UKU 0-3)	186					
Vorkommen von Nebenwirkungen (UKU > 0)	82	44,1				
Schweregrad der Nebenwirkungen (UKU 1-3)	82		1,4	0,5	1,0	1,0 - 2,0
Art der Nebenwirkung	115					
Sedierung/Schläfrigkeit	38	33,0				
EPS-Nebenwirkungen	35	30,4				
Speichelfluss (erhöht/verringert)	15	13,0				
Zittern	10	8,7				
Spannung/innere Unruhe	6	5,2				
Gewichtszunahme	6	5,2				
Gastrointestinale Störungen	2	1,7				
Polydypsie	1	0,9				
Andere Nebenwirkungen	1	0,9				
Kardiovaskuläre Störungen	1	0,9				
Gemessene Blutspiegel	327					
Antipsychotika	159	48,6				
Antidepressiva	72	22,0				
Phasenprophylaktika	48	14,7				
Anxiolytika	25	7,6				
Non-BDZ-Tranquilizer	19	5,8				
Antikonvulsiva	2	0,6				
Andere	2	0,6				

Tabelle 3.7: Demographische und klinische Daten und Medikation der Patienten der Ambulanz in Bad Soden.

	Anzahl	%	MW	SD	Median	1. - 3. Quartil
Patienten	137					
Frauen	77	56,2				
Alter [Jahre]			50,8	15,7	49,0	40,0 - 62,0
ICD-10 Diagnose	137					
F3	63	46,0				
F2	55	40,1				
F4	11	8,0				
F0	4	2,9				
F6	3	2,2				
F8	1	0,7				
Patienten unter psychiatrischer Monotherapie	32	23,4				
Patienten mit 2 psychiatrischen Medikamenten	45	32,8				
Patienten mit 3 psychiatrischen Medikamenten	35	25,5				
Patienten mit > 3 psychiatrischen Medikamenten	25	18,2				
Psychiatrische Medikation pro Patient			2,5	1,3	2,0	2,0 - 3,0
Patienten mit Medikation gegen Nebenwirkungen	16	11,7				
Medikation gegen Nebenwirkungen pro Patient			1,0	0,0	1,0	1,0 - 1,0
Patienten mit internistischer Medikation	46	33,6				
Internistische Medikation pro Patient			2,4	1,7	2,0	1,0 - 4,0
Anteil Patienten mit Antidepressiva	101	73,7				
Anteil Patienten mit Antipsychotika	94	68,6				
Anteil Patienten mit Phasenprophylaktika	34	24,8				
Anteil Patienten mit Non-BDZ-Tranquilizer	28	20,4				
Anteil Patienten mit Anxiolytika	21	15,3				
Anteil Patienten mit weiterer psych. Medikation	4	2,9				
Anteil Patienten mit Antikonvulsiva	3	2,2				
Blutspiegelanforderungen	222					
Termin pro Patient			1,6	0,6	2,0	1,0 - 2,0
Grund der Blutspiegelanforderung	222					
Verlaufskontrolle	193	86,9				
Umstellung der Medikation	12	5,4				
Nichtansprechen	6	2,7				
Symptomverschlechterung	6	2,7				
Nebenwirkungen	3	1,4				
Compliance	1	0,5				
Anderer Grund	1	0,5				
Schweregrad der Krankheit (CGI Item 1=1-7)	216		3,9	1,1	4,0	3,0 - 5,0
Therapieeffekt (CGI Item 3.1=1-4)	216		1,3	0,5	1,0	1,0 - 2,0
Schweregrad der Nebenwirkungen (UKU 0-3)	219					
Vorkommen von Nebenwirkungen (UKU > 0)	43	19,6				
Schweregrad der Nebenwirkungen (UKU 1-3)	43		1,6	0,6	2,0	1,0 - 2,0
Art der Nebenwirkung	43					
Gewichtszunahme	16	37,2				
EPS-Nebenwirkungen	12	27,9				

Sedierung/Schläfrigkeit	5	11,6
Spannung/innere Unruhe	2	4,7
Speichelfluss (erhöht/verringert)	2	4,7
Urogenitale Störungen	2	4,7
Andere Nebenwirkungen	2	4,7
Hauterscheinungen	1	2,3
Gastrointestinale Störungen	1	2,3
Gemessene Blutspiegel	419	
Antidepressiva	182	43,4
Antipsychotika	177	42,2
Phasenprophylaktika	56	13,4
Antikonvulsiva	2	0,5
Anxiolytika	2	0,5

Im Mittel waren die Patienten 56,1 Jahre alt. Kiedricher Patienten waren dabei mit 58 Jahren signifikant älter als die Patienten der anderen drei Ambulanzen (47,4, 47,7 und 50,8 Jahre, $p < 0,001$; ANOVA). Für weitere Untersuchungen wurden die Patienten in Altersklassen eingeteilt. Die Häufigkeitsverteilung der Patienten in den Klassen ist im Balkendiagramm Abbildung 3.10 dargestellt.

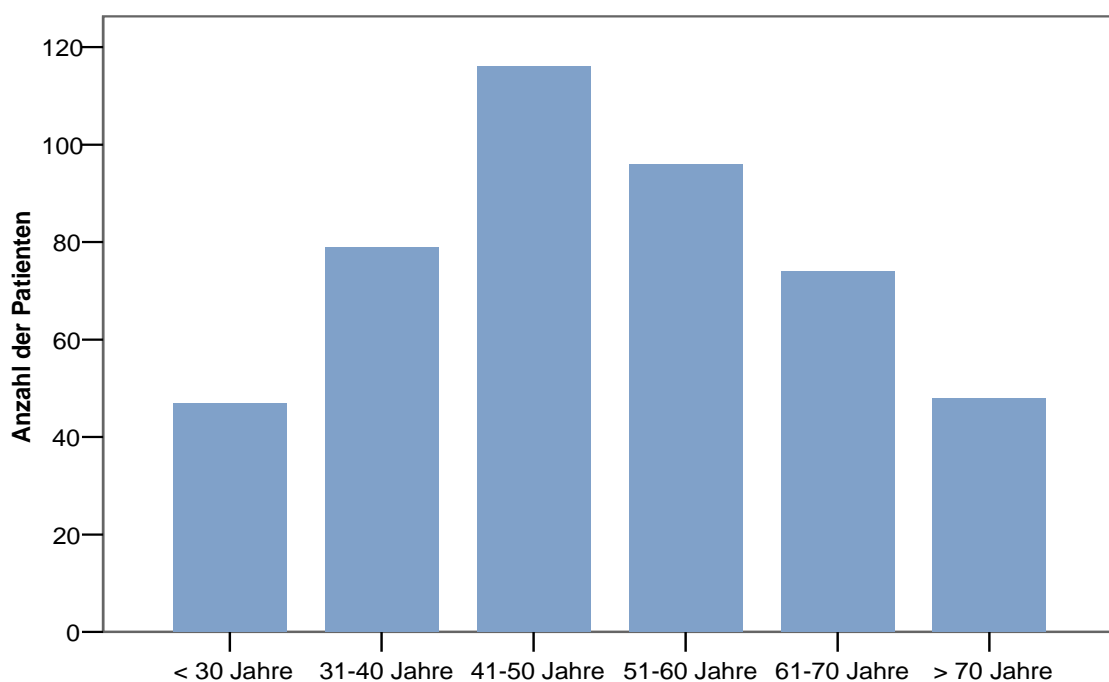


Abbildung 3.10: Häufigkeitsverteilung der Patienten in den Altersklassen.

Die häufigsten Diagnosen kamen aus dem schizophrenen Formenkreis (Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen; F2 nach ICG-10) und der Diagnosegruppe der affektiven Störungen (F3). In den Ambulanzen Kiedrich und Mainz-Bretzenheim traten F2

Diagnosen fünf- bis sechsmal häufiger auf als F3-Diagnosen. In den anderen Ambulanzen kamen Patienten mit affektiven Störungen nur knapp seltener vor als F2 Patienten. In der Gruppe der F2 Diagnosen waren Patienten mit einer Schizophrenie (F20) mit 76,5 % am häufigsten vertreten, 20,8 % hatten eine schizoaffektive Störung (F25), die restlichen 2,7 % litten an anhaltenden wahnhaften Störungen (F22). In der Gruppe der F3 Diagnosen hatten 56,8 % der Patienten eine rezidivierende depressive Störung (F33), 24,7 % eine bipolare Störung.

Über alle vier Ambulanzen hinweg hatten die Patienten in der Beobachtungszeit im Mittel 2,2 Arzttermine im Rahmen ihrer ambulanten Versorgung. Zwischen den zwei Ambulanzgruppen gab es jedoch einen wesentlichen Unterschied: Patienten in Ambulanzen mit bereits etabliertem TDM hatten im Mittel einen Termin mehr als Patienten der anderen Ambulanzen (2,6 vs. 1,8, $p < 0,001$; t-Test).

3.3.3 Medikamentöse Behandlung

Ein Viertel der Patienten wurde zu Beginn der Untersuchung mit nur einem psychiatrisch wirksamen Medikament behandelt. Ein Drittel erhielt zwei Psychopharmaka und die restlichen ca. 40 % wurden mit drei oder mehr behandelt. Die maximale Anzahl an verordneten Psychopharmaka pro Person lag bei sieben. Im Mittel erhielt ein Patient 2,5 Psychopharmaka. Bei der Unterscheidung in Ambulanzen mit und ohne etabliertem TDM konnte gezeigt werden, dass bei TDM-betreuten Patienten weniger Polypharmazie vorkam. So wurden hier 30 % der Patienten monotherapeutisch behandelt, wohingegen nur 19 % der Patienten ohne vorherige TDM-Erfahrung mit nur einem Antipsychotikum behandelt wurden (Psychopharmaka pro Patient: 2,2 vs. 2,8, $p < 0,001$; t-Test). Die separate Betrachtung der F2 Patienten brachte hervor, dass die antipsychotische Therapie größtenteils mit nur einem Antipsychotikum durchgeführt wurde (65,6 %). In 32,9 % der Fälle erhielten die Patienten zwei antipsychotisch wirksame Medikamente, in sieben Fällen wurden Patienten mit drei und in zwei Fällen mit vier Antipsychotika gleichzeitig behandelt. Auch die F3 Patienten wurden meist mit einer antidepressiven Monotherapie behandelt (70,3 %), 28,4 % erhielten zwei Antidepressiva und in drei Fällen erhielten Patienten drei Antidepressiva zugleich. Weitere Auswertungen zeigten eine Zunahme der verordneten Psychopharmaka mit höherem Alter (Abbildung. 3.11).

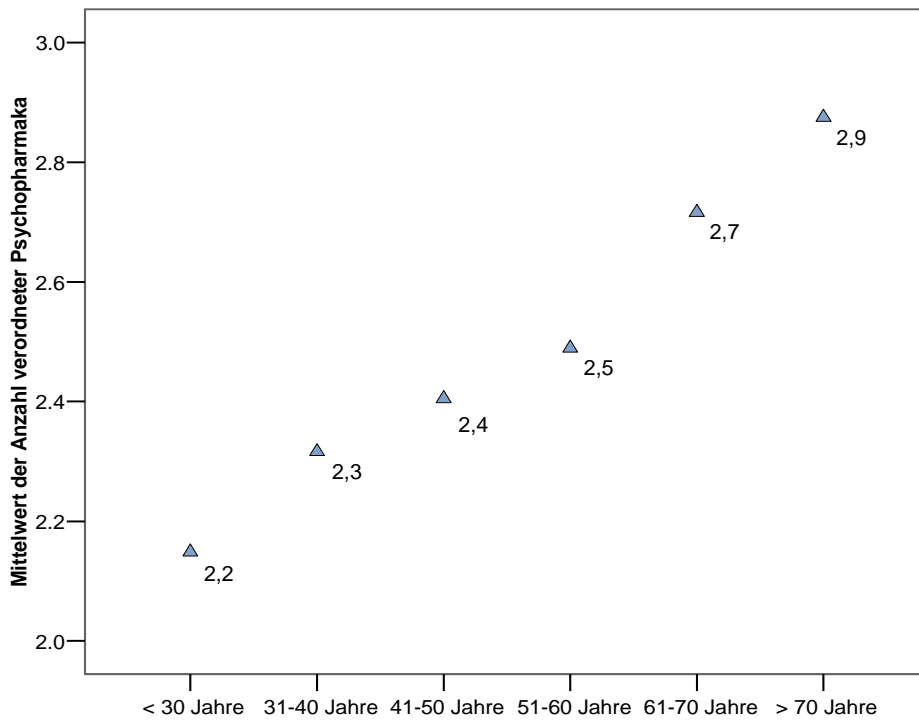


Abbildung 3.11: Zunahme der verordneten Psychopharmaka mit steigendem Alter.

Darüber hinaus war eine Abnahme der TDM-Anforderungen bei steigender Anzahl der verordneten Psychopharmaka zu sehen (Abbildung 3.12).

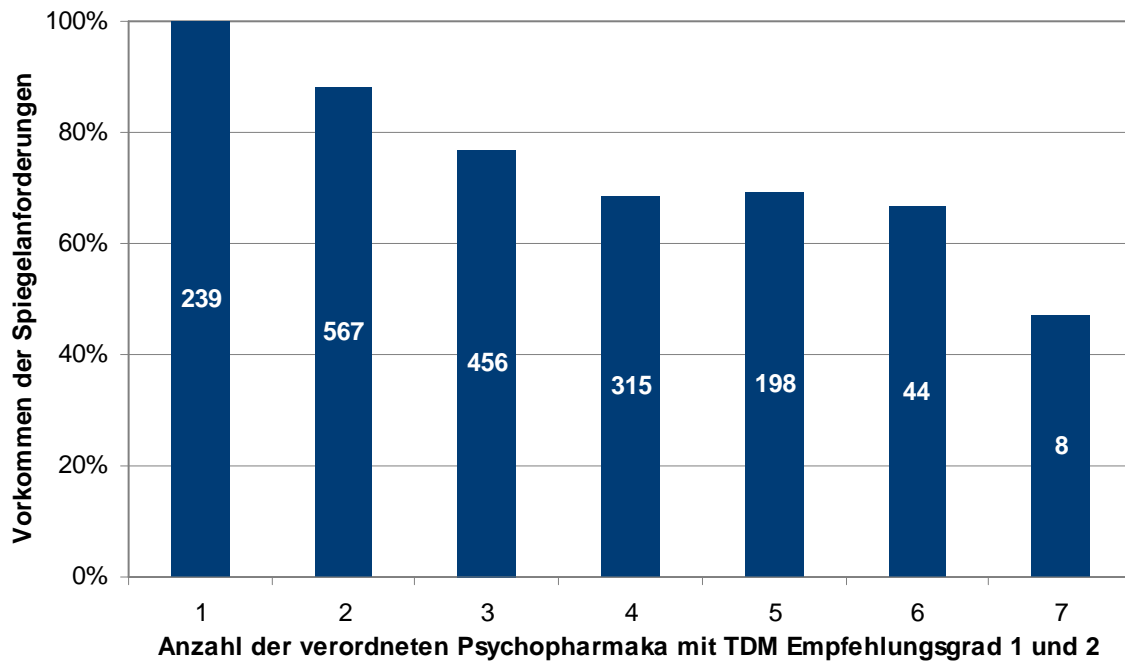


Abbildung 3.12: Abnahme der Spiegelanforderungen bei steigender Verordnungsmenge von Psychopharmaka, mit TDM-Empfehlungsgrad 1 und 2 (Baumann et al. 2004).

3.3.4 Schweregrad der Krankheit, Therapieeffekt, Nebenwirkungen und Komedikation

Die Patienten waren im Mittel mäßig bis deutlich krank (CGI Item 1 = $4,6 \pm 1,1$) und hatten einen sehr guten bis mäßigen Therapieeffekt (CGI Item 3.1 = $1,6 \pm 0,7$). In 44,4 % der Spiegelanforderungen traten Nebenwirkungen auf. Der Schweregrad der Nebenwirkungen lag dabei zwischen leichten und mittleren Nebenwirkungen (UKU = $1,4 \pm 0,5$). Das Auftreten von Nebenwirkungen stand in Zusammenhang mit steigender Anzahl verordneter Psychopharmaka und ist im Balkendiagramm der Abbildung 3.13 dargestellt.

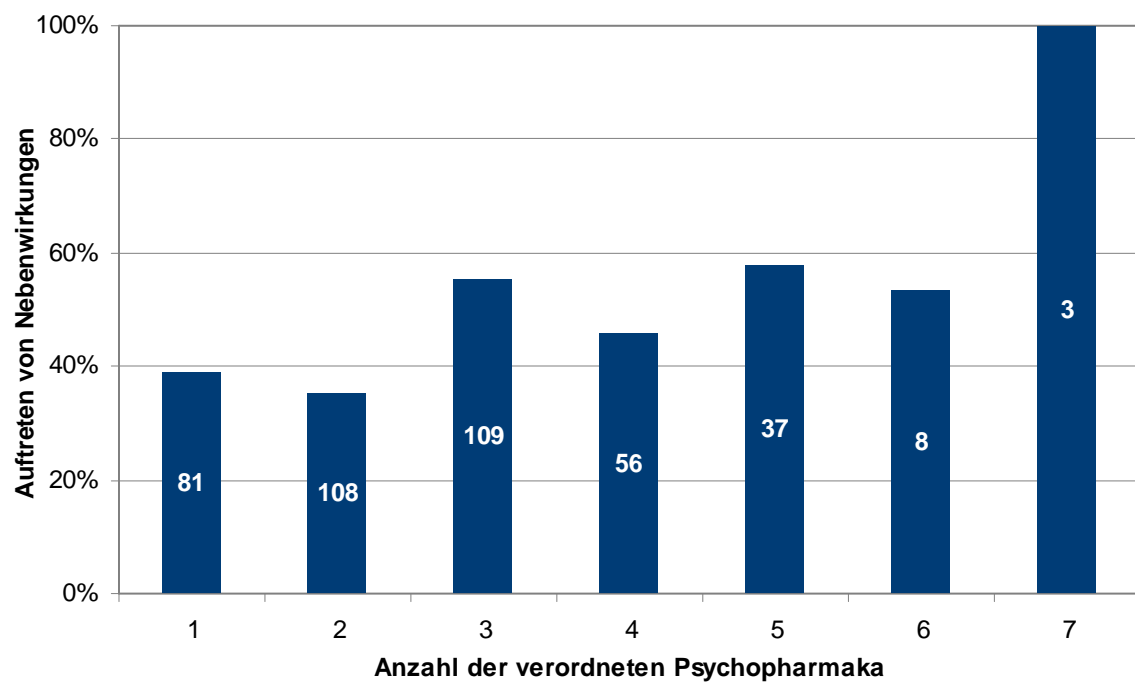


Abbildung 3.13: Auftreten von Nebenwirkungen in Abhängigkeit zur Anzahl der verordneten Psychopharmaka.

Für eine Analyse der Beziehungen der klinischen Parameter untereinander wurden Korrelationen nach Spearman gerechnet. Die Korrelationskoeffizienten sind in Tabelle 3.8 zusammengetragen.

Tabelle 3.8: Tabellarische Darstellung des Zusammenhangs zwischen klinischen Parametern, Medikation und Spiegelhöhe mittels Korrelationskoeffizienten nach Spearman.

	Therapieeffekt	Schweregrad der NW	Anzahl verordneter AP ^a	Anzahl verordneter AD ^b	Anzahl internistische Medikation	Anzahl Medikation gegen NW ^a	Spiegelhöhe gemessener AP ^{a, c}	Spiegelhöhe gemessener AD ^{b, c}
Schweregrad der Krankheit	0,508*** (n=882)	0,221*** (n=891)	0,214*** (n=521)	-0,074 (n=241)	0,087** (n=891)	0,060 (n=521)	0,168** (n=586)	-0,047 (n=233)
Therapieeffekt		0,130** (n=907)	0,209*** (n=530)	0,038 (n=244)	0,087** (n=908)	0,046 (n=530)	0,136** (n=600)	0,000 (n=239)
Schweregrad der NW			0,138** (n=541)	-0,114 (n=248)	0,131*** (n=924)	0,246*** (n=541)	0,028 (n=609)	-0,006 (n=241)
Anzahl verordneter AP							0,091* (n=655)	
Anzahl verordneter AD								-0,149* (n=269)

^a nur F2 Patienten

^b nur F3 Patienten

^c Spiegel mit TDM-Empfehlungsgrad 1 und 2 (Baumann et al. 2004)

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001

F2 Patienten mit einem ausgeprägten Krankheitsschweregrad hatten einen schlechteren therapeutischen Effekt und erhielten eine höhere Anzahl an antipsychotischer Medikation. Diese Patienten litten unter stärkeren Nebenwirkungen und erhielten häufiger ein Medikament gegen die unerwünschte Wirkung. Bei F3 Patienten war kein Zusammenhang zwischen dem Krankheitsschweregrad, dem Therapieeffekt sowie dem Schweregrad der Nebenwirkungen und der antidepressiven Therapie zu erkennen.

Da mit dem Anforderungsschein der Blutspiegelmessung keine internistischen Komorbiditäten erfasst wurden, konnte nur durch die Anzahl der nicht psychiatrischen Medikation auf die nicht psychiatrischen Nebendiagnosen geschlossen werden. Insgesamt erhielten 28,0 % der Patienten bei Studieneinschluss eine internistische Komedikation, 8,7 % benötigten dabei drei oder mehr nicht-psychiatrische Medikamente. Am häufigsten erhielten Patienten ein Medikament gegen Hypertonie (40,8 %) und zur Behandlung einer Schilddrüsenerkrankung (16,0 %). Daneben kamen noch blutverdünnende Wirkstoffe (8,7 %), Cholesterinsenker (6,4 %), Protonenpumpenhemmer (6,1 %), orale Antidiabetika (5,1 %) und Muskelrelaxantien (3,0 %) vor. Eine Spearman Korrelationsanalyse zeigte eine sehr geringe,

aber signifikante Korrelation zwischen der Anzahl der internistischen Medikation und dem Schweregrad der Nebenwirkungen ($r^2 = 0,131$, $p < 0,001$; Tabelle 3.8).

Trotz des häufigen Auftretens von Nebenwirkungen (44,4 %) wurde nur bei 12,9 % der Spiegelanforderungen ein Medikament gegen die unerwünschte Wirkung verordnet. In der Mainzer Ambulanz wurde die medikamentöse Behandlung der Nebenwirkungen nur bei 3,3 % der Patienten genutzt. Dies war signifikant weniger, als in den anderen Ambulanzen (13,2, 14,8 und 11,7 %, $p = 0,010$; Chi-Quadrat-Test). Als Substanzen zur medikamentösen Behandlung von Nebenwirkungen kamen folgende Wirkstoffe vor: Biperiden (56,1 %), Pirenzepin (33,3 %), Tiaprid (5,7 %), Bornaprin (2,4 %) und Amantadin (2,4 %). Patienten mit stärker ausgeprägten Nebenwirkungen erhielten dabei eine höhere Anzahl an den genannten Wirkstoffen ($r^2 = 0,246$, $p < 0,001$; Tabelle 3.8).

3.3.5 Blutspiegel und deren Beurteilung

Insgesamt wurden 1829 Blutspiegel gemessen. Bei 1754 davon besaßen die gemessenen Substanzen einen TDM-Empfehlungsgrad von 1 (sehr empfohlen) oder 2 (empfohlen) und wurden somit in die Bewertung des therapeutischen Bereichs eingeschlossen. Blutspiegel mit einem TDM-Empfehlungsgrad von 3 (sinnvoll) und 4 (wahrscheinlich sinnvoll) wurden nicht eingeschlossen. Die Detailauswertung nach Ambulanzen ergab, dass die mit bereits etabliertem TDM in 16 Fällen trotz eines Empfehlungsgrads von 3 oder 4 eine Blutspiegelmessung anforderten. In den anderen Ambulanzen waren es 57 solcher Anforderungen. Der angegebene Grund für die Spiegelanforderungen war hier zumeist der Wunsch nach Verlaufskontrolle der Behandlung.

Die am häufigsten gemessenen Antipsychotika waren Clozapin ($n = 257$), Risperidon ($n = 149$), Olanzapin ($n = 145$) und Quetiapin ($n = 149$). Bei den Antidepressiva waren es Venlafaxin ($n = 121$), Sertralin ($n = 99$), Mirtazapin ($n = 58$) und Duloxetin ($n = 57$). Eine Übersicht aller gemessenen Substanzen findet sich in Abbildung 3.14.

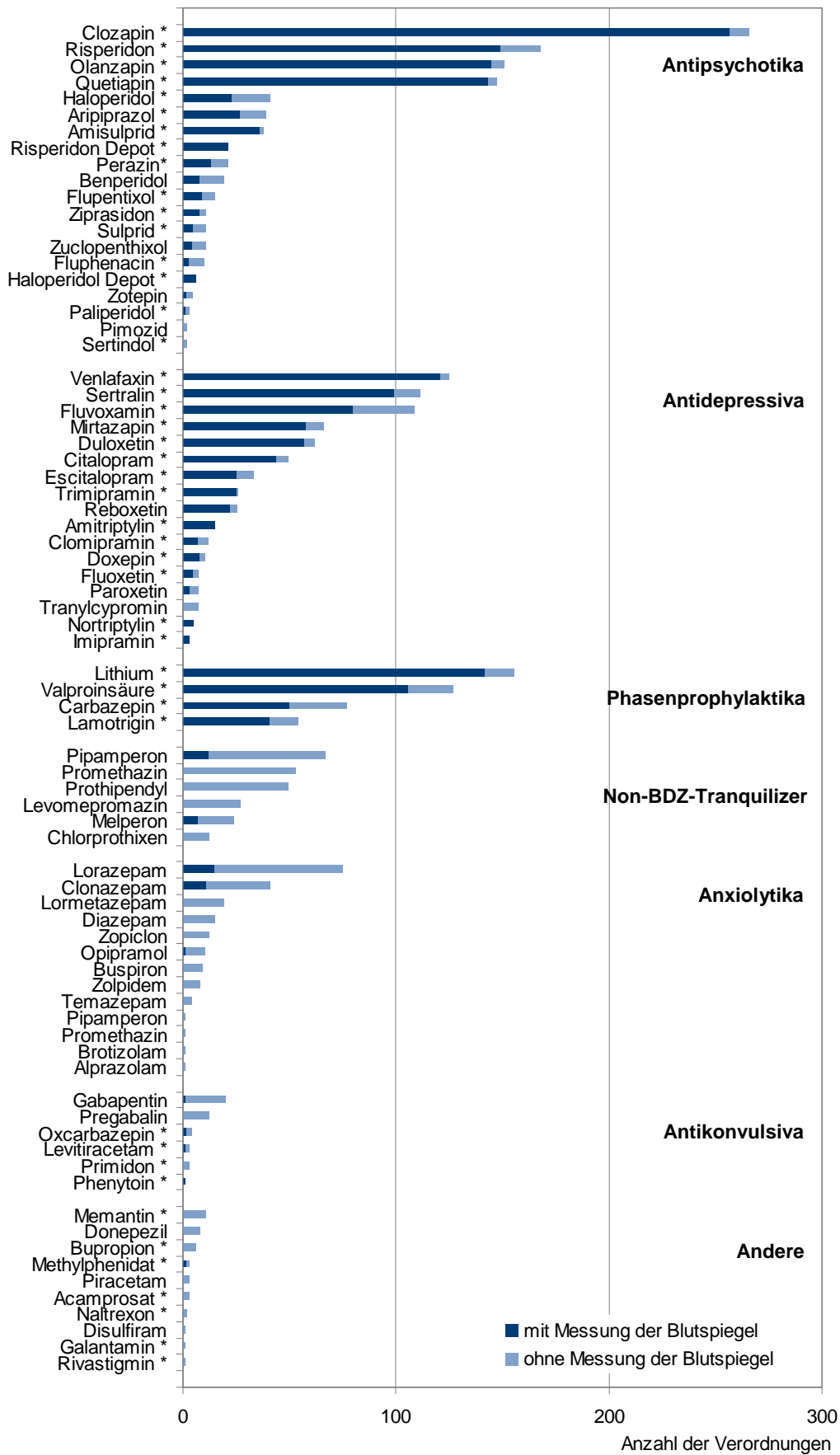


Abbildung 3.14: Verordnungen in Mainz, Bretzenheim, Kiedrich und Bad Soden.

* Substanzen mit TDM-Empfehlungsgrad 1 oder 2 (Baumann et al. 2004).

Um die Reaktion des behandelnden Arztes auf die nach der ersten Messung ausgegebene Spiegelbeurteilung valide zu analysieren, wurden die Substanzen mit den größten Fallzahlen ausgewählt. Im Folgenden wurden daher nur F2 Patienten unter Behandlung mit Clozapin, Risperidon, Olanzapin, und Quetiapin und F3 Patienten unter Behandlung mit Venlafaxin, Sertralin, Mirtazapin und Duloxetin ausgewertet. Ein Kreuztabellenvergleich zeigte, dass die Patienten aus Ambulanzen mit etabliertem TDM im Durchschnitt höhere Blutspiegel aufwiesen als Patienten aus Ambulanzen in denen TDM neu eingeführt wurde. Es lagen zudem weniger Blutspiegel unterhalb des therapeutischen Bereichs als bei Patienten ohne vorherige TDM-Kontrollen (28,0 vs. 40,7 %, $p = 0,029$; Chi-Quadrat-Test). Die Dosierungen waren bei beiden Ambulanzgruppen größtenteils im zugelassenen Bereich für die Erhaltungstherapie und unterschieden sich nicht wesentlich (in Ambulanzen mit TDM-Erfahrung: 81,6% im Zulassungsbereich und in Ambulanzen ohne TDM-Erfahrung: 77,2%, $p = 0,103$; Chi-Quadrat-Test).

In den Ambulanzen mit TDM-Vorerfahrung lagen 63,4 % der Blutspiegel, die beim ersten Termin zu niedrig waren, beim darauf folgenden Termin im therapeutischen Bereich, 28,2 % lagen nun zu hoch und nur 8,5 % waren weiterhin zu niedrig. Bei den Ambulanzen ohne TDM-Vorerfahrung lag ein Viertel dieser Spiegel (25,5 %) bei Termin zwei weiterhin zu niedrig, 54,9 % im Bereich und 19,6 % zu hoch. Der Unterschied zwischen den Ambulanzen war signifikant ($p = 0,034$; Chi-Quadrat-Test). Nach diesem Termin erfolgte ein persönliches Gespräch mit den Ärzten in Kiedrich und Bad Soden bei dem die Zwischenergebnisse präsentiert und erläutert wurden sowie die Weitergabe von TDM-relevanten Informationen stattfand. Die Ergebnisse der darauf folgenden Spiegelmessungen zeigten eine deutliche Reaktion auf die beim ersten Termin zu niedrigen Spiegel. Nur noch 7,7 % waren zu niedrig, drei Viertel (76,9 %) lag im therapeutischen Bereich und 15,4 % waren zu hoch. Die Blutspiegel der Ambulanzen mit TDM-Vorerfahrung veränderten sich zum dritten Termin nicht wesentlich (zu niedrig: 13,3 %, im Bereich: 60,0 % und zu hoch: 26,7 %), sodass bei Termin drei kein Unterschied mehr zwischen den Ambulanzgruppen zu sehen war ($p = 0,535$; Chi-Quadrat-Test).

Bei der Analyse des Einflusses der Spiegelhöhe auf den Schweregrad der Krankheit beziehungsweise den Therapieeffekt war eine Verbesserung des Krankheitsschweregrads beziehungsweise des therapeutischen Ansprechens bei Patienten mit Blutspiegeln innerhalb des therapeutischen Bereichs zu sehen (Abbildung 3.15 und 3.16). Dabei unterschied sich die Gruppe der Patienten mit zu hohem Spiegel signifikant von den anderen Patienten (Schweregrad der Krankheit: $p = 0,048$ und Therapieeffekt: $p = 0,017$; ANOVA).

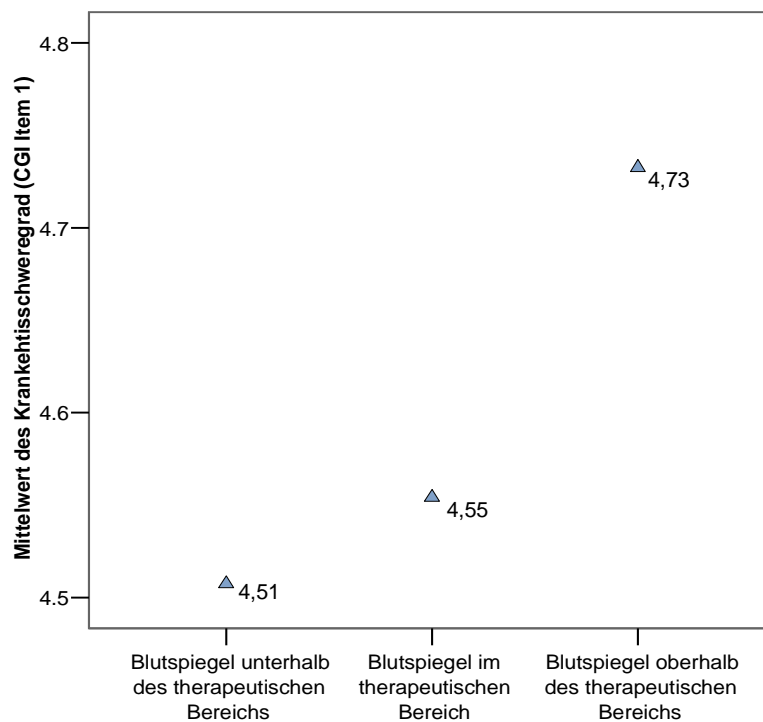


Abbildung 3.15: Schweregrads der Krankheit nach CGI Item 1 in Abhängigkeit zur Spiegelhöhe, eingestuft nach therapeutischem Bereich (Baumann et al. 2004) (niedrigere Zahlen bedeuten besseren Krankheitszustand).

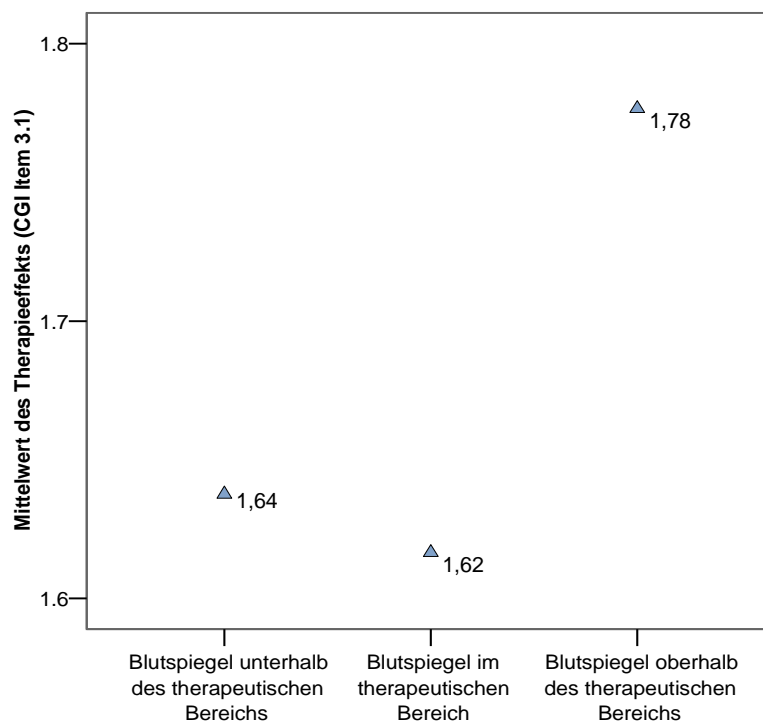


Abbildung 3.16: Therapieeffekt nach CGI Item 3.1 in Abhängigkeit zur Spiegelhöhe, eingestuft nach therapeutischem Bereich (Baumann et al. 2004) (niedrigere Zahlen bedeuten einen besseren Therapieeffekt).

Der Vergleich der Patienten mit Spiegeln im und oberhalb des therapeutischen Bereichs zeigte keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von Nebenwirkungen (47,8 % vs. 49,0 %; $p = 0,807$; Exakter Test nach Fisher) oder bei der Verordnungshäufigkeit von Medikamenten zur Behandlung der unerwünschten Wirkungen (12,0 % vs. 9,1 %, $p = 0,276$; Exakter Test nach Fisher).

3.4 Befundinterpretation

Für die Interpretation des gemessenen Blutspiegels sind einer Reihe von Fachkenntnissen und Informationen über pharmakokinetische Kenngrößen und ihre Einflussfaktoren, über Indikation des Wirkstoffes, Zulassungsbereich der Dosis und Dosierungsintervall, über therapeutisch wirksame und toxische Konzentrationen sowie über Interaktionsmöglichkeiten mit etwaiger Komedikation notwendig. Der behandelnde Arzt hat meist nicht die Zeit und Möglichkeit, um auf die dazu benötigten Quellen zurückgreifen zu können. Mit den für die eigene Arbeit erstellten Arzneistoffdatenblättern sollten einheitliche Informationen zusammengestellt werden, womit auch ambulante Ärzte eigenständig eine Befundinterpretation durchführen können.

3.4.1 Erstellung von Arzneistoffdatenblättern

Die Arzneistoffdatenblätter wurden für vier Antipsychotika (Clozapin, Risperidon, Olanzapin und Quetiapin) und vier Antidepressiva (Venlafaxin, Sertralin, Mirtazapin und Duloxetin) erstellt. Neben den Ergebnissen einer Literaturrecherche zu den Arzneistoffen beinhalten die Datenblätter als Vergleichswert auch Blutspiegelwerte von ambulant behandelten Patienten (Abbildungen 3.17). Genutzt wurden hierzu die Daten der ausgewerteten Beobachtungsstudie der vier psychiatrischen Ambulanzen Mainz, Mainz-Bretzenheim, Kiedrich und Bad Soden (Kapitel 3.3). Eingeschlossen wurden alle Patienten, die im Erhebungszeitraum von Juli 2007 bis April 2008 mit einem der genannten Arzneistoffe behandelt wurden. Dosierung, Blutspiegel, dosiskorrigierter Blutspiegel (C/D) und gegebenenfalls das Verhältnis Metabolit zu Muttersubstanz (Ratio) wurden mittels einer Boxplotanalyse ausgewertet und mit den Literaturdaten verglichen. Daneben fanden noch deskriptive Auswertungen zu Alter, Geschlecht, Diagnose und den klinischen Parametern statt, die ebenso in den Datenblättern enthalten sind.

Bei der durchgeführten Literaturrecherche wurden nur Pharmakokinetikstudien berücksichtigt, die psychiatrisch erkrankte Patientenkollektive zum Gegenstand hatten. Lagen mehrere Studien vor, so wurde diejenige mit größerer Fallzahl beziehungsweise mit Angabe einer Fallzahl ausgewählt. Gesucht wurde nach Angaben von Clearance (Cl), Halbwertszeit ($t_{1/2}$), Bioverfügbarkeit (F), Verteilungsvolumen (V), Plasmaeiweißbindung (PB), dosiskorrigiertem Blutspiegelbereich (C/D) und zum Verhältnis Metabolit/Muttersubstanz (Ratio; bei Risperidon: Muttersubstanz/Metabolit). Die Informationen zur Indikation und den

zugelassenen Dosierungsbereichen für die Erhaltungstherapie wurden aus den jeweils aktuellsten Fachinformationen (Stand: Februar 2011) herausgesucht. Der therapeutisch wirksame Bereich entstammt den Konsensus-Leitlinien (Baumann et al. 2004), der dosisbezogene Bereich der Untersuchung nach Haen (Haen et al. 2008). Mittelwerte \pm Standardabweichungen beziehungsweise obere und untere Grenzen der genannten Parameter wurden tabellarisch zusammengetragen. In einem nächsten Schritt wurden die ausgewerteten Blutspiegelparameter der Patienten mit den recherchierten Daten verglichen. Dazu wurden Zulassungsbereich der Dosis, therapeutischer Bereich des Blutspiegels, dosisbezogener Bereich des Blutspiegels nach Haen, dosiskorrigierter Bereich der Blutspiegel nach Literatur und gegebenenfalls der Ratiobereich nach Literaturdaten in die Boxplot-Diagramme eingetragen. Diese Bereiche sind farblich gekennzeichnet. Mit dieser Darstellung sollte ein schneller Vergleich der Patientendaten mit den recherchierten Daten ermöglicht werden.

3.4.2 Vergleich der recherchierten und gemessenen Blutspiegelparameter

Mit der durchgeführten Literaturrecherche konnten Angaben zu den meisten der gesuchten Pharmakokinetikparametern gefunden werden. Nur bei den Daten der Plasmaeweißbindungen musste auf die Fachinformationen der Hersteller zurückgegriffen werden. Am unvollständigsten waren die Daten von Duloxetin. Bis auf die Halbwertszeit konnten hier keine weiteren Pharmakokinetikgrößen aus der Literatur generiert werden. Die Fallzahlen waren bei den meisten der ausgewählten Studien angegeben und unterschieden sich stark (von $n = 8$ bis $n = 2998$).

Generell kann konstatiert werden, dass die verordneten Dosierungen im Wesentlichen im Zulassungsbereich für die Erhaltungstherapie lagen. Lediglich bei der Behandlung mit Olanzapin wurde im analysierten Kollektiv eine vergleichsweise niedrige Dosis gewählt und der mögliche Dosisbereich nicht ausgeschöpft. Die gewählten Dosierungen führten dabei zu einem Großteil zu Blutspiegeln im unteren therapeutischen Bereich. Nur bei Quetiapin und Mirtazapin lagen die meisten, bei Duloxetin nahezu alle Blutspiegel unterhalb des therapeutischen Bereichs. Im Gegensatz dazu führte die gewählte Venlafaxin-Dosis bei einem Drittel der Patienten zu Spiegeln oberhalb des therapeutischen Bereichs. Der errechnete dosisbezogene Bereich nach Haen stimmte nur bei Duloxetin mit den Blutspiegeln der Patienten überein. Die gemessenen Spiegel lagen meist höher, bei Risperidon, Venlafaxin und Mirtazapin sogar deutlich höher als nach Haen errechnet. Einzige Ausnahme bildete Quetiapin, bei dem die Patientenwerte niedriger lagen als nach Haen. Die bei der

Literaturrecherche gefundenen Daten zum dosiskorrigierten Bereich stimmten nur bei Risperidon und Mirtazapin mit den gemessenen Blutspiegeln überein. Clozapin und Olanzapin-Patienten entwickelten höhere dosiskorrigierte Blutspiegel. Der recherchierte Bereich von Quetiapin war viel kleiner, sodass nur ca. 20 % der Blutspiegel in diesen Bereich fielen, zwei Drittel lagen höher. Die Werte der Patienten bei Venlafaxin und Sertralin wiesen so gut wie keine Übereinstimmungen mit den recherchierten Bereichen auf. Hier waren die gemessenen dosiskorrigierten Blutspiegel deutlich niedriger. Die Literaturdaten zum Verhältnis Metabolit/Muttersubstanz (bei Risperidon Muttersubstanz/Metabolit) stimmten bei fast allen Patienten überein. Nur bei jeweils der Hälfte der Sertralin- und Mirtazapin-Patienten lag das Verhältnis etwas höher, als in der Literatur beschrieben.

Abbildung 3.17: Arzneistoffdatenblätter der Substanzen Clozapin, Risperidon, Olanzapin, Venlafaxin, Sertralin, Mirtazapin, und Duloxetine und Box-Plot-Darstellungen der in der Beobachtungsstudie festgestellten Dosierungen und Blutspiegel. Die gemessenen Blutspiegel wurden mit den empfohlenen und nach Daten der Literatur zu erwartenden Spiegel verglichen. Weitere Erläuterungen siehe Text.

Antipsychotikum

Atypisches Antipsychotikum

Clozapin

8-Chlor-11-(4-methylpiperazin-1-yl)-5H-ibenzo[*b,e*] [1,4]diazepin

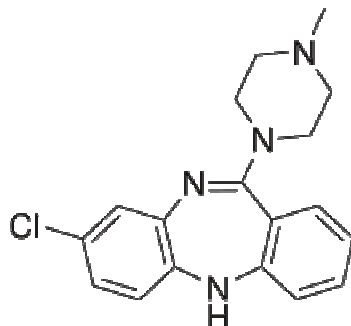
TDM-Empfehlungsgrad ^a

1

Indikation ^b

Therapieresistente Schizophrenie (F20)

Muttersubstanz



	MW	SD	Min	Max
Cl [l/h] ^c	29,6	14,1	15,5	43,7
t _{1/2} [h] ^d	17,4	7,7	9,7	25,1
F [%] ^e	47			
V [l/kg] ^f	5,1	2,3	2,8	7,4
PB [%] ^g	95			

	Untere Grenze	Obere Grenze
Zulassungsbereich der Erhaltungsdosis [mg/d] ^h	200	900
Therapeutischer Bereich [ng/ml] ⁱ	350	600
Dosisbezogener Bereich nach Haen [ng/ml/mg], MW ± SD ^j	0,48	1,35
Dosiskorrigierter Bereich nach Literatur [ng/ml/mg], MW ± SD ^k	0,3	2,7
Ratio, MW ± SD ^l	0,46	0,92

a Baumann et al. 2004

b FI Leponex April 2010

c Choc et al. 1990 n = 16

d Choc et al. 1987 n = 13

e Choc et al. 1990 n = 16

f Choc et al. 1987 n = 13

g FI Leponex April 2010

h FI Leponex April 2010

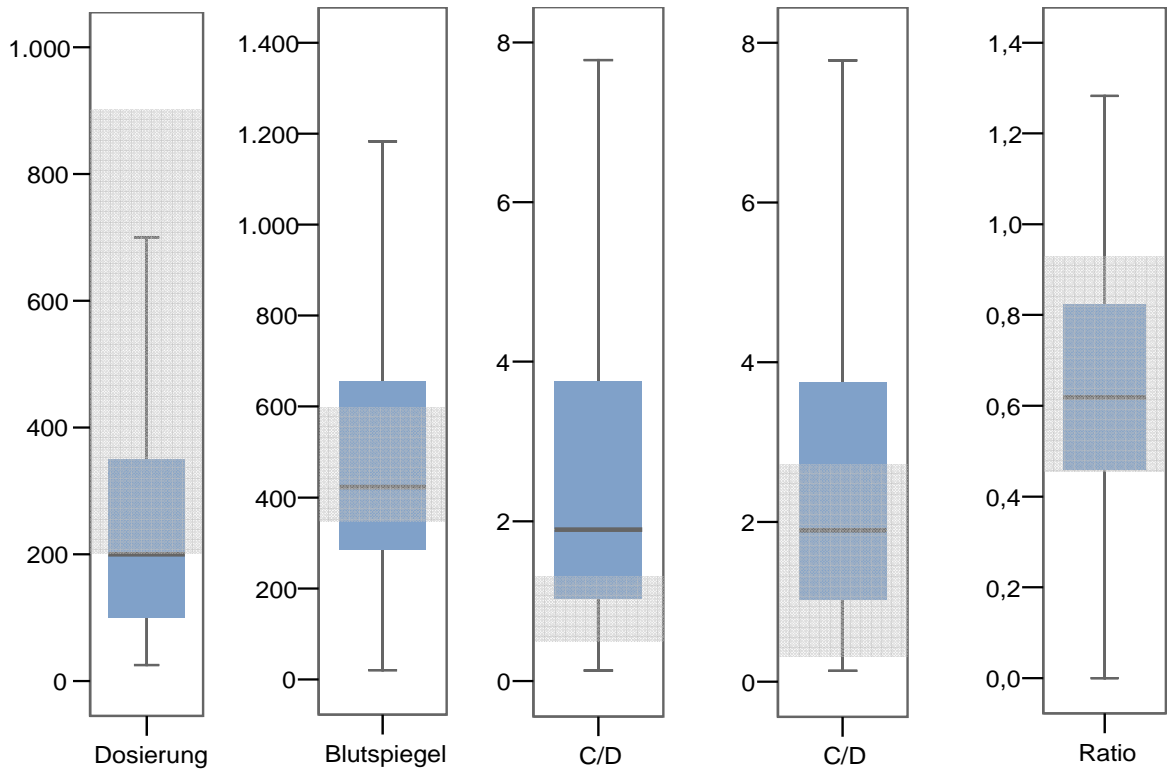
i Baumann et al. 2004

j Haen et al. 2008 n = 16

k Diaz et al. 2008 n = 415

l Guitton et al. 1999 n = 38

Dosierung [mg/d] und Zulassungsbereich	Blutspiegel [ng/ml] und therap. Bereich	C/D [ng/ml/mg] und dosisbez. Bereich (Haen)	C/D [ng/ml/mg] und dosiskor. Bereich (Lit.)	Ratio und Literaturdaten
--	---	---	---	--------------------------------



MW	251,5	486,4	2,72	0,67
SD	167,2	296,8	2,36	0,33
Median	200	423	1,90	0,62
1. - 3. Quartil	100 - 350	285 - 656	1,03 - 3,75	0,46 - 0,82
Min - Max	25 - 700	20 - 1793	0,13 - 17,93	0,00 - 2,71

Verordnungshäufigkeit, n	266
Gemessene Blutspiegel, n	257
Patienten (Frauen), n	64 (35)
Alter, MW ± SD	47,14 ± 11,4
	F20: 85,5
	F25: 8,1
	F33: 4,8
	F22: 1,6
Diagnose [%]	
Psychiatrische Komedikation pro Patient, MW ± SD	1,7 ± 1,3
Internistische Komedikation pro Patient, MW ± SD	1,0 ± 1,5
	Verlaufskontrolle: 84,1
	Compliance: 6,2
	Nebenwirkung: 3,5
	Andere < 3 % 6,2
Grund der Spiegelmessung [%]	
Schweregrad der Krankheit nach CGI Item 1, MW ± SD	4,9 ± 1,0
Therapieeffekt nach CGI Item 3.1, MW ± SD	1,8 ± 0,7
Auftreten von Nebenwirkungen nach UKU [%]	63,6

Antipsychotikum

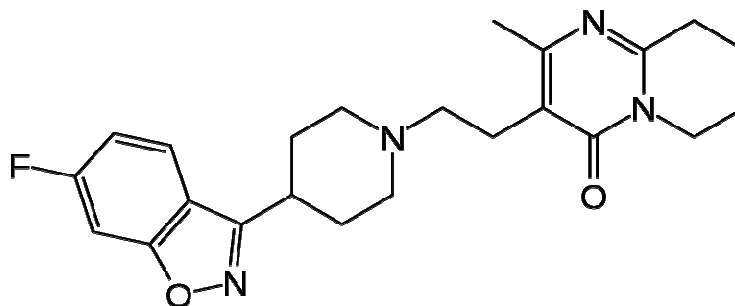
Atypisches Antipsychotikum

3-{2-[4-(6-Fluor-1,2- benzisoxazol-3-yl) piperidino]ethyl}-
2-methyl-6,7,8,9- tetrahydro-4H-pyrido [1,2-a]pyrimidin-4-on

Risperidon

TDM-Empfehlungsgrad ^a	2
Indikation ^b	Schizophrenie (F20) Manische Episode bei bipolarer Störung (F30)

Muttersubstanz



	MW	SD	Min	Max
Cl [l/h] ^{c *}	7,86	2,40	5,86	10,26
t ½ [h] ^{d *}	22,0	3,0	19,0	25,0
F [%] ^{e *}	0,66	0,28	0,38	0,94
V [l/kg] ^{f *}	1,2			
PB [%] ^{g *}	88			

	Untere Grenze	Obere Grenze
Zulassungsbereich der Erhaltungsdosis [mg/d] ^h	1	16
Therapeutischer Bereich [ng/ml] ^{i *}	20	60
Dosisbezogener Bereich nach Haen [ng/ml/mg], MW ± SD ^j	2,68	5,04
Dosiskorrigierter Bereich nach Literatur [ng/ml/mg], MW ± SD ^k	3,5	14
Ratio ^l	0,1	1,0

a Baumann et al. 2004

b FI Risperdal Mai 2010

c Snoeck et al. 1995 n = 8

d Heykants et al. 1994

e Snoeck et al. 1995 n = 8

f FI Risperdal Mai 2010

g FI Risperdal Mai 2010

h FI Risperdal Mai 2010

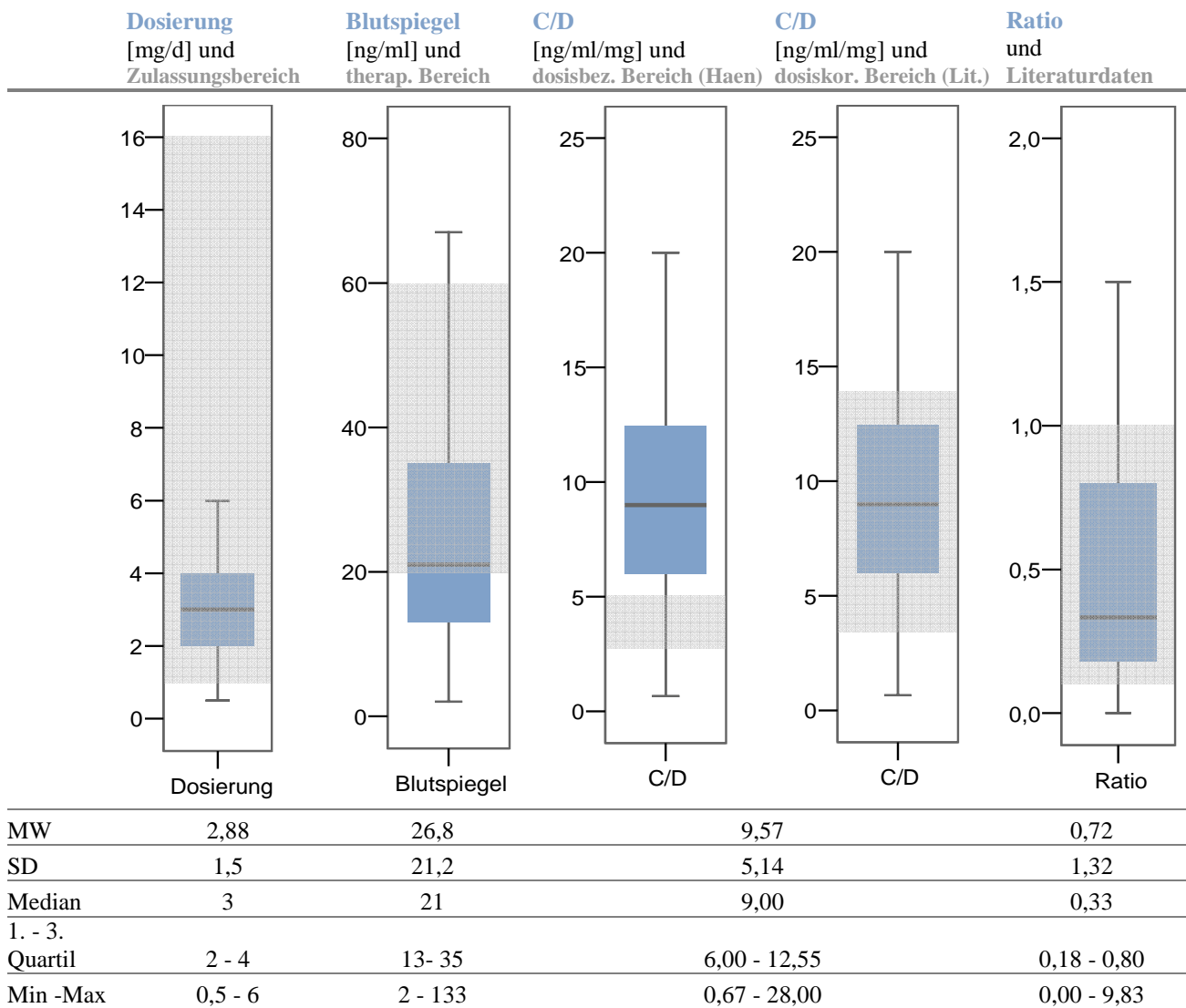
i Baumann et al. 2004

j Haen et al. 2008

k Leon et al. 2007 n = 277

l Leon et al. 2007 n = 277

* Aktive Fraktion



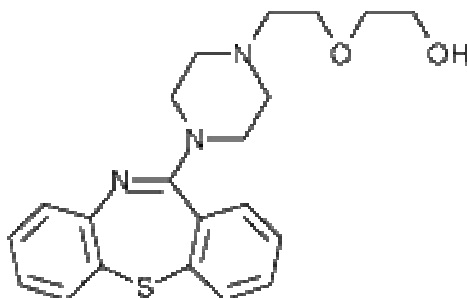
Verordnungshäufigkeit, n	168
Gemessene Blutspiegel, n	149
Patienten (Frauen), n	76 (47)
Alter, MW ± SD	52,8 ± 14,6
	F20: 44,7
	F33: 13,2
	F25: 11,8
	F10: 6,6
Diagnose [%]	Andere < 6 %: 23,7
Psychiatrische Komedikation pro Patient, MW ± SD	2,2 ± 1,6
Internistische Komedikation pro Patient, MW ± SD	1,1 ± 1,6
	Verlaufskontrolle: 86,8
	Compliance: 6,0
Grund der Spiegelmessung [%]	Andere < 3 %: 7,2
Schweregrad der Krankheit nach CGI Item 1, MW ± SD	4,8 ± 1,1
Therapieeffekt nach CGI Item 3.1, MW ± SD	1,7 ± 0,7
Auftreten von Nebenwirkungen nach UKU [%]	45,1

Quetiapin

2-{2-[4-(Dibenzo[b,f] [1,4]thiazepin-11-yl) piperazin-1-yl]ethoxy}ethanol

TDM-Empfehlungsgrad ^a	2
Indikation ^b	Schizophrenie (F20) Manische Episode (F30) Depressive Episode bei Bipolarer Störung (F31) Bipolare Störung zur Phasenprophylaxe (F31)

Muttersubstanz



	MW	SD	Min	Max
Cl [l/h] ^c	95,4	39,2	56,2	134,6
t ½ [h] ^d	5,1	0,9	4,2	6,0
F [%] ^e	9			
V [l/kg] ^f	10,0	4,0	6,0	14,0
PB [%] ^g	83			

	Untere Grenze	Obere Grenze
Zulassungsbereich der Erhaltungsdosis [mg/d] ^h	150	800
Therapeutischer Bereich [ng/ml] ⁱ	100	500
Dosisbezogener Bereich nach Haen [ng/ml/mg], MW ± SD ^j	0,29	0,61
Dosiskorrigierter Bereich nach Literatur [ng/ml/mg], MW ± SD ^k	0,13	0,21

a Baumann et al. 2004

b FI Seroquel Februar 2010

c Winter et al. 2008 n = 26

d Winter et al. 2008 n = 26

e Goren et al. 1998

f Goren et al. 1998

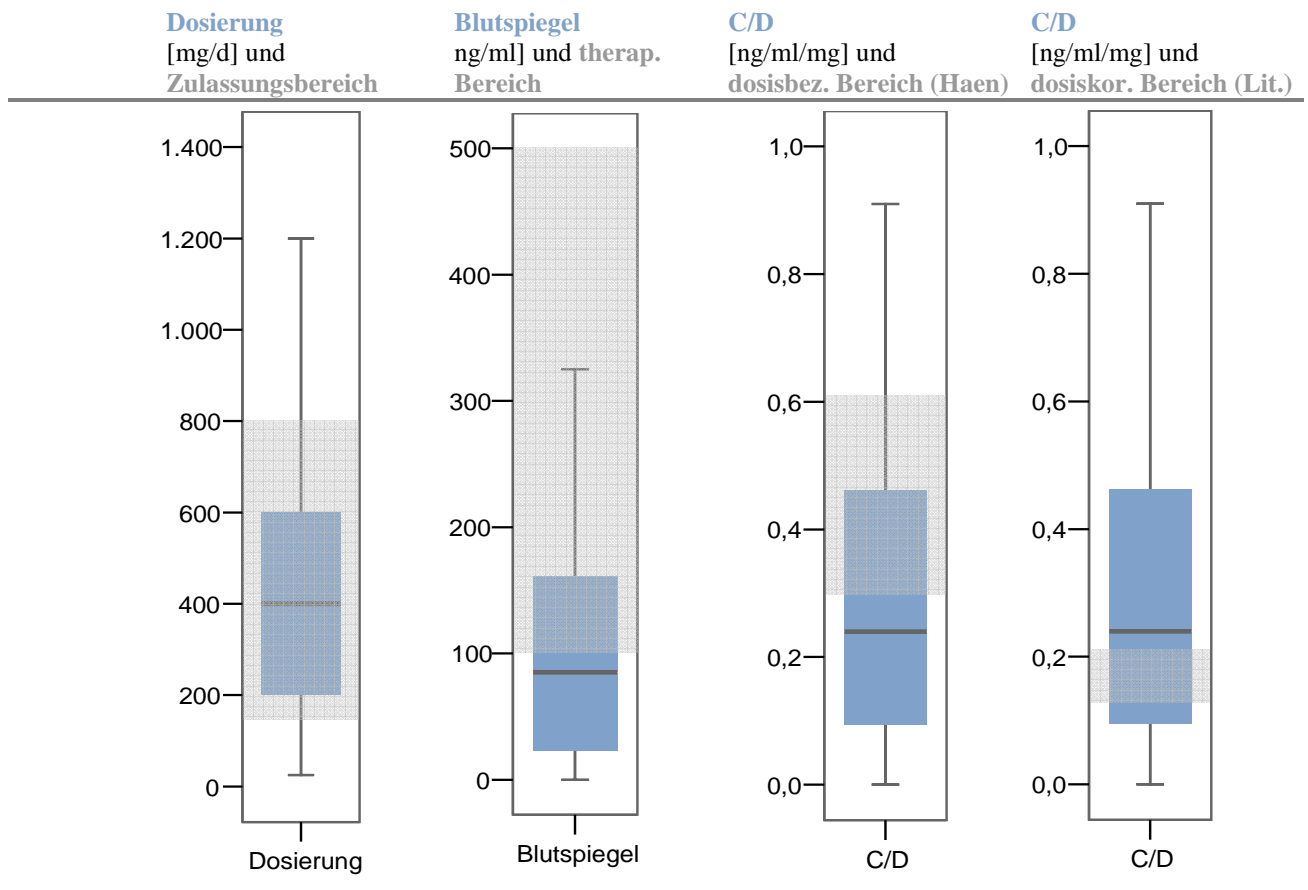
g Goren et al. 1998

h FI Seroquel Februar 2010

i Baumann et al. 2004

j Haen et al. 2008

k Aichhorn et al. 2006 n = 58



MW	449,5	115,3	0,36
SD	335,1	121,4	0,44
Median	400	85,0	0,24
1. - 3. Quartil	200 - 600	23 - 161,5	0,09 - 0,46
Min - Max	25 - 1500	0 - 708	0,00 - 3,24

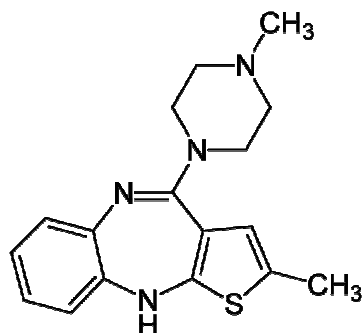
Verordnungshäufigkeit, n	147
Gemessene Blutspiegel, n	143
Patienten (Frauen), n	69 (43)
Alter, MW ± SD	48,7 ± 16,3
	F20: 37,7
	F25: 18,8
	F31: 15,9
	F33: 10,1
	F32: 4,3
Diagnose [%]	Andere < 3 %: 13,2
Psychiatrische Komedikation pro Patient, MW ± SD	1,8 ± 1,2
Internistische Komedikation pro Patient, MW ± SD	1,3 ± 1,7
	Verlaufskontrolle: 84,8
	Compliance: 5,5
Grund der Spiegelmessung [%]	Andere < 4 %: 9,7
Schweregrad der Krankheit nach CGI Item 1, MW ± SD	4,3 ± 1,0
Therapieeffekt nach CGI Item 3.1, MW ± SD	1,5 ± 0,6
Auftreten von Nebenwirkungen nach UKU [%]	48,1

Olanzapin

2-Methyl-10-(4-methylpiperazin-1-yl)-4H-3-thia-4,9-diazabenzof[azulen

TDM-Empfehlungsgrad ^a	1
Indikation ^b	Schizophrenie (F20) Manische Episode (F30) Bipolare Störung zur Phasenprophylaxe (F31)

Muttersubstanz

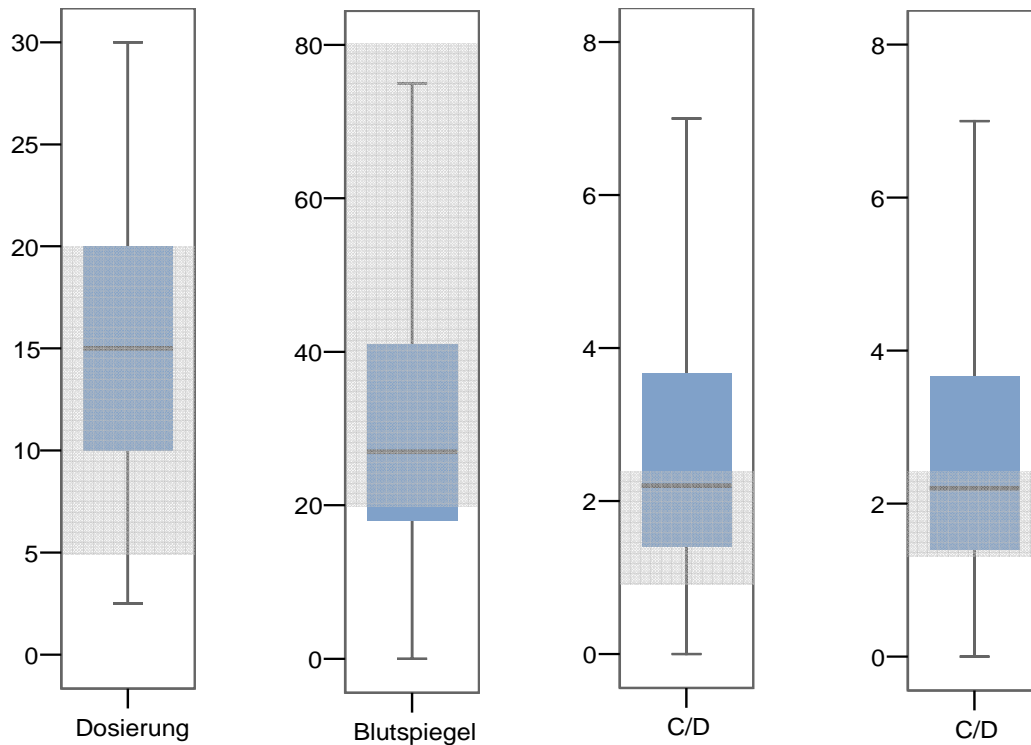


	MW	SD	Min	Max
Cl [l/h] ^c	26,1	12,1	14,0	38,2
t _{1/2} [h] ^d	32,2	5,4	26,8	37,6
F [%] ^e	80			
V [l/kg] ^f	6,2	1,6	4,6	7,8
PB [%] ^g	0,93			

	Untere Grenze	Obere Grenze
Zulassungsbereich der Erhaltungsdosis [mg/d] ^h	5	20
Therapeutischer Bereich [ng/ml] ⁱ	20	80
Dosisbezogener Bereich nach Haen [ng/ml/mg], MW ± SD ^j	0,87	2,38
Dosiskorrigierter Bereich nach Literatur [ng/ml/mg], MW ± SD ^k	1,3	2,4

- a Baumann et al. 2004
b FI Zyprexa Nov. 2010
c Callaghan et al. 1999 n = 491
d Wang et al. 2004 n = 12
e Callaghan et al. 1996 n = 491
f Wang et al. 2004 n = 12
g FI Zyprexa Nov. 2010
h FI Zyprexa Nov. 2010
i Baumann et al. 2004
j Haen et al. 2008
k Weiss et al. 2005 n = 67

Dosierung [mg/d] und Zulassungsbereich	Blutspiegel [ng/ml] und therap. Bereich	C/D [ng/ml/mg] und dosisbez. Bereich (Haen)	C/D [ng/ml/mg] und dosiskor. Bereich (Lit.)
--	---	---	---



MW	15,5	35,4	2,52
SD	8,3	29,0	1,47
Median	15	27	2,20
1. - 3. Quartil	10 - 20	18 - 41	1,40 - 3,67
Min - Max	3 - 30	0 - 158	0,00 - 7,20

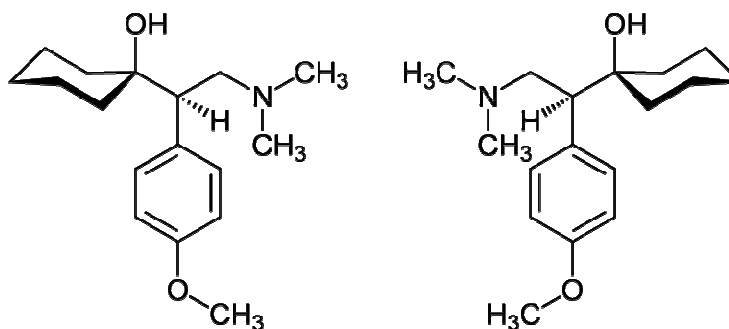
Verordnungshäufigkeit, n	151
Gemessene Blutspiegel, n	145
Patienten (Frauen), n	76 (34)
Alter, MW ± SD	48,1 ± 14,4
	F20: 57,3
	F25: 9,3
	F32: 8,0
	F33: 8,0
Diagnose [%]	Andere > 6 %: 17,4
Psychiatrische Komedikation pro Patient, MW ± SD	1,5 ± 1,1
Internistische Komedikation pro Patient, MW ± SD	0,4 ± 0,7
	Verlaufskontrolle: 83,2
	Compliance: 11,4
Grund der Spiegelmessung [%]	Andere < 2 %: 5,4
Schweregrad der Krankheit nach CGI Item 1, MW ± SD	4,7 ± 0,9
Therapieeffekt nach CGI Item 3.1, MW ± SD	1,6 ± 0,7
Auftreten von Nebenwirkungen nach UKU [%]	42,6

Venlafaxin

(RS)-1-[2-Dimethylamino -1-(4-methoxyphenyl)ethyl] cyclohexan-1-ol

TDM-Empfehlungsgrad ^a	2
Indikation ^b	Major Depression (F32) Rezidivprophylaxe Major Depression (F33)

Muttersubstanz

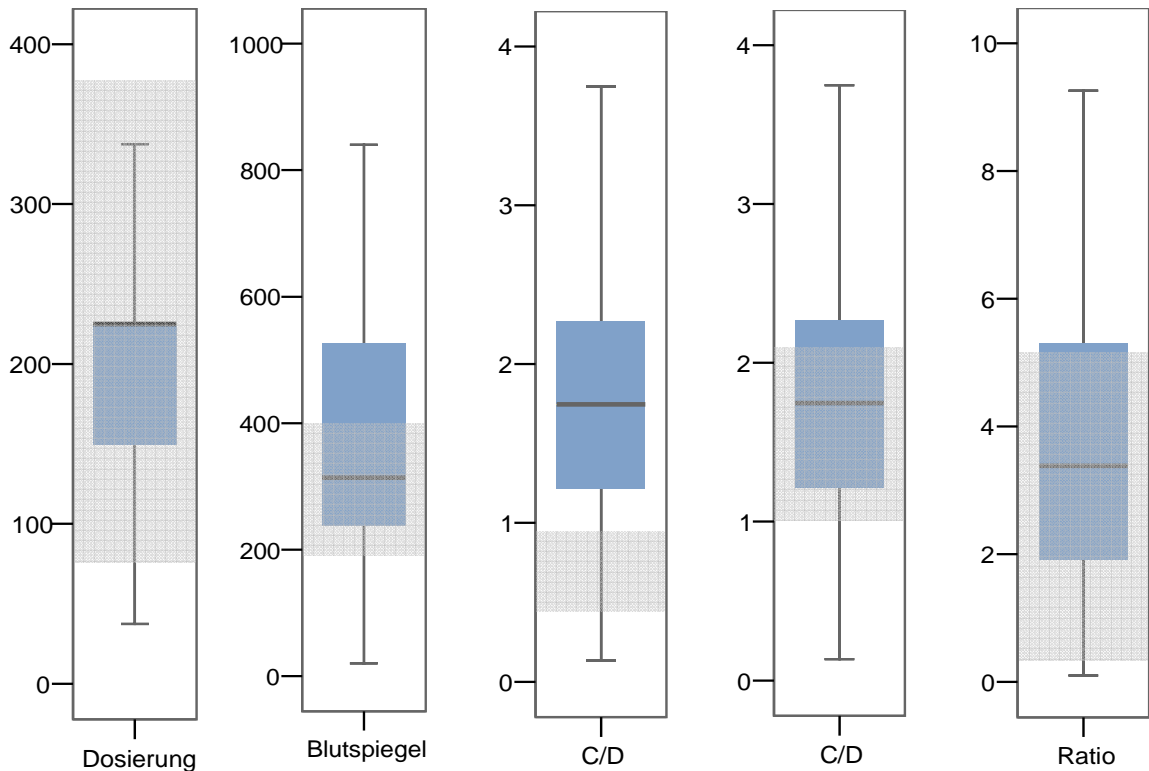


	MW		SD		Min		Max	
	VEN	OD-VEN	VEN	OD-VEN	VEN	OD-VEN	VEN	OD-VEN
Cl [l/h] ^c	76,4	31,2	26,5	10,1	49,9	21,1	102,9	41,3
t $\frac{1}{2}$ [h] ^d	4,2	10,3	2,1	4,3	2,1	6,0	6,3	14,6
F [%] ^e	43							
V [l/kg] ^f	6,1	5,4	5,4	1,3	0,7	4,1	11,5	6,7
PB [%] ^g	0,27	0,30	0,02	0,12	0,25	0,18	0,29	0,42

	Untere Grenze	Obere Grenze
Zulassungsbereich der Erhaltungsdosis [mg/d] ^h	75	375
Therapeutischer Bereich [ng/ml] ⁱ	195	400
Dosisbezogener Bereich nach Haen [ng/ml/mg], MW \pm SD ^j	0,48	0,93
Dosiskorrigierter Bereich nach Literatur [ng/ml/mg], MW \pm SD ^k	1,0	2,1
Ratio ^l	0,3	5,2

- a Baumann et al. 2004
b FI Trevilor Februar 2010
c Klamerus et al. 1992 n = 18
d Klamerus et al. 1992 n = 18
e FI Trevilor Februar 2010
f Klamerus et al. 1992 n = 18
g Klamerus et al. 1992 n = 18
h FI Trevilor Februar 2010
i Baumann et al. 2004
j Haen et al. 2008
k Reis et al. 2009 n = 1781
l Shams et al. 2006 n = 100

Dosierung [mg/d] und Zulassungsbereich	Blutspiegel [ng/ml] und therap. Bereich	C/D [ng/ml/mg] und dosisbez. Bereich (Haen)	C/D [ng/ml/mg] und dosiskor. Bereich (Lit.)	Ratio und Literaturdaten
--	---	---	---	--------------------------------



MW	213,7	368,6	1,86	4,07
SD	84,8	191,0	1,06	3,20
Median	225	314	1,75	3,38
1. - 3. Quartil	150 - 225	237,5 - 526,5	1,21 - 2,27	1,91 - 5,30
Min - Max	37,5 - 450	20 - 980	0,13 - 7,31	0,10 - 17,80

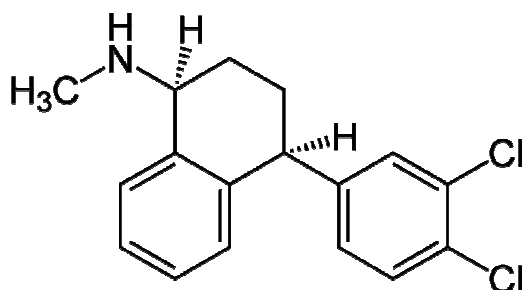
Verordnungshäufigkeit, n	125
Gemessene Blutspiegel, n	121
Patienten (Frauen), n	65 (45)
Alter, MW ± SD	51,9 ± 15,2 F33: 45,3 F20: 10,9 F60: 9,4 F31: 7,8 F32: 7,8
Diagnose [%]	Andere < 5 %: 18,8
Psychiatrische Komedikation pro Patient, MW ± SD	1,8 ± 1,4
Internistische Komedikation pro Patient, MW ± SD	0,8 ± 1,4 Verlaufskontrolle: 90,3 Symptomverschlechterung: 3,2
Grund der Spiegelmessung [%]	Andere < 1 %: 6,5
Schweregrad der Krankheit nach CGI Item 1, MW ± SD	4,4 ± 1,1
Therapieeffekt nach CGI Item 3.1, MW ± SD	1,7 ± 0,7
Auftreten von Nebenwirkungen nach UKU [%]	38,0

Sertralin

(1S,4S)-4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro- N-methyl-1-naphthylamin

TDM-Empfehlungsgrad ^a	2
Indikation ^b	Major Depression (F32) Rezidivprophylaxe Major Depression (F33)

Muttersubstanz



	MW	SD	Min	Max
Cl [l/h] ^c	25,2	4,6	20,6	29,8
t ½ [h] ^d	23,0			
F [%] ^e	70			
V [l/kg] ^f	76			
PB [%] ^g	99			

	Untere Grenze	Obere Grenze
Zulassungsbereich der Erhaltungsdosis [mg/d] ^h	50	200
Therapeutischer Bereich [ng/ml] ⁱ	10	50
Dosisbezogener Bereich nach Haen [ng/ml/mg], MW ± SD ^j	0,29	0,88
Dosiskorrigierter Bereich nach Literatur [ng/ml/mg], MW ± SD ^k	0,21	0,28
Ratio MW ± SD ^l	2,2	3,9

a Baumann et al. 2004

b FI Zolofit Juni 2010

c Van Harten et al. 1993

d Van Harten et al. 1993

e Van Harten et al. 1993

f Van Harten et al. 1993

g Van Harten et al. 1993

h FI Zolofit Juni 2010

i Baumann et al. 2004

j Haen et al. 2008

k Reis et al. 2009 n = 2998

l Reis et al. 2004 n = 348

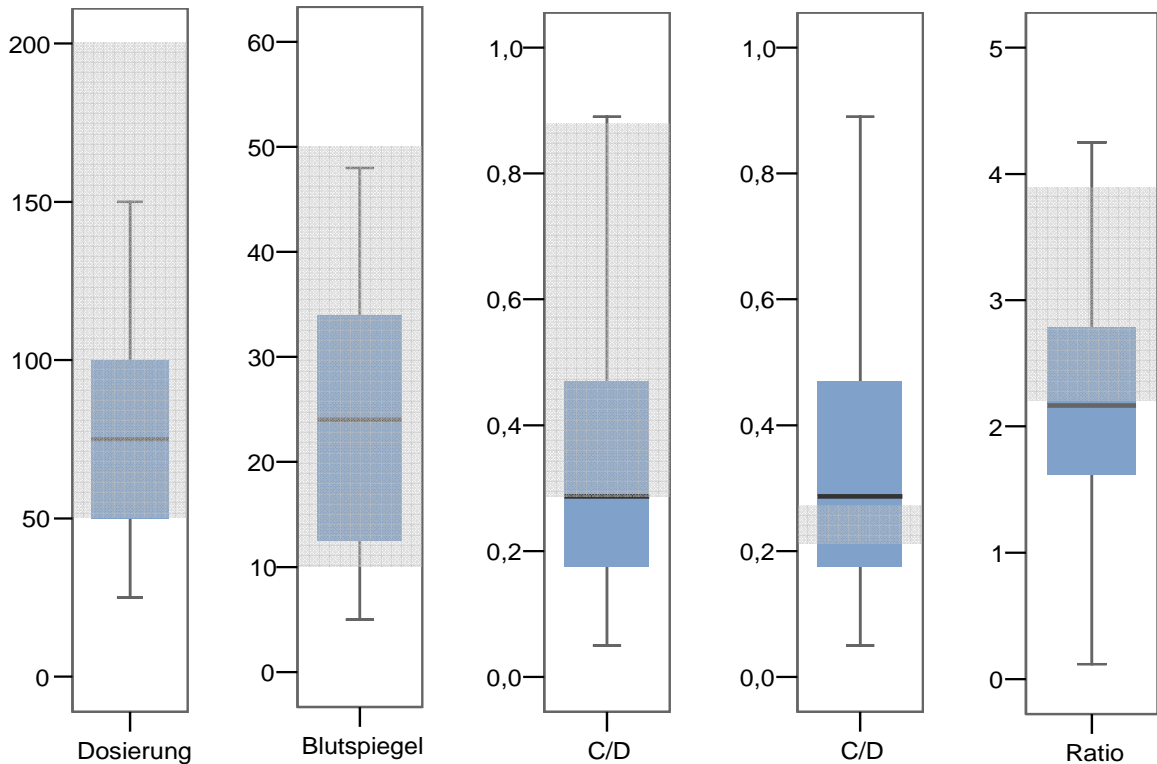
Dosierung
[mg/d] und
Zulassungsbereich

Blutspiegel
[ng/ml] und
therap. Bereich

C/D
[ng/ml/mg] und
dosisbez. Bereich (Haen)

C/D
[ng/ml/mg] und
dosiskor. Bereich (Lit.)

Ratio
und
Literaturdaten



MW	85,5	30,8	0,36	2,34
SD	42,7	30,0	0,26	1,14
Median	75	24	0,29	2,17
1. - 3. Quartil	50 - 100	12,5 - 34	0,18 - 0,47	1,62 - 2,78
Min - Max	25 - 200	5 - 132	0,05 - 1,18	0,12 - 5,00

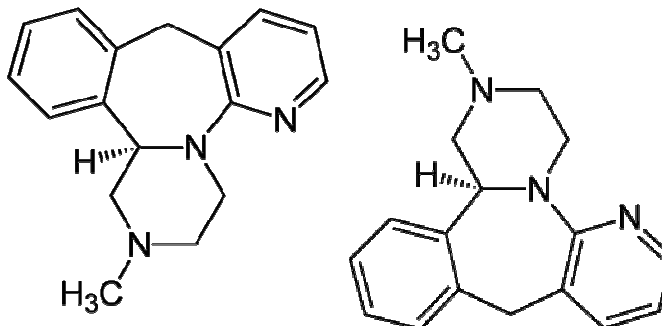
Verordnungshäufigkeit, n	108
Gemessene Blutspiegel, n	99
Patienten (Frauen), n	65 (33)
Alter, MW ± SD	52,5 ± 16,0 F20: 29,2 F33: 15,6 F25: 14,1 F32: 9,4 F31: 6,3 F10: 4,7
Diagnose [%]	Andere < 4 %: 20,7
Psychiatrische Komedikation pro Patient, MW ± SD	1,8 ± 1,2
Internistische Komedikation pro Patient, MW ± SD	1,0 ± 1,6 Verlaufskontrolle: 89,7 Compliance: 3,7 Andere < 2 %: 6,6
Grund der Spiegelmessung [%]	
Schweregrad der Krankheit nach CGI Item 1, MW ± SD	4,4 ± 1,2
Therapieeffekt nach CGI Item 3.1, MW ± SD	1,7 ± 0,7
Auftreten von Nebenwirkungen nach UKU [%]	36,7

Mirtazapin

(RS)-(±)-2-Methyl- 1,2,3,4,10,14b-hexahydropyrazino [2,1-a]pyrido[2,3-c][2]benzazepin

TDM-Empfehlungsgrad ^a 2Indikation ^b Major Depression (F32)

Muttersubstanz



	MW	SD	Min	Max
Cl [l/h] ^c	31,2	4,3	26,9	35,5
t $\frac{1}{2}$ [h] ^d	16,7	5,0	11,7	21,7
F [%] ^e	47,8	6,9	40,9	54,7
V [l/kg] ^f	4,52	1,67	2,85	6,19
PB [%] ^g	85			

	Untere Grenze	Obere Grenze
Zulassungsbereich der Erhaltungsdosis [mg/d] ^h	15	45
Therapeutischer Bereich [ng/ml] ⁱ	40	80
Dosisbezogener Bereich nach Haen [ng/ml/mg], MW \pm SD ^j	0,37	0,76
Dosiskorrigierter Bereich nach Literatur [ng/ml/mg], MW \pm SD ^k	0,2	1,2
Ratio, MW \pm SD ^l	0,36	0,85

a Baumann et al. 2004

b FI Remergil Septemer 2008

c Voortman et al. 1995 n = 8

d Voortman et al. 1995 n = 8

e Voortman et al. 1995 n = 8

f Voortman et al. 1995 n = 8

g FI Remergil Septemer 2008

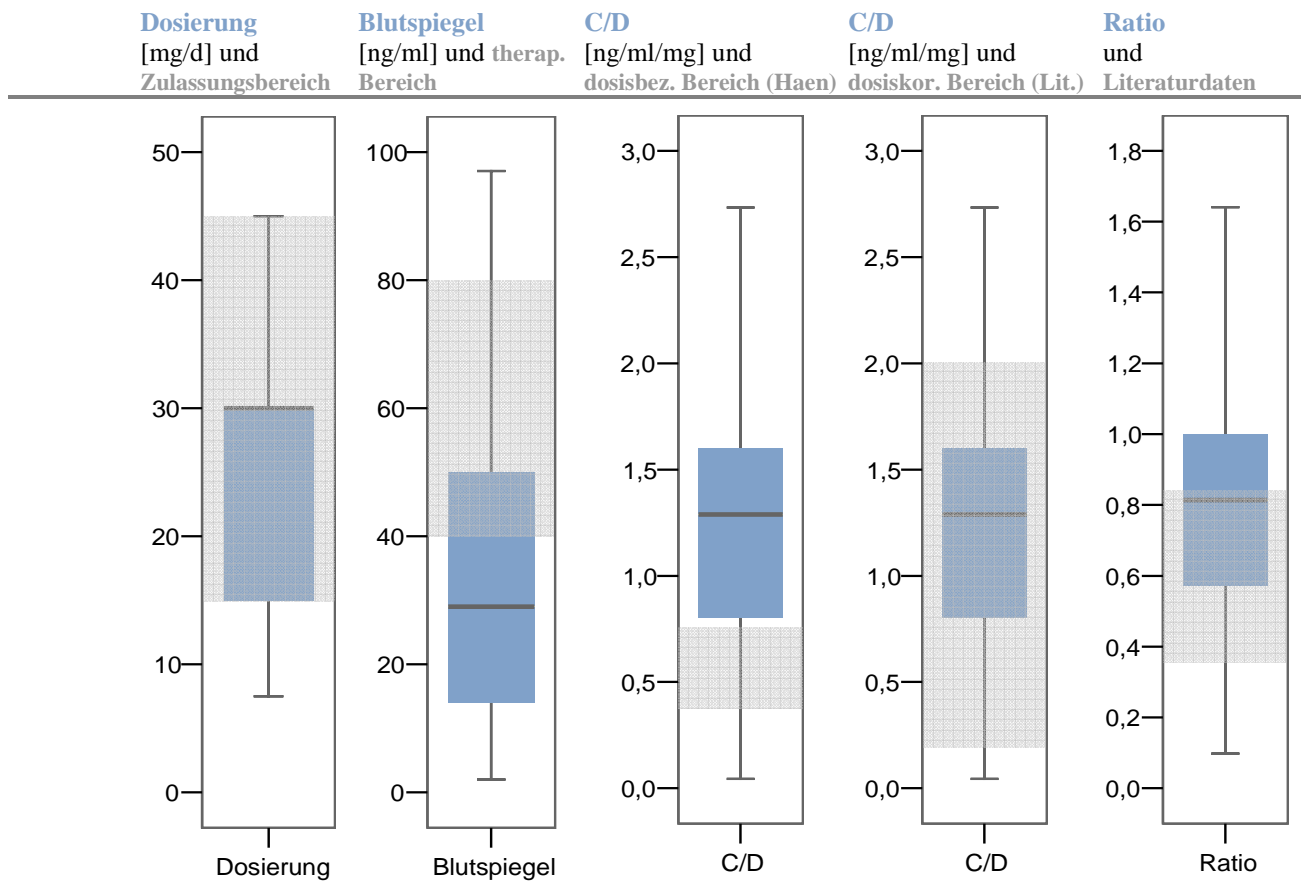
h FI Remergil Septemer 2008

i Baumann et al. 2004

j Haen et al. 2008

k Shams et al. 2004 n = 100

l Timmer et al. 1995 n = 27



	Dosierung	Blutspiegel	C/D	C/D	Ratio
MW	27,6	36,8	1,41	1,41	0,95
SD	15,3	27,9	1,13	1,13	1,04
Median	30	29	1,29	1,29	0,81
1. - 3. Quartil	15 - 30	14 - 50	0,80 - 1,60	0,80 - 1,60	0,57 - 1,00
Min - Max	7,5 - 75	2 - 112	0,04 - 7,47	0,04 - 7,47	0,10 - 8,20

Verordnungshäufigkeit, n	66
Gemessene Blutspiegel, n	58
Patienten (Frauen), n	40 (21)
Alter, MW ± SD	58,2 ± 14,8 F33: 44,7 F20: 10,5 F31: 10,5 F25: 7,9
Diagnose [%]	Andere < 6 %: 26,4
Psychiatrische Komedikation pro Patient, MW ± SD	1,9 ± 1,2
Internistische Komedikation pro Patient, MW ± SD	0,7 ± 1,3 Verlaufskontrolle: 90,8 Compliance: 3,1 Nebenwirkung: 3,1
Grund der Spiegelmessung [%]	Andere < 2 %: 3,0
Schweregrad der Krankheit nach CGI Item 1, MW ± SD	4,4 ± 1,1
Therapieeffekt nach CGI Item 3.1, MW ± SD	1,6 ± 0,7
Auftreten von Nebenwirkungen nach UKU [%]	26,3

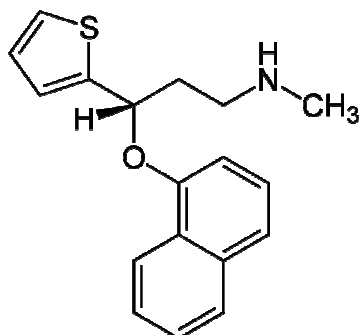
Duloxetin

(+)-(S)-N-Methyl-3-(1-naphthoxy)- 3-(2-thienyl)propylamin

TDM-Empfehlungsgrad ^a 2

Indikation ^b Major Depression (F32)

Muttersubstanz



	MW	SD	Min	Max
Cl [l/h] ^c	114,3	65,7	48,6	180
t ½ [h] ^d	12,0			
F [%] ^e	50			
V [l/kg] ^f	22			
PB [%] ^g	80			

	Untere Grenze	Obere Grenze
Zulassungsbereich der Erhaltungsdosis [mg/d] ^h	60	120
Therapeutischer Bereich [ng/ml] ⁱ	60	120
Dosisbezogener Bereich nach Haen [ng/ml/mg], MW ± SD ^j	0,2	0,57
Dosiskorrigierter Bereich nach Literatur [ng/ml/mg], MW ± SD ^k	0,38	1,89

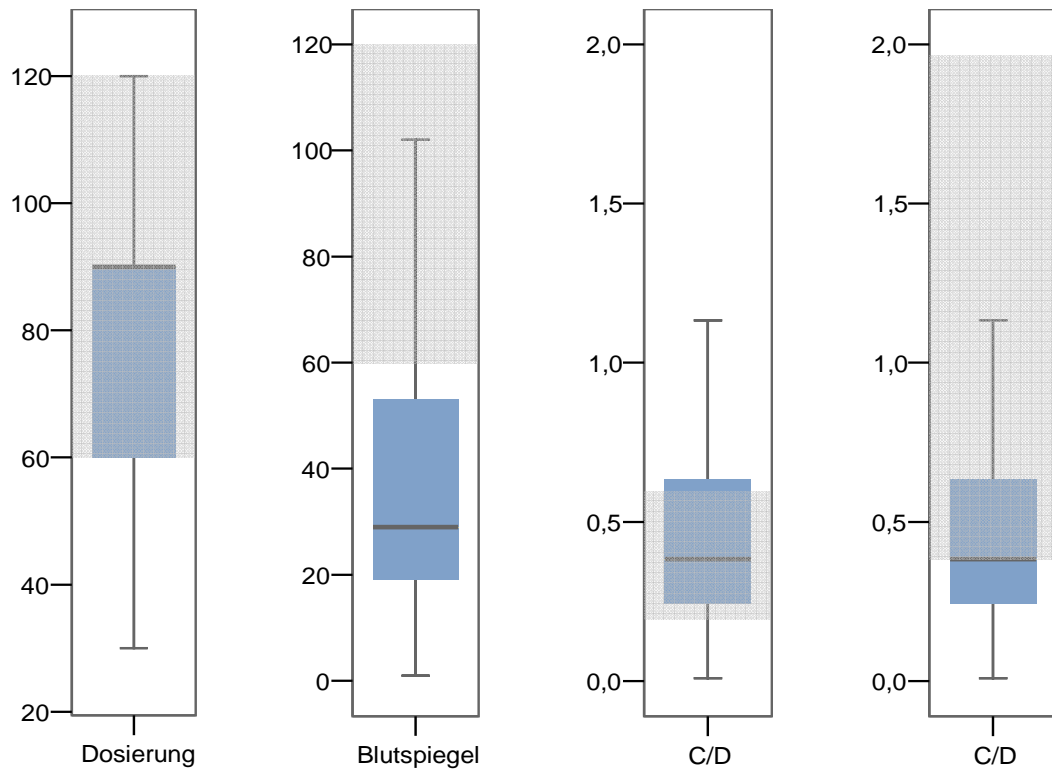
a Baumann et al. 2004
b FI Cymbalta Juli 2010
c Sharma et al. 2000 n = 24
d FI Cymbalta Juli 2010
e FI Cymbalta Juli 2010
f FI Cymbalta Juli 2010
g FI Cymbalta Juli 2010
h FI Cymbalta Juli 2010
i Baumann et al. 2004
j Haen et al. 2008
k Sharma et al. 2000 n = 24

Dosierung
[mg/d] und
Zulassungsbereich

Blutspiegel
[ng/ml] und
therap. Bereich

C/D
[ng/ml/mg] und
dosisbez. Bereich (Haen)

C/D
[ng/ml/mg] und
dosiskor. Bereich (Lit.)



MW	81,6	41,9	0,52
SD	27,6	38,6	0,48
Median	90	29	0,38
1. - 3. Quartil	60 - 90	19 - 53	0,24 - 0,63
Min - Max	30 - 150	1 - 182	0,01 - 2,57

Verordnungshäufigkeit, n	62
Gemessene Blutspiegel, n	57
Patienten (Frauen), n	33 (20)
Alter, MW ± SD	56,1 ± 15,7
	F33: 48,5
	F32: 18,2
	F20, F31, F43, F30: je 6,1
Diagnose [%]	Andere < 3 %: 8,9
Psychiatrische Komedikation pro Patient, MW ± SD	1,7 ± 1,2
Internistische Komedikation pro Patient, MW ± SD	1,2 ± 1,7
	Verlaufskontrolle: 88,7
	Nebenwirkungen: 3,2
	Symptomverschlechterung: 3,2
Grund der Spiegelmessung [%]	Andere < 2 %: 4,9
Schweregrad der Krankheit nach CGI Item 1, MW ± SD	4,4 ± 1,4
Therapieeffekt nach CGI Item 3.1, MW ± SD	1,8 ± 0,8
Auftreten von Nebenwirkungen nach UKU [%]	38,3

3.5 TDM zur Compliance-Kontrolle

Trotz einer dauerhaften Pharmakotherapie in der Schizophreniebehandlung erleiden 30 - 40 % der Patienten innerhalb eines Jahres nach stationärer Entlassung einen Rückfall (Davis 1975; Hogarty et al. 1998). Gründe für einen Rückfall sind vor allem eine fehlende Compliance. Aus pharmakotherapeutischer Sicht bleibt daher die zentrale Herausforderung zur Vermeidung von Rückfällen. In der vorliegenden Arbeit stand deshalb die Messung von Non-Compliance im Zentrum des Erkenntnisinteresses. Hierfür wurden drei bereits etablierte Methoden untereinander und mit einer eigens entwickelten Methode zur Erfassung von Non-Compliance verglichen. Der verwendete Outcome-Parameter für eine unzureichende Compliance war der Rückfall eines Patienten. Die Auswertungen wurden an zwei Kollektiven durchgeführt. Der zentrale Unterschied zwischen den zwei Patientengruppen bestand in der Definition des Rückfalls. Patienten des ersten Kollektivs wurden als rückfällig eingestuft, wenn sie aufgrund psychopathologischer Verschlechterung stationär aufgenommen werden mussten. Patienten des zweiten Kollektivs galten als rückfällig, wenn sie eine Verschlechterung (Erhöhung) auf der PANSS-Skala um 20 % aufwiesen. Datensatz zwei beinhaltet somit zusätzlich die regelmäßige Aufzeichnung des psychopathologischen Zustands mittels der Fremdbeurteilungsskala PANSS und darüber hinaus wurden hier, neben Clozapin-, auch Olanzapin-Langzeitpatienten eingeschlossen.

Kollektiv 1 umfasste 23 schizophrene Patienten (F20 nach ICD-10), die im Zeitraum von Januar 2007 bis September 2008 in der psychiatrischen Institutsambulanz Mainz mit Clozapin behandelt wurden und von denen mindestens drei Clozapin-Blutspiegel bestimmt wurden. Die demographischen Daten sind in Tabelle 3.9 aufgelistet.

Tabelle 3.9: Demographische Daten von Kollektiv 1: 23 schizophrene Patienten, die zwischen Januar 2007 und September 2008 in der psychiatrischen Institutsambulanz in Mainz unter Clozapin behandelt wurden.

	Clozapin-Patienten
Patienten (Frauen), n	23 (13)
Patienten mit Rückfall, n	6
Alter [Jahre], MW \pm SD	42,2 \pm 8,9
Beobachtungszeit [Monate], MW \pm SD	16,3 \pm 7,0
Blutspiegel-Messungen in der Beobachtungszeit, MW \pm SD	7,3 \pm 3,3

Während einer 21-monatigen Beobachtungszeit mussten sechs der 23 eingeschlossenen Patienten in die psychiatrische Klinik aufgenommen werden (Rückfallrate: 26,1 %). Eine Gegenüberstellung der Gruppen mit und ohne stationäre Wiederaufnahme zeigte, dass

rückfällige Patienten im Mittel 10,4 Jahre jünger waren als Patienten ohne Rückfall (Tabelle 3.10).

Tabelle 3.10: Vergleich von Geschlechterverteilung, Alter und Clozapin-Blutspiegelparameter in ambulanten Patienten mit und ohne stationäre Wiederaufnahme (Kollektiv 1).

	Mit Wiederaufnahme	ohne Wiederaufnahme	p-Wert
Patienten, n	6	17	
Männer, n	1	9	0,144 ^a
Frauen, n	5	8	
Alter [Jahre], MW	34,5	44,9	0,010 ^b
Blutspiegel pro Monat, MW	0,89	0,74	0,369 ^b
Clozapin-Dosis [mg/d], Median (1. - 3. Quartil)	233,9 (181,0 - 265,0)	192,9 (119,8 - 328,6)	0,609 ^c
Clozapin-Blutspiegel [ng/ml], Median (1. - 3. Quartil)	378,8 (217,2 - 613,4)	457,5 (386,7 - 597,1)	0,484 ^c

^a Exakter Test nach Fisher

^b t-Test

^c Mann-Whitney-U-Test

Die Anzahl der gemessenen Blutspiegel in der Beobachtungszeit unterschied sich dabei nicht zwischen den Gruppen und auch die Mittelwerte von Clozapin-Dosis und Blutspiegel waren vergleichbar. Gründe für eine stationäre Wiederaufnahme waren psychotische Reexazerbation (n = 5), mangelnde Compliance (n = 4), Nebenwirkungen (n = 3), variables Rauchverhalten mit erheblichen Auswirkungen auf die Clozapin-Spiegel (n = 2) und kritisches Lebensereignis (n = 2, Mehrfachnennungen pro Patient möglich). Ein Patient wurde in der Beobachtungszeit zweimal (Patient Nummer 5) und ein Patient viermal (Patient Nummer 1) in die Klinik aufgenommen. Patienten, die in der Studienzeit nicht stationär aufgenommen werden mussten, blieben auch innerhalb der sechs Monate nach Ende der Beobachtungszeit rückfallfrei und mussten nicht aufgenommen werden.

Die häufigste Komedikation war Fluvoxamin (n = 7). Auffallend war hierbei, dass nur ein Patient unter der Kombinationsbehandlung Clozapin und Fluvoxamin einen Rückfall erlitt. Diese Auffälligkeit war allerdings nicht signifikant (p = 0,629; Exakter Test nach Fisher). Auch bezüglich der weiteren verordneter Komedikation zeigten sich keine Auffälligkeiten.

Das zweite Kollektiv umfasste 88 ambulante Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie (F20 nach ICD-10) und die mit Clozapin oder Olanzapin behandelt wurden. Die Patienten kamen aus vier verschiedenen psychiatrischen Institutsambulanzen (Düsseldorf: n = 27; Tübingen: n = 8; Göttingen: n = 15; Mainz: n = 38). Von 63 Patienten waren im Erhebungszeitraum von Februar 2001 bis September 2006 ausreichende Daten zu Blutspiegel- und psychopathologischen Parametern verfügbar (mindestens 3 Blutspiegelwerte und

mindestens 2 PANSS-Messungen). Vierzig Patienten wurden mit Clozapin und 23 mit Olanzapin behandelt. Die demographischen und klinischen Daten beider Gruppen sind in Tabelle 3.11 aufgeführt.

Tabelle 3.11: Demographische Daten von Kollektiv 2: 63 ambulante schizophrene Patienten, die zwischen Februar 2001 und September 2006 in vier psychiatrischen Institutsambulanzen Deutschlands unter Clozapin und Olanzapin behandelt wurden.

	Clozapin-Patienten	Olanzapin-Patienten
Patienten (Frauen), n	40 (18)	23 (9)
Patienten mit Rückfall, n	12	11
Alter [Jahre], MW \pm SD	45,0 \pm 7,9	45,0 \pm 9,0
Beobachtungszeit [Monate], MW \pm SD	20,5 \pm 11,3	19,6 \pm 12,9
Blutspiegel-Messungen in der Beobachtungszeit, MW \pm SD	9,1 \pm 5,0	9,1 \pm 4,9
PANSS-Messungen in der Beobachtungszeit, MW \pm SD	11,3 \pm 8,3	10,7 \pm 8,4

Zwölf Patienten der Clozapin-Gruppe und elf der Olanzapin-Gruppe erlitten einen Rückfall in der Beobachtungszeit (Rückfallrate Clozapin: 30,0 %; Olanzapin: 47,8 %). In beiden Medikationsgruppen wurden die Patienten in rückfällige und nicht-rückfällige aufgeteilt und miteinander verglichen (Tabelle 3.12).

Sowohl in der Clozapin- als auch in der Olanzapin-Gruppe gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich Geschlechterverteilung, Alter, Anzahl der gemessenen Blutspiegel pro Monat, den Ausgangswerten der Blutspiegel und der PANSS-Messungen. Clozapin-Patienten zeigten zwar eine stärkere Änderung des Blutspiegels vom Ausgangswert bis zum Rückfall (-44,0 ng/ml), allerdings war der Unterschied zu den nicht-rückfälligen Patienten (+18,0 ng/ml) nicht signifikant ($p = 0,236$). In der Clozapin-Gruppe erhielten 15 Patienten 1 - 3 psychiatrische Komedikationen. Die häufigste Verschreibung war Fluvoxamin ($n = 6$), gefolgt von Lorazepam ($n = 2$), Prothipendyl ($n = 2$) und Valproinsäure ($n = 2$). In der Olanzapin-Gruppe erhielten 4 Patienten eine weitere psychiatrische Medikation (Sertralin: $n = 2$; Pipamperon: $n = 2$; Mirtazapin: $n = 1$, Ziprasidon: $n = 1$). Hier zeigten sich keine weiteren Auffälligkeiten. Die auftretenden Nebenwirkungen waren in beiden Medikationsgruppen meist mittelstark. In der Clozapin-Gruppe klagten drei und in der Olanzapin-Gruppe sechs Patienten über Nebenwirkungen. Am häufigsten dabei wurden Konzentrationsstörungen, Asthenie und Gewichtszunahme genannt. Zwischen auftretenden Nebenwirkungen und gemessenen Blutspiegeln gab es dabei keinen Zusammenhang. Die mittleren (\pm SD) Clozapin-Blutspiegel lagen bei 212,2 (\pm 134,1) ng/ml in Patienten mit Nebenwirkungen und bei 351,5 (\pm 194,8) ng/ml in Patienten ohne Nebenwirkungen ($p = 0,251$). Die Blutspiegel der Olanzapin-Patienten entsprechend lagen bei 26,6 (\pm 14,4) ng/ml und 36,9 (\pm 18,8) ng/ml ($p = 0,286$).

Tabelle 3.12: Vergleich zwischen rückfälligen und nicht-rückfälligen Patienten unter Clozapin- und Olanzapin-Behandlung (Kollektiv 2).

	Patienten mit Rückfall	Patienten ohne Rückfall	p-Wert
Clozapin-Gruppe			
Patienten, n	12	28	
Frauen, n	6	12	0,738 ^a
Männer, n	6	16	
Alter [Jahre], MW	42,5	46,4	0,232 ^b
Blutspiegel pro Monat, MW	1,0	1,1	0,451 ^b
PANSS-Ausgangswert	63,0 (54,5 - 70,5)	43,5 (36,5 - 70,0)	0,056 ^c
Blutspiegel-Ausgangswert [ng/ml], Median (1. - 3. Quartil)	285,5 (159,5 - 445,0)	328,5 (170,5 - 503,5)	0,782 ^c
Blutspiegeländerung* [ng/ml], Median (1. - 3. Quartil)	+18,0 (-52,5 - 62,5)	-44,0 (-131,0 - 35,0)	0,236 ^c
Olanzapin-Gruppe			
Patienten, n	11	12	
Frauen, n	4	5	0,567 ^a
Männer, n	7	7	
Alter [Jahre], MW	43,5	43,4	0,986 ^b
Blutspiegel pro Monat, MW	1,1	1,6	0,263 ^b
PANSS-Ausgangswert	46,0 (37,5 - 56,5)	59,0 (41,5 - 73,0)	0,260 ^c
Blutspiegel-Ausgangswert [ng/ml], Median (1. - 3. Quartil)	28,0 (15,0 - 46,0)	31,0 (18,0 - 51,5)	0,651 ^c
Blutspiegeländerung* [ng/ml], Median (1. - 3. Quartil)	-2,0 (-29,0 - 8,0)	-10,0 (-31,0 - -3,5)	0,346 ^c

* bei Patienten mit Rückfall: Blutspiegel bei Rückfall - Blutspiegel-Ausgangswert,
bei Patienten ohne Rückfall: Blutspiegel bei Studienende - Blutspiegel-Ausgangswert

^a Exakter Test nach Fisher

^b t-Test

^c Mann-Whitney-U-Test

3.5.1 Dosisbezogener Blutspiegel

Für die Auswertmethode des dosisbezogenen Blutspiegels zur Erfassung der Compliance wurden alle gemessenen Clozapin- beziehungsweise Olanzapin-Blutspiegel in Bezug zu ihrer Dosis gesetzt (Konzentration/Dosis, C/D). Beim ersten Kollektiv lag der C/D Mittelwert (\pm SD) bei 2,64 (\pm 2,19). Nach Haen et al. (2008) liegt der dosisbezogene Clozapin-Blutspiegel eines complianten Patienten zwischen 0,48 und 1,35. Bei fünf der insgesamt 23 Patienten lag bei mindestens einem Blutspiegel während der Beobachtungszeit ein C/D Wert unterhalb diesen Bereichs (Non-Compliance-Rate: 21,7 %). Können hier andere Faktoren, die zu einer Erniedrigung des Blutspiegels führen, ausgeschlossen werden, ist laut Haen von einer unzureichenden Compliance auszugehen. Vier der fünf identifizierten Patienten erlitten im Laufe der Untersuchung einen Rückfall und mussten stationär aufgenommen werden. Es

bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen detektierter Non-Compliance und auftretenden Rückfällen ($p = 0,008$; Exakter Test nach Fischer).

Der C/D Mittelwert des zweiten Kollektivs lag bei den 40 Clozapin-Patienten bei 2,26 ($\pm 4,32$). Zwölf Patienten davon zeigten während der Studie Blutspiegel, die unterhalb des Normbereichs nach Haen lagen (Non-Compliance-Rate: 30,0 %). Von diesen als non-compliant identifizierten Patienten erlitten drei einen Rückfall. Der Mittelwert bei den 23 Olanzapin-Patienten des zweiten Kollektivs lag bei 2,05 ($\pm 1,47$). In dieser Gruppe konnten 13 Patienten wegen zu niedriger dosisbezogener Blutspiegel (Normbereich nach Hean: 0,87 - 2,38) als non-compliant identifiziert werden (Non-Compliance-Rate: 56,5 %). Acht davon wurden in der Studienzeit rückfällig. Die Untersuchung des zweiten Kollektiv brachte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen detektierter Non-Compliance und psychopathologischer Verschlechterung hervor (Clozapin-Gruppe: $p = 0,725$ und Olanzapin-Gruppe: $p = 0,214$; beide nach exaktem Test nach Fisher).

3.5.2 Verhältnis Metaboliten/Muttersubstanz

Die von Reis und Kollegen 2004 entwickelte Methode zur Compliance-Überprüfung beinhaltet die Analyse des Verhältnisses von Desmethylsertralin zu Sertralin. Analog sollte hier das Verhältnis von Desmethylclozapin (inaktiver Metabolit) zu Clozapin (Muttersubstanz) dazu dienen, Aufschluss über das Compliance-Verhalten der Patienten geben.

Die Auswertung des ersten Kollektivs zeigte, dass kein Patient einen nicht nachweisbaren Clozapin-Blutspiegel hatte, sodass eine totale Non-Compliance ausgeschlossen werden konnte. Um Patienten mit einer partiellen Non-Compliance zu identifizieren wurde der \log_{10} des Verhältnisses von Desmethylclozapin/Clozapin für alle 361 Blutspiegel bestimmt. Im Mittel lag es bei -0,229. Der Bereich des zurück transformierten Mittelwerts ± 2 Standardabweichungen lag zwischen 0,28 und 1,33. Dieser Bereich wurde zum Sollwert für ein normales Desmethylclozapin/Clozapin Verhältnis deklariert. Insgesamt wurden sieben Blutproben gefunden, die ein Desmethylclozapin/Clozapin Verhältnis hatten, das außerhalb dieses Bereichs lag (vier unterhalb, drei oberhalb). Von den identifizierten Patienten, wurde unter Ausschluss ihrer abweichenden Werte, der individuelle Mittelwert mit Variationskoeffizient bestimmt (Tabelle 3.13). Hier zeigte kein Patient eine Blutspiegelschwankung von über 50 %. Nach dieser Auswertmethode wurde in Kollektiv 1 kein Clozapin-Patient gefunden, der eine totale oder partielle Non-Compliance zeigte.

Definiert man bereits die sieben Patienten als non-compliant, bei denen eine Abweichung des Metaboliten/Muttersubstanz Verhältnisses in der Beobachtungszeit vorkam, so ist hier eine Non-Compliance-Rate von 30,4 % zu finden.

Tabelle 3.13: Patienten von Kollektiv 1 mit abweichendem Desmethylclozapin/Clozapin (DCLZ/CLZ) Verhältnis.

Patient	Abweichender Wert des Verhältnisses DCLZ/CLZ	Individueller Mittelwert des Verhältnisses DCLZ/CLZ	Abweichung > 50%
10	0,1840	0,5739	nein
1 ^{a, b}	0,2158	0,6693	nein
13	0,2553	0,3700	nein
19	0,2774	0,4601	nein
3 ^a	1,8501	0,8383	nein
2 ^{a, b}	2,0189	0,5935	nein
9	3,1119	0,8526	nein

^a Patienten mit Rückfall

^b von Arzt als non-compliant eingestuft

Im zweiten Kollektiv zeigten zwei Patienten eine totale Non-Compliance, da ihr Clozapin-Blutspiegel während der Beobachtungszeit ein- beziehungsweise zweimal unterhalb der Labornachweisgrenze von 10 ng/ml lag. Der \log_{10} des Verhältnisses von Desmethylclozapin/Clozapin wurde hier für 376 Clozapin-Blutspiegel bestimmt und lag im Mittel bei -0,175. Der Bereich für den Verhältnis-Sollwert des zurücktransformierten Mittelwerts ± 2 Standardabweichungen lag zwischen 0,33 und 1,37. Sechs Patienten konnten identifiziert werden, die im Laufe ihrer Behandlung ein Desmethylclozapin/Clozapin Verhältnis hatten, das außerhalb dieses Bereichs lag (zwei unterhalb, vier oberhalb) (Tabelle 3.14). Der Variationskoeffizient des individuellen Mittelwerts überschritt bei keinem Patienten einen Wert von 50 %. Demnach konnte auch hier bei keinem Patienten eine partielle Non-Compliance nachgewiesen werden. Erweitert man die Definition Non-Compliance auf Patienten mit Abweichungen im Metaboliten/Muttersubstanz Verhältnis, so ist hier eine Non-Compliance-Rate von 22,5 % zu finden. Für Olanzapin-Blutspiegel konnte diese Auswertmethode nicht durchgeführt werden, da die Substanz in mehrere Metaboliten, die nicht gemessen wurden, abgebaut wird. Zwischen der Häufigkeit der detektierten non-complianten Patienten unter Clozapin-Therapie und auftretender Rückfälle bestand kein signifikanter Zusammenhang (Zusammenhang zum Rückfall als stationäre Wiederaufnahme: $p = 0,621$ und Zusammenhang zum Rückfall als psychopathologische Verschlechterung: $p = 1,000$; beide nach exaktem Test nach Fisher).

Tabelle 3.14: Patienten von Kollektiv 2 mit abweichendem Desmethylclozapin/Clozapin (DCLZ/CLZ) Verhältnis.

Patient (Code)	Abweichender Wert des Verhältnisses DCLZ/CLZ	Individueller Mittelwert des Verhältnisses DCLZ/CLZ	Abweichung > 50%
20013 ^a	0,2874	0,3685	nein
3001	0,2947	0,6283	nein
15002	1,0750	0,6443	nein
15001	1,3984	0,9810	nein
20025	1,4080	0,7627	nein
15007	5,3571	0,8505	nein

^a Patienten mit Rückfall

3.5.3 Individueller Blutspiegel

Bei dieser Methode wurde ein abgesunkener Blutspiegel als Zeichen für mangelnde Compliance mit drohendem Rückfall gesehen. Die Überprüfung der Blutspiegelverläufe des ersten Kollektivs brachte 14 der insgesamt 23 Patienten hervor, die im Laufe der Beobachtungszeit ein Absinken ihres Clozapin-Blutspiegels von über 40 % vom ersten gemessenen Blutspiegel zeigten (Tabelle 3.15). Nach Gaertner et al. (2001) galt ein Patient als rückfallgefährdet, wenn das Absinken über eine Zeitdauer von 12 % der Beobachtungszeit anhält. Dies traf bei acht dieser Patienten zu und entspricht einer Non-Compliance-Rate von 30,4 %.

Tabelle 3.15: Patienten von Kollektiv 1, deren Clozapin-Blutspiegel während ihrer ambulanten Behandlung um über 40 % vom Ausgangswert (= 1. Blutspiegel) absanken.

Patient	Ausgangswert (1. Blutspiegel) [ng/ml]	Insgesamt gemessene Blutspiegel	Häufigkeit der abgesunkenen Blutspiegel (> 40 % vom 1. Blutspiegel) [%]
12	497	18	5,6
2 ^a	325	15	6,7
15	394	14	7,1
3 ^a	82	21	9,5
10	729	41	9,8
16	941	18	11,1
21 ^b	404	8	12,5
22 ^b	412	7	14,3
11 ^b	727	16	31,3
6 ^{a, b}	1164	14	42,9
9 ^b	548	9	44,4
4 ^{a, b}	400	10	60,0
5 ^{a, b}	931	14	78,6
14 ^b	782	16	62,5

^a Patienten mit Rückfall

^b Rückfallgefährdeter Patient nach Gaertner et al. 2001

In der Clozapin-Gruppe des zweiten Kollektivs wurden 17 Patienten gefunden, deren Blutspiegel während der Studie um 40 % vom ersten gemessenen Wert absank (Tabelle 3.16). Bei elf davon traf dies in über 12 % der Beobachtungszeit zu (Non-Compliance-Rate: 27,5 %).

Tabelle 3.16: Patienten von Kollektiv 2, deren Clozapin-Blutspiegel während ihrer ambulanten Behandlung um über 40 % vom Ausgangswert (= 1. Blutspiegel) absanken.

Patient (Code)	Ausgangswert (1. Blutspiegel) [ng/ml]	Insgesamt gemessene Blutspiegel	Häufigkeit der abgesunkenen Blutspiegel (> 40 % vom 1. Blutspiegel) [%]
13001	173	18	5,6
20006 ^a	509	15	6,7
15002	290	12	8,3
15003 ^a	264	12	8,3
13006	308	22	9,1
3005	807	9	11,1
3021 ^b	259	7	14,3
3022 ^b	373	7	14,3
3001 ^b	172	18	16,7
15001 ^{a, b}	74	14	21,4
15007 ^b	62	11	27,3
20005 ^{a, b}	818	7	28,6
20031 ^b	853	3	33,3
20009 ^b	895	4	50,0
3008 ^{a, b}	542	15	53,3
20025 ^b	835	6	66,7
20011 ^{a, b}	307	8	75,0

^a Patienten mit Rückfall

^b Rückfallgefährdeter Patient nach Gaertner et al. 2001

In der Olanzapin-Gruppe des zweiten Kollektivs wurden 15 Patienten gefunden, deren Blutspiegel während der Studie um 40 % vom ersten gemessenen Wert absank (Tabelle 3.17). Bei zwölf davon traf dies in über 12 % der Beobachtungszeit zu (Non-Compliance-Rate: 52,2 %).

In beiden Kollektiven beziehungsweise beiden Medikationsgruppen konnte kein Zusammenhang zwischen einer detektierten Non-Compliance und einem folgenden Rückfall festgestellt werden (Clozapin-Gruppe Kollektiv 1: $p = 0,621$, Clozapin-Gruppe Kollektiv 2: $p = 0,704$ und Olanzapin-Gruppe Kollektiv 2: $p = 1,000$; alle nach exaktem Test nach Fisher).

Tabelle 3.17: Patienten von Kollektiv 2, deren Olanzapin-Blutspiegel während ihrer ambulanten Behandlung um über 40 % vom Ausgangswert (= 1. Blutspiegel) absanken.

Patient (Code)	Ausgangswert (1. Blutspiegel) [ng/ml]	Insgesamt gemessene Blutspiegel	Häufigkeit der abgesunkenen Blutspiegel (> 40 % vom 1. Blutspiegel) [%]
13008	9	20	5,0 %
15011	88	12	8,3 %
15004	14	10	10,0 %
3007 ^b	42	13	15,4 %
20017 ^b	38	6	16,7 %
3003 ^b	51	17	17,6 %
20008 ^{a, b}	50	10	20,0 %
20018 ^b	20	4	25,0 %
15009 ^b	27	9	33,3 %
20022 ^{a, b}	50	6	33,3 %
20024 ^b	35	3	33,3 %
20026 ^b	86	3	33,3 %
3016 ^{a, b}	25	8	37,5 %
3006 ^b	94	10	50,0 %
3012 ^{a, b}	41	15	66,7 %

^a Patienten mit Rückfall

^b Rückfallgefährdeter Patient nach Gaertner et al. 2001

3.5.4 Variationskoeffizient

Gegenstand dieser Untersuchung ist der Variationskoeffizient. Er wurde als Maß für die medikamentöse Compliance verwendet. Die Untersuchungen beziehen sich jeweils auf die ersten drei gemessenen Blutspiegel. Damit erhalten die gewonnenen Ergebnisse einen prädiktiven Charakter, da der behandelnde Arzt damit eine Einschätzung des Compliance-Verhalten des Patienten erhält, bevor es zu einer psychopathologischen Veränderung kommt. Die ersten drei Blutspiegel des ersten Kollektivs wurden in einer Zeitspanne von 0,5 - 7,3 Monaten gemessen. Die analysierten Parameter sind in Tabelle 3.18 zusammengefasst. Zwischen den Patienten mit und ohne stationäre Wiederaufnahme gab es keinen Unterschiede in den Blutspiegeln 1 - 3 (395,5 vs. 442,7, $p = 0,484$; Mann-Whitney-U-Test). Allerdings war ein signifikanter Unterschied in den Variationskoeffizienten zwischen den beiden Gruppen zu sehen ($p = 0,012$; Mann-Whitney-U-Test). Die Blutspiegel bei rückfälligen Patienten schwankten mit 37,1 % deutlich stärker um den Mittelwert, als bei nicht-rückfälligen Patienten mit 13,0 %.

Tabelle 3.18: Blutspiegelparameter der Clozapin-Blutspiegel 1 - 3 und Komedikation in ambulanten Patienten mit und ohne stationäre Wiederaufnahmen.

Patient	Zeitintervall Spiegel 1-3 [Monate]	Blutspiegel - MW Spiegel 1-3 [ng/ml]	Variationskoeffizient Spiegel 1-3 [%]	Dauerhafte Komedikation (> 30 % der Studienzeit)	Vorübergehende Komedikation (< 30 % der Studienzeit)	Internistische Komedikation	
Mit Wiederaufnahme	1	0,8	472,0	25,3	Olanzapin	Lorazepam, Melperon, Quetiapin	Pirenzepin
	2	2,3	302,7	20,7			
	3	2,8	153,3	42,2			
	4	3,8	319,0	44,8			L-Thyroxin, Jodit
	5	7,8	704,3	32,0	Risperidon, Lorazepam, Levomepromazin,		HCT, Metformin, Ramipril, Candesartan, Omeprazol
	6	0,8	848,3	43,6	Diazepam, Valproinsäure, Risperidon, Fluvoxamin		Metoprolol
	MW	3,0					
Median		395,5	37,1				
Ohne Wiederaufnahme	7	2,8	707,0	14,6	Sertralin, Quetiapin, Pregabalin, Buspiron	Lormetazepam	Pirenzepin, Metoprolol, Amlodipin
	8	6,5	645,7	27,6	Fluvoxamin		
	9	2,0	415,0	56,8			Jodit
	10	0,5	700,3	3,6	Fluvoxamin		Metoprolol
	11	3,0	556,3	27,1	Gabapentin, Lormetazepam		L-Thyroxin
	12	2,3	440,3	13,1	Amisulprid		
	13	4,8	366,3	10,4			
	14	2,0	743,3	13,0			
	15	3,8	361,3	8,9			Pirenzepin, Repaglinid
	16	2,8	833,0	18,9	Fluvoxamin		

17	3,0	316,3	11,4	Reboxetin, Clonazepam	Pirenzepin, Nateglinid, Metoprolol, Pioglitazon, Metformin
18	8,0	330,7	43,2	Aripiprazol	
19	4,0	442,7	7,0	Fluvoxamin	
20	3,5	539,0	23,2	Fluvoxamin, Gabapentin, Risperidon	Pirenzepin
21	5,5	410,7	5,3	Fluvoxamin	
22	8,3	442,7	11,8		
23	1,8	519,3	12,3		
MW	3,8				
Median		442,7	13,0		
p-Wert	0,481 ^a	0,484 ^b	0,012 ^b		

^a t-Test
^b Mann-Withney-U-Test
MW: Mittelwert

Um einen Schwellenwert für den Variationskoeffizienten zu ermitteln, wurde eine ROC-Analyse durchgeführt. Mit einer Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) von 0,853 (95 %- Konfidenzintervall: 0,689 - 1,000) und einer Signifikanz von $p = 0,016$ wurde der Wert 19,8 % als Schwellenwert für Non-Compliance mit drohender Wiederaufnahme errechnet (Abbildung 3.18). Der Test zeigte eine Sensitivität von 100,0 % und Spezifität von 70,6 %. Insgesamt hatten elf Patienten einen Variationskoeffizient über 19,8 % und wurden somit als non-compliant eingestuft (Non-Compliance-Rate: 47,8 %). Zwischen der Häufigkeit von non-complianten Patienten und der Häufigkeit von Rückfällen bestand ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,005$; Exakter Test nach Fisher).

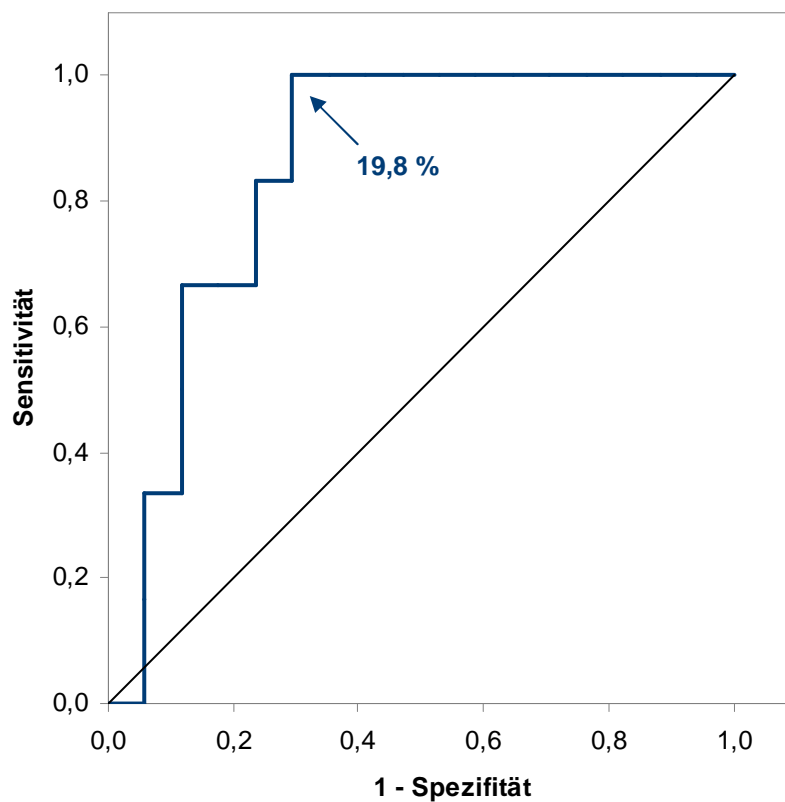


Abbildung 3.18: ROC-Analyse zur Ermittlung eines Schwellenwerts des Variationskoeffizienten der Clozapin-Blutspiegel 1 - 3 für stationäre Wiederaufnahme.

Weitere Untersuchungen brachten hervor, dass die Kombination der Parameter Variationskoeffizient und Blutspiegelmittelwert von Blutspiegel 1 - 3 eine noch höhere Vorhersagekraft hat. Lag der Variationskoeffizient über 19,8 % und der Mittelwert außerhalb des therapeutischen Bereichs von 350 - 600 ng/ml für Clozapin (Baumann et al. 2004), so hat dieser Patient ein 11-fach erhöhtes Risiko einen Rückfall zu erleiden ($RR = 11,4$; 95%-Konfidenzintervall: 1,6 - 8037). Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Abbildung 3.19

visualisiert. Nach dieser Auswertmethode des „erweiterten“ Variationskoeffizienten wurden 30,4 % der Patienten als non-compliant identifiziert. Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen detektierten non-complianten und rückfälligen Patienten ($p = 0,003$; Exakter Test nach Fisher).

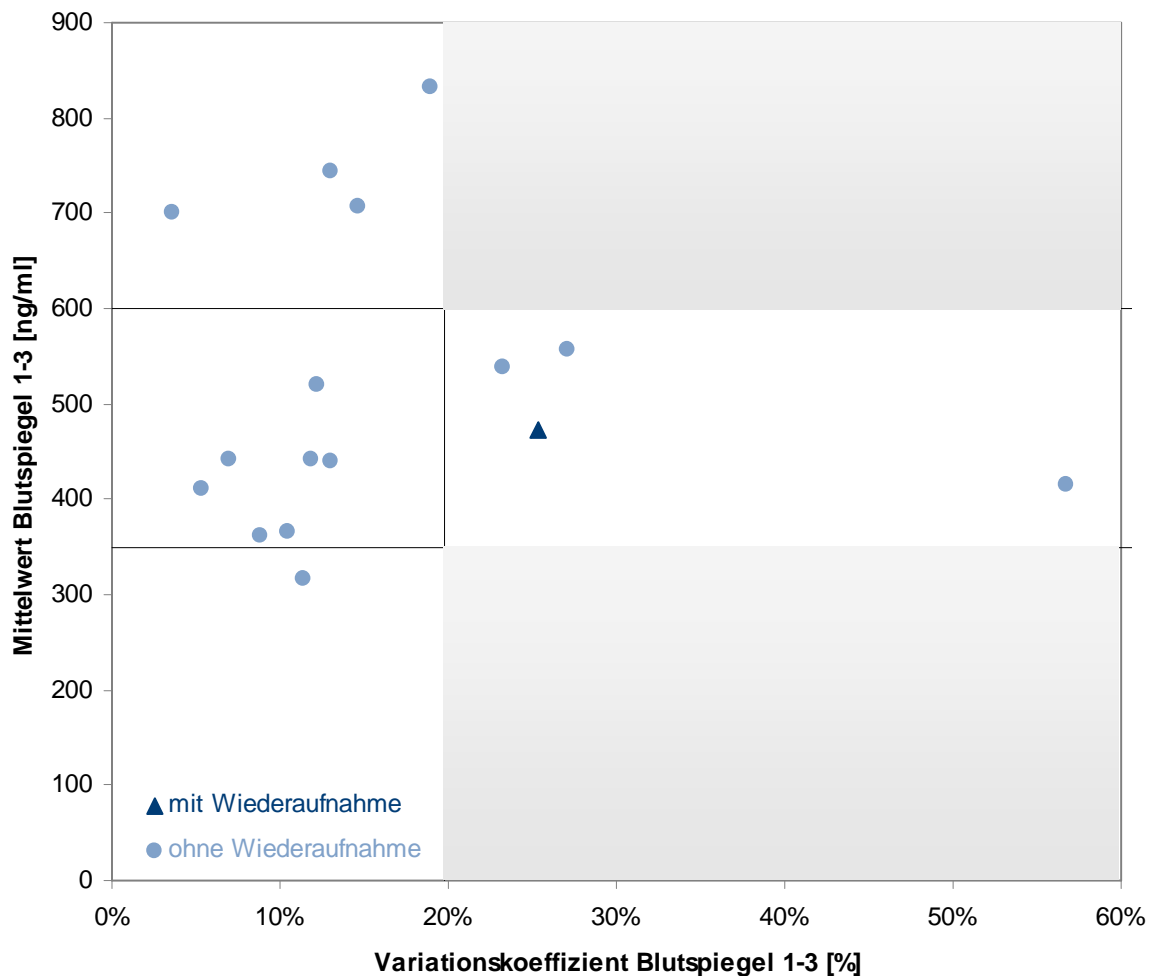


Abbildung 3.19: Mittlere intraindividuelle Clozapin-Blutspiegel und Variationskoeffizient der ersten drei Spiegel, Vergleich von Patienten mit und ohne stationärer Wiederaufnahme. Die horizontalen Linien repräsentieren die untere und obere Grenze des therapeutischen Bereichs für Clozapin 350 - 600 ng/ml (Baumann et al. 2004).

Im zweiten Kollektiv erlitten zwölf Patienten der Clozapin-Gruppe und elf der Olanzapin-Gruppe einen Rückfall in der Beobachtungszeit (Rückfallrate Clozapin: 30,0 %; Olanzapin: 47,8 %). Die Analyse der ersten drei Blutspiegel in Patienten, die mit Clozapin behandelt wurden brachte signifikante Unterschiede in den Fluktuationen der Blutspiegel hervor (28,5 vs. 12,1 %, $p = 0,016$; Mann-Whitney-U-Test) (Tabelle 3.19), wobei diese Schwankungen nicht auf die verordnete Dosis zurückgeführt werden konnten (Variationskoeffizient der Dosis in beiden Gruppen 0,0 %).

Tabelle 3.19: Vergleich der Blutspiegel 1 - 3 zwischen rückfälligen und nicht-rückfälligen Patienten unter Clozapin- und Olanzapin-Behandlung. Werte angegeben als Median (1. - 3. Quartil).

	Patienten mit Rückfall	Patienten ohne Rückfall	p-Wert ^a
Clozapin-Gruppe			
Patienten, n	12	28	
Variationskoeffizient Blutspiegel 1 - 3 [%]	28,5 (17,2 - 42,1)	12,1 (8,8 - 25,6)	0,016
Dosis 1 - 3 [mg/d]	220,8 (112,5 - 350,0)	258,3 (162,5 - 375,0)	0,564
Variationskoeffizient Dosis 1 - 3 [%]	0,0 (0,0 - 7,9)	0,0 (0,0 - 0,0)	0,827
Zeitintervall [Monate]	1,8 (1,7 - 2,2)	2,0 (1,8 - 3,0)	0,968
Olanzapin-Gruppe			
Patienten, n	11	12	
Variationskoeffizient Blutspiegel 1 - 3 [%]	27,9 (18,1 - 56,1)	32,9 (13,6 - 47,4)	0,976
Dosis 1 - 3 [mg/d]	17,0 (14,2 - 20,0)	15,0 (10,0 - 20,0)	0,566
Variationskoeffizient Dosis 1 - 3 [%]	0,0 (0,0 - 0,0)	0,0 (0,0 - 0,0)	0,740
Zeitintervall [Monate]	1,6 (0,7 - 2,1)	1,9 (1,0 - 2,3)	0,330

^a Mann-Whitney-U-Test

Die Untersuchung der ersten drei Blutspiegelwerte in Olanzapin-Patienten brachte keine Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne psychopathologischen Rückfall hervor. Mit den ersten drei Blutspiegelwerten der Clozapin-Patienten wurde eine ROC-Kurve für die Vorhersage eines Rückfalls anhand der Spiegelschwankungen berechnet. Die Signifikanz des ermittelten Schwellenwerts von 19,5 % lag bei $p = 0,017$. Der Test zeigte bei diesem Schwellenwert eine Sensitivität von 75,5 % und eine Spezifität von 67,9 % (Abbildung 3.19). Die Fläche unter der Kurve lag bei 0,741 (95 %- Konfidenzintervall: 0,570 - 0,912). Die ROC-Analyse mit der Dosischwankung ergab keinen signifikanten Prädiktionwert für einen Rückfall ($p = 0,813$).

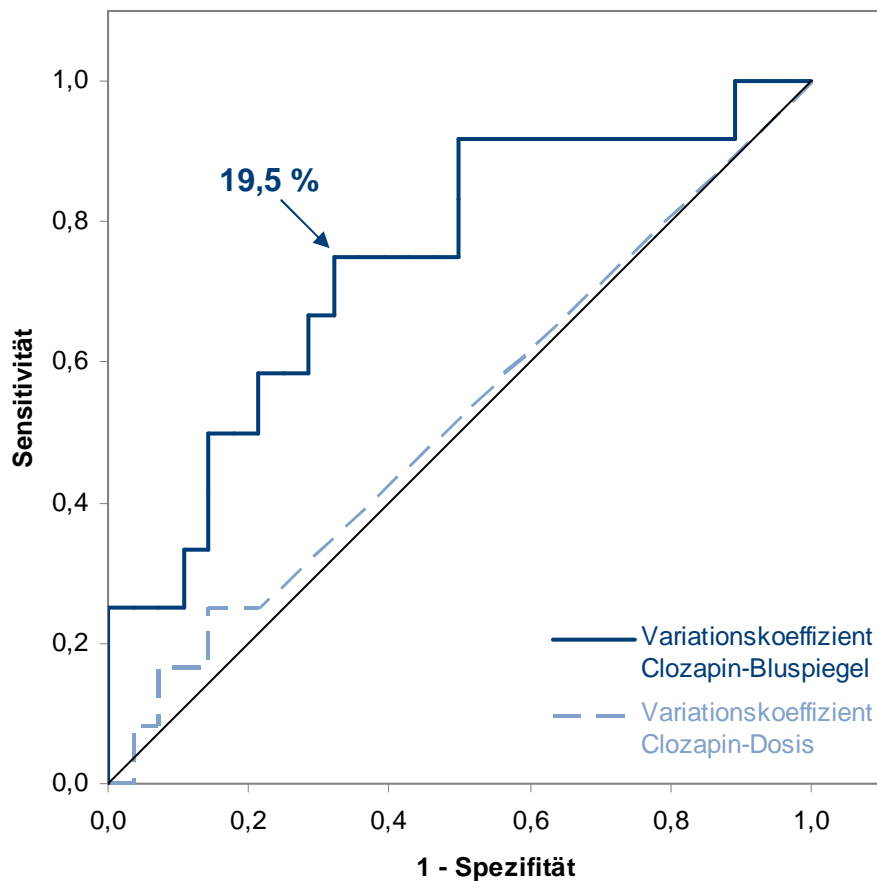


Abbildung 3.20: ROC-Analyse zur Ermittlung eines Schwellenwerts des Variationskoeffizienten der Clozapin-Blutspiegel 1 - 3 und Clozapin-Dosis 1 - 3 für stationäre Wiederaufnahme.

Es wurden 18 Clozapin-Patienten des zweiten Kollektivs mit einem Variationskoeffizient von über 19,5 % detektiert. Dies entspricht einer Non-Compliance-Rate von 45,0 %. Dabei bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen Non-Compliance- und Rückfallrate ($p = 0,018$; Exakter Test nach Fisher). Bei Erweiterung der Methode und zusätzlicher Einbeziehung des therapeutischen Bereichs lag die Non-Compliance-Rate bei 32,5 % und ein Zusammenhang zu den Rückfällen bestand nicht mehr ($p = 0,476$; Exakter Test nach Fisher).

3.5.5 Vergleich der Methoden

Mit der Haenschen Compliance-Analyse wurden in den Clozapin-Gruppen 66,7 % (Kollektiv 1) beziehungsweise 25,0 % (Kollektiv 2) der Patienten, die im Laufe der Untersuchung einen Rückfall erlitten, auch als non-compliant eingestuft. In der Olanzapin-Gruppe waren es 72,7 %. Dabei war nur ein signifikanter Zusammenhang zwischen zu niedrigen dosisbezogenen Clozapin-Spiegel und stationärer Wiederaufnahme ($p = 0,008$; Exakter Test nach Fisher), nicht aber zwischen zu niedrigen dosisbezogenen Spiegeln und Verschlechterung der

Psychopathologie zu sehen (unter Clozapin-Therapie: $p = 0,725$ und unter Olanzapin-Therapie: $p = 0,214$; beide nach exaktem Test nach Fisher). Mit der Analyse nach Reis et al. konnten drei der sechs Patienten, die im Laufe der Untersuchung stationär aufgenommen werden mussten (Vorhersagerate stationäre Wiederaufnahme: 50,0 %) und zwei der zwölf mit Verschlechterung des psychopathologischen Zustands als non-compliant identifiziert werden (Vorhersagerate Psychopathologischer Rückfall: 16,7 %). Der exakte Test nach Fisher zeigte für beide Kollektive keine signifikanten Zusammenhänge ($p = 0,621$ beziehungsweise $p = 1,000$; beide nach exaktem Test nach Fisher). Bei der Untersuchung des individuellen Blutspiegelverlaufs konnte bei keinem Kollektiv beziehungsweise keiner Medikation ein Zusammenhang zwischen identifizierter Non-Compliance und einem Rückfall gefunden werden. Die Vorsageraten für einen stationäre Wiederaufnahme unter Clozapin-Therapie lag bei 50,0 % ($p = 0,621$), für eine psychopathologische Verschlechterung unter Clozapin-Therapie bei 33,3 % ($p = 0,704$) und unter Olanzapin-Therapie bei 54,5 % ($p = 1,000$; alle nach exaktem Test nach Fisher). Die neu entwickelte Methode zur Compliance-Kontrolle konnte nur für Clozapin-Patienten generiert werden. Die Olanzapin-Blutspiegelparameter brachten keinen Zusammenhang zu den Rückfällen hervor. Bei beiden Clozapin-Patientengruppen ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen detektierter Non-Compliance und einem Rückfall zeigen (Kollektiv 1: $p = 0,005$ und Kollektiv 2: $p = 0,018$, beide nach exaktem Test nach Fisher). Alle sechs Patienten, die im Laufe der Untersuchung stationär aufgenommen werden mussten, wurden als non-compliance eingestuft (Vorhersagerate: 100,0 %). Von den zwölf Patienten, deren Psychopathologie sich verschlechterte, wurden neun als non-compliance eingestuft (Vorhersagerate: 75,0 %). Durch die Erweiterung der Variationskoeffizient-Beurteilung und Kombination mit dem therapeutischen Bereich konnte beim ersten Kollektiv eine Sensitivitätserhöhung für den Zusammenhang Non-Compliance und Rückfall erreicht werden ($p = 0,003$; Exakter Test nach Fisher). Beim zweiten Kollektiv bestand mit der Analyse des erweiterten Variationskoeffizienten kein Zusammenhang mehr zwischen Non-Compliance- und Rückfallrate ($p = 0,476$; Exakter Test nach Fisher).

Tabelle 3.20: Vergleich der TDM-Methoden zur Erfassung von Compliance (alle p-Werte nach exaktem Test nach Fisher).

	Kollektiv 1	Kollektiv 2	
	Clozapin	Clozapin	Olanzapin
	6 von 23 Patienten rückfällig Rückfallrate: 26,1 %	12 von 40 Patienten rückfällig Rückfallrate 30,0 %	11 von 23 Patienten rückfällig Rückfallrate 47,8 %
	5 Patienten non-compliant Non-Compliance-Rate: 21,7 %	12 Patienten non-compliant Non-Compliance-Rate: 30,0 %	13 Patienten non-compliant Non-Compliance-Rate: 56,5 %
Dosisbezogener Blutspiegel	4 davon rückfällig Vorhersagerate: 66,7 % p = 0,008	3 davon rückfällig Vorhersagerate: 25,0 % p = 0,725	8 davon rückfällig Vorhersagerate: 72,7 % p = 0,214
Verhältnis Metaboliten /Muttersubstanz	7 Patienten non-compliant Non-Compliance-Rate: 30,4 % 3 davon rückfällig Vorhersagerate: 50,0 % p = 0,621	6 Patienten non-compliant Non-Compliance-Rate: 22,5 % 2 davon rückfällig Vorhersagerate: 16,7 % p = 1,000	
Individueller Blutspiegel	8 Patienten non-compliant Non-Compliance-Rate: 34,8 % 3 davon rückfällig Vorhersagerate: 50,0 % p = 0,621	11 Patienten non-compliant Non-Compliance-Rate: 27,5 % 4 davon rückfällig Vorhersagerate: 33,3 % p = 0,704	12 Patienten non-compliant Non-Compliance-Rate: 52,2 % 6 davon rückfällig Vorhersagerate: 54,5 % p = 1,000
Variations- koeffizient	11 Patienten non-compliant Non-Compliance-Rate: 47,8 % 6 davon rückfällig Vorhersagerate: 100,0 % p = 0,005	18 Patienten non-compliant Non-Compliance-Rate: 45,0 % 9 davon rückfällig Vorhersagerate: 75,0 % p = 0,018	
Variations- koeffizient erweitert	7 Patienten non-compliant Non-Compliance-Rate: 30,4 % 5 davon rückfällig Vorhersagerate: 83,3% p = 0,003	13 Patienten non-compliant Non-Compliance-Rate: 32,5 % 5 davon rückfällig Vorhersagerate: 21,7% p = 0,476	

Es kann konstatiert werden, dass sich für Clozapin-Patienten drei der verglichenen Methoden eigneten, um mit einer detektierten Non-Compliance ein Rückfallrisiko vorherzusagen. Die Variationskoeffizient-Analyse zeigte dabei sowohl für das Rückfallrisiko mit stationärer Wiederaufnahme als auch mit psychopathologische Verschlechterung einen signifikanten Zusammenhang. Die Analysen des dosisbezogenen Bereichs und des erweiterten Variationskoeffizienten eigneten sich allerdings nur, um Rückfälle, definiert als stationäre Wiederaufnahme, vorherzusagen. Für Olanzapin-Patienten eignet sich keine der verglichenen Methoden, um einen Patienten mit einem erhöhten Rückfallrisiko zu detektieren.

4. Diskussion

Im Rahmen der eigenen Arbeit sollte gezeigt werden, wie TDM im ambulanten psychiatrischen Bereich sinnvoll zu einer Optimierung der Pharmakotherapie beitragen kann. Der Nutzen von TDM im stationären Bereich ist für viele Psychopharmaka gut belegt (Baumann et al. 2004, Hiemke et al. 2004, Mann et al. 2006, Mitchell 2006, Presskorn et al. 1993). Indikationen, die in den Leitlinien für TDM in der Psychiatrie (Baumann et al. 2004) benannt werden sind Compliance-Kontrolle, Rückfallprophylaxe oder Symptomverschlechterung bei unveränderter Medikation. Untersuchungen zu TDM im ambulanten Bereich sind bis heute nur vereinzelt vorhanden.

Am Beginn der eigenen Untersuchungen stand eine umfangreiche naturalistische Beobachtungsstudie, in der die Blutspiegelparameter von Patienten unter ambulanter Betreuung analysiert wurden. Für die häufigsten im Einsatz befindlichen Psychopharmaka wurden Arzneistoffdatenblätter erstellt, die ambulante Ärzte bei der Interpretation der Blutspiegelwerte unterstützen sollten. Zur Untersuchung longitudinaler Effekte von TDM auf die ambulante Therapie psychiatrischer Patienten wurden zudem zwei Längsschnittuntersuchungen durchgeführt. Wesentlicher Zielparameter war dabei die Überprüfung der medikamentösen Compliance. Ihre Erfassung mittels etablierter sowie neu entwickelter Methoden war ein zentraler Gegenstand dieser Arbeit. Neben den genannten Untersuchungen ambulanter Kollektive wurden auch grundlegende Voraussetzungen für TDM erarbeitet, wie die Entwicklung einer neuen analytischen Methode zur Quantifizierung des Antipsychotikums Flupentixol und die Bestimmung eines therapeutischen Referenzbereiches für das Antipsychotikum Quetiapin.

4.1 Beobachtungsstudie vier psychiatrischer Ambulanzen

Die Blutspiegel des ambulanten naturalistischen Kollektivs wurden in zwei verschiedenen Laboren gemessen (Neurochemisches Labor der Universitätsmedizin Mainz, Bioscientia Ingelheim). Ein vorab durchgeführter Laborvergleich war daher Voraussetzung, um die Daten beider Labore für die Auswertungen gleichsetzen zu können. Dabei wurde ein kombiniertes Verfahren aus zwei verschiedenen Testmethoden angewandt. Zum einen wurde der Vergleich unter Berücksichtigung der Labortoleranzen von $\pm 25\%$ gemäß den Vorgaben des Neurochemischen Labors in Mainz angestellt. Zum anderen wurden die Kriterien der literaturbasierten Bland-Altman-Analyse herangezogen, die sich dafür eignet, quantitative Messwerte miteinander zu vergleichen (Bland et al. 1999). Durch die Kombination zweier

Verfahren sollte die Aussagekraft der Vergleichsanalyse gestärkt werden. Anzumerken ist, dass internationale Laborrichtlinien teilweise nur Abweichungen von $\pm 15\%$ erlauben (FDA 2001).

Das Ergebnis der vergleichenden Auswertung zeigte, dass lediglich vier der 139 Testwerte in intolerablem Maße voneinander abwichen. Drei dieser vier Fälle betrafen Substanzen, die nicht Gegenstand der weiteren Analyse waren. Der vierte Fall trat bei dem Antidepressivum Sertralin auf. Von einem Sertralin-Ausschluss wurde abgesehen, da die Abweichung nur in einem der 18 durchgeführten Messwertvergleiche gefunden wurde. Diese mögliche Messungenauigkeit ist bei der Interpretation der Sertralin-Auswertungen zu berücksichtigen. Darüber hinaus brachte der Vergleich die Erkenntnis, dass die Messwerte des Neurochemischen Labors in Mainz durchschnittlich höher ausfielen. Dieser Effekt war in beiden Vergleichsmethoden zu sehen und deutet daher auf eine systematische Abweichung eines oder beider Labore hin. Mögliche Einflussfaktoren, wie etwa die Durchführung durch unterschiedliches Personal, verschiedene Räumlichkeiten, unterschiedliche Analysemethoden wie HPLC und LC-MS/MS dienen in der Regel nur als Erklärung zufälliger Fehler in den Messungen. Daneben kann die laboreigene Herstellung der Kalibratorproben zu einer systematischen Abweichung der Ergebnisse führen. Durch die Teilnahme des Mainzer Labors an externen Ringversuchen zu diesem Zeitpunkt konnte eine solche Abweichung allerdings ausgeschlossen werden. Für das Ingelheimer Labor lagen keine Daten zu Ringversuchsergebnissen vor. Eine methodische Erklärung für einen systematischen Fehler war demnach nicht zu finden.

Mit der durchgeführten ambulanten Beobachtungsuntersuchung wurde ein multizentrisches Kollektiv von insgesamt 460 Patienten untersucht. Die demographischen Daten entsprachen einem typischen ambulanten Kollektiv psychiatrischer Patienten (Brüggemann et al. 2008), zwischen den Ambulanzen waren diesbezüglich bis auf eine geringe Abweichung im Alter keine wesentlichen Unterschiede zu sehen.

Die medikamentöse Behandlung war im Wesentlichen leitliniengerecht (Gaebel et al. 2006, Härter et al. 2010): Neuere Antipsychotika und Antidepressiva wurden älteren Arzneistoffen vorgezogen. Jeweils ein Großteil der F2- beziehungsweise F3-Patienten wurde nur mit einem Antipsychotikum beziehungsweise Antidepressivum behandelt.

Beachtlich hoch war dagegen die Komedikationsrate bei Betrachtung aller Psychopharmakagruppen: 75 % der Patienten wurden mit mindestens zwei Psychopharmaka

gleichzeitig behandelt. Diese Rate nahm mit höherem Alter der Patienten zu. In einer Untersuchung zur Polypharmazie in psychiatrischen Institutsambulanzen (Brüggemann et al. 2008) wurden ähnliche Zahlen gefunden. In dieser wie auch in der eigenen Untersuchung war die erhöhte Zahl an Kombinationen psychiatrischer Medikation mit einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen verbunden. Auch die Anzahl der nicht-psychiatrischen Medikation trug, wenn auch in geringem Maße, zur Schwere der Nebenwirkungen bei. Weitere in der Literatur belegte Folgen der Kombinationsbehandlung sind ein steigendes Interaktionspotential und sinkende Compliance-Raten (Messer et al. 2005).

Die hohe Zahl der polypharmazeutischen Behandlungen spricht dafür, TDM im ambulanten Bereich zu nutzen, um das Risiko von Arzneimittelwechselwirkungen zu reduzieren. Dem widersprach, dass mit steigender Anzahl der verordneten Psychopharmaka die Durchführung der Spiegelmessungen abnahm.

Für die Leitlinienempfehlung möglichst eine Monotherapie anzuwenden sprechen auch die eigenen Daten der Gruppe schizophrener Patienten. Es ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der verordneten Antipsychotika bei abnehmendem Therapieeffekt, höherem Schweregrad der Krankheit und mehr Nebenwirkungen. Bei Patienten mit antidepressiver Therapie konnte diese Beobachtung nicht gemacht werden.

Um einen Effekt von TDM auf die ambulante Therapie abzuleiten, wurde der Zusammenhang zwischen Blutspiegel und klinischem Effekt analysiert. Dabei zeigte sich, dass schwerer kranke schizophrene Patienten im Mittel mit höheren Antipsychotika-Blutspiegeln behandelt wurden als leicht kranke Patienten. Damit verbunden zeigten erstere einen schlechteren Therapieeffekt. Bei dieser Interpretation kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, dass die schwerer kranken Patienten polypharmazeutisch behandelt wurden, weil Monotherapie nicht ausreichend wirksam war. Bei F3-Patienten unter antidepressiver Therapie war dagegen kein Zusammenhang zu einer klinischen Größe zu erkennen.

Für die Beurteilung klinischer Effekte wurden die Fremdbeurteilungsskalen CGI und UKU verwendet. Der Vorteil dieser Skalen ist, Patienten schnell und unkompliziert einschätzen zu können. Der Nachteil liegt in der Pauschalisierung der Eindrücke des Arztes (Kirsch et al. 2008). So werden die Parameter Schweregrad der Krankheit, Therapieerfolg und Schweregrad der Nebenwirkungen zwar separat erfasst, jedoch neigen die Ärzte erfahrungsgemäß dazu, in ihrer Kurzbeurteilung die einzelnen Aspekte zu vermischen. Dies schmälert die Validität der Angaben, zumal auch zwischen den Parametern signifikante Zusammenhänge bestehen können (Kirsch et al. 2008), was sich auch in der vorliegenden Untersuchung zeigte. Hinzu

kommt eine weitere Einschränkung der oben genannten Ergebnisse, die sowohl für schizophrene als auch für depressive Patienten zutrifft. In der ambulanten Betreuung kann sich die Bewertung der Patienten mittels CGI-Skalen nicht definitionsgemäß auf die letzte Woche beziehen. Es muss der zeitliche Bezugsrahmen aus praktischen Gründen auf die Zeit bis zum letzten Termin erweitert werden, was vermutlich mit einer zusätzlichen Verallgemeinerung der klinischen Bewertung einhergeht. Es stellt sich daher die Frage, ob die CGI Skala geeignet ist für die Bewertung der Wirksamkeit eines Medikamentes bei ambulanten Patienten.

Kritisch anzumerken ist außerdem, dass bei Spiegelhöhen in der Praxis vom behandelnden Arzt nur betrachtet wurde, ob sie im, unterhalb oder oberhalb des therapeutisch empfohlenen Bereichs lagen (Baumann et al. 2004). Der therapeutische Referenzbereich bezieht sich immer auf ein klinisches Patientenkollektiv in der akuten Krankheitsphase. Vor dem Hintergrund, dass die Therapieziele von Akut- und Langzeittherapie voneinander abweichen, kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich die optimalen Blutspiegelbereiche für die Akut- und die Erhaltungstherapie unterscheiden. Bestätigt wird diese Vermutung durch die wenigen Studien, die den Zusammenhang zwischen Blutspiegelhöhe und erfolgreicher ambulanter Langzeittherapie untersuchten. Alle Autoren (Gaertner et al. 2001, Ulrich et al. 2003, Xiang et al. 2006) fanden im Mittel niedrigere Spiegel in der Remissionsphase als die für die Akutbehandlung empfohlenen (Baumann et al. 2004).

Betrachtet man die TDM-Empfehlungsgrade der ausgewerteten Substanzen, so zeigen sich Unterschiede zwischen Antipsychotika und Antidepressiva. Zwei Drittel der ausgewerteten Antipsychotika-Blutspiegel hatten einen TDM-Empfehlungsgrad von eins, was dem höchsten Evidenzgrad entspricht und bedeutet, dass der Zusammenhang zwischen Blutspiegel und Wirkung in kontrollierten Studien nachgewiesen wurde. Das restliche Drittel hatte den Empfehlungsgrad zwei. Hier liegt mindestens eine prospektive Studie vor, in der gezeigt werden konnte, dass TDM mit großer Wahrscheinlichkeit das Ansprechen von Non-Respondern optimieren kann. Bei den Antidepressiva hatte der Großteil (93 %) der gemessenen Spiegel den Empfehlungsgrad zwei und nur 7 % einen Grad von eins. Dieser verminderte Evidenzgrad könnte eine mögliche Erklärung des in der Analyse ermittelten, fehlenden Zusammenhangs zwischen Antidepressiva-Blutspiegel und den klinischen Größen sein.

Ein weiterer Fokus der Arbeit war der Vergleich zwischen den Ambulanzen Mainz und Mainz-Bretzenheim (in denen TDM bereits vor dieser Untersuchung regelmäßig angewendet

wurde) und den Ambulanzen Kiedrich und Bad Soden, in denen zum Zeitpunkt des Studienbeginns TDM nur sporadisch eingesetzt wurde. Dabei ergab sich, dass bei Patienten der Ambulanzen in Mainz und Mainz-Bretzenheim die Zahl der Kombinationsbehandlungen niedriger war und die Anzahl der Arztbesuche häufiger. Darüber hinaus zeigte sich in der Querschnittsauswertung der ersten Blutspiegelmessung, dass die Blutspiegel der Patienten, deren Medikation nicht unter TDM-Kontrolle eingestellt wurden, signifikant häufiger unterhalb des therapeutischen Bereichs lagen als die Blutspiegel der Patienten in den Ambulanzen mit TDM-Kontrolle. Da die Patienten beider Gruppen zum größten Teil mit Dosierungen aus dem empfohlenen Zulassungsbereich behandelt wurden, kann daraus geschlossen werden, dass Ärzte, die ambulant keine Blutspiegelkontrollen durchführten, eher Dosierungen aus dem unteren Zulassungsbereich verordneten. Darüber hinaus bestanden signifikante Unterschiede zwischen den Blutspiegelhöhen von Patienten in Ambulanzen mit und ohne TDM-Vorerfahrung. Den Ärzten der Ambulanzen ohne TDM-Vorerfahrung wurden die Ergebnisse der ersten Blutspiegelmessung zunächst ohne Befundkommentierung mitgeteilt. Demnach basierte die Bewertung und Anpassung der weiteren Behandlung hier auf der eigenen Interpretation des Blutspiegels. Aus den Ergebnissen der folgenden Blutspiegelmessungen war keine Veränderung im Verhalten der behandelnden Ärzte abzuleiten. Erst nachdem eine Schulung stattgefunden hatte, ließ sich in der Folge eine gehäufte Dosisanpassung (Erhöhung) der bestehenden Behandlung erkennen. Die gemessenen Blutspiegelwerte unterschieden sich nun nicht mehr signifikant zwischen den Ambulanzen.

Auf Basis der Analyse kann festgehalten werden, dass die Anwendung von TDM in der ambulanten Langzeittherapie zu einer besseren Versorgung beitragen kann. Dies zeigte sich im vorliegenden Fall insbesondere in einer niedrigeren Rate an medikamentösen Kombinationen, was mit niedrigeren Nebenwirkungsraten einherging.

Darüber hinaus zeigte sich, dass mit bewusster Anwendung von TDM mehr Patienten im therapeutischen Bereich lagen als bei nur sporadischem TDM. Die Schlussfolgerung, dass das Einstellen der Blutspiegel auf den therapeutischen Bereich auch tatsächlich zu besseren Therapieeffekten führt, konnte mit der Studie jedoch nicht valide überprüft werden. Zum einen erwies sich die verwendete CGI-Skala nur bedingt geeignet zur Ermittlung eines ambulanten Therapieeffekts, zum anderen gibt es Hinweise, dass für die ambulante Langzeittherapie andere Blutspiegelhöhen für einen optimalen Therapieeffekt notwendig sind. Durch die stufenweise Einführung von TDM wurde deutlich, dass das reine Messen des Blutspiegels nicht zu einer Verbesserung der Therapie führte. Werden die TDM-Befunde

nicht kommentiert und interpretiert, so bleibt die Interpretation dem behandelnden Arzt überlassen. Ohne TDM-Schulung bleibt offensichtlich eine Anpassung der medikamentösen Behandlung häufig aus. Die Möglichkeit der Interpretation eines Blutspiegels ist also immer an das Vorhandensein von substanz- und patientenspezifischen Informationen zur Pharmakokinetik geknüpft.

4.2 Befundinterpretation

Die erstellten Arzneistoffdatenblätter dienen als Hilfestellung bei der Interpretation von Blutspiegeln. Anlass hierfür waren die Ergebnisse der vorliegenden Beobachtungsstudie. Diese zeigten, dass die Bereitstellung von reinen Blutspiegelwerten ohne notwendige pharmakokinetische Informationen von den behandelnden Ärzten nicht zur Therapieoptimierung genutzt wurden. Erst durch die Einführung und das Mitliefern der benötigten TDM-Zusatzinformationen wurde von den Ärzten ein Handlungsbedarf abgeleitet und umgesetzt. Spezialisierte TDM-Labore können eine solche Befundinterpretation zwar mitliefern, doch geben ambulante Ärzte diesen Service aus Kostengründen oftmals nicht in Auftrag.

Dem behandelnden Arzt standen zu jeder Blutspiegelanalyse die patientenspezifischen Daten wie Geschlecht, Alter, Dosis, letzte Dosisänderung, Zeitpunkt der letzten Einnahme und der Blutentnahme zur Verfügung. Ihm fehlten allerdings Angaben zu den pharmakokinetischen Eigenschaften der gemessenen Arzneistoffe, die nur durch zeitaufwändige Recherche in Fachbüchern und Literatur aus unterschiedlichen Quellen zu finden wären. Es liegt nahe, dass eine solche Zusatzleistung aufgrund der knappen Zeit und der fehlenden Berechnungsmöglichkeit mit den Krankenkassen in der ambulanten Behandlung nicht durchgeführt wurde (Berger et al. 2004).

Die Recherche der substanzspezifischen Parameter ist zeitaufwändig. Die Mehrzahl der Pharmakokinetikuntersuchungen basiert auf einem kleinen, meist gesunden Patientenkollektiv. Zum anderen sind meist nicht alle der gesuchten Parameter in Form von Mittelwert \pm Standardabweichung in der jeweiligen Untersuchung aufgeführt, sodass die Daten aus verschiedenen Erhebungen zusammen gesucht werden mussten. Diese Unterschiede in der Qualität der Studien machte eine Vergleichbarkeit schwierig. Besonders umfangreich ist die Literaturlage zu den Wirkstoffen Clozapin, Olanzapin und Quetiapin. Bezüglich der dosiskorrigierten Blutspiegel und der Ratio von Metabolit/Muttersubstanz (bei Risperidon Muttersubstanz/Metabolit) stehen für alle untersuchten Arzneistoffe Studien mit

vergleichsweise großen Fallzahlen und damit stärkerer Aussagekraft zur Verfügung. Für Duloxetin wurde dagegen keine einzige Untersuchung gefunden, in der die Parameter Halbwertszeit, Bioverfügbarkeit und Plasmaeiweißbindung analysiert wurden. Somit musste hier auf die Angaben der Fachinformation zurückgegriffen werden. Ähnlich war es bei Sertralin. Die einzige gefundene Untersuchung von Van Harten et al. (1993) enthielt nur die Mittelwerte der benötigten Parameter. Die geschilderten Erfahrungen machen deutlich, dass es nach wie vor an Daten für Pharmakokinetikparameter an Patienten mangelt.

Dosierung in der Erhaltungstherapie

Die Spannweite der möglichen Dosierung in der Erhaltungstherapie wurde bis auf die Behandlung mit Olanzapin und Quetiapin nicht voll ausgenutzt. Dabei verordnete der ambulante Arzt nur Dosierungen aus der unteren Hälfte beziehungsweise dem unteren Drittel des Zulassungsbereichs. Ein Vergleich mit den Dosierungen von klinisch geführten akut psychiatrischen Patienten zeigte, dass im klinischen Setting meist um 15 - 30 % höhere Dosen verschrieben werden (Clozapin: +30 % (Spina et al. 2006), Mirtazapin: +25 % (Laux et al. 2008), Quetiapin: +30 % (Castberg et al. 2007), Risperidon: +30 % (Spina et al. 2006), Sertralin: +15 % (Laux et al. 2008)). Nur bei den Wirkstoffen Duloxetin und Olanzapin unterschieden sich die ambulanten Dosierungen nicht von den im klinischen Bereich gemessenen Werten (Waldschmitt et al. 2008, Spina et al. 2006). Venlafaxin hingegen wurde in mehreren klinischen Vergleichsstudien um 20 % niedriger dosiert (Laux et al. 2008, Linden et al. 2001, Sharms et al. 2006). Für die antipsychotische Langzeittherapie gibt es keine genauen Dosierungsvorgaben und somit kann die hier gewählte Dosis nicht nach ihrer Empfehlungsgerechtigkeit beurteilt werden (Gaebel et al. 2006). In der Therapie mit Antidepressiva hingegen wird ein Beibehalten der zur Remission geführten Dosis empfohlen (Härter et al. 2010). Dies trifft nur bei Duloxetin und Venlafaxin zu. Die niedrigeren Mirtazapin-Dosen können dadurch erklärt werden, dass nur auf die schlafinduzierende Wirkung des Antidepressivums abgezielt wurde, die bereits bei niedrigen Dosen einsetzt. Eine Verringerung der Sertralin-Dosis ist allerdings nicht angemessen.

Therapeutischer Bereich der Blutspiegel

Die therapeutischen Bereiche stellen die Grenzen dar, in denen die Blutspiegel von akut psychiatrischen Patienten liegen sollten (Baumann et al. 2004). Die Blutspiegel der

ambulanten Patienten lagen meist im unteren Bereich. Die starke Abweichung der gemessenen Duloxetin-Spiegel zum therapeutischen Bereich ist auf die 2008 neu eingeführten Grenzen von 60 - 120 ng/ml (Waldschmitt et al. 2008, vorher 20 - 80 ng/ml) zurückzuführen. Ob für die ambulante Erhaltungstherapie die gleichen Blutspiegelbereiche sinnvoll sind, ist noch nicht geklärt. Allein für Clozapin gibt es Untersuchungen, die eine niedrigere Grenze von 200 ng/ml (Ulrich et al. 2003, Xiang et al. 2008) oder das Einstellen auf einen individuellen Bereich (Gaertner et al. 2001) in der Langzeittherapie empfehlen. Hier liegen die gemessenen Spiegel allerdings im Wesentlichen genau im empfohlenen Akutbereich von 350 - 600 ng/ml (Perry et al. 1991). Venlafaxin ist der einzige hier untersuchte Arzneistoff, dessen Blutspiegel zu einem merklichen Anteil auch oberhalb des empfohlenen Bereichs von 200 - 400 ng/ml lagen (Veefkind et al. 2000). Dies entspricht der gefundenen Venlafaxin-Dosis, die auch höher war als erwartet.

Dosisbezogener Bereich

Wenn man den dosisbezogenen Referenzbereich verwendet, hat man die Möglichkeit, Veränderungen des Arzneimittelstoffwechsels, eine unzureichende Compliance oder eine Überdosierung des Patienten zu erkennen (Haen et al. 2008). Bei fünf der acht analysierten Substanzen war nur eine schwache Übereinstimmung zwischen den gemessenen Blutspiegeln pro Dosis (C/D) und dem von Haen und Mitarbeitern mitgeteilten dosisbezogenen Referenzbereich (2008) zu sehen. Nach der Beurteilung nach Haen indiziert dies, dass durch eine Verzögerung im Metabolismus oder eine Überdosierung ein höherer Blutspiegel vorliegt als es für diese Dosierung üblich ist. Die einheitliche Überschreitung des Bereichs deutet jedoch vielmehr auf grundsätzlichere Abweichungen zwischen dem ambulanten Beobachtungs- und dem klinischen (teilweise gesunden) Referenzkollektiv hin. Hiernach führen die Unterschiede in der Betreuungs- und Compliance-Rate (Haro et al. 2003, Liebermann et al. 2005), der Komorbiditätsrate (Berger et al. 2004, Brüggemann et al. 2008) und der erlaubten Komedikation (Messer et al. 2005) zu einer generellen Erhöhung der Blutspiegel. Eine pharmakokinetische Erklärung, weshalb bei den Wirkstoffen Duloxetin, Quetiapin und Sertralin eine geringere Abweichung mit eher niedrigeren Blutspiegeln vorlag, konnte nicht gefunden werden. Zwischen den jeweils fünf abweichenden und drei passenden Substanzen gibt es keine Übereinstimmungen in den Metabolisierungswegen (Mauri et al. 2007, Schellander et al. 2010). Auch gibt es keine Hinweise dafür, dass die Non-Compliance bei diesen Arzneistoffen stärker ausgeprägt ist. Hier sind weitere Analysen bezüglich

Komedikation und Komorbiditäten notwendig, um substanzspezifische und -übergreifende Einflussfaktoren auf die Blutspiegel zu ermitteln. Ohne diese Ergebnisse muss jedoch konstatiert werden, dass die Referenzbereiche nach Haen nur bedingt geeignet waren, um das Blutspiegelverhalten eines naturalistischen ambulanten Patientenkollektivs darzustellen.

Dosiskorrigierter Bereich

Im Unterschied zu den dosisbezogenen Referenzbereichen nach Haen et al. (2008) wurden bei der Literaturrecherche der dosiskorrigierten Blutspiegel nur Studien an psychiatrisch erkrankten Patienten mit Komedikation eingeschlossen. Der Unterschied zum analysierten Beobachtungskollektiv bestand darin, dass diese Patienten stationär behandelt wurden. Der Großteil der gemessenen Blutspiegel lag in den recherchierten dosiskorrigierten Bereichen. Daraus ist zu schließen, dass durch Angleichung des Referenzkollektivs bezüglich Diagnose und Komedikation (im Vergleich zu Referenzkollektiven nach Haen) eine größere Übereinstimmung im Blutspiegelverhalten erreicht werden kann. Unterschiede zeigten sich allerdings in der Streuung der Blutspiegel. Die größeren Blutspiegelstreuungen der ambulant geführten Patienten sind Hinweis auf die geringeren Kontrollmöglichkeiten und niedrigeren Compliance-Raten in der ambulanten Langzeittherapie (Haro et al. 2003, Liebermann et al. 2005).

Die verwendeten dosiskorrigierten Bereiche sind damit nützlich, um das Blutspiegelverhalten eines naturalistischen ambulanten Patientenkollektivs darzustellen und bei Abweichungen einen Hinweis auf eine unzuverlässige Einnahme der Medikation zu geben.

Ratio

Die gemessenen Verhältnisse von Metabolit zu Muttersubstanz (bei Risperidon Muttersubstanz zu Metabolit) konnten für diejenigen Arzneistoffe bestimmt werden, die zu einem messbaren Hauptmetaboliten abgebaut wurden (Clozapin, Risperidon, Venlafaxin, Sertralin, Mirtazapin). Bei allen fünf Substanzen lag der Großteil in dem in der Literatur beschriebenen Bereich. Bis auf die Untersuchung von Timmer et al. (1995) zu Mirtazapin schlossen alle Studien psychiatrisch erkrankte ambulante Patienten mit Komedikation ein. Die gewählten Referenzuntersuchungen eignen sich somit, um das Ratioverhalten eines naturalistischen ambulanten Patientenkollektivs zu beschreiben.

Die ausgewählten Studien liefern darüber hinaus folgende Informationen: Abweichungen bei Risperidon (Leon et al. 2010) oder Venlafaxin (Shams et al. 2006) können Hinweis auf eine Veränderung des Metabolisierungsstatus des Patienten sein, Abweichungen bei Sertralin deuten auf eine unzureichende Compliance hin (Reis et al. 2004).

Mit der gewählten Boxplot-Darstellung ist eine schnelle Einschätzung der Blutspiegelparameter möglich. Ein Ergebnis des hier aufgestellten Vergleichs zwischen Literaturangaben und gemessenen Daten stellt auch gleichzeitig ein Nachteil der Arzneistoffdatenblätter dar. Die Blutspiegelparameter divergierten umso deutlicher, je mehr Einschlusskriterien zwischen Referenz- und gemessenen Kollektiv voneinander abwichen. Die Abweichungen der ambulanten Daten zu den klinischen Referenzbereichen können vor allem erklärt werden durch die Unterschiede in der Betreuungs- und Compliance-Rate (Liebermann et al. 2005, Haro et al. 2003), durch die unterschiedlichen Komorbiditätsraten (Berger et al. 2004, Brüggemann et al. 2008) sowie der eingeschlossenen Komedikation beziehungsweise der damit verbundenen Interaktionsrate (Messer et al. 2005).

Es sind weitere Analysen notwendig, die die Einführung und die Tauglichkeit der erstellten Datenblätter zur Blutspiegelinterpretation und Therapieleitung testen.

4.3 TDM zur Compliance-Kontrolle

In der ambulanten Therapie kommt der Compliance wegen des großen Einflusses auf den Therapieerfolg eine große Bedeutung zu. Therapieerfolg bedeutet für die Langzeittherapie vor allem auch Vermeidung von Rückfällen. Demnach kann der Rückfall als ein Outcome-Kriterium für eine vorhandene beziehungsweise nicht vorhandene Compliance gesehen werden. In der vorliegenden Auswertung wurde die Compliance mittels vier verschiedener Methoden erfasst. Die Aussagekraft der Methoden wurde anschließend mit dem Outcome-Parameter Rückfall, gemessen an der stationären Aufnahme oder an der Symptomverschlechterung, getestet und miteinander verglichen.

Alle Methoden basierten auf regelmäßig während der ambulanten Betreuung gemessenen Clozapin- beziehungsweise Olanzapin-Blutspiegel aus zwei verschiedenen Kollektiven. Drei der getesteten Methoden basierten auf bestehenden Veröffentlichungen: Dosisbezogener Blutspiegel nach Haen et al. 2008, Verhältnis Metabolit/Muttersubstanz nach Reis et al. 2004 und individueller Blutspiegel nach Gaertner et al. 2001. Die vierte Methode wurde in der

eigenen Arbeit entwickelt (Stieffenhofner et al. 2011). Vorher festgelegte oder berechnete Normabweichungen wurden als Non-Compliance bewertet.

Die demographischen Daten des Kollektiv 1 mit Clozapin und Kollektiv 2 mit Clozapin und Olanzapin entsprachen jeweils einer typischen schizophrenen Patientengruppe unter ambulanter Betreuung (Moeller 2004). Da bekannt ist, dass der Therapieerfolg und der Krankheitsverlauf von einer Reihe individueller Faktoren abhängen (Haring et al. 1989, Möller 2004, Rostami-Hodjegan et al. 2004), wurden zunächst die Ausgangskriterien von rückfälligen und nicht-rückfälligen Patienten miteinander verglichen. Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Alter zwischen Patienten mit und ohne stationäre Wiederaufnahme. Dieser wurde auch in anderen Studien belegt (Lenior et al. 2005, Möller et al. 2004, Schooler et al. 1997). Ein Geschlechterunterschied war im Vergleich zu anderen Verlaufsuntersuchungen (Riecher-Rossler et al. 2000) in der eigenen Studie nicht gegeben. Auch bezüglich der Kriterien Blutspiegelausgangswert, PANSS-Ausgangswert und Häufigkeit der Blutspiegelmessungen waren rückfällige und nicht-rückfällige Patienten miteinander vergleichbar. Weitere mögliche Einflussfaktoren auf den Rückfall wie Bildungsstatus, Alter der Erstmanifestation, Krankheitsdauer (Haro et al. 2006) oder Substanzabhängigkeit (Farris et al. 2003) wurden nicht untersucht. Dies stellt eine Einschränkung der vorliegenden Ergebnisse dar.

Soll, wie in der vorliegenden Untersuchung, Erfolg oder Misserfolg einer antipsychotischen Therapie beziehungsweise deren Einflussfaktoren bestimmt werden, muss der heterogene Verlauf der Krankheit Schizophrenie berücksichtigt werden (Harding 1988, Möller 2004). Der dichotome Outcome-Parameter Rückfall wird dem nicht gerecht. Schizophrene Patienten können aufgeteilt werden in Patienten, die nie remittieren, jene die remittieren, aber rückfällig werden und jene, die remittieren und remittiert bleiben (Harding 1988, Möller 2004). Eine Verallgemeinerung in rückfällige und nicht-rückfällige Patienten ohne Berücksichtigung des Verlaufs ist somit nicht aussagekräftig (Haro et al. 2008). Um dem entgegenzuwirken wurde der Rückfall auf zweierlei Weise definiert: Im ersten Kollektiv war es die stationäre Wiederaufnahme und im zweiten Kollektiv die psychopathologische Verschlechterung gemessen anhand der PANSS-Skala. Die stationäre Wiederaufnahme ist ein harter Indikator für eine Verschlechterung des Krankheitszustandes des Patienten mit klinischer und ökonomischer Konsequenz. Allerdings muss bedacht werden, dass Einflussfaktoren, wie beispielsweise ein kritisches Lebensereignis oder ganz allgemein die Lebenssituation des Patienten, für eine Aufnahme in die Klinik mitverantwortlich sind. Darüber hinaus wird bei

dieser Rückfallbeurteilung nicht der psychopathologische Ausgangszustand des Patienten berücksichtigt. Dabei kann es bei einem schwer kranken Patienten, der auch mit einer psychotischen Restsymptomatik in der Langzeittherapie leben muss, schneller zu einem Klinikaufenthalt kommen als bei einem Patienten ohne Restsymptomatik (Moeller 2004).

Bei der Beurteilung des Rückfalls mittels der PANSS-Skala wird die Verschlechterung der Psychopathologie in Relation zum Ausgangszustand des Patienten gesehen. Des Weiteren hat die PANSS-Skala eine hohe Interrater-Reliabilität und Retest-Reliabilität und ist daher ein valides psychopathologisches Testverfahren (Kay et al. 1989). Nichtsdestotrotz kann bei der Rückfalleinstufung mittels PANSS nicht zwangsläufig von einem klinisch relevanten Ereignis ausgegangen werden.

Vergleicht man die Rückfallraten beider Clozapin-Kollektive, so zeigten sich ähnliche Werte von 26 beziehungsweise 30 %. Diese Ergebnisse decken sich mit den Auswertungen anderer Clozapin-Verlaufsuntersuchungen (Gaertner et al. 2001, Xiang et al. 2008). Die höhere Rückfallrate der Olanzapin-Patienten von 48 % war aufgrund der Ergebnisse der vielen „Discontinuation“-Studien überraschend (Beasley et al. 2007, Haro et al. 2003, Kielzieh et al. 2008, Stroup et al. 2003, Stroup et al. 2007). Allerdings wurde in keiner dieser Untersuchungen der Vergleich von Olanzapin zu Clozapin, sondern nur zu anderen atypischen und typischen Antipsychotika aufgestellt. Des Weiteren dürfen die Outcome-Kriterien „Discontinuation“, d.h. Absetzen der Medikation, und PANSS-Verschlechterung nicht gleichgesetzt werden.

Dosisbezogener Blutspiegel

Nach Haen und Kollegen (2008) kann ein Blutspiegel mittels der pharmakokinetischen Substanzeigenschaften und eingenommener Dosis errechnet werden. Liegt ein gemessener Blutspiegel unterhalb des errechneten Bereichs, so kann das ein Hinweis auf einen veränderten Arzneimittel-Metabolismus oder eine mangelnde Compliance sein. Eine Veränderung des Metabolisierungsstatus konnte hier ausgeschlossen werden, da alle Blutspiegel der Patienten mit zu niedrigen C/D- Werten zu Beginn der Untersuchung den dosisbezogenen Referenzbereich nicht unterschritten und im Laufe der Untersuchung keine Änderung der Komedikation vorkam. Somit kann davon ausgegangen werden, dass zu niedrige dosisbezogene Blutspiegel eine unzureichende Compliance bedeuten. Bei Clozapin-Patienten war das in 22 % beziehungsweise 30 % bei Olanzapin-Patienten in 57 % der Fall.

Generell lagen die gemessenen C/D-Werte höher, als es nach Literaturangaben zu erwarten war. Eine Erklärung kann in den unterschiedlichen Charakteristika zwischen untersuchtem und Referenz-Kollektiv gesehen werden (siehe Kapitel Befundinterpretation). Bei den Clozapin-Patienten war der Unterschied besonders deutlich. Hinzu kam, dass viele Patienten gleichzeitig mit Fluvoxamin komediziert wurden. Das Antidepressivum führt durch seine Hemmung des Clozapin-abbauenden Isoenzym CY1A2 zu einem deutlichen Anstieg der Clozapin-Blutspiegel, was therapeutisch genutzt werden kann und hier auch wurde (Armstrong et al. 1997, Szegedi et al. 1999).

Verhältnis Metabolit/Muttersubstanz

Mithilfe des Verhältnisses von Metabolit zu Muttersubstanz (Ratio) (Reis et al. 2004) wurde in der vorliegenden Analyse geprüft, ob beziehungsweise welche Patienten ihre Medikation im Laufe ihrer Behandlung unregelmäßig einnahmen. Unter den untersuchten Clozapin-Kollektiven konnten zwar Patienten gefunden werden, deren Ratio von der errechneten Norm abwichen, doch erfüllte keiner dieser Patienten das zweite nach Reis notwendige Kriterium eines Ratio-Variationskoeffizient von über 50 %. Somit wurde kein Patient mit einer unzureichenden Compliance identifiziert. Da man eine 100%ige Therapietreue ausschließen konnte, muss davon ausgegangen werden, dass die ursprünglich auf Sertralin angewandte Methode sich für die Erfassung von non-complianten Clozapin-Patienten nicht eignet. Eine Voraussetzung für diese Compliance-Erfassung ist laut Reis eine geringe intraindividuelle Variabilität der Ratio, da nur so ein aussagekräftiger Normbereich berechnet und davon abweichende Werte ermittelt werden können. Für Sertralin, mit dem diese Untersuchung erfolgreich durchgeführt wurde, sind Ratio-Schwankungen von nur 19 bis 25 % gefunden worden (Aberg-Wistedt et al. 2000). Für Clozapin allerdings wurde, abhängig von der Komedikation, über Ratio-Schwankungen von 17 bis 84 % berichtet (Diaz et al. 2008). Vor diesem Hintergrund ist denkbar, dass eine gefundene Abweichung bei einem Patient vom errechneten Normbereich eher auf die Komedikation als auf eine bestehende Non-Compliance zurückzuführen ist. Dies würde auch erklären, weshalb keiner der Patienten mit abweichender Ratio einen Ratio-Variationskoeffizient von über 50 % aufwies.

Um zu überprüfen, ob eine abweichende Ratio allein ein Hinweis auf eine unzureichende Therapietreue ist, wurden diese Patienten für den folgenden Methodenvergleich als Non-compliant definiert. Nach dieser neuen Definition wurden hier Non-Compliance-Raten von 30 beziehungsweise 23 % gefunden.

Individueller Blutspiegel

Bei der Methode nach Gaertner und Kollegen (2001) wurde ein Absinken des Blutspiegels vom individuellen Ausgangsblutspiegel als Zeichen für mangelnde Compliance mit drohendem Rückfall gesehen. Nach diesem Kriterium wurden unter den Clozapin-Patienten 30 beziehungsweise 28 %, unter den Olanzapin-Patienten 52 % als non-compliant eingestuft. Dabei ist zu beachten, dass der gewählte Blutspiegel-Ausgangswert nicht wie bei Gaertner unter aufwändiger Kontrolle der Psychopathologie, sondern rein praktisch durch den ersten gemessenen Blutspiegel festgelegt wurde. Darüber hinaus weichen die Beobachtungszeiträume erheblich voneinander ab. Gaertner beobachtete die Patienten über 5 Jahre. Die eigenen Untersuchungen erstreckten sich über 21 Monate.

Variationskoeffizient

Bei dieser neuen Methode wurde der Variationskoeffizient als Maß für die medikamentöse Compliance verwendet. Der eigens ermittelte Schwellenwert für eine klinisch relevante Non-Compliance unter Clozapin-Behandlung lag in beiden Kollektiven bei 20 % (Stieffenhofer et al. 2011). Für Olanzapin-Blutspiegel konnte kein Schwellenwert ermittelt werden. Die mit der Methode erfassten Non-Compliance-Raten der Clozapin-Patienten lagen bei 48 beziehungsweise 45 %.

Die Untersuchung setzte voraus, dass Blutspiegel der analysierten Medikation nur geringe intraindividuelle Schwankungen aufweisen. Für Clozapin findet man Zahlen von circa 20 % bei gleicher Dosis (Cooper 1996), was sich auch in der vorliegenden Untersuchung mit Mittelwerten von 23 und 17 % bestätigte. Für Olanzapin werden Schwankungen von durchschnittlich 47 % in der Literatur angegeben (Bachmann et al. 2008), die sich annähernd auch in der vorliegenden Untersuchung mit 39 % fanden und eine Erklärung dafür sind, warum kein Schwellenwert ermittelt werden konnte.

Durch die kombinierte Analyse von Variationskoeffizient und therapeutischem Bereich kann die Selektivität der Methode erhöht werden. Hiernach wurden 30 beziehungsweise 33 % der Patienten als non-compliant eingestuft.

Methodenvergleich

Die gefundenen Non-Compliance-Raten lagen zwischen 22 und 57 %. In einer Metaanalyse von 24 Antipsychotikastudien wurden abhängig von Substanz und Erhebungsinstrument 10

bis 76 % non-compliance Patienten gefunden (Cramer et al. 1998), eine andere Übersichtsarbeit fand 40 bis 50 % (Perkins 2002). Die in der Literatur vorhandenen Zahlen decken sich somit mit den Ergebnissen der Auswertung.

Der zentrale Aspekt bei einer detektierten Non-Compliance ist, ob sie für den Patienten eine klinisch relevante Veränderung seines Therapieansprechens zur Folge hat. Dazu muss beachtet werden, dass Compliance kein dichotomes, sondern ein gradueller Parameter ist, der erst ab einem gewissen Grad eine Auswirkung auf die Therapie hat. Da das Messen von Blutspiegeln auch ein graduelleres Ergebnis liefert, kann daraus geschlossen werden, dass alle getesteten Methoden diesen Aspekt berücksichtigen. Es stellt sich allerdings die Frage, ab welchem Grad der Non-Compliance ein erhöhtes Rückfallrisiko besteht. Wie durch den Methodenvergleich erkennbar wird, spielen hierfür drei Faktoren eine Rolle: die gewählte Methode zur Compliance-Erfassung, die untersuchte Substanz und die Definition des Rückfalls.

Die Gegenüberstellung der angewandten Methoden brachte deutliche Unterschiede hervor. Hiernach eigneten sich die Methoden nach Reis oder nach Gaertner nicht, um eine Rückfallgefährdung zu detektieren. Dies betraf sowohl beide Medikationsgruppen (Clozapin und Olanzapin), als auch beide Rückfalldefinitionen (Rehospitalisierung und PANSS-Verschlechterung). Wie oben erwähnt, konnten mittels der ursprünglichen Vorgehensweise nach Reis in beiden Kollektiven keine Patienten als non-compliant erkannt werden. Die möglichen Gründe für die Abweichung zwischen unseren und den Befunden von Reis wurden in diesem Zuge bereits diskutiert. Die Berücksichtigung nur eines der beiden Non-Compliance-Kriterien von Reis erwies sich als ungeeignet, um Patienten mit einem erhöhten Rückfallrisiko zu identifizieren. Bei der Anwendung der Methode nach Gaertner mussten ebenfalls Änderungen im Vergleich zur ursprünglichen Vorgehensweise vorgenommen werden. Auch hieraus lassen sich die Abweichungen zwischen unseren und den Befunden von Gaertner erklären. Der gewählte Blutspiegel-Ausgangswert wurde nicht wie bei Gaertner unter aufwändiger Kontrolle der Psychopathologie, sondern rein praktisch durch den ersten gemessenen Blutspiegel festgelegt. Des Weiteren fand die eigene Untersuchung in einem kürzeren Beobachtungszeitraum als ursprünglich bei Gaertner statt. Diese Unterschiede schmälern die Vergleichbarkeit beider Untersuchungen. Andererseits konnte durch die geänderten Annahmen eine bessere Übertragbarkeit auf den ambulanten Alltag erzeugt werden, da das aufwändige Festlegen eines individuellen therapeutischen Bereichs und langjährige Verlaufskontrollen hier nur schwer umsetzbar wären. Im Vergleich zu den eben genannten Methoden, erwiesen sich die Herangehensweisen nach Haen und Stieffenhofer

(teilweise) als geeignet zur Detektion von rückfallgefährdeten Clozapin-Patienten. Einschränkungen bestehen in der Definition des Rückfalls. Die Beurteilung des dosisbezogenen Blutspiegels eignete sich demnach nur, um Patienten zu erkennen, deren Non-Compliance mit einem erhöhten Risiko stationärer Wiederaufnahme verbunden war. Da zwischen einem zu niedrigen dosisbezogenen Spiegel und einer Verschlechterung des PANSS-Werts kein Zusammenhang bestand, muss vermutet werden, dass die Methode nicht geeignet ist, um eine psychopathologische Verschlechterung eines ambulanten Patienten vorherzusagen. Die Analyse des Variationskoeffizienten ist die einzige Methode, die sich dazu eignete non-compliant Patienten zu erkennen, die im weiteren Behandlungsverlauf gefährdet waren, sowohl eine Wiederaufnahme in die Klinik, als auch eine Verschlechterung ihrer Psychopathologie zu erfahren. Die Erweiterung der Variationskoeffizient-Analyse durch die Mitbeurteilung des therapeutischen Bereichs brachte keine Vorteile. Mit der Auswertung konnten weniger Patienten detektiert werden, die einen Rückfall erlitten.

Neben den gewählten Methoden selbst spielt auch der untersuchte Arzneistoff eine Rolle für die Aussagekraft der Ergebnisse. Es ist möglich, dass Blutspiegelschwankungen bei einem Arzneistoff besser und ohne Erhöhung des Rückfallrisikos vertragen werden können, als Schwankungen bei einem anderen Arzneistoff. So zeigte sich in der Untersuchung, dass die Blutspiegel der Olanzapin-Patienten im Vergleich zu den der Clozapin-Patienten bei allen getesteten Methoden deutlich stärker schwankten beziehungsweise absanken, ohne dass ein Zusammenhang zu einer erhöhten Rückfallrate bestand. Für Olanzapin-Patienten eignet sich demnach keine der getesteten Methoden, um eine klinisch relevante Non-Compliance zu erkennen.

Vergleicht man die Methoden auf ihre Aussagekraft bei gleicher Substanz (Clozapin), aber unterschiedlicher Rückfalldefinition, so zeigt sich, dass kaum ein Zusammenhang zwischen der detektieren Non-Compliance und einem drohenden Rückfall (definiert als PANSS-Verschlechterung) bestand. Diese Patienten konnten allein anhand der Variationskoeffizientenanalyse detektiert werden. Demnach scheinen Schwankungen der Blutspiegel zu einer Verschlechterung der Psychopathologie beizutragen. Allerdings sollte beachtet werden, dass dies nur ein zeitweiliger Zustand des Patienten sein kann und nicht zwangsläufig eine bleibende Exazerbation der psychotischen Symptomatik bedeutet. Dies würde erklären, warum nur bei einem Drittel dieser Patienten (mit PANSS-Verschlechterung) die Blutspiegel auch deutlich absanken beziehungsweise nur bei einem Viertel niedriger waren als erwartet.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Variationskoeffizient-Methode ein geeignetes Instrument ist, Clozapin-Patienten mit einer klinisch relevanten Non-Compliance zu identifizieren. Für Patienten unter Olanzapin-Therapie erwies sich keine der getesteten Methoden als geeignet. Allerdings war hier auch die Fallzahl niedriger. Da für die Beurteilung des Variationskoeffizienten das Messen von nur drei aufeinanderfolgenden Blutspiegeln notwendig war, kann diese Methode leicht in den ambulanten Alltag integriert werden. Hinzu kommt, dass dadurch eine prädiktive Aussage über die Rückfallgefahr eines Patienten möglich ist, noch bevor eine klinische Symptomverschlechterung eintritt. So bleibt dem behandelnden Arzt die Möglichkeit beispielsweise durch engmaschigeres Supervidieren den Patienten vor einem Rückfall zu bewahren.

Eine generelle Einschränkung der getesteten Methoden ist, dass die Gründe für eine mangelnde Compliance nicht analysiert wurden. In einer Reihe von klinischen Studien wurden vor allem das Auftreten von Nebenwirkungen, fehlende Krankheitseinsicht und ein unzureichender Therapieeffekt als Gründe für eine fehlende Therapietreue belegt (Fleischhacker et al. 1994, Hogarty et al. 1979, Van Putten 1974, Weiden et al. 1989). Mit der hier gewählten Nebenwirkungsskala (UKU) wurden allerdings keine Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Rückfall festgestellt. Und der fehlende Therapieeffekt, der zur stationären Wiederaufnahme führte beziehungsweise anhand PANSS-Skala gemessen wurde, wird in der eigenen Untersuchung als Folge der unregelmäßigen Medikationseinnahme gesehen. Dabei sollte beachtet werden, dass ein fehlender Therapieeffekt selbst auch zu dem Compliance-Probleme geführt haben könnte.

Wie ausgeführt, kann TDM ein geeignetes Instrument zur Compliance-Kontrolle in der Clozapin-Langzeittherapie sein. Dies lernt auch der Patient im Verlauf der Behandlung. Daher ist es nicht erstaunlich, dass die regelmäßige Messung der Plasmaspiegel auch anderer Psychopharmaka ein Anreiz für den Patienten ist, sein Medikament regelmäßig einzunehmen (Akerblad et al. 2003). Gerade für Clozapin, das vor allem in der Langzeittherapie angewendet wird und bei dessen Anwendung das Blutbild monatlich bestimmt werden muss, wäre TDM gut integrierbar. Das Kostenargument, das von TDM-Ablehnern angebracht wird, relativiert sich, wenn man berücksichtigt, dass eine erfolglose Therapie oder ein auftretender Rückfall zu immensen Kosten führt (Knapp et al. 2000), was durch TDM verhindert werden könnte.

4.4 Entwicklung, Validierung und Anwendung einer HPLC-Methode für den quantitativen Nachweis von Flupentixol

Die Entwicklung und Validierung einer für die Laborroutine geeigneten Messmethode wurde für das klassische Antipsychotikum Flupentixol durchgeführt, für das im Neurochemischen Labor bislang keine TDM-Messspezifikation bestand. In Anlehnung an ähnliche Methodenentwicklungen wurde eine im Labor bereits etablierte Methode, die Bestimmung der Duloxetin-Konzentration im Blut (Waldschmitt et al. 2007), als Ausgangspunkt herangezogen. Durch Veränderung der mobilen und festen Phase, sowie Temperatur, Flussrate und UV-Detektionsbereich wurde die Methode für die Bestimmung von Flupentixol optimiert und eine Quantifizierung über den therapeutischen Bereich von 2 - 15 ng/ml ermöglicht (Balant-Gorgia et al. 1985, Reimold et al. 2007). Anschließend wurde die Tauglichkeit der Methode mit einer naturalistischen Untersuchung – bestehend aus Blutproben verschiedener Therapiezentren – überprüft.

Validierung der HPLC-Methode zur Bestimmung von Flupentixol

Die Validierungsergebnisse entsprachen den Richtlinien der Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie (GTFCh), die angelehnt sind an die internationalen Anforderungen der FDA (Bioanalytical Method Validation 2001). Die Wiederholpräzision innerhalb eines Laufes, die Laborpräzision zwischen den acht Validierungstagen und die Richtigkeit lagen für die drei getesteten Konzentrationen unter 15 %. Durch die erreichte Bestimmungsgrenze von 2 ng/ml können mit der Methode therapeutisch wirksame Spiegel von 2 - 15 ng/ml nachgewiesen werden. Die Methode ermöglichte demnach eine präzise und reproduzierbare Analyse von Flupentixol innerhalb von 20 Minuten. Durch die vorgeschaltete Extraktionssäule war eine ökonomische Durchführung der Messreihen möglich und so konnte die Flupentixol-Methode gut in die Laborroutine integriert werden.

Anwendung der Flupentixol-Methode

Die Anwendbarkeit der entwickelten Flupentixol-Methode auf Patientenproben konnte durch eigene Untersuchungen gezeigt werden. Insgesamt wurden 90 Blutproben von 56 Patienten gemessen. Die gefundenen Blutspiegel lagen in dem Bereich, der nach pharmakokinetischen Untersuchungen bei den verordneten Dosen zu erwarten war (Jorgensen 1978). Auffallend

war hierbei nur, dass die mittleren Dosen der Patienten mit 16 mg deutlich höher lagen als in anderen Anwendungsuntersuchungen mit nur 5 - 7 mg Tagesdosis (Messer et al. 2009, Reimold et al. 2007).

Die Auswertung ergab, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen der täglichen Dosis von Flupentixol und den resultierenden Blutspiegeln bestand. Hierbei korrelierten die Blutspiegel der oralen Arzneiform besser mit der Dosis als die Blutspiegel der Depotform. Des Weiteren waren die Schwankungen der Blutspiegel bei gleicher Dosis unter oraler Medikation größer als unter Depotgabe. Diese Unterschiede zwischen oraler Arzneiform und Depotform finden sich ebenso bei anderen psychotropen Medikamenten mit Depotform wieder und lassen sich durch den Einfluss des First-Pass Metabolismus unter oraler Medikation erklären (Nesvag et al. 2006).

Die Untersuchungen der klinischen Daten brachten zwar keine signifikanten Ergebnisse hervor, trotzdem erschienen die Ergebnisse plausibel. Andere Untersuchungen berichteten als therapeutischen Bereich für Flupentixol von 2 - 15 ng/ml (Balant-Gorgia et al. 1985, Reimold et al. 2007). Als Erklärung kann hier gesehen werden, dass die gemessenen Blutspiegel von durchschnittlich 13 ng/ml, passend zu der hohen Tagesdosis, deutlich höher lagen als in den erwähnten Untersuchungen. Nach Balant-Gorgia et al. (1985) und Reimold et al. (2007) kann davon ausgegangen werden, dass bereits bei Blutspiegelwerten ab 1 ng/ml eine 50 - 70%ige Dopamin-Rezeptorbesetzung vorliegt und höhere Blutspiegel nicht zu einem besseren Therapieeffekt führen.

Auch der Blutspiegelunterschied zwischen Patienten mit und ohne Nebenwirkungen war nicht signifikant. Allerdings kann ein vermehrtes Auftreten der Nebenwirkungen nur bei Blutspiegeln von über 8 bis 17 ng/ml erwartet werden, was auch zu den Angaben des therapeutischen Bereichs mit einer Obergrenze von 15 ng/ml passt.

Bei der Anwendung der neu entwickelten Methode auf Patientenproben traten keine Interferenzen mit der Komedikation der Patienten oder weitere Komplikationen auf. Somit ist die entwickelte Methode geeignet für die Anwendung im Rahmen des TDM.

4.5 Bestimmung des therapeutischen Bereichs von Quetiapin

Da es für Quetiapin bislang keine Untersuchungen zum therapeutischen Referenzbereich gab, wurde für diesen Wirkstoff der Zusammenhang zwischen Blutspiegel und klinischer Wirkung analysiert, um einen therapeutischen Bereich abzuleiten. Es war eine erste Untersuchung, die unter naturalistischen Bedingungen Quetiapin-Blutspiegel von Patienten unter Behandlung

mit nicht retardiertem und retardiertem Quetiapin in Zusammenhang mit ihren klinischen Parametern betrachtete und dabei einen Vergleich der beiden Formulierungen aufstellt.

Die Auswertung zeigte, dass zwischen der Blutspiegelhöhe und dem Therapieeffekt ein signifikanter Zusammenhang bestand. Dabei konnte ein unterer Schwellenwert für ein Therapieansprechen von 100 ng/ml ermittelt werden. Ein Zusammenhang zwischen Dosis und Therapieeffekt wurde nicht gefunden. Es konnte gezeigt werden, dass die gemessenen Blutspiegel beider Formulierungen mit der Dosis korrelierten, wohingegen in der Untersuchung von Hasselstrom et al. (2004) kein signifikanter Zusammenhang gefunden wurde. Anders als in der eigenen Studie wurde bei Hasselstrom ein Blutentnahmezeitintervall von 9 - 17 Stunden nach Einnahme toleriert. Bei der kurzen Halbwertszeit von Quetiapin kann es dabei zu enormen Unterschieden in den gemessenen Blutspiegeln kommen, wodurch sich die unterschiedlichen Ergebnisse erklären lassen könnten. Zwischen den Formulierungen bestand bezüglich der Blutspiegel-Dosis-Korrelation ein Unterschied. Die Blutspiegel des retardierten Quetiapin korrelierten besser mit der Dosis als die des schnellfreisetzenden Quetiapins. Des Weiteren verringerte sich durch die Retardierung die Streuung der Blutspiegel bei gleicher Dosis, sodass eine eingenommene Dosis des retardierten Quetiapins häufiger zu einem gewünschten Blutspiegel führte als eine Dosis des schnellfreisetzenden Quetiapins. Die errechneten Streunungen beider Formulierungen waren in der durchgeführten Untersuchung niedriger als in anderen Blutspiegel-Untersuchungen bei Hasselstrom et al. (2004). Vor diesem Hintergrund könnte das Miteinbeziehen von Blutspiegeln der retardierten Formulierung bei der Analyse des Therapieeffekts Grund dafür sein, dass in der vorliegenden Untersuchung ein Zusammenhang zwischen Blutspiegel und Therapieeffekt zu erkennen war und in der Untersuchung von Gerlach et al. (2007), die keine separate Auswertung der beiden Formulierungen vorgenommen hatten, nicht.

Ab einer Blutspiegelkonzentration von 500 ng/ml konnte kein verbesserter Therapieerfolg mehr erzielt werden. Bis zu dieser Höhe vertrugen die Patienten die Medikation in der Regel gut, das heißt es wurden keine gravierenden Nebenwirkungen berichtet. Der große Unterschied im Auftreten der Nebenwirkungen zwischen Patienten mit schnell freisetzendem und retardiertem Quetiapin deckt sich nicht mit vorangegangenen Vergleichsstudien (Kahn et al. 2007, Meulien et al. 2010). Hier wurde kein Unterschied in der Verträglichkeit zwischen den beiden Formulierungen gefunden. Die Abweichung könnte in den Unterschieden der Untersuchungskollektive begründet liegen. In der vorliegenden Beobachtungsstudie fand keine Randomisierung bezüglich der Art oder Dauer der psychiatrischen Vormedikation oder

auch der Dauer der Quetiapin-Medikation statt. Da das retardierte Quetiapin kurz vor Beginn der Studie eingeführt wurde, ist anzunehmen, dass mehrere Patienten dieser Gruppe erst kurz vor dieser Untersuchung auf das Medikament umgestellt wurden. Ein Teil der Nebenwirkungen, Schläfrigkeit und Sedierung könnte somit auf die bei Behandlungsbeginn auftretenden, vorübergehenden Nebenwirkungen zurückgeführt werden (Fachinformation Seroquel Prolong, Feb 2010). Der Versuch, die häufigeren Nebenwirkungen durch die Blutspiegelhöhe zu erklären gelang nicht. Des Weiteren wurde in einer Untersuchung von Ganesan und Kollegen (2008) gezeigt, dass bei 34 % der Patienten, die auf die neue Quetiapin-Tablettenform umgestellt wurden, Nebenwirkungen der Vormedikation Grund für die Umstellung waren und dass diese Patienten auch nach der Umstellung häufig Nebenwirkungen entwickelten. Weiter unterschied sich das untersuchte Kollektiv auch im Nebenwirkungsprofil, sowohl bei Patienten mit schnellfreisetzendem als auch mit retardiertem Quetiapin. In beiden Gruppen lag der Anteil der unter Sedierung und Schläfrigkeit leidenden Patienten mit 79 beziehungsweise 42 % wesentlich höher als in der Metaanalyse von Meulien et al. (2010) (30 % beziehungsweise 25 %). Auch das Auftreten von extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen unterschied sich und lag mit 19 % in der vorliegenden Untersuchung bei Patienten mit retardiertem Quetiapin doppelt so hoch wie in der Studie von Meulien. Neben dem naturalistischen Studiendesign mit fehlenden Ein- und Ausschlusskriterien beziehungsweise ohne Randomisierung nach Diagnosen, Krankheitsvorgeschichte oder Komorbiditäten konnten keine weiteren Gründe für das verzerrte Nebenwirkungsprofil gefunden werden. Eine Studie, die unter gleichen naturalistischen Bedingungen das Vorkommen von Nebenwirkungen unter Quetiapin-Therapie analysiert, ist nicht bekannt.

Weiter konnte durch die Untersuchung festgestellt werden, dass die behandelnden Ärzte in der Therapie des retardierten Quetiapins ein größeres Risiko einer unzureichenden Compliance sahen und daher den Patienten häufiger kontrollieren wollten. Anhand der gemessenen Blutspiegel waren aber keine Compliance-Unterschiede zu erkennen.

Die hohe Zahl der nicht auswertbaren Blutspiegel ist auf die fehlende Information zur Durchführung von TDM bei der neuen Quetiapin-Formulierung zurückzuführen. Die Bewertung des Spiegels ist immer an die Zeitangabe der Blutentnahme geknüpft, so können Spiegel, die nicht unter Talspiegel-Bedingungen entnommen wurden in zeitkorrigierte Werte umgerechnet werden. Die Vorgehensweise beruht auf einer Untersuchung nach Figueroa et al. (2004) an 24 Patienten und könnte zu Verzerrungen der Ergebnisse führen und schränkt daher die Aussagekraft der Ergebnisse ein.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass der patientenfreundlichen Handhabung des retardierten Quetiapins mit nur einer Einnahme pro Tag ein im Vergleich zum schnellfreisetzenden Quetiapin höheres Risiko gegenübersteht, Nebenwirkungen zu entwickeln. Für die Ärzte scheint die neue Quetiapin-Form durch seine schnelle Eindosierung und der höheren Wahrscheinlichkeit mit einer bestimmten Dosis einen gewünschten Spiegel zu erreichen eine Erleichterung in der Therapie darzustellen, obwohl sie diese neue Formulierung mit einem größeren Compliance-Risiko bewerteten. Die therapiebegleitenden Blutspiegelkontrollen von schnellfreisetzendem und retardiertem Quetiapin mit der Einstellung des Blutspiegels auf den therapeutischen Bereich von 100 - 500 ng/ml könnte dabei das Therapieansprechen erhöhen und Compliance-Unsicherheiten schnell klären. Dabei sollte besonders auch auf den Zeitpunkt der Blutentnahmen nach Einnahme geachtet werden. Weitere Untersuchungen mit einer größeren Patientenzahl und mehr realen Talspiegeln wären aber notwendig um die klinische Bedeutung zu bestätigen.

5. Zusammenfassung

Während Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) im klinischen Alltag der stationären Behandlung in der Psychiatrie bereits fest etabliert ist, kommt es in der ambulanten Betreuung von psychisch Kranken bislang noch selten zum Einsatz. Ziel dieser Arbeit war es zu klären, wie TDM im ambulanten Bereich eingesetzt wird, wann seine Anwendung sinnvoll ist und ob es Hinweise gibt, dass TDM zu einer besseren Psychopharmakotherapie beitragen kann.

Eine Grundvoraussetzung für den Einsatz von TDM ist die Messbarkeit des Arzneistoffes. Am Beispiel des Antipsychotikums Flupentixol wurde eine Quantifizierungsmethode entwickelt, validiert und in die Laborroutine integriert. Die neue Methode erfüllte alle nach Richtlinien vorgegebenen Anforderungen für quantitative Laboruntersuchungen. Die Anwendbarkeit in der Laborroutine wurde anhand von Untersuchungen an Patienten gezeigt.

Eine weitere Voraussetzung für eine TDM-geleitete Dosisanpassung ist die Kenntnis des therapeutischen Referenzbereiches. In dieser Arbeit wurde exemplarisch ein Referenzbereich für das Antipsychotikum Quetiapin ermittelt. Die Untersuchung verglich darüber hinaus die neu eingeführte Arzneiformulierung Quetiapin retard mit schnell freisetzendem Quetiapin. Es zeigte sich, dass die therapiebegleitenden Blutspiegelkontrollen beider Formulierungen mit der Einstellung des Blutspiegels auf den therapeutischen Bereich von 100 - 500 ng/ml die Wahrscheinlichkeit des Therapieansprechens erhöhen. Bei den verschiedenen Formulierungen musste unbedingt auf den Zeitpunkt der Blutentnahmen nach Einnahme geachtet werden.

Es wurde eine multizentrische Querschnittsuntersuchung zur Analyse von TDM unter naturalistischen Bedingungen an ambulanten Patienten durchgeführt, und zwar in Ambulanzen, in denen TDM als fester Bestandteil der Therapieüberwachung genutzt wurde und in Ambulanzen, in denen TDM sporadisch eingesetzt, bzw. neu eingeführt wurde. Nach dieser Erhebung schien die Anwendung von TDM zu einer besseren Versorgung der Patienten beizutragen. Es wurde festgestellt, dass in den Ambulanzen mit bewusster Anwendung von TDM mehr Patienten mit Blutspiegeln im therapeutischen Bereich vorkamen als in den Ambulanzen mit nur sporadisch durchgeführten Blutspiegelmessungen. Bei Letzteren betrug die mittlere Anzahl an Medikamenten pro Patient 2,8 gegenüber 2,2 in den anderen Ambulanzen, was mit höheren Nebenwirkungsraten einherging. Die Schlussfolgerung, dass das Einstellen der Blutspiegel auf den therapeutischen Bereich auch tatsächlich zu besseren Therapieeffekten führte, konnte mit der Studie nicht valide überprüft werden, da die Psychopathologie nicht adäquat abgebildet werden konnte. Eine weitere Erkenntnis war, dass das reine Messen des Blutspiegels nicht zu einer Verbesserung der Therapie führte. Eine Verbesserung der Anwendung von TDM durch die Behandler wurde nach einer Schulung

festgestellt, die das Ziel hatte, die Interpretation der Blutspiegelbefunde im Kontext mit patienten- und substanzspezifischen Informationen zu verbessern. Basierend auf dieser Erfahrung wurden Arzneistoffdatenblätter für die häufigsten angewandten Antipsychotika und Antidepressiva entwickelt, um damit die ambulanten Ärzte für eine eigenständige Befundinterpretation zu unterstützen.

Ein weiterer Schwerpunkt der Untersuchungen an ambulanten Patienten war die Aufdeckung von Non-Compliance durch TDM. Ein neu entwickeltes Verfahren, durch Berechnung der Streuung der mittleren Blutspiegel, erwies sich als geeignetes Instrument zur Compliance-Kontrolle in der Clozapin-Langzeittherapie. Es war etablierten anderen Verfahren überlegen. Demnach hatten Patienten ein erhöhtes Rückfallrisiko, wenn der Variationskoeffizient von nur drei nacheinander gemessenen Blutspiegeln größer als 20 % war. Da für die Beurteilung des Variationskoeffizienten das Messen von nur drei aufeinander folgenden Blutspiegeln notwendig war, kann diese Methode leicht in den ambulanten Alltag integriert werden. Der behandelnde Arzt hat so die Möglichkeit, einen rückfallgefährdeten Patienten noch vor seiner psychopathologischen Verschlechterung zu erkennen und ihn beispielsweise durch engmaschigeres Supervidieren vor einem Rückfall zu bewahren.

Alles in allem konnte durch die eigenen Untersuchungen an psychiatrischen Patienten, die unter naturalistischen Bedingungen behandelt wurden, gezeigt werden, wie die Voraussetzungen für die Anwendung von TDM geschaffen werden, nämlich durch die Etablierung und Validierung einer Messmethode und durch die Evaluierung eines therapeutischen Referenzbereiches und wie TDM bei adäquatem Einsatz, nach Verbesserung der Compliance und des Kenntnisstandes der behandelnden Ärzte im praktischen und theoretischen Umgang mit TDM, die Versorgung ambulanter psychiatrischer Patienten unterstützen kann.

Summary

Therapeutic Drug Monitoring (TDM) is a well-established tool for dose optimization of psychoactive drugs in psychiatric inpatients. However, TDM is rarely used in ambulatory settings so far. The overall objective of the study was to analyse how TDM is currently used in ambulatory settings, where TDM is most effective in ambulatory settings and if it can contribute to better pharmacotherapy effects in ambulatory settings.

One major pre-requisite to apply TDM in practice is the availability of valid methods for determination of drug concentrations in biological fluids, mostly serum or plasma. For flupentixol as an example, a new method was developed and validated. The method fulfilled all specifications in accordance with international laboratory guidelines, and it was implemented in clinical routine.

Another pre-requisite for TDM is the knowledge of a therapeutic reference range. The present study determined the therapeutic reference range for the antipsychotic drug quetiapine as an example and thereby compared two formulations, quetiapine extended and immediate release. For both formulations it was found that adjustments of blood levels to 100 - 500 ng/ml enhances significantly the probability to respond to drug therapy. 100 to 500 ng/ml was thus considered as a therapeutic range for quetiapine. Due to the different formulations the time of blood withdrawal must be strictly considered.

A multicentre observational study analysed psychiatric outpatients treated under naturalistic conditions by comparing ambulances with established TDM used regularly to supervise psychopharmacotherapy and ambulances with sporadic or newly implemented use of TDM. The results indicated that established TDM can contribute to an improved patients' care. In outpatients treated with established TDM blood levels were more likely to be within the therapeutic recommended range than in outpatient units with sporadic use of TDM. In the latter, the number of medications per patient was 2,8 and thus significantly higher than in the other units. More drugs per patient was associated with more side-effects. Conclusions that blood levels adjustments according to the therapeutic range leads to better therapeutic effects could not be drawn in the present study since patients' psychopathology was not be measured adequately. Another result was that the measuring of blood levels without sufficient knowledge how to use TDM had no effect on the therapy. After a TDM training course the physicians' compliance to use TDM was improved. The training included patient- and substance-related information to support the physicians' interpretation of the measured blood levels. Based on this experience, substance data sheets were compiled for the six of the most frequently used antipsychotic and antidepressant drugs.

Another focus of the present study on outpatients was the discovery of non-compliance with the help of TDM. A newly developed method to track variation of mean blood levels, proved to be an appropriate way to detect non-compliant patients in clozapine long-term treatment. Regarding clozapine treatment supervision, the developed method was superior to other established methods. Patients with a coefficient of variation over 20 % had a higher risk of relapse. For calculation of the coefficient of variation three measured blood samples were sufficient. The method can be easily implemented in clinical routine of ambulatory settings. Using this approach, the physician can easily discover patients under elevated risk of relapse before psychopathological deteriorations and prevent the patients from a possible relapse by closer supervision.

Given that preconditions for TDM are fulfilled, namely the availability of an established and validated analytical method and an evaluated therapeutic reference range, it can be concluded that TDM is useful for psychiatric outpatients. From the data of this work on psychiatric outpatients treated under naturalistic conditions and after training of physicians to learn best practice of TDM it was shown that TDM may improve compliance and contribute to better therapeutic effects.

6. Anhang

6.1 Literaturliste

- Aberg-Wistedt A, Agren H, Ekselius L, Bengtsson F, Akerblad AC. Sertraline versus paroxetine in major depression: clinical outcome after six months of continuous therapy. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2000;20:645-652.
- Aichhorn W, Marksteiner J, Walch T, Zernig G, Saria A, Kemmler G. Influence of age, gender, body weight and valproate comedication on quetiapine plasma concentrations. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006 Mar;21(2):81-5.
- Akerblad AC, Bengtsson F, Ekselius L, von Knorring L. Effects of an educational compliance enhancement programme and therapeutic drug monitoring on treatment adherence in depressed patients managed by general practitioners. *Int Clin Psychopharmacol.* 2003;18:347-354.
- Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry.* 1999 Nov;156(11):1686-96.
- Armstrong SC, Stephans JR: Blood clozapine levels elevated by fluvoxamine: potential for side effects and lower clozapine dosage. *J Clin Psychiatry.* 1997;58:499.
- Bachmann CJ, Haberhausen M, Heinzl-Gutenbrunner M, Remschmidt H, Theisen FM. Large intraindividual variability of olanzapine serum concentrations in adolescent patients. *Ther Drug Monit.* 2008 Feb;30(1):108-12.
- Balant-Gorgia AE, Eisele R, Aeschlimann JM, Balant LP, Garrone G. Plasma flupentixol concentrations and clinical response in acute schizophrenia. *Ther Drug Monit.* 1985;7(4):411-4.
- Baldessarini RJ, Ghaemi SN, Viguera AC. Tolerance in antidepressant treatment. *Psychother Psychosom.* 2002 Jul-Aug;71(4):177-9.
- Bauer M. Kommentar zur historischen Entwicklung durch die Psychiatrie-Enquete. *Psychiatr Prax.* 2000 Apr;27(3):144-6.
- Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gaertner I, Gerlach M, Kuss HJ, Laux G, Müller-Oerlinghausen B, Rao ML, Riederer P, Zernig G; Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry.* 2004;37:243-265.
- Benkert O, Hippus H, Fehr C, Gründer G, Heiser P, Hiemke C, Himmerich H, Lange-Asschenfeldt C, Müller MJ, Paulzen M, Regen F, Steifer A. *Kompensium der Psychiatrie und Pharmakotherapie*, 8.Auflage. Springer 2010.

- Berger M. Die Versorgung psychischer Erkrankter in Deutschland – unter besonderer Berücksichtigung des Fachs „Psychiatrie und Psychotherapie“. *Nervenarzt*. 2004;75:195-204.
- Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res*. 1999 Jun;8(2):135-60.
- Broderick JE, Arnold D, Kudielka BM, Kirschbaum C. Salivary cortisol sampling compliance: comparison of patients and healthy volunteers. *Psychoneuroendocrinology*. 2004 Jun;29(5):636-50.
- Brüggemann RJ, Antonius T, Heijst A, Hoogerbrugge PM, Burger DM, Warris A. Therapeutic drug monitoring of voriconazole in a child with invasive aspergillosis requiring extracorporeal membrane oxygenation. *Ther Drug Monit*. 2008 Dec;30(6):643-6.
- Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen. Soziotherapie-Richtlinie 2002 (http://www.g-ba.de/downloads/62-492-5/RL_Soziotherapie_2001-08-23.pdf).
- Callaghan JT, Bergstrom RF, Ptak LR, Beasley CM. Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Clin Pharmacokinet*. 1999 Sep;37(3):177-93.
- Castberg I, Skogvoll E, Spigset O. Quetiapine and drug interactions: evidence from a routine therapeutic drug monitoring service. *J Clin Psychiatry*. 2007 Oct;68(10):1540-5.
- Causon R. Validation of chromatographic methods in biomedical analysis. Viewpoint and discussion. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 1997 Feb 7;689(1):175-80.
- Choc MG, Hsuan F, Honigfeld G, Robinson WT, Ereshefsky L, Crismon ML, Saklad SR, Hirschowitz J, Wagner R. Single- vs multiple-dose pharmacokinetics of clozapine in psychiatric patients. *Pharm Res*. 1990 Apr;7(4):347-51.
- Choc MG, Lehr RG, Hsuan F, Honigfeld G, Smith HT, Borison R, Volavka J. Multiple-dose pharmacokinetics of clozapine in patients. *Pharm Res*. 1987 Oct;4(5):402-5.
- Citrome L, Volavka J. Optimal dosing of atypical antipsychotics in adults: a review of the current evidence. *Harv Rev Psychiatry*. 2002 Sep-Oct;10(5):280-91.
- Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296-1310.
- Cooper TB. Clozapine plasma levels monitoring: Current status. *Psychiatr Q*. 1996 Winter;67(4):297-311.
- Cramer J, Rosenheck R, Kirk G, Krol W, Krystal J; VA Naltrexone Study Group 425. Medication compliance feedback and monitoring in a clinical trial: predictors and outcomes. *Value Health*. 2003 Sep-Oct;6(5):566-73.
- Cramer JA, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatr Serv*. 1998 Feb;49(2):196-201.

- Cramer JA. Medication compliance in epilepsy. *Arch Intern Med.* 1991 Jun;151(6):1236-7.
- Creese I, Burt DR, Snyder SH. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science.* 1976 Apr 30;192(4238):481-3.
- Crespo-Facorro B, Pérez-Iglesias R, Mata I, Caseiro O, Martínez-García O, Pardo G, Ramirez-Bonilla M, Pelayo-Terán JM, Vázquez-Barquero JL. Relapse prevention and remission attainment in first-episode non-affective psychosis. A randomized, controlled 1-year follow-up comparison of haloperidol, risperidone and olanzapine. *J Psychiatr Res.* 2010 Nov 22. [Epub ahead of print]
- Crow TJ, MacMillan JF, Johnson AL, Johnstone EC. A randomised controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment. *Br J Psychiatry.* 1986 Feb;148:120-7.
- Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R; Risperidone-USA-79 Study Group. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med.* 2002 Jan 3;346(1):16-22.
- Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:553-560.
- Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry.* 2003 Jun;60(6):553-64.
- Davis JM. Overview: maintenance therapy in psychiatry, I: schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1975;132:1237-1245.
- Day JC, Bentall RP, Roberts C, Randall F, Rogers A, Cattell D, Healy D, Rae P, Power C. Attitudes toward antipsychotic medication: the impact of clinical variables and relationships with health professionals. *Arch Gen Psychiatry.* 2005 Jul;62(7):717-24.
- DGPPN. Information der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde. 2009.
- DGPPN. Integrierte Versorgung: Depression. *Nervenarzt.* 2005;76:103-125.
- Diaz FJ, de Leon J, Josiassen RC, Cooper TB, Simpson GM. Plasma clozapine concentration coefficients of variation in a long-term study. *Schizophr Res.* 2005 Jan 1;72(2-3):131-5.
- Diaz FJ, Santoro V, Spina E, Cogollo M, Rivera TE, Botts S, de Leon J. Estimating the size of the effects of co-medications on plasma clozapine concentrations using a model that controls for clozapine doses and confounding variables. *Pharmacopsychiatry.* 2008 May;41(3):81-91.
- Dimatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care.* 2004;42:200-209.
- Dossenbach MR, Kratky P, Schneidman M, Grundy SL, Metcalfe S, Tollefson GD, Belmaker RH. Evidence for the effectiveness of olanzapine among patients nonresponsive and/or intolerant to risperidone. *J Clin Psychiatry.* 2001;62 Suppl 2:28-34.

Edwards NC, Locklear JC, Rupnow MF, Diamond RJ. Cost effectiveness of long-acting risperidone injection versus alternative antipsychotic agents in patients with schizophrenia in the USA. *Pharmacoeconomics*. 2005;23 Suppl 1:75-89.

Fachinformation Cymbalta[®], Juli 2010.

Fachinformation Leponex[®] 25 mg/- 100 mg, MS 05/10 V001, April 2010.

Fachinformation Remergil SolTab[®] 15 mg/30 mg/45 mg Schmelztabletten, September 2008.

Fachinformation Risperdal[®], Mai 2010.

Fachinformation Seroquel Prolong[®] Retardtabletten, Februar 2010.

Fachinformation Seroquel[®] Filmtabletten, Februar 2010.

Fachinformation Trevilor[®] retard, Februar 2010.

Fachinformation Zoloft[®]50/100 mg Filmtabletten, Juni 2010.

Fachinformation Zyprexa[®], August 2010.

Farde L, Nordström AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D₁ and D₂ dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry*. 1992 Jul;49(7):538-44.

Faries DE, Ascher-Svanum H, Nyhuis AW, Kinon BJ. Clinical and economic ramifications of switching antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2009 Sep 2;9:54.

Farris C, Brems C, Johnson ME, Wells R, Burns R, Kletti N. A comparison of schizophrenic patients with or without coexisting substance use disorder. *Psychiatr Q*. 2003 Fall;74(3):205-22.

Fawcett J, Barkin RL. Review of the results from clinical studies on the efficacy, safety and tolerability of mirtazapine for the treatment of patients with major depression. *J Affect Disord*. 1998 Dec;51(3):267-85.

FDA. Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. 2001.

Figuroa C, Brecher M, Hamer-Maansson JE, Winter H. Pharmacokinetic profiles of extended release quetiapine fumarate compared with quetiapine immediate release. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Mar 17;33(2):199-204.

Fleischhacker WW, Meise U, Günther V, Kurz M. Compliance with antipsychotic drug treatment: influence of side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1994;382:11-5.

Gaebel W, Falkaj P, Weinmann S, Wobrock T. S3 Praxisleitlinie in Psychiatrie und Psychotherapie. Band 1: Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Springer 2006.

- Gaebel W, Möller HJ, Buchkremer G, Ohmann C, Riesbeck M, Wölwer W, Von Wilmsdorff M, Bottlender R, Klingberg S. Pharmacological long-term treatment strategies in first episode schizophrenia-study design and preliminary results of an ongoing RCT within the German Research Network on Schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2004 Apr;254(2):129-40.
- Gaebel W, Riesbeck M, Wölwer W, Klimke A, Eickhoff M, von Wilmsdorff M, Lemke M, Heuser I, Maier W, Huff W, Schmitt A, Sauer H, Riedel M, Klingberg S, Köpcke W, Ohmann C, Möller HJ; for the German Study Group on First-Episode Schizophrenia. Relapse prevention in first-episode schizophrenia-maintenance vs intermittent drug treatment with prodrome-based early intervention: results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2011 Feb;72(2):205-218.
- Gaertner I, Gaertner H-J, Vontheim R, Dietz K. Therapeutic drug monitoring of clozapine in relapse prevention: A five year prospective study. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21:305-310.
- Ganesan S, Agambaram V, Randeree F, Eggens I, Huizar K, Meulien D; Study 147 Investigators. Switching from other antipsychotics to once-daily extended release quetiapine fumarate in patients with schizophrenia. *Curr Med Res Opin*. 2008 Jan;24(1):21-32.
- Gaynes BN, Warden D, Trivedi MH, Wisniewski SR, Fava M, Rush AJ. What did STAR*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatr Serv*. 2009 Nov;60(11):1439-45.
- Gebhardt RP, Steinert T. Innere Struktur der stationären psychiatrischen Krankenhausversorgung 22 Jahre nach der Psychiatrie-Enquête. *Nervenarzt*. 1998 Sep;69(9):791-8.
- Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ*. 2000 Dec 2;321(7273):1371-6.
- Gerlach M, Hünnerkopf R, Rothenhöfer S, Libal G, Burger R, Clement HW, Fegert JM, Wewetzer Ch, Mehler-Wex C. Therapeutic drug monitoring of quetiapine in adolescents with psychotic disorders. *Pharmacopsychiatry*. 2007 Mar;40(2):72-6.
- Gilbert PL, Harris MJ, McAdams LA, Jeste DV: Neuroleptic Withdrawal in Schizophrenic Patients: A Review of the Literature. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(3):173-188.
- Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol* 2007;151:737-48.
- Glezer A, Byatt N, Cook R Jr, Rothschild AJ. Polypharmacy prevalence rates in the treatment of unipolar depression in an outpatient clinic. *J Affect Disord*. 2009 Sep;117(1-2):18-23.
- Goren JL, Levin GM. Quetiapine, an atypical antipsychotic. *Pharmacotherapy*. 1998 Nov-Dec;18(6):1183-94.

- Gründer G, Landvogt C, Vernaleken I, Buchholz HG, Ondracek J, Siessmeier T, Härtter S, Schreckenberger M, Stoeter P, Hiemke C, Rösch F, Wong DF, Bartenstein P. The striatal and extrastriatal D₂/D₃ receptor-binding profile of clozapine in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2006 May;31(5):1027-35.
- Gründer G, Vernaleken I, Bartenstein P. Anwendungen von PET und SPECT in der Psychiatrie. *Nervenarzt*. 2010 Jan;81(1):97-107.
- Gründer G, Wong DF. Die nächste Generation „atypischer“ Antipsychotika: Der Beitrag der Positronenemissionstomographie. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2003 Aug;71(8):415-20.
- Guy D. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Revised ed. Rockville: NIMH, DHEU Publication. Clinical Global Impression (CGI). 1976; pp 217-222.
- Haen E, Greiner C, Bader W, Wittmann M. Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen zur Therapieleitung. *Nervenarzt*. 2008;79(5): 558-66.
- Hamer S, Haddad PM. Adverse effects of antipsychotics as outcome measures. *Br J Psychiatry Suppl*. 2007 Aug;50:s64-70.
- Hansen R, Gaynes B, Thieda P, Gartlehner G, Deveaugh-Geiss A, Krebs E, Lohr K. Meta-analysis of major depressive disorder relapse and recurrence with second-generation antidepressants. *Psychiatr Serv*. 2008 Oct;59(10):1121-30.
- Harding CM. Course types in schizophrenia: an analysis of European and American studies. *Schizophr Bull*. 1988;14(4):633-43.
- Haring C, Meise U, Humpel C, Saria A, Fleischhacker WW, Hinterhuber H. Dose-related plasma levels of clozapine: influence of smoking behaviour, sex and age. *Psychopharmacology (Berl)*. 1989;99 Suppl:S38-40.
- Haro JM, Edgell ET, Jones PB, Alonso J, Gavart S, Gregor KJ, Wright P, Knapp M; SOHO Study Group. The European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study: rationale, methods and recruitment. *Acta Psychiatr Scand*. 2003 Mar;107(3):222-32.
- Haro JM, Novick D, Suarez D, Alonso J, Lépine JP, Ratcliffe M; SOHO Study Group. Remission and relapse in the outpatient care of schizophrenia: three-year results from the Schizophrenia Outpatient Health Outcomes study. *J Clin Psychopharmacol*. 2006 Dec;26(6):571-8.
- Haro JM, Novick D, Suarez D, Ochoa S, Roca M. Predictors of the course of illness in outpatients with schizophrenia: a prospective three year study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 Jul 1;32(5):1287-92.
- Härter M, Berger M, Schneider F, Ollenschläger G (DGPPN). S3 Praxisleitlinien in der Psychiatrie und Psychotherapie: Nationale Versorgungsleitlinien unipolare Depression. Springer 2010.
- Hasselstrom J, Linnet K. Quetiapine serum concentrations in psychiatric patients: the influence of comedication. *Ther Drug Monit*. 2004 Oct;26(5):486-91.

- Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM, Borba CP, Evins E, Hayden D, Weber MT, Anderson EJ, Allison DB, Daley TB, Schoenfeld D, Goff DC. Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents: a frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal model analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Jan;62(1):19-28.
- Heykants J, Huang ML, Mannens G, Meuldermans W, Snoeck E, Van Beijsterveldt L, Van Peer A, Woestenborghs R. The pharmacokinetics of risperidone in humans: a summary. *J Clin Psychiatry*. 1994 May;55 Suppl:13-7.
- Hiemke C. Therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: does it hold its promises? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008 Mar;258 Suppl 1:21-7.
- Hiemke C. Therapeutisches Drug Monitoring von Antidepressiva und Antipsychotika. *J Lab Med*. 2004;25(4):326-333.
- Hippius H. A historical perspective of clozapine. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 12:22-3.
- Hogarty GE, Schooler NR, Ulrich R, Mussare F, Ferro P, Herron E. Fluphenazine and social therapy in the aftercare of schizophrenic patients: relapse analyses of a two-year controlled study of fluphenazine decanoate and fluphenazine hydrochloride. *Arch Gen Psychiatry*. 1979;36:1283-1294.
- Hogarty GE, Ulrich RF. The limitations of antipsychotic medication on schizophrenia relapse and adjustment and the contributions of psychosocial treatment. *J Psychiatr Res*. 1998;32:243-250.
- Hunot VM, Horne R, Leese MN. A cohort study of adherence to antidepressants in primary care: the influence of antidepressant concerns and treatment preferences. *Prim Care Companion. J Clin Psychiatry*. 2007;9:91-99.
- Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeigenetic and clinical aspects. *Pharmacol Ther*. 2007 Dec;116(3):496-526.
- Jaquenoud Sirot E, van der Velde JW, Rentsch K, Eap CB, Baumann P. Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic tests as tools in pharmacovigilance. *Drug Safety*. 2006;29:735-768.
- Johansson I, Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphism and toxicology-with emphasis on cytochrome p450. *Toxicol Sci*. 2011 Mar;120(1):1-13.
- Jorgensen A. Pharmacokinetic studies on flupenthixol decanoate, a depot neuroleptic of the thioxanthene group. *Drug Metab Rev*. 1978;8(2):235-49.
- Kahn RS, Schulz SC, Palazov VD, Reyes EB, Brecher M, Svensson O, Andersson HM, Meulien D; Study 132 Investigators. Efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2007 Jun;68(6):832-42.

- Kane JM, Aguglia E, Altamura AC, Ayuso Gutierrez JL, Brunello N, Fleischhacker WW, Gaebel W, Gerlach J, Guelfi JD, Kissling W, Lapierre YD, Lindström E, Mendlewicz J, Racagni G, Carulla LS, Schooler NR. Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia. European Neuropsychopharmacology Consensus Conference in Siena, Italy. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1998 Feb;8(1):55-66.
- Kane JM, Correll CU. Past and present progress in the pharmacologic treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2010 Sep;71(9):1115-24.
- Kao YC, Liu YP. Compliance and schizophrenia: the predictive potential of insight into illness, symptoms, and side effects. *Compr Psychiatry.* 2010 Nov-Dec;51(6):557-65.
- Kapur S, Remington G. Atypical antipsychotics: new directions and new challenges in the treatment of schizophrenia. *Annu Rev Med.* 2001;52:503-17.
- Kasper S, Tauscher J, Willeit M, Stamenkovic M, Neumeister A, Küfferle B, Barnas C, Stastny J, Praschak-Rieder N, Pezawas L, de Zwaan M, Quiner S, Pirker W, Asenbaum S, Podreka I, Brücke T. Receptor and transporter imaging studies in schizophrenia, depression, bulimia and Tourette's disorder--implications for psychopharmacology. *World J Biol Psychiatry.* 2002 Jul;3(3):133-46.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13:261-277.
- Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): rationale and standardization. *Br J Psychiatry.* 1989;155 (suppl 7):59-6.
- Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med.* 2008 Feb;5(2):e45.
- Kissling W. Compliance, quality assurance and standards for relapse prevention in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1994;382:16-24.
- Klamerus KJ, Maloney K, Rudolph RL, Sisenwine SF, Jusko WJ, Chiang ST. Introduction of a composite parameter to the pharmacokinetics of venlafaxine and its active O-desmethyl metabolite. *J Clin Pharmacol.* 1992 Aug;32(8):716-24.
- Knapp M. Schizophrenia costs and treatment cost-effectiveness. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2000;(407):15-8.
- Laux G, Artmann S, Günther W, Nögel T, Trapp W, Frommberger U, Messer T, Möller H-J, Müller N, Schmauß M, Schulze-Mönking H, Steinberg R, Täschner K-L. Verordnungsgewohnheiten von Psychopharmaka an deutschen psychiatrischen Krankenhäusern. Ergebnisse einer Befragung der Bundesdirektorenkonferenz. Teil I: Antipsychotika. *Psychopharmakotherapie.* 2008;15:202-208.
- Lee WC, Hsiao CK. Alternative summary indices for the receiver operating characteristic curve. *Epidemiology.* 1996 Nov;7(6):605-11.

- Leff J, Vaughn C. The role of maintenance therapy and relatives' expressed emotion in relapse of schizophrenia: a two-year follow-up. *Br J Psychiatry*. 1981 Aug;139:102-4.
- Lehman AF, Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB, Goldberg R, Green-Paden LD, Tenhula WN, Boerescu D, Tek C, Sandson N, Steinwachs DM. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2003. *Schizophr Bull*. 2004;30(2):193-217.A
- Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J (Work Group on Schizophrenia). Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia Second Edition. Originally published in February 2004. DOI:10.1176/appi.books.9780890423363.45859.B
- Lenior ME, Dingemans PM, Schene AH, Linszen DH. Predictors of the early 5-year course of schizophrenia: a path analysis. *Schizophr Bull*. 2005 Jul;31(3):781-91.
- Leon J, Susce MT, Pan RM, Wedlund PJ, Orrego ML, Diaz FJ. A study of genetic (CYP2D6 and ABCB1) and environmental (drug inhibitors and inducers) variables that may influence plasma risperidone levels. *Pharmacopsychiatry*. 2007 May;40(3):93-102.
- Leucht S, Barnes TR, Kissling W, Engel RR, Correll C, Kane JM. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry*. 2003 Jul;160(7):1209-22.
- Leucht S, Barnes TR, Kissling W, et al. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry*. 2003 Jul;160(7):1209-22.
- Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009 Jan 3;373(9657):31-41.
- Lieberman JA, Koreen AR, Chakos M, Sheitman B, Woerner M, Alvir JM, Bilder R. Factors influencing treatment response and outcome of first-episode schizophrenia: implications for understanding the pathophysiology of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1996;57 Suppl 9:5-9.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353:1209-1223.
- Lieberman JA. Dopamine partial agonists: a new class of antipsychotic. *CNS Drugs*. 2004;18(4):251-67.
- Linden M, Ludewig K, Munz T. Depressive Erkrankungen und antidepressive Therapie. Ein Vergleich von Nervenarztpraxis und psychiatrische Klinik. *Nervenarzt*. 2001 Jul;72(7):521-8.

- Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1987;334:1-100.
- Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME, Scholte WF, de Haan L, Goldstein MJ. Early detection and intervention in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 1998 Mar;13 Suppl 3:S31-4.
- Liu-Seifert H, Adams DH, Kinon BJ. Discontinuation of treatment of schizophrenic patients is driven by poor symptom response: a pooled post-hoc analysis of four atypical antipsychotic drugs. *BMC Med*. 2005 Dec 23;3:21.
- Maccall C, Billcliff N, Igrude W, Natynczuk S, Spencer EP, Flanagan RJ. Clozapine: more than 900 mg/day may be needed. *J Psychopharmacol*. 2009; 23:206-210.
- Maclaughlin EJ, Raehl CL, Treadway AK. Assessing medication adherence in the elderly: which tools to use in clinical practice? *Drugs Aging*. 2005;22:231-255.
- Mamo DC, Uchida H, Vitcu I, Barsoum P, Gendron A, Goldstein J, Kapur S. Quetiapine extended-release versus immediate-release formulation: a positron emission tomography study. *J Clin Psychiatry*. 2008 Jan;69(1):81-6.
- Mann K, Hiemke C, Schmidt LG, Bates DW. Appropriateness of therapeutic drug monitoring for antidepressants in routine psychiatric inpatient care. *Ther Drug Monit*. 2006 Feb;28(1):83-8.
- Mauri MC, Volonteri LS, Colasanti A, Fiorentini A, De Gaspari IF, Bareggi SR. Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics: a critical review of the relationship between plasma concentrations and clinical response. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(5):359-88.
- Messer T, Glaser T, Landen H, Schmauss M. Long-term treatment with flupentixol results of a post-marketing surveillance study. *Psychopharmacol*. 2009 Sep;23(7):805-13.
- Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med*. 1978 Oct;8(4):283-98.
- Meulien D, Huizar K, Brecher M. Safety and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia: pooled data from randomised, double-blind, placebo-controlled studies. *Hum Psychopharmacol*. 2010 Mar; 25(2):103-15.
- Mitchell PB. Therapeutic drug monitoring of psychotropic medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52 Suppl 1:45S-54S.
- Möller HJ, Laux G, Deister A. *Psychiatrie und Psychotherapie*. 3. überarbeitete Auflage. Thieme 2005.
- Möller HJ, von Zerssen D. *Der Verlauf schizophrener Psychosen unter den gegenwärtigen Behandlungsbedingungen*. Springer, 1986.
- Möller HJ. Course and long-term treatment of schizophrenic psychoses. *Pharmacopsychiatry*. 2004 Nov;37 Suppl 2:126-35.

- Möller HJ. Management of the negative symptoms of schizophrenia: new treatment options. *CNS Drugs*. 2003;17(11):793-823.
- Möller HJ. Neuroleptische Langzeittherapie schizophrener Erkrankungen. Leitlinien neuroleptische Therapie. Springer 1990:97-115.
- Möller HJ. State of the art of drug treatment of schizophrenia and the future position of the novel/atypical antipsychotics. *World J Biol Psychiatry*. 2000 Oct;1(4):204-14.
- Nesvag R, Hendset M, Refsum H, Tanum L. Serum concentrations of risperidone and 9-OH risperidone following intramuscular injection of long-acting risperidone compared with oral risperidone medication. *Acta Psychiatr Scand*. 2006 Jul;114(1):21-6.
- Ng W, Uchida H, Ismail Z, Mamo DC, Rajji TK, Remington G, Sproule B, Pollock BG, Mulsant BH, Bies RR. Clozapine Exposure and the Impact of Smoking and Gender: A Population Pharmacokinetic Study. *Ther Drug Monit*. 2009;31:360-366.
- Nord M, Farde L. Antipsychotic occupancy of dopamine receptors in schizophrenia. *CNS Neurosci Ther*. 2011 Apr;17(2):97-103.
- Overall JE, Gorham DR. Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep*. 1962;10:799-812.
- Palego L, Biondi L, Giannaccini G, Sarno N, Elmi S, Ciapparelli A, Cassano GB, Lucacchini A, Martini C, Dell'Osso L. Clozapine, norclozapine plasma levels, their sum and ratio in 50 psychotic patients: influence of patient-related variables. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002 Apr;26(3):473-80.
- Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Patient adherence in the treatment of depression. *Br J Psychiatry*. 2002 Feb;180:104-9.
- Pani L, Pira L, Marchese G. Antipsychotic efficacy: relationship to optimal D₂-receptor occupancy. *Eur Psychiatry*. 2007 Jul;22(5):267-75.
- Papakostas GI, Perlis RH, Seifert C, Fava M; Antidepressant Dose Reduction and the Risk of Relapse in Major Depressive Disorder; *Psychother Psychosom*. 2007;76:266-270.
- Paykel ES. Continuation and maintenance therapy in depression. *Br Med Bull*. 2001;57:145-59.
- Perkins DO. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2002 Dec;63(12):1121-8.
- Perry PJ, Miller DD, Arndt SV, Cadoret RJ. Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment refractory patients. *Am J Psychiatry* 1991, 148:231-236.
- Preskorn SH, Burke MJ, Fast GA. Therapeutic drug monitoring. Principles and practice *Psychiatr Clin North Am*. 1993 Sep;16(3):611-45.
- Pullar T, Kumar S, Tindall H, Feely M. Time to stop counting the tablets? *Clin Pharmacol Ther*. 1989 Aug;46(2):163-8.

- Reimold M, Solbach C, Noda S, Schaefer JE, Bartels M, Beneke M, Machulla HJ, Bares R, Glaser T, Wormstall H. Occupancy of dopamine D(1), D (2) and serotonin (2A) receptors in schizophrenic patients treated with flupentixol in comparison with risperidone and haloperidol. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007 Feb;190(2):241-9.
- Reis M, Aberg-Wisetdt A, Agren H, Akerblad A-C, Bengtsson F. Compliance with SSRI medication during a 6 months of treatment for major depression: an evaluation by determination of repeated serum drug concentrations. *J Affect Disord* 2004; 82:443-446.A
- Reis M, Aberg-Wistedt A, Agren H, Höglund P, Akerblad AC, Bengtsson F. Serum disposition of sertraline, N-desmethylsertraline and paroxetine: a pharmacokinetic evaluation of repeated drug concentration measurements during 6 months of treatment for major depression. *Hum Psychopharmacol*. 2004 Jul;19(5):283-91.B
- Reis M, Aamo T, Spigset O, Ahlner J. Serum concentrations of antidepressant drugs in a naturalistic setting: compilation based on a large therapeutic drug monitoring database. *Ther Drug Monit*. 2009 Feb;31(1):42-56.
- Riecher-Rössler A, Haefner H. Gender aspects in schizophrenia: bridging the border between social and biological psychiatry. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2000;(407):58-62.
- Rifkin A, Quitkin F, Rabiner CJ, Klein DF. Fluphenazine decanoate, fluphenazine hydrochloride given orally, and placebo in remitted schizophrenics. I. Relapse rates after one year. *Arch Gen Psychiatry*. 1977 Jan;34(1):43-7.
- Rössler W, Salize J, Knapp M. Die Kosten der Schizophrenie. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 1998 Nov;66(11):496-504.
- Rostami-Hodjegan A, Amin AM, Spencer EP, Lennard MS, Tucker GT, Flanagan RJ. Influence of dose, cigarette smoking, age, sex, and metabolic activity on plasma clozapine concentrations: a predictive model and nomograms to aid clozapine dose adjustment and to assess compliance in individual patients. *J Clin Psychopharmacol*. 2004 Feb;24(1):70-8.
- Rudd P, Byyny RL, Zachary V, LoVerde ME, Mitchell WD, Titus C, Marshall G. Pill count measures of compliance in a drug trial: variability and suitability. *Am J Hypertens*. 1988 Jul;1(3 Pt 1):309-12.
- Schellander R, Donnerer J. Antidepressants: clinically relevant drug interactions to be considered. *Pharmacology*. 2010;86(4):203-15.
- Schmitt G, Herbold M, Peters F. Methodvalidierung im forensisch-toxikologischen Labor. Auswertung von Validierungsdaten nach den Richtlinien der GTCh mit Valistat. 2003. ISBN 3-9808734-0-4.
- Schooler NR, Keith SJ, Severe JB, Matthews SM, Bellack AS, Glick ID, Hargreaves WA, Kane JM, Ninan PT, Frances A, Jacobs M, Lieberman JA, Mance R, Simpson GM, Woerner MG. Relapse and rehospitalization during maintenance treatment of schizophrenia. The effects of dose reduction and family treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 1997 May;54(5):453-63.

- Seeman P, Lee T, Chau-Wong M, Wong K. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature*. 1976 Jun 24;261(5562):717-9.
- Sharma A, Goldberg MJ, Cerimele BJ. Pharmacokinetics and safety of duloxetine, a dual-serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor. *J Clin Pharmacol*. 2000 Feb;40(2):161-7.
- Singh MM, Kay SR. A comparative study of haloperidol and chlorpromazine in terms of clinical effects and therapeutic reversal with benztropine in schizophrenia. Theoretical implications for potency differences among neuroleptics. *Psychopharmacologia*. 1975;43:103-113.
- Smith TE, Weston CA, Lieberman JA. Schizophrenia (maintenance treatment). *Clin Evid*. 2009 Apr 16;2009.pii:1007.
- Snoeck E, Van Peer A, Sack M, Horton M, Mannens G, Woestenborghs R, Meibach R, Heykants J. Influence of age, renal and liver impairment on the pharmacokinetics of risperidone in man. *Psychopharmacology (Berl)*. 1995 Dec;122(3):223-9.
- Sparshatt A, Taylor D, Patel MX, Kapur S. A systematic review of aripiprazole--dose, plasma concentration, receptor occupancy, and response: implications for therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychiatry*. 2010 Nov;71(11):1447-56.
- Spengler A. *Psychiatrische Institutsambulanz. Nervenarzt*. 2003;74:476-480.
- Spina E, D'Arrigo C, Migliardi G, Santoro V, Muscatello MR, Micò U, D'Amico G, Perucca E. Effect of adjunctive lamotrigine treatment on the plasma concentrations of clozapine, risperidone and olanzapine in patients with schizophrenia or bipolar disorder. *Ther Drug Monit*. 2006 Oct;28(5):599-602.
- Spina E, de Leon J. Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2007 Jan;100(1):4-22.
- Stahl S. 5HT_{1A} receptors and pharmacotherapy. Is serotonin receptor down-regulation linked to the mechanism of action of antidepressant drugs? *Psychopharmacol Bull*. 1994;30(1):39-43.
- Stahl SM. Antipsychotic polypharmacy, Part 1: Therapeutic option or dirty little secret? *J Clin Psychiatry*. 1999 Jul;60(7):425-6.
- Stahl SM. What makes an antipsychotic atypical? *J Clin Psychiatry*. 1998 Aug;59(8):403-4.
- Stieffenhofer V, Hiemke C. Pharmacogenetics, therapeutic drug monitoring and non compliance. *Ther Umsch*. 2010 Jun;67(6):309-15.
- Stieffenhofer V, Saglam H, Schmidtman I, Silver H, Hiemke C, Konrad A. Clozapine plasma level monitoring for prediction of rehospitalization schizophrenic outpatients. *Pharmacopsychiatry*. 2011 Mar;44(2):55-9.

- Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Capuano GA, Rosenheck RA, Keefe RS, Miller AL, Belz I, Hsiao JK. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia after discontinuing perphenazine: a CATIE study. *Am J Psychiatry* 2007 Mar;164(3):415-27.
- Suzuki Y, Fukui N, Sawamura K, Sugai T, Watanabe J, Ono S, Inoue Y, Ozdemir V, Someya T. Concentration-response relationship for fluvoxamine using remission as an endpoint: a receiver operating characteristics curve analysis in major depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2008 Jun;28(3):325-8.
- Szegedi A, Angheliescu I, Wiesner J, Schlegel S, Weigmann H, Härtter S, Hiemke C, Wetzel H. Addition of low-dose fluvoxamine to low-dose clozapine monotherapy in schizophrenia: drug monitoring and tolerability data from a prospective clinical trial. *Pharmacopsychiatry* 1999;32:148-153.
- Talbot PS, Laruelle M. The role of in vivo molecular imaging with PET and SPECT in the elucidation of psychiatric drug action and new drug development. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2002 Dec;12(6):503-11.
- Timmer CJ, Sitsen JM, Delbressine LP. Clinical pharmacokinetics of mirtazapine. *Clin Pharmacokinet.* 2000 Jun;38(6):461-74.
- Trivedi MH, Rush AJ, Crismon ML, Kashner TM, Toprac MG, Carmody TJ, Key T, Biggs MM, Shores-Wilson K, Witte B, Suppes T, Miller AL, Altshuler KZ, Shon SP. Clinical results for patients with major depressive disorder in the Texas Medication Algorithm Project. *Arch Gen Psychiatry.* 2004 Jul;61(7):669-80.
- Ulrich S, Baumann B, Wolf R, Lehmann D, Peters B, Bogerts B, Meyer FP. Therapeutic drug monitoring of clozapine and relapse--a retrospective study of routine clinical data. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2003 Jan;41(1):3-13.
- Van Eijken M, Tsang S, Wensing M. Interventions to improve medication compliance in older patients living in the community: a systematic review of the literature. *Drugs Aging.* 2003;20:229-240.
- Van Harten J. Clinical pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 1993 Mar;24(3):203-20.
- Van Putten T. Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs? *Arch Gen Psychiatry.* 1974 Jul;31(1):67-72.
- Veefkind AH, Haffmans PM, Hoencamp E. Venlafaxine serum levels and CYP2D6 genotype. *Ther Drug Monit.* 2000 Apr;22(2):202-8.
- Waldschmitt C, Vogel F, Maurer C, Hiemke C. Measurement of duloxetine in blood using high-performance liquid chromatography with spectrophotometric detection and column switching. *Ther Drug Monit.* 2007 Dec;29(6):767-72.
- Wang CY, Zhang ZJ, Li WB, Zhai YM, Cai ZJ, Weng YZ, Zhu RH, Zhao JP, Zhou HH. The differential effects of steady-state fluvoxamine on the pharmacokinetics of olanzapine and clozapine in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2004 Jul;44(7):785-92.

- Wang G, Lei HP, Li Z, Tan ZR, Guo D, Fan L, Chen Y, Hu DL, Wang D, Zhou HH. The CYP2C19 ultra-rapid metabolizer genotype influences the pharmacokinetics of voriconazole in healthy male volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65:281-285.
- Weiden P, Aquila R, Standard J. Atypical antipsychotic drugs and long-term outcome in schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 1996;57 Suppl 11:53-60.
- Weiden PJ, Mann JJ, Frances A. Is neuroleptic dysphoria a healthy response? *Comprehensive Psychiatry.* 1989;30,546-552.
- Weiden PJ. Switching antipsychotics as a treatment strategy for antipsychotic-induced weight gain and dyslipidemia. *J Clin Psychiatry.* 2007;68 Suppl 4:34-9.
- Weinbrenner S, Assion HJ, Stargardt T, Busse R, Juckel G, Gericke CA. Drug prescription patterns in schizophrenia outpatients: analysis of data from a German health insurance fund. *Pharmacopsychiatry.* 2009 Mar;42(2):66-71.
- Weiss U, Marksteiner J, Kemmler G, Saria A, Aichhorn W. Effects of age and sex on olanzapine plasma concentrations. *J Clin Psychopharmacol.* 2005 Dec;25(6):570-4.
- Wetzel H, Anghelescu I, Szegedi A, Wiesner J, Weigmann H, Härter S, Hiemke C. Pharmacokinetic interactions of clozapine with selective serotonin reuptake inhibitors: differential effects of fluvoxamine and paroxetine in a prospective study. *J Clin Psychopharmacol.* 1998 Feb;18(1):2-9.
- Winter HR, Earley WR, Hamer-Maansson JE, Davis PC, Smith MA. Steady-state pharmacokinetic, safety, and tolerability profiles of quetiapine, norquetiapine, and other quetiapine metabolites in pediatric and adult patients with psychotic disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2008 Feb;18(1):81-98.
- Wittchen HU, Jacobi F. Die Versorgungssituation psychischer Störungen in Deutschland. Eine klinisch-epidemiologische Abschätzung anhand des Bundesgesundheits surveys 1998. *Bundesgesundheitsblatt* 2001;44:993-1000.
- World Health Organization. Adherence to Long-term Therapies. Genf 2003.
- World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders – Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines, ed Organization W H, Geneva: World Health Organization, 1992.
- World Health Organization. The world health report 2001. Mental health: new understanding, new hope. Geneva 2001 (<http://www.who.int/whr/2001/en/>).
- www.dimdi.de; Kode-Suche in ICD-10-GM Version 2011.
- Wyatt RJ, Damiani LM, Henter ID. First-episode schizophrenia. Early intervention and medication discontinuation in the context of course and treatment. *Br J Psychiatry Suppl.* 1998;172(33):77-83.

Xiang YQ, Zhang ZJ, Weng YZ, Zhai YM, Li WB, Cai ZJ, Tan QR, Wang CY. Serum concentrations of clozapine and norclozapine in the prediction of relapse of patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2006 Apr;83(2-3):201-10.

Zhou SF, Xue CC, Yu XQ, Li C, Wang G. Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit.* 2007;29:687-710.

6.2 Abkürzungen

α -Rezeptor	Adrenerger Rezeptor
5HT-Rezeptor	Serotonerger Rezeptor
AAP	Atypisches Antipsychotikum
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
AUC	Area under the curve (Fläche unter der Kurve)
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale (Skala zur Beurteilung der Psychopathologie)
BZD	Benzodiazepin
c	Konzentration
C	Celsius
CGI	Clinical Impression Scale
CGI-I	Clinical Impression Scale - Improvement
CGI-S	Clinical Impression Scale - Severity of Disease
Cl	Clearance
CN	Cyano
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
c_{ss}	Steady state Blutspiegel
CYP P450	Cytochrom P450
D	Dosis
DALY	Disability adjusted life year
d. h.	dass heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DNA	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
D-Rezeptor	Dopaminerger Rezeptor
EPMS/EPS	Extrapyramidalmotorische Störung
F	Bioverfügbarkeit
g	Gramm
GABA	γ -Aminobuttersäure
GTFCh	Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie
h	Stunde
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus

HPLC	High performance liquid chromatography (Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie)
H-Rezeptor	Histaminerges Rezeptor
HWZ	Halbwertszeit
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme - Deutschsprachige Ausgabe)
K ₂ HPO ₄	Di-Kaliumhydrogenphosphat
KAP	Konventionelles Antipsychotikum
kg	Kilogramm
mAch-Rezeptor	Muskarinerges Rezeptor
MAOH	Monoaminoxidasehemmer
Max	Maximum
Min	Minimum
Mio.	Millionen
mg	Milligramm
ml	Milliliter
M-Rezeptor	Muskarinrezeptor
mRNA	Messenger RNA
MW	Mittelwert
Na	Noradrenalin
Na ₂ HPO ₄	Di-Natriumhydrogenphosphat
NaCl	Natriumchlorid
NaSSa	Noradrenerg/spezifisch serotonerges Antidepressivum mit α_2 -adrenorezeptorantagonistischer Wirkung
NDRI	Kombinierte selektive Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmememmer
ng	Nanogramm
NICE	National Institute of Clinical Excellence
NIMH	National Institut of Mental Health
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PB	Plasmaeiweißbindung
PET	Positronen-Emissions-Tomographie

QUE IR	Quetiapine immediated release (schnellfreisetzendes Quetiapin)
QUE XR	Quetiapine extended release (retardiertes Quetiapin)
RCT	Randomised clinical trials
RP	Reversed Phase
RT	Raumtemperatur
SD	Standardabweichung
SNRI	Kombinierte Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
$t_{1/2}$	Halbwertszeit
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
TEMED	N,N,N,N-Tetramethylethylendiamin
UKU	Utvalg for Kliniske Undersogelser (skandinavische Nebenwirkungsskala)
UV-Lampe	Ultraviolett-Lampe
V	Verteilungsvolumen
VK	Variationskoeffizient
vs.	Versus (gegen)
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
YLD	Years of life lost due to disability
YLL	Year of life lost due to deaths
ZNS	Zentralnervensystem
z. B.	zum Beispiel
μg	Mikrogramm
μl	Mikroliter
τ	Dosierungsintervall

6.3 Veröffentlichungen

Artikel

Ulrich S, Baumann P, Conca A, Kuss HJ, **Stieffenhofer V**, Hiemke C. SPCC_{TDM}, a Catalogue for analysis of Therapeutic drug Monitoring related Contents in the drug Prescription Information. International Journal of Knowledge Discovery in Bioinformatics. April-June 2010; 1(2).

Stieffenhofer V, Hiemke C. Pharmakogenetik, Therapeutisches Drug Monitoring und Non Compliance. Ther Umsch. 2010 Jun;67(6):309-15.

Stieffenhofer V, Mobascher A. Infekt reduziert Medikamenten-Abbau: Drohen toxische Antipsychotika-Spiegel? InFo Neurologie & Psychiatrie 2010; 3 (3): 29.

Stieffenhofer V, Hiemke C. Ambulante Langzeittherapie mit Clozapin: Blutspiegel sagt den Rückfall vorher. InFo Neurologie & Psychiatrie 2010;8 (7): 18.

Stieffenhofer V, Hiemke C. Ambulante Langzeittherapie: Clozapinspiegel sagt Schizophrenie-Rückfall vorher. InfoNeuro 2010; 12 (7-8): 18.

Stieffenhofer V, Saglam H, Schmidtmann I, Silver H, Hiemke C, Konrad A. Clozapine plasma level monitoring for prediction of rehospitalization schizophrenic outpatients. Pharmacopsychiatry. 2011 Mar; 44 (2): 55-9.

Stieffenhofer V, Maurer C, Gründer G, Hiemke C. Are Quetiapine Serum Levels Predictive of Clinical Outcome? Therapeutic Drug Monitoring of Quetiapine. Eur J Clin Pharmacol; submitted.

Poster

Tatusch V, Konrad A, Palmer G, Röschke J, Hiemke C. Therapeutic drug monitoring of antipsychotic drugs in schizophrenic outpatients. Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum, 13.-17. Juli 2008, München. Int J Neuropsychopharmacol Juli 2008; 11 Suppl 1: 1-338.

Tatusch V, Konrad A, Palmer G, Röschke J, Hiemke C. Antipsychotic Drug Levels in Psychiatric Primary Care Patients. 5th Regensburg Symposium on Clinical Pharmacology, 24.-27. September 2008. Pharmacopsychiatry. 2008; 41: A34.

Ulrich, S, Hiemke, C, Conca, A, Kuss, H. J, **Tatusch, V**, Baumann, P. Text Analysis and Drug Analysis: Therapeutic Drug Monitoring in the Prescription Information. 5th Regensburg Symposium on Clinical Pharmacology, 24.-27. September 2008. Pharmacopsychiatry 2008; 41: A36.

Tatusch V, Saglam H, Hiemke C. Therapeutic drug monitoring of clozapine in schizophrenic outpatients. 26th Symposium der AGNP, 7.-10 Oktober 2009, München. Pharmacopsychiatry 2009; 42: A137.

Stieffenhofer V, Saglam H, Hiemke C. Therapeutisches Drug Monitoring von Clozapine zur Rückfallprädiktion. DGPPN-Kongress, 25.-28. November 2009, Berlin. P-015-001.

Stieffenhofer V, Saglam H, Schmidtmann I, Silver H, Konrad A, Hiemke C. Clozapine plasma level monitoring for prediction of relapse in schizophrenic outpatients. Third Meeting of West European Societies of Biological Psychiatry, 2.-4. Juni, Berlin. European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences 2010: S1:69.

Vortrag

Stieffenhofer V, Maurer C, Hiemke C. Therapeutic Drug Monitoring of extended release quetiapine. 7. Regionaltagung AGNP, 1.-2. Oktober 2010, Leipzig.

6.4 Danksagung

6.5 Lebenslauf

Name, Vorname	Stieffenhofer geb. Tatusch, Viktoria Konstanze
Geburtsdatum	04.10.1980
Geburtsort	Speyer
Familienstand	verheiratet

Schulbildung

1987 - 1991	Siedlungsschule Speyer (Grundschule)
1991 - 2000	Hans-Purmann-Gymnasium Speyer

Studium

SS 2001 - SS 2005	Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Fachrichtung Pharmazie
Mai 2004	1. Staatsexamen
Sep 2005	2. Staatsexamen
Mai 2007	3. Staatsexamen, Approbation als Apotheker

Praktisches Jahr

Mai 2006 - April 2007	Gartenfeld Apotheke, Mainz
-----------------------	----------------------------

Wissenschaftliche Tätigkeit

seit Juli 2007	Promotion im Neurochemischen Labor an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Mainz unter der Leitung von Prof. Dr. C. Hiemke und Prof. Dr. P. Langguth
----------------	---