



**Aus der Klinik und Poliklinik für  
Kinder- und Jugendpsychiatrie,  
Psychosomatik und Psychotherapie  
der Universität Würzburg**

**Direktor: Prof. Dr. med. Marcel Romanos**

**Therapeutisches Drug Monitoring bei an Schizophrenie erkrankten Kindern und  
Jugendlichen unter Pharmakotherapie mit Risperidon**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von  
Andrea Preuß-Wiedenhoff  
aus Ingolstadt**

**Würzburg, Februar 2017**

Referent: **Prof. Dr. med. Marcel Romanos**

Korreferent: Prof. Dr. rer. nat. Erhard Wischmeyer

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 24.11.2017

Die Promovendin ist Zahnärztin.

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1	Zielsetzung und Aufgabenstellung .....	1
1.2	Einführung .....	1
1.3	Theoretische Grundlagen.....	3
1.3.1	Das Krankheitsbild der (juvenilen) Schizophrenie – Definition, Klassifikation und Ätiopathogenese.....	3
1.3.2	Pharmakotherapie der Schizophrenie mit Antipsychotika (insbesondere RIS) – Einteilung, pharmakologische Eigenschaften .....	8
1.3.3	Pharmakotherapie der <i>juvenilen</i> Schizophrenie mit Antipsychotika (insbesondere RIS) – pharmakologische Besonderheiten, Off-Label- Anwendung .....	11
1.3.4	TDM in der Psychopharmakotherapie (insbesondere RIS) – Definition, Inhalte und Indikationen.....	14
<b>2</b>	<b>FORSCHUNGSSTAND.....</b>	<b>17</b>
2.1	Die aktuelle Datenlage zu (TDM-) Studien bei Kindern und Jugendlichen unter Psychopharmakotherapie mit atypischen Antipsychotika .....	17
2.2	Die wichtigsten Erkenntnisse der pädiatrischen (TDM-) Studien zu Antipsychotika (ohne RIS) .....	19
2.3	Die wichtigsten Erkenntnisse der pädiatrischen (TDM-) Studien zu RIS .....	25
2.4	Vergleich der Blutkonzentrationen bei Kindern und Jugendlichen mit den therapeutischen Referenzbereichen von Erwachsenen unter Pharmakotherapie mit atypischen Antipsychotika (insbesondere RIS).....	27
<b>3</b>	<b>HYPOTHESEN UND FRAGESTELLUNGEN .....</b>	<b>31</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>34</b>
4.1	Datenerhebung.....	34
4.1.1	Einschlusskriterien und Merkmale der Stichprobe .....	34
4.1.2	Die Blutproben .....	35
4.1.3	Bestimmung der Serumkonzentrationen von RIS und 9-OH-RIS .....	35

4.1.4	Erläuterungen zum Probenbegleitschein .....	36
4.1.5	Verwendete psychometrische Skalen .....	37
4.2	Datenauswertung .....	38
4.2.1	Erläuterungen und Ergänzungen zu den Merkmalen des Probenbegleitscheins .....	38
4.2.2	Auswahl der Einzelmessung für die interindividuelle Analyse .....	39
4.2.3	Auswertung und statistisches Verfahren .....	40
<b>5</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>43</b>
5.1	Auswertung der demographischen und klinischen Daten der Patienten .....	43
5.1.1	Stichprobengröße und –zusammensetzung .....	43
5.1.2	Verteilung von Geschlecht und Alter .....	43
5.1.3	Körpergröße, Gewicht und BMI .....	44
5.1.4	Verteilung von Rauchern und Nichtrauchern.....	44
5.1.5	Hauptdiagnosen und komorbide Störungen .....	45
5.1.6	Verabreichte (gewichtsadaptierte) Tagesdosierungen von RIS .....	45
5.1.7	Komedikationen .....	47
5.1.8	RIS-Serumkonzentrationen .....	47
5.1.9	Schweregrad der Erkrankung und Therapieeffekt: CGI-S, CGI-C, BPRS ..	48
5.1.10	UAW und Ausprägungen .....	50
5.1.11	Zusammenfassung der wichtigsten beschreibenden Daten zur Stichprobe..	51
5.2	Auswertung der Zusammenhänge der wichtigsten Variablen .....	53
5.2.1	Zusammenhang (gewichtsadaptierte) Tagesdosierung und Serumkonzentration.....	53
5.2.2	Zusammenhang Serumkonzentration und Therapieeffekt .....	55
5.2.3	Zusammenhang Serumkonzentration und UAW .....	57
5.2.4	Zusammenhang CYP2D6-Aktivität und UAW.....	58
5.3	Zusammenfassung der Ergebnisse in Bezug auf die Hypothesen .....	59
<b>6</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>60</b>
6.1	Zusammenhang (gewichtsadaptierte) Tagesdosierung und Serumkonzentration	60
6.2	Zusammenhang Serumkonzentration und Therapieeffekt.....	64
6.3	Zusammenhang Serumkonzentration und UAW.....	66

6.4	Zusammenhang CYP2D6-Aktivität und UAW .....	68
6.5	Zusammenhang Serumkonzentration und Rezeptorprofil .....	69
6.6	Vorschlag eines möglichen altersspezifischen therapeutischen Bereichs der Serumsummenkonzentration von RIS für eine Pharmakotherapie von Kindern und Jugendlichen mit schizophrener Störung .....	70
6.7	Aussagekraft und Gültigkeit der Ergebnisse .....	73
<b>7</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....</b>	<b>76</b>
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>78</b>
<b>9</b>	<b>ABBILDUNGS-/TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>99</b>
<b>10</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>100</b>

# **1 EINLEITUNG**

## **1.1 Zielsetzung und Aufgabenstellung**

Ziel und Gegenstand dieser retrospektiven, naturalistischen Beobachtungsstudie ist zum einen die Erforschung der Beziehung zwischen Dosierung und Serumkonzentration von Risperidon (RIS) sowie zwischen Serumkonzentration und klinischer Wirkung bezüglich des erwünschten therapeutischen Effekts und der unerwünschten Arzneimittel-Wirkungen (UAW) bei Kindern und Jugendlichen mit schizophrenen Störungen. Zum anderen sollen Erkenntnisse über einen möglichen altersspezifischen, therapeutischen Serumkonzentrations-Bereich gewonnen und ggf. eine Empfehlung für diesen ausgesprochen werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden deshalb die von mehreren Kliniken erhobenen Daten von Patienten mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis im Alter von 10 bis 17 Jahren, die mit dem Wirkstoff RIS behandelt und mittels des sogenannten Therapeutischen Drug Monitorings (TDM) überwacht wurden, zusammengetragen und retrospektiv ausgewertet.

## **1.2 Einführung**

Die juvenile Schizophrenie ist eine der schwersten und beeinträchtigendsten Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter (Kap. 1.3.1). Mit der gesicherten Diagnosestellung ist die Indikation zur medikamentösen Behandlung gegeben. Nach den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie stellen dabei typische und sogenannte atypische Antipsychotika die Medikamente der ersten Wahl zur Pharmakotherapie der juvenilen Schizophrenie dar. Aufgrund des günstigeren UAW-Profiles sind jedoch atypische Antipsychotika den klassischen Antipsychotika, mit Ausnahme des Clozapins, bei der Behandlung der Schizophrenie sowohl bei Erwachsenen als auch im Kindes- und Jugendalter vorzuziehen (Kap. 1.3.2).

Es existiert bisher für die überwiegende Anzahl an Antipsychotika für Kinder und Jugendliche keine oder nur eine beschränkte Zulassung. Somit gibt es für viele dieser Substanzen in dieser Altersgruppe keine auf Zulassungsstudien basierenden Dosierungsempfehlungen. Auch sind keine alters- oder indikationsspezifischen therapeutischen Referenzbereiche für Serumkonzentrationen definiert. Da man den

Patienten die Pharmakotherapie nicht vorenthalten kann, erfolgt in der Regel ein Behandlungsversuch im Rahmen eines individuellen Heilversuchs als sogenannte „Off-label-Anwendung“, d.h. Einsatz eines Medikamentes außerhalb des zugelassenen Alters- oder Indikationsbereiches. In diesen Fällen sind die normalerweise durch die Zulassungsstudien bekannten Sicherheits- und Wirksamkeitskriterien nicht gegeben. Daraus resultiert ein unsicheres Wirkungspotential sowie UAW-Profil, da Pharmakokinetik und Pharmakodynamik stark differieren in Abhängigkeit von Alter und körperlicher Entwicklung (Kap. 1.3.3).

Um unter den gegebenen klinischen Bedingungen die Sicherheit der Pharmakotherapie zu erhöhen, bedient man sich zur Ermittlung der individuell für die Therapie optimalen Dosierung des Verfahrens des TDM (Kap. 1.3.4). Dies ist ein Verfahren zur Einstellung des Patienten auf eine optimale Dosierung eines Medikaments unter gleichzeitiger Messung von Serumkonzentrationen und Erfassung von klinischer Wirkung und ggf. UAW. Der empfohlene therapeutische Bereich wird nach den Konsensus-Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (Kap. 1.3.4) über ein unteres und ein oberes Limit einer Wirkstoffkonzentration im Plasma eingegrenzt. Demnach ist ein erwünschter therapeutischer Effekt unterhalb dieses Limits relativ unwahrscheinlich, ebenso relativ unwahrscheinlich ist eine weitere therapeutische Verbesserung oberhalb dieses Bereichs, während sich gleichzeitig die Verträglichkeit verringert (Hiemke et al. 2011).

Im Rahmen einer Psychopharmakotherapie von Kindern und Jugendlichen ist die Indikation für TDM grundsätzlich gegeben mit den Zielen, eine größere Behandlungssicherheit zu gewährleisten, individuelle Therapien zu optimieren und somit den Krankheitsverlauf zu begünstigen. Während die Durchführung von TDM im Erwachsenenbereich weitgehend etabliert ist, gibt es in der Kinder- und Jugendpsychiatrie bisher kaum spezifische Studien zum TDM (Kap. 2).

Angesichts der von Erwachsenen abweichenden oder potentiell abweichenden Pharmakodynamik und Pharmakokinetik bei Kindern und Jugendlichen besteht jedoch großer Bedarf an standardisierten altersspezifischen TDM-Studien, z.B. um für diese Patientengruppe Empfehlungen für alters- und indikationsspezifische therapeutische Serumkonzentrations-Bereiche zu ermitteln.

In diesem Sinne zeigten die Ergebnisse dieser Arbeit insgesamt eine signifikante, mittlere positive Korrelation zwischen der verabreichten (gewichtsadaptierten) Tagesdosierung und den gemessenen RIS-Serumsummenkonzentrationen (entspricht aktiver Menge; Summe aus Muttersubstanz RIS und aktivem Metaboliten 9-hydroxy-Risperidon, 9-OH-RIS) (Kap. 1.3.2). Bei der Dosierung zeigten sich keine signifikanten geschlechts- oder altersabhängigen Unterschiede. Bei den Serumsummenkonzentrationen zeigten sich ebenso keine signifikanten geschlechtsabhängigen, jedoch signifikant altersabhängige Unterschiede, da die über 14jährigen Patienten deutlich höhere Serumsummenkonzentrationen aufwiesen.

Keine signifikante Korrelation konnte zwischen der Serumsummenkonzentration und dem therapeutischen Effekt beobachtet werden.

Ebenso zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Serumsummenkonzentration und dem Auftreten von UAW.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse konnten Hinweise auf einen möglichen altersspezifischen therapeutischen Bereich gewonnen und mit einer Serumsummenkonzentration zwischen 8 und 33,5 ng/ml vorgeschlagen werden (Kap. 6.6).

### **1.3 Theoretische Grundlagen**

#### **1.3.1 Das Krankheitsbild der (juvenilen) Schizophrenie – Definition, Klassifikation und Ätiopathogenese**

##### Definition und Klassifikation

Die Schizophrenie stellt eine psychiatrische Störung bzw. eine Gruppe von Störungsbildern dar (NICE 2013), die den Psychosen zuzuordnen sind. Die Psychose wird definiert als schwerwiegende Störung des Denkens und Handelns (McClellan et al. 2013) mit einer grundlegenden Störung des Realitätsbezuges (DGKJPPP et al. 2007). Typische Symptome der Schizophrenie sind unter anderen Halluzinationen, Wahnvorstellungen und Dysfunktionen im Denken, Handeln und Sprechen (McClellan 2011, Falkai und Wittchen 2015). Dabei werden Halluzinationen und Wahnvorstellungen zu den sogenannten Positivsymptomen gerechnet. Zu den Negativsymptomen gehören beispielsweise Antriebslosigkeit, emotionale Apathie, Spracharmut, sozialer Rückzug und Selbstvernachlässigung (NICE 2013).



Bei einem Krankheitsbeginn vor dem 18. Lebensjahr handelt es sich definitionsgemäß um eine Early-onset Schizophrenia (EOS). Die im Kindesalter auftretende Schizophrenie wird als Childhood-onset Schizophrenia (COS) bezeichnet und ist mit einem Krankheitsbeginn vor dem 13. Lebensjahr definiert (McClellan et al. 2013, Lachman 2014). Für COS wird teilweise auch der Begriff Very-Early-onset Schizophrenia (VEOS) verwendet.

Die Prävalenz von EOS ist noch nicht angemessen erforscht, die weltweite Prävalenz der Schizophrenie liegt bei 1% (McClellan et al. 2013, Lachman 2014). Ein Krankheitsbeginn vor dem 13. Lebensjahr kommt sehr selten vor (Driver 2013, Bartlett 2014), die Prävalenz liegt bei  $<1/10000$  (Androutsos 2012). Vor der Manifestierung des Krankheitsbildes entwickeln Kinder oft unspezifische prämorbid auffälligkeiten (Bartlett 2014). Beeinträchtigungen in der Entwicklung des Nervensystems äußern sich in sprachlichen, motorischen und sozialen Defiziten (Masi et al. 2006, Androutsos 2012). Diese sind häufiger und ausgeprägter bei Personen, die noch im Kindes- oder Jugendalter an Schizophrenie erkranken im Vergleich zu denen im Erwachsenenalter. Typischerweise treten im Kinder- und Jugendalter auch prodromale Symptome in Erscheinung (Androutsos 2012). Die prodromale Phase äußert sich zunächst in einer – bis zu einem Jahr andauernden – Negativsymptomatik, die typischerweise gefolgt ist von einer akuten Episode mit einer Positivsymptomatik. Ein breites anomales Wahrnehmungsspektrum führt schließlich zu einer vollen psychotischen Episode (NICE 2013).

Die Klassifikation schizophrener Störungen erfolgt mithilfe des multiaxialen Klassifikationsschemas für psychische Störungen des Kindes- und Jugendalters nach der ICD-10 der Weltgesundheitsorganisation (WHO 1992, Remschmidt und Schmidt 1994, Remschmidt et al. 2012) und dem der American Psychiatric Association DSM-5 (APA 2013, deutsche Übersetzung von Falkai und Wittchen 2015).

Im direkten Vergleich der beiden Schemata zeigen sich Unterschiede in mehreren Punkten. Während das Klassifikationsschema der ICD-10 ein multiaxiales ist (6 Achsen), ist das der DSM-5 ein monoaxiales. Ein weiterer Unterschied besteht darin, dass im ICD-10-Klassifikationssystem der WHO die Schizophrenie, die schizotypen und die wahnhaften Störungen gemeinsam aufgeführt werden. Sie werden übergeordnet mit F2, speziell die Schizophrenien mit F20, bezeichnet. Die DSM-5-Klassifikation beinhaltet die Schizophrenie-Spektrumstörungen gemeinsam mit anderen psychotischen Störungen. Des Weiteren unterscheiden sich die jeweiligen Subtypen der Schizophrenie. Besonders hervorzuheben ist hierbei, dass es in der DSM-5-Klassifizierung der „Schizophrenie“

keine Subtypen gibt. Vielmehr wird beispielsweise die Katatonie als Spezifikationsmerkmal gewertet (APA 2013). In Bezug auf die Diagnosestellung einer Schizophrenie beinhaltet die DSM-5-Klassifikation – im Vergleich zum ICD-10-System der WHO – eine Restriktion dahingehend, dass zusätzliche Kriterien erfüllt sein müssen. Dazu gehören beispielsweise bestimmte Symptomanforderungen. So müssen bei dem Krankheitsbild der Schizophrenie mindestens zwei der fünf Symptome Wahn, Halluzinationen, desorganisierte Sprechweise, desorganisiertes oder katatonisches Verhalten, negative Symptome vorhanden sein, davon ein Symptom aus den ersten drei aufgeführten (APA 2013, Ehret und Berking 2013).

Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen (ICD–10)	Schizophrenie-Spektrumstörungen und andere psychotische Störungen (DSM-5)
Schizophrenie (F20) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Paranoide Schizophrenie (F20.0)</li> <li>- Hebephrene Schizophrenie (F20.1)</li> <li>- Katatone Schizophrenie (F20.2)</li> <li>- Undifferenzierte Schizophrenie (F20.3)</li> <li>- Postschizophrene Depression (F20.4)</li> <li>- Schizophrenes Residuum (F20.5)</li> <li>- Schizophrenia simplex (F20.6)</li> <li>- Sonstige Schizophrenie (F20.8)</li> <li>- Nicht näher bezeichnete Schizophrenie (F20.9)</li> </ul>	Schizophreniforme Störung Schizophrenie
Schizotype Störung (F21)	
Anhaltende wahnhaftige Störungen (F22)	Wahnhaftige Störung (erotomaner, Größen-, Eifersuchts-, Verfolgungs-, somatischer Subtyp)
Akute und vorübergehende psychotische Störung (F23)	Kurze psychotische Störung
Induzierte wahnhaftige Störung (F24)	

Schizoaffektive Störung (F25)	Schizoaffektive Störung (bipolarer, depressiver Subtyp)
	Substanz-/ Medikations-induzierte psychotische Störung
	Psychotische Störung aufgrund einer anderen medizinischen Indikation
Sonstige nichtorganische psychotische Störungen (F28)	Andere spezifizierte Schizophrenie- Spektrum- und Andere psychotische Störungen
Nicht näher bezeichnete nicht-organische Psychose (F29)	Unspezifizierte Schizophrenie-Spektrum- und Andere psychotische Störungen

Tab. 1. Gegenüberstellung der Klassifizierungen in ICD-10 (hier aus Gründen der Übersichtlichkeit nur die Subtypen der Diagnose F20 aufgeführt) und DSM-5 für das Krankheitsbild der Schizophrenie

Im Speziellen zeigen sich folgende Unterschiede (vgl. Tab. 1):

Die schizophreniforme Störung in der DSM-5-Klassifikation ist nach APA 2013 vergleichbar mit der Diagnose F20.81 der ICD-10.

Die Schizophrenie (ohne Subtypen bei der DSM-5-Klassifikation) kann der Diagnose F20.9 der ICD-10 (Schizophrenie, nicht näher bezeichnet) zugeordnet werden.

Die ICD-10-Diagnose F21 erscheint in der DSM-5-Klassifikation nicht in derselben Störungskategorie, sondern als „Schizotype (Persönlichkeits-)Störung“ in der Kategorie „Persönlichkeitsstörungen“.

Für die ICD-10-Diagnose F24 existiert keine adäquate Diagnose in der DSM-5-Klassifikation. Je nach Krankheitsbild würde die Diagnose F24 der DSM-5-Klassifikation entsprechend den „Wahnhaften Störungen“ oder den „Anderen spezifizierten Schizophrenie-Spektrum- und anderen Psychotischen Störungen“ zugeordnet (nach Ehret und Berking 2013).

Umgekehrt gibt es keine direkt anwendbaren Diagnosen in der ICD-10-Klassifikation für die beiden Störungen „Substanz-/Medikations-induzierte psychotische Störung“ und „Psychotische Störung aufgrund einer anderen medizinischen Indikation“ der DSM-5-Klassifikation. „Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen“ sind in der Störungskategorie F1 der ICD-10 definiert.

Im Falle der schizoaffektiven Störung der DSM-5 kann ein ICD-10-Code nur anhand der Subtypen angewendet werden. So entspricht der bipolare Subtyp der Klassifizierung F25.0, der depressive Typ der Codierung F25.1.

### Ätiopathogenese

Die Ätiopathogenese der Schizophrenie wird als komplexes Zusammenwirken und Interagieren verschiedener Faktoren gesehen. Dazu gehören genetische Faktoren und Umweltfaktoren, die zu abnormalen neuronalen Entwicklungen führen können (Brown 2011, Gebicke-Haerter 2012, Vilain et al. 2013, Hosák und Hosakova 2015).

Das Diathese-Stress-Modell (in Anlehnung an Zubin und Spring 1977) ist ein – bezüglich der Einfluss-Faktoren – integratives Modell, welches als Erklärungsansatz für die Entstehung und Aufrechterhaltung der Krankheit dient. Nach diesem Modell können psychotische Störungen durch auslösende Umweltfaktoren unterschiedlicher Art (Stress) bei einer bestehenden erhöhten Grund-Anfälligkeit (Vulnerabilität, Diathese), beispielsweise aufgrund einer genetischen Prädisposition, ausgelöst oder verschlechtert werden (Corcoran et al. 2003, Jones und Fernyhough 2007, van Winkel et al. 2008). Für die Schizophrenie besteht grundsätzlich eine starke genetische Komponente (Hubert et al. 2011, SWG-PGC 2014), einschließlich COS (Bartlett 2014). Die Heritabilität wird dabei geschätzt auf ca. 80%. Die Konkordanz bei monozygotischen Zwillingen liegt bei 45-60%, bei dizygotischen Zwillingen bei 10-15% (Brown 2011). Derzeit sind mindestens 108 Schizophrenie-assoziierte Genorte bekannt (SWG-PGC 2014). Die Abweichungen in diesen Genorten äußern sich durch Variationen in einzelnen Nukleotidsequenzen (Crisafulli et al. 2015, Arnedo et al. 2015, Li et al. 2015) oder DNA-Abschnitten (Prasad et al. 2008, ISC 2008, Hall et al. 2015), z.B. die Deletion eines Bereichs an Chromosom 22q (Biswas und Furniss 2016). Nach aktuellem Wissensstand gibt es ca. 60 einzelne Nukleotidsequenz-Polymorphismen sowie einige interagierende Kombinationen von Polymorphismen mit besonders starker Schizophrenie-Assoziation (Crisafulli et al. 2015, Arnedo et al. 2015). Generell sind Schizophrenie-assoziierte Genorte häufig verknüpft mit synaptischen Pfaden (v.a. dopaminerge und glutamaterge Erregungsübertragung, glutamaterge Synapsen-Plastizität; SWG-PGC 2014), Ionen-Kanal-Pfaden (v.a. spannungsgesteuerte Calciumkanäle; Pers, Timshel et al. 2016, SWG-PGC 2014) und Immunantwort-Pfaden (angeborenes und erworbenes Immunsystem; Li et al. 2015, Crisafulli et al. 2015, SWG-PGC 2014). Somit können beispielsweise immunbezogene

Ereignisse das Schizophrenie-Risiko anheben (Crisafulli et al. 2015). Weitere mögliche Umweltfaktoren sind pränatale Komplikationen, beispielsweise eine Viruserkrankung der Mutter (Rapoport et al. 2005, Khandaker et al. 2012, Jardri et al. 2014), und perinatale Komplikationen (Brown 2011). Zu den postnatalen Risikofaktoren gehören das ZNS betreffende Virus-Infektionen in der Kindheit, Cannabis- Konsum (Khandaker et al. 2012, Vilain et al. 2013) sowie soziale und psychische Risikofaktoren wie das Aufwachsen in einer urbanen Gegend, Traumatisierung bzw. Vernachlässigung in der Kindheit (Rapoport et al. 2012, Gallagher und Jones 2013, Aas et al. 2014).

Neuronale Entwicklungsstörungen spiegeln sich in Veränderungen der Hirnstruktur wider, beispielsweise in Volumen-Verminderungen der grauen Substanz in bestimmten Bereichen des Präfrontallappens (Guo et al. 2014, Egashira et al. 2014), des Insellappens (Haijma et al. 2013, Egashira et al. 2014) und des Temporallappens (Haijma et al. 2013, Cullen et al. 2013, Egashira et al. 2014), des Weiteren in Verminderungen des Hippocampus- (Guo et al. 2014 van Erp et al. 2016), Thalamus- (Haijma et al. 2013, van Erp et al. 2016) und intrakraniellen Volumens sowie in Vergrößerungen des lateralen Ventrikel-Volumens (Juuhl-Langseth et al. 2012, van Erp et al. 2016). Darüber hinaus zeigt sich bei Kindern und Jugendlichen ein erhöhtes Volumen sowie eine abnormale Mikrostruktur der weißen Substanz (Cullen et al. 2013, Drakesmith et al. 2016). Zusammenfassend zeigt sich ein komplexes Störungsbild des ZNS. Durch Abweichungen in der Neurogenese, in der neuronalen Konnektivität (Synaptogenese und –elimination), in der Erregungsübertragung und Erregungsweiterleitung sowie Veränderungen zentraler modulierender Systeme/Kerngebiete kommt es zu bedeutenden Störungen komplexer Regelkreise des ZNS, die zu einer veränderten Informationsverarbeitung führen und sich in unterschiedlichsten, zum Krankheitsbild der Schizophrenie gehörenden, Symptomen äußern.

### **1.3.2 Pharmakotherapie der Schizophrenie mit Antipsychotika (insbesondere RIS) – Einteilung, pharmakologische Eigenschaften**

Für die Behandlung der Schizophrenie empfehlen die deutschen und amerikanischen Leitlinien (McClellan et al. 2013, DGKJPPP 2007) primär eine antipsychotische Medikation. Die britischen Leitlinien (NICE 2013) empfehlen ebenfalls eine

antipsychotische Medikation, allerdings in Kombination mit einer psychologischen Intervention.

### Einteilung

Antipsychotika werden eingeteilt in Antipsychotika der ersten Generation („typische Antipsychotika“) und in Antipsychotika der zweiten Generation („atypische Antipsychotika“) (Bruijnzeel et al. 2014). Zu den Antipsychotika der ersten Generation (first-generation antipsychotics, FGA) gehören beispielsweise die Wirkstoffe Bromperidol, Chlorprothixen, Fluphenazin, Haloperidol, Levomepromazin und Perphenazin. Zu den Antipsychotika der zweiten Generation (second-generation antipsychotics, SGA) gehören außer RIS Wirkstoffe wie Aripiprazol, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Sertindol (Meltzer und Massey 2011, Bachmann et al. 2014).

### Pharmakologische Eigenschaften

Die pathophysiologischen Zusammenhänge neuronaler Kreisläufe, der die Symptome der Schizophrenie zugrunde liegen, und die damit verbundenen Angriffsorte der Antipsychotika sind nicht im Einzelnen geklärt. Seit vielen Jahren postulieren zwei Haupthypothesen Störungen in der dopaminergen und glutamatergen Erregungsübertragung, die nach aktuellem Wissensstand noch immer angenommen werden (Kusumi et al. 2015). Die „Dopamin-Hypothese“ postuliert eine Dysfunktion der dopaminergen Neurotransmission. Demnach lassen sich Positivsymptome zurückführen auf eine übersteigerte dopaminerge Transmission im mesolimbischen System und Negativsymptome auf eine verminderte dopaminerge Transmission im mesokortikalen System (Davis et al. 1991). Nach der „Glutamat-Hypothese“ wird die dopaminerge Dysregulation als mögliche Folge einer Unterfunktion in der Glutamat-Transmission angesehen (Krystal et al. 1994).

Alle derzeit verfügbaren Antipsychotika greifen in den Dopamin-Mechanismus ein, indem sie postsynaptische dopaminerge  $D_2$ -Rezeptoren blockieren. Während die Wirkung der FGA überwiegend auf der Antagonisierung der dopaminergen  $D_2$ -Rezeptoren basiert, antagonisieren SGA außerdem serotoninerge  $5-HT_{2A}$ -, adrenerge  $\alpha_1$ -, histaminerge  $H_1$ - und muscarinerge Acetylcholin-Rezeptoren (Nasrallah 2008, Correll 2008 und 2010, Meltzer und Massey 2011, Kusumi et al. 2015). Die erwünschte klinische Wirkung wird dabei – in Anlehnung an die Dopamin-Hypothese – zurückgeführt auf die Regulierung

der Dopamin-Transmission im mesolimbischen und mesokortikalen System, während die UAW auf die Hemmungen der Dopamin-Transmission im nigrostriatalen und tuberoinfundibulären System zurückgeführt werden.

*Definitionsgemäß* unterscheiden sich FGA und SGA nur durch das Risiko, extrapyramidalmotorische Symptome (EPS) zu entwickeln (Meltzer und Massey 2011, Kusumi et al. 2015). Tatsächlich rufen SGA seltener EPS hervor, was vermutlich mit einer höheren Rezeptor-Bindungsaffinität von 5-HT<sub>2A</sub> (Erhöhung der dopaminergen Transmission im nigrostriatalen Pfad) und damit einem D<sub>2</sub>/5-HT<sub>2A</sub>-Dissoziationskonstanten-Verhältnis >1 zusammenhängt („Serotonin-Dopamin-Hypothese“; Meltzer et al. 1989, Kuroki et al. 2008, Kusumi et al. 2015).

Die Metabolisierung der Antipsychotika erfolgt vorwiegend durch den Cytochrom-P<sub>450</sub> (CYP)-Mechanismus in der Leber, insbesondere durch das Enzym CYP2D6 (Brennan 2014). Genetische Polymorphismen CYP-codierender Gene sowie äußere Einflussfaktoren, z.B. Komedikationen, Nikotinabusus, körperliche Erkrankungen, können zu Veränderungen in der Pharmakokinetik führen und darüber Einfluss auf die Verstoffwechslung und damit Wirkung der Antipsychotika nehmen (De Leon et al. 2007, Spina und De Leon 2015, Lisbeth et al. 2016).

Risperidon  
(Risperdal®)

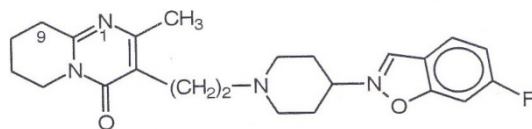


Abb. 1. Strukturformel von RIS (aus Aktories et al. 2009)

**RIS** gehört zu der Gruppe der atypischen (Komossa et al. 2011, Citrome 2012, Kumar et al. 2013, Zhang et al. 2013, Nielsen et al. 2015), hochpotenten (Mutschler et al. 2008) Antipsychotika. Seit 2013 steht es auf der Liste der unentbehrlichen Arzneimittel der WHO (WHO Model List of Essential Medicines, aktuelle Version: April 2015) in dem Kapitel der Medikamente, die eingesetzt werden bei psychotischen Störungen. Eine Bewertung des Wirkungsprofils (Einteilung in geringe/gar keine, mittelstarke und starke Wirkung) zeigt eine starke Wirkung von RIS sowohl auf positive als auch auf negative Symptome (Remschmidt 2005). RIS ist ein Benzisoxazol-Derivat (Uto 2015, Yoshikazu 2016) (Strukturformel s. Abb. 1), eine Struktur mit einer großen Bandbreite

pharmakologischer Eigenschaften (Yoshikazu 2016). Seine speziellen pharmakologischen Eigenschaften zeigen vor allem einen Dopamin-D<sub>2</sub>- und einen serotonergen 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptorantagonismus (Remschmidt et al. 2000, Nasrallah 2008) und auch bei diesem SGA beschreiben diverse Autoren (Sumiyoshi et al. 1994, Kapur et al. 1999, Mehler-Wex et al. 2006, Nasrallah 2008, Kusumi et al. 2015) eine stärkere Bindungs- Affinität für 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren. Das D<sub>2</sub>/5-HT<sub>2A</sub>-Dissoziationskonstanten-Verhältnis beträgt 21 (Kusumi et al. 2015). Auch der Metabolit 9-OH-RIS zeigt ähnliche pharmakodynamische Eigenschaften und antagonisiert beide Rezeptortypen (Nazirizadeh et al. 2010). Des Weiteren sind bei RIS auch andere Rezeptorantagonismen bekannt, mit mittleren bis hohen Affinitäten zu den D<sub>1</sub>-, D<sub>3</sub>- und D<sub>4</sub>-Rezeptoren, zu den adrenergen α<sub>1</sub>- und α<sub>2</sub>-Rezeptoren und zu dem histaminergen H<sub>1</sub>-Rezeptor bzw. mit niedriger Affinität zu dem muscarinischen M<sub>1</sub>-Rezeptor (Remschmidt et al. 2000, Nasrallah 2008). RIS wird vorrangig durch CYP2D6 umgewandelt in den aktiven Metaboliten 9-OH-RIS (Hiemke et al. 2011). Dieser weist ein ähnliches Bindungsprofil und damit eine ähnliche antipsychotische Aktivität auf wie RIS selbst (Remschmidt et al. 2000). Durch genetische Polymorphismen von CYP2D6 kann dieses nicht oder nur eingeschränkt funktionsfähig sein, wodurch die Metabolisierung von RIS bei den Betroffenen, sog. langsamen Metabolisierern, verzögert wird. Dadurch kann es zu einer Kumulation des Wirkstoffs und folglich zu einem erhöhten Risiko für UAW kommen (Schwab et al. 2002). Nach De Leon et al. 2007 deutet ein RIS/9-OH-RIS-Verhältnis >1 auf einen Mangel an CYP2D6-Aktivität oder auf einen CYP2D6-Inhibitor, beispielsweise Fluoxetin. Ein RIS-Serumkonzentrations-Tagesdosierungs-Verhältnis (C/D-Ratio) >14 deutet auf eine verminderte Elimination von RIS.

Ebenso beteiligt am RIS-Metabolismus ist die Isoform CYP3A, insbesondere CYP3A4 und CYP3A5 (De Leon et al. 2007, Mauri et al. 2007, Hiemke et al. 2011, Okubo et al. 2016).

### **1.3.3 Pharmakotherapie der *juvenilen* Schizophrenie mit Antipsychotika (insbesondere RIS) – pharmakologische Besonderheiten, Off-Label-Anwendung**

Für den Gebrauch antipsychotischer Medikamente bei Kindern und Jugendlichen gibt es noch immer einen Mangel an Daten bezüglich der Effizienz und Sicherheit (Lachman



2014). Häufig orientiert sich die Anwendung der Psychopharmaka an Erwachsenen. Jedoch können alters- und entwicklungsabhängige Faktoren Einfluss auf die Effekte der Psychopharmakotherapie (Pharmakokinetik und Pharmakodynamik) nehmen, da jedes Entwicklungsstadium eine spezielle (Patho-)Physiologie aufweist (Gerlach et al. 2006, 2007).

### Pharmakologische Besonderheiten

Pharmakokinetische Unterschiede zwischen Heranwachsenden und Erwachsenen können sich auf die (entwicklungsabhängige) Aufnahme, die Verteilung, den Metabolismus und die Ausscheidung eines Stoffes beziehen (Barrett et al. 2012, Abdel-Rahman et al. 2012, Pozzi et al. 2016). Hierbei basieren die Unterschiede zwischen den Altersgruppen vor allem auf Unterschieden im Gastrointestinaltrakt (Absorption), im Protein-Bindungsvermögen (Verteilung), in der Verteilung des Körperfetts, im Hormonspiegel (Metabolismus) sowie in der renalen Ausscheidungsrate (Ausscheidung) (Barrett et al. 2012, Abdel-Rahman et al. 2012). Beispielsweise führen Veränderungen der pH-Werte, Transporter und Enzyme im Gastrointestinaltrakt zu Unterschieden in der Absorption eines Stoffes. Eine effizientere gastrointestinale Resorption und ein erniedrigtes Protein-Bindungsvermögen sowie eine durchlässigere Blut-Hirn-Schranke können zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit und demzufolge zu einem höheren Anteil an freier Wirkstoff-Substanz im Gehirn führen. Außerdem können Veränderungen des Hormonspiegels bis zum Ende der Pubertät einen veränderten Metabolismus mit einer veränderten Regulation und Funktion der CYP-Enzyme mit sich bringen. Die geringere Körperfettmasse bei Kindern und Jugendlichen einerseits sowie entwicklungsbedingte Unterschiede in der glomerulären Filtrationsrate andererseits können durch eine verminderte Speicherung der größtenteils lipophilen Psychopharmaka und einer höheren renalen Ausscheidungsrate gegebenenfalls zu einer verminderten Halbwertszeit im Serum führen (Gerlach et al. 2008, Barrett et al. 2012, Abdel-Rahman et al. 2012).

In Bezug auf die Pharmakodynamik sind vor allem die bei Kindern und Jugendlichen noch nicht abgeschlossenen Reifungsprozesse (insbesondere Synaptogenese und -Elimination) der Gehirnentwicklung hervorzuheben (s. Kap. 1.3.1). Bis zur Pubertät ist die Synaptogenese im Vergleich zu Erwachsenen beschleunigt (Bartlett 2014). Außerdem kann es durch entwicklungsbedingte Veränderungen in Neurotransmitter-Systemen, beispielsweise durch die Abnahme der Dichte Dopamin-sekretierender Zellen, zu

unterschiedlichen Wechselwirkungen des Pharmakons mit den genannten biologischen Strukturen und folglich zu unterschiedlichen Therapieeffekten kommen (Kumra et al. 2008).

Aufgrund dieser pharmakologischen Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen muss davon ausgegangen werden, dass das Ansprechen auf Antipsychotika bei gleichen oder ähnlichen Serumkonzentrationen von dem der Erwachsenen abweichen kann.

Daher können Ergebnisse pharmakologischer Effektivitätsstudien an erwachsenen Patienten nicht uneingeschränkt auf Kinder und Jugendliche übertragen und angegebene Dosierungsempfehlungen und Serumkonzentrations-Referenzbereiche nicht ohne entsprechende Validierung übernommen werden (Gerlach et al. 2006).

### Off-Label-Anwendung

Derzeit sind in Deutschland für Kinder und Jugendliche nur drei atypische Antipsychotika in der Behandlung der Schizophrenie zugelassen: Aripiprazol bei Schizophrenie ab 15 Jahren, Clozapin bei behandlungsresistenter Schizophrenie ab 16 Jahren und Sulpirid bei akuter und chronischer Schizophrenie ab 6 Jahren (Klampfl et al. 2010 a, Bachmann et al. 2014).

Um an Schizophrenie erkrankten Kindern und Jugendlichen dennoch eine individuelle Pharmakotherapie ermöglichen zu können, kommen bei ihnen Psychopharmaka in vielen Fällen innerhalb eines individuellen Heilversuches „off-Label“ zur Anwendung (Gerlach et al. 2006, Mehler-Wex et al. 2009, Alessi-Severini et al. 2012, Baeza et al. 2014), d.h. die Arzneimittel werden außerhalb des zugelassenen Alters- oder Indikationsspektrums verabreicht. Durch die Off-Label-Anwendung sind die sonst durch Zulassungsstudien bekannten Sicherheits- und Wirksamkeitskriterien nicht gegeben und die Patienten haben ein größeres Risiko, dass eine Therapie nicht den gewünschten Erfolg erzielt oder UAW auftreten. Eine effektive Möglichkeit, um unter den gegebenen Bedingungen eine Optimierung der Psychopharmakotherapie zu erzielen, ist TDM (Gerlach et al. 2006, Hiemke et al. 2005, Mehler-Wex et al. 2009).

**RIS** ist in Deutschland im Kindes- und Jugendalter ausschließlich zur symptomatischen Kurzzeitbehandlung (6 Wochen) von aggressivem Verhalten bei Patienten ab 5 Jahren mit unterdurchschnittlicher intellektueller Funktion oder mentaler Retardierung zugelassen (Klampfl et al. 2010 a, Bachmann et al. 2014). Für die Behandlung der Schizophrenie

besteht bisher nur in den USA eine Zulassung für RIS für 13- bis 17-Jährige (Mehler-Wex 2010, Christian et al. 2012). In der Fachinformation (JANSSEN 2015) wird RIS mit einer täglichen Dosierung von 4-6 mg zur Behandlung der Schizophrenie für Erwachsene empfohlen. Aufgrund der fehlenden Zulassung gibt es keine Empfehlungen für die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen in offiziellen Fachinformationen.

### **1.3.4 TDM in der Psychopharmakotherapie (insbesondere RIS) – Definition, Inhalte und Indikationen**

#### Definition und Inhalte

TDM, d.h. die Dosierungsoptimierung einer medikamentösen Behandlung durch Quantifizierung von Medikamentenkonzentrationen im Blutserum oder –plasma, basiert auf der Hypothese, dass die Serumkonzentrationen der Wirkstoffe ein geeigneteres Maß für ihre Konzentrationen am Wirkort darstellen als deren Dosierungen. Dabei wird ein definierbarer Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration und der klinischen Wirkung eines Arzneistoffs angenommen sowohl für therapeutische, als auch für unerwünschte bzw. toxische Effekte (Gerlach et al. 2006, Hiemke et al. 2005, Hiemke et al. 2011) und demnach für jedes Psychopharmakon ein anzustrebender Wirkungsbereich („therapeutisches Fenster“) definiert. Der Wirkungsbereich/Referenzbereich für die Serumsummenkonzentration von RIS plus 9-OH-RIS liegt zwischen 20 und 60 ng/ml (Olesen et al 1998, Hiemke et al. 2005, Hiemke et al. 2011). Dieser therapeutische Bereich bezieht sich auf die Behandlung von Erwachsenen mit schizophrener Psychose. Für Kinder und Jugendliche gibt es bisher keine spezifischen TDM-Studien mit Hinweisen auf einen möglichen altersspezifischen Serumkonzentrationsbereich für RIS in dieser Indikation.

TDM ist in der medikamentösen Therapiegestaltung in der Erwachsenenpsychiatrie schon seit vielen Jahren als Pharmakovigilanzinstrument etabliert, da kein objektiver pharmakodynamischer Test zur Verfügung steht, der vorhersagen kann, ob und wie ein Patient auf einen Arzneistoff ansprechen wird. Durch die Kombination von Konzentrationsmessungen im Serum und gleichzeitiger Beobachtung von Wirkung und UAW können Rückschlüsse auf die individuell günstigste Dosierung eines Psychopharmakons gezogen werden. Gleichzeitig können wichtige Einflussgrößen auf die Therapie wie beispielsweise Komedikationen oder das Alter bzw. die körperliche Reife

des Patienten kontrolliert werden (Klampfl et al. 2010 a). Von der TDM-Expertengruppe der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) wurden neben (dosisbezogenen) Referenz-Bereichen auch sogenannte „Labor-Alert-Levels“ eingeführt. Diese beschreiben eine jeweilige definierte „Schwelle“, ab der das Labor sofort den behandelnden Arzt informieren sollte. Das Labor-Alert-Level für RIS liegt bei 120 ng/ml (Hiemke et al. 2011).

TDM ermöglicht folglich durch die Zusammenschau der klinischen Effekte sowie der ermittelten Serumkonzentrationen eines Arzneistoffes die Beurteilung und eine Verbesserung der Wirksamkeit und Sicherheit der Psychopharmakotherapie (Kang und Lee 2009; Mehler-Wex et al. 2009).

### Indikationen

Grundsätzlich indiziert ist TDM zur Compliance-Kontrolle, bei ungenügendem Ansprechen einer Medikation bei ausreichend langer Anwendung in adäquater Dosierung oder bei Auftreten von UAW im üblichen Dosierungsbereich. Sollen Wechselwirkungen bei Medikamentenkombinationen mit möglichem Interaktionspotential überwacht (Gerlach et al. 2006, Hiemke et al. 2005) oder iatrogen Konzentrationsanhebungen mithilfe von Arzneimittel-Interaktionen durchgeführt werden, ist TDM ebenso ein geeignetes Instrument (Baumann et al. 2004, Gerlach et al. 2006).

Diese und weitere Indikationen für TDM von Psychopharmaka stellt das Schaubild dar (Abb. 2):

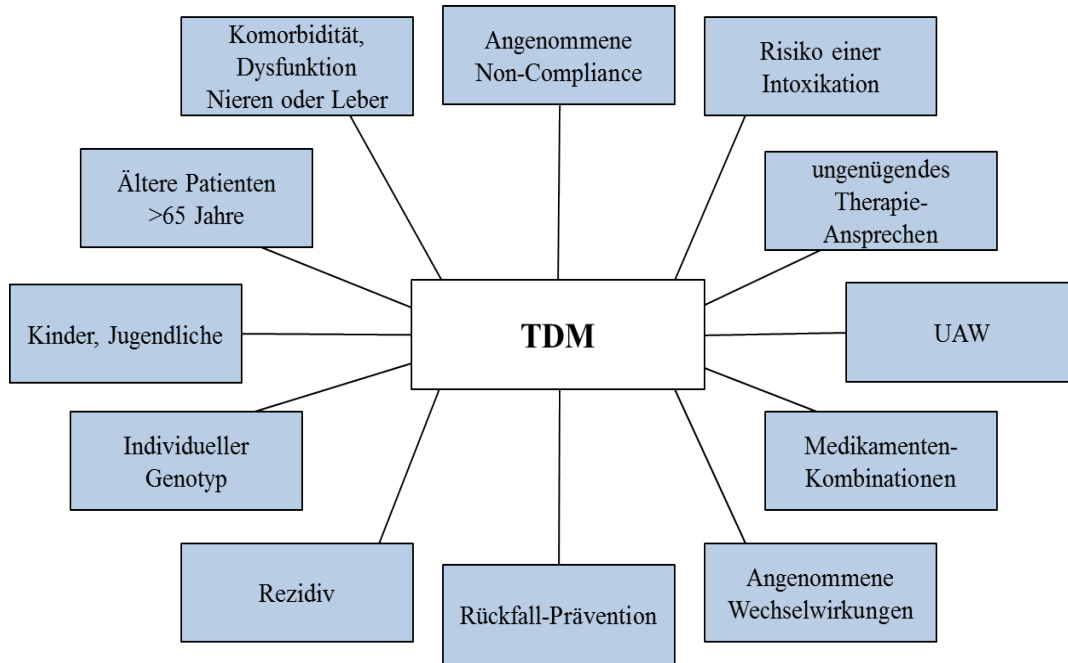


Abb. 2. Empfohlene Indikationen von TDM (modifiziert nach Hiemke 2008)

Die AGNP gliedert die Empfehlung für ein TDM in vier Kategorien (Hiemke et al. 2011): „1=TDM dringend empfohlen“, „2=TDM empfohlen“, „3=TDM nützlich“, „4=TDM potenziell nützlich. RIS ist in die Empfehlungskategorie 2 eingruppiert. Unabhängig davon wird ein TDM in der Psychopharmakotherapie von Kindern und Jugendlichen aufgrund der in Kapitel 1.3.3 erläuterten, entwicklungsbedingten Besonderheiten als generelle Indikation angesehen. Da TDM im Kindes- und Jugendalter noch wenig etabliert ist, besteht die Notwendigkeit weiterer Forschungsarbeit, um das Potenzial von TDM zur Optimierung der erwünschten klinischen Wirkung bzw. zur Vorbeugung von UAW einer Psychopharmakotherapie auch in dieser Altersgruppe zu untersuchen und somit durch TDM-gestützte Anpassung der Dosierung an den kindlichen bzw. jugendlichen Patienten den Therapieeffekt zu optimieren (Bishop und Pavuluri 2008, Mehler-Wex et al. 2009, Mehler-Wex 2010, Klampfl et al. 2010 a).

## 2 FORSCHUNGSSTAND

### 2.1 Die aktuelle Datenlage zu (TDM-) Studien bei Kindern und Jugendlichen unter Psychopharmakotherapie mit atypischen Antipsychotika

Aufgrund der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen wird TDM in dieser Altersgruppe im Rahmen einer Therapie mit Psychopharmaka als generelle Indikation angesehen (Kap. 1.3.4). Einige Autoren betonen daher auch die Notwendigkeit der Etablierung von TDM im klinischen Alltag im Kindes- und Jugendalter zur Überwachung der Psychopharmakotherapie (z.B. Caccia 2013, Egberts et al. 2015). Dennoch gibt es bisher wenige systematische TDM-Studien bei Kindern und Jugendlichen.

Eine Übersicht über ausgewählte pharmakokinetische (TDM-) Studien zur Sicherheit und Effektivität einer Psychopharmakotherapie mit atypischen Antipsychotika im Kindes- und Jugendalter liefert die folgende Tabelle (Tab. 2).

Autoren, Jahr	Studiendesign	Stichprobe (n)	Alter (Jahre) Mittel±SD	Indikation	Wirkstoff(e)
Aichhorn et al. 2007	TDM; Retrospektive, klinische naturalistische Studie, Vergleichsstudie Kinder, Jugendl./ Erwachsene 2,5 Jahre	26/38 31/67	10-18/ 19-45	Versch. psychiatr. Störungen (inkl. Schizo)	Olanzapin RIS
Aman et al. 2007	Ambulante Studie, Daten von ca. 2 Jahren	19	10,1±3,4	Versch. psychiatr. Störungen und Neuro-Entwickl.-Störung	RIS
Bachmann et al. 2008 (a)	Retrospektive, klinische naturalistische Studie	33	18,7±1,7	Schizophrenie	Aripiprazol
Bachmann et al. 2008 (b)	TDM; Klinische naturalistische Studie, 2 Zentren	85	16,7±2,0	Versch. psychiatr. Störungen (v.a. psychot. Störungen)	Olanzapin
Calarge, Miller 2011	Folgestudie, durchschnittlich 2,5 Jahre nach Beginn der RIS-Behandlung	107	7-17	Versch. psychiatr. Störungen	RIS
Couchmann et al. 2013	TDM; Retrospektive, klinische naturalistische Studie, Daten von 16 Jahren	454	8-17	EOS	Clozapin

Duval et al. 2008	Offene klinische Studie, 3 Wochen	16	15,7±1,3	Schizo- phreniforme Störung	RIS
Fekete et al. Unveröffentl.	TDM; Retrospektive, multizentrische, klinisch naturalistische Studie, Daten von 8 Jahren	115	15,9±1,8	Versch. psychiatr. Störungen (v.a. Schizo)	Olanzapin
Findling et al. 2006	Offene Wirksamkeitsstudie, ambulante Patienten, 8 Wochen	17	8,9 6-12	Aggression mit Verhaltens- Störung	Quetiapin
Findling et al. 2008	Multizentrische, offene Dosis- Eskalations-Studie, 3 Kohorten	21	12,2±2,1	Versch. psychiatr. Störungen (inkl. Schizophr.- Spektrums- Störung)	Aripiprazol
Findling et al. 2009	Multizentrische, offene Studie, 15 Tage, mit optionaler 36- Monats-Verlängerung	23	6-17	Verhaltens- Störung	Aripiprazol
Frazier et al. 2003	Offene Studie/doppelblinde Studie vs. Haloperidol, 6 Wochen	6	13,3±2,7	COS	Clozapin
Gagliano et al. 2004	Offene ambulante Wirksamkeitsstudie, 24 Wochen; mind. minimale Verbesserung nach Woche 12 als Bedingung für weitere Studien-Teilnahme	20	6,0±2,4	Autistische Störung	RIS
Gerlach et al. 2007	TDM; prospektive, klinische naturalistische Studie, 2 Jahre	21	15,9±1,5	Versch. psychot. Störungen	Quetiapin
Grothe et al. 2000	Offene klinische Studie, 8 Wochen	8	10-18	COS	Olanzapin
Klampfl et al. 2010 (b)	TDM; Prospektive, multizentrische, klinische naturalistische Studie, Daten von 5 Jahren	103	12,3±3,1	Störung des Sozialverhaltens mit aggressiven Verhaltensweisen	RIS
Lobo et al. 2010	4 verschiedene Studien	116	16,0±1,4	Schizophrenie und Bipolar I-Störung	Olanzapin
McConville et al. 2000	Offene Studie, ansteigende Dosierung, 23 Tage	10	13,6 12,3-15,9	Versch. psychot. Störungen	Quetiapin
Patel et al. 2011	TDM; Multizentrische, naturalistische Studie, Daten von 10 Jahren	3207 <18 Jahre: 92	11-94	Versch. psychiatr. Störungen	Olanzapin
Pozzi et al. 2016	TDM; Prospektive, multizentrische, naturalistische	47 6 5	15,5±2,4 15,9±2,2 13,9±1,3	Versch. psychiatr. Störungen	Aripiprazol Olanzapin Quetiapin

	Beobachtungsstudie 2 Jahre	139	13,3±2,9		RIS
Sporn et al. 2007	Doppelblinde oder offene klinische Studie, 6 Wochen mit 2-6-Jahres-Follow-up	54	13,5±2,5	COS	Clozapin
Theisen et al. 2006	TDM; Retrospektive klinische naturalistische Studie, Daten von über 7 Jahren	122	16,9±2,2	Versch. psychiatr. Störungen (v.a. psychot. Störungen)	Olanzapin
Thyssen et al. 2010	9 klinische Studien, davon 3 pädiatrische	24 106 261	6-12 10-18 8-17	Versch. psychiatr. Störungen (v.a. psychot. Störungen)	RIS
Winter et al. 2008	Multizentrische, offene Dosis-Eskalations-Studie, 6 Monate	28	12,5±1,9	Versch. psychot. Störungen	Quetiapin
Wohkittel et al. 2016	TDM; Retrospektive, multizentrische, klinische naturalistische Beobachtungsstudie, Daten von 10 Jahren	68	16,7±1,5	Versch. psychiatr. Störungen (v.a. psychot. Störungen)	Clozapin

Tab. 2: Übersicht über ausgewählte (TDM-) Studien bei Kindern und Jugendlichen unter Therapie mit atypischen Antipsychotika

Die wichtigsten Ergebnisse der in der Übersicht aufgeführten Studien zu den fünf bisher am besten erforschten, atypischen Antipsychotika in dieser Altersgruppe, werden im Folgenden, nach Wirkstoffen eingeteilt, erläutert.

## 2.2 Die wichtigsten Erkenntnisse der pädiatrischen (TDM-) Studien zu Antipsychotika (ohne RIS)

### Aripiprazol:

In einer Studie mit 33 an Schizophrenie erkrankten stationär behandelten Patienten (Bachmann et al. 2008 a) zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen der Dosierung und der Serumkonzentration, wobei die durchschnittlichen Serumkonzentrationen eine hohe interindividuelle Variabilität aufwiesen. Auch Pozzi et al. 2016 fanden in einer multizentrischen, naturalistischen Beobachtungsstudie mit 47 pädiatrischen Patienten mit verschiedenen psychiatrischen Störungen durch Auswertung von TDM-Daten von 2 Jahren eine signifikante positive Korrelation zwischen der Dosierung und der Plasmakonzentration und eine hohe interindividuelle Variabilität der



Plasmakonzentrationen. Außerdem waren bei Pozzi et al. die durchschnittlichen Plasmakonzentrationen vergleichbar mit denen von Erwachsenen. Findling et al. 2009, die in einer offenen Kurzzeitstudie (15 Tage) mit 23 an einer Verhaltensstörung erkrankten Kindern und Jugendlichen die Pharmakokinetik, Verträglichkeit und Effektivität von Aripiprazol in dieser Altersgruppe untersuchten, fanden ebenfalls eine weite Streuung der Plasmakonzentrationen, wobei die durchschnittlichen Plasmakonzentrationen etwas niedriger waren als bei den Autoren um Pozzi. Die durchschnittlichen C/D-Ratios hingegen waren in der Studie von Pozzi et al. höher im Vergleich zu Erwachsenen, was den Autoren zufolge auf eine höhere Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs bei Kindern und Jugendlichen hindeutet. Sie berechneten auch die C/D-Ratio nach den angegebenen Daten von Findling et al. 2009 und fanden vergleichbare Werte mit ihrer Studie. Nach Bachmann et al. 2008 a nahmen weder das Alter, noch das Geschlecht, der BMI, die Komedikationen oder das Rauchen einen Einfluss auf die C/D-Ratio. In einer offenen Dosis-Eskalations-Studie (festes Dosierungsschema, 3 Kohorten) mit 21 an unterschiedlichen psychiatrischen Störungen erkrankten Kindern und Jugendlichen (Findling et al. 2008), bei der die maximalen Plasma-Konzentrationen ermittelt wurden, ergaben sich in dieser Altersgruppe höhere Werte im Vergleich zu Erwachsenen-Studien bei ähnlichen Dosierungen und auch die Zeit bis zum Erreichen des Konzentrationsmaximums war kürzer. Die Autoren führen die Ursache zurück auf ein niedrigeres Körpergewicht und ein damit verbundenes geringeres Verteilungsvolumen bei Kindern und Jugendlichen.

#### Quetiapin:

Eine klinische Pilotstudie von Gerlach et al. 2007, die TDM-Daten von 21 an verschiedenen psychotischen Störungen erkrankten Jugendlichen auswertete, ermittelte eine große Variabilität der Serumkonzentrationen. 76% der Patienten wurden behandelt mit einer Dosierung innerhalb des vorgeschlagenen Dosierungsbereichs für Erwachsene. Die dabei ermittelten Serumkonzentrationen lagen jedoch zu 65% außerhalb des empfohlenen therapeutischen Bereichs für Erwachsene (70-170 ng/ml, Hiemke et al. 2011), davon 41% unterhalb dieses Bereichs. Auch fanden die Autoren in dieser Altersgruppe, anders als bei Erwachsenen, nur eine schwache signifikante positive Korrelation zwischen der Dosierung und der Serumkonzentration. Keine Korrelation zeigte sich zwischen der Serumkonzentration und der Therapieantwort, weder bezüglich des erwünschten Therapieeffekts noch bezüglich des Auftretens von UAW. Gerlach et al.

führen diese Unterschiede auf die entwicklungs- und altersabhängigen Unterschiede in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik bei Kindern und Jugendlichen zurück. Eine offene Kurzzeitstudie (8 Wochen), die die Sicherheit, Effektivität und Pharmakokinetik von Quetiapin bei Kindern und Jugendlichen untersuchte (Findling et al. 2006), zeigte hingegen bei 17 ambulant behandelten, an einer Störung mit aggressivem Verhalten erkrankten Patienten eine Korrelation zwischen der Plasmakonzentration und der Therapieantwort. Dabei hatten die Patienten mit Plasmakonzentrationen über 300 ng/ml eine klinische Verbesserung. Eine weitere, offene Studie über 23 Tage zur Pharmakokinetik, Verträglichkeit und klinischer Effektivität bei Jugendlichen unter Quetiapin-Therapie (McConville et al. 2000) zeigte bei 10 an verschiedenen psychotischen Störungen erkrankten Patienten eine der Dosierung proportionale Pharmakokinetik. Dieses, den Erwachsenen ähnliche pharmakokinetische Profil deutet laut den Autoren darauf hin, dass bei Jugendlichen keine Dosierungsanpassung benötigt wird. Eine offene Dosierungs-Eskalations-Studie über 6 Monate, die das Pharmakokinetik-, Sicherheits- und Verträglichkeits-Profil von Quetiapin und seinen Metaboliten bei 28 pädiatrischen und 29 erwachsenen Patienten mit psychotischen Störungen im Vergleich untersuchte (Winter et al. 2008), zeigte bei Dosierungssteigerungen proportional ansteigende Plasmakonzentrationen von Quetiapin und Norquetiapin, sowohl bei den pädiatrischen als auch bei den erwachsenen Patienten. Ebenso gab es keine altersabhängigen Unterschiede in der Dosis-korrigierten Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (Area under the curve, AUC) und in der maximalen Plasmakonzentration. Daher deuten auch diese Autoren die Ergebnisse ihrer Studie dahingehend, dass eine Dosierungsanpassung für Kinder und Jugendliche nicht nötig sei.

#### Clozapin:

Die Auswertung einer retrospektiven, klinischen Beobachtungsstudie, die TDM-Daten von 10 Jahren bei 68 an verschiedenen psychiatrischen, überwiegend psychotischen Störungen erkrankten Kindern und Jugendlichen auswertete (Wohkittel et al. 2016), ergab eine große Variabilität der Clozapin-Serumkonzentrationen. Dabei hatten 63% der Patienten eine Konzentration, die außerhalb des empfohlenen therapeutischen Bereichs für Erwachsene (350-600 ng/ml, Hiemke et al. 2011) lag, davon 52% unterhalb dieses Bereichs. Bei Patienten, die Clozapin als Monotherapie erhielten, hatten Mädchen eine höhere durchschnittliche Serumkonzentration als Jungen bei ähnlichen

gewichtskorrigierten Dosierungen. Des Weiteren zeigte sich eine signifikante positive lineare Korrelation zwischen den Tagesdosierungen und den Serumkonzentrationen, ebenso bei der Unterteilung in Jungen und Mädchen. Dabei wiesen die Mädchen jedoch eine höhere Korrelation auf als die Jungen. Vergleichbare Ergebnisse beschreiben auch Couchman und Kollegen, die in einer retrospektiven, klinischen Studie mit 454 an Schizophrenie erkrankten Kindern und Jugendlichen TDM-Daten von 16 Jahren auswerteten (Couchman et al. 2013). Die Plasmakonzentrationen dieser Studie waren zwar verknüpft mit der Dosierung, jedoch wiesen diese, in Übereinstimmung mit Wohkittel et al., eine hohe interindividuelle Variabilität auf. Außerdem war die mittlere Plasmakonzentration der Mädchen, ebenso in Übereinstimmung mit Wohkittel et al., höher als die der Jungen bei gleichzeitig höheren Dosierungen bei den Jungen. Die Autoren vermuten die Ursache dafür in erhöhten Östrogen- bzw. Progesteron-Spiegeln bei Mädchen. Darüber hinaus ermittelten sie ansteigende durchschnittliche Plasmakonzentrationen mit ansteigendem Alter bis zum 13. Lebensjahr. Im Widerspruch dazu steht das Ergebnis einer offenen Kurzzeitstudie (6 Wochen) mit 6 an Schizophrenie erkrankten Kindern und Jugendlichen (Frazier et al. 2003), bei der die Autoren keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den Dosis-korrigierten Serumkonzentrationen und dem Patientenalter feststellen konnten.

In Bezug auf den Therapieeffekt zeigte sich in einer Versuchsstudie von Sporn und Kollegen, die die Effektivität, UAW und Langzeitergebnisse unter Clozapin-Therapie mit 54 an Schizophrenie erkrankten Kindern und Jugendlichen untersuchte, keine Korrelation zwischen den Clozapin-Plasmakonzentrationen und der klinischen Antwort. In der Studie von Wohkittel et al. hatten insgesamt 91% der Patienten einen positiven Therapieeffekt, davon 62% mit einer guten oder sehr guten Besserung. Jedoch gab es, in Übereinstimmung mit Sporn et al., aber gegensätzlich zu Frazier et al., keine signifikante Korrelation zwischen der Serumkonzentration und dem Therapieeffekt. Ein schwach signifikanter Unterschied im Mittelwert-Vergleich der Serumkonzentrationen bei den Patienten mit sehr guter und guter Besserung zeigte sich dahingehend, dass die mittlere Serumkonzentration der Patienten mit einer sehr guten Verbesserung etwas niedriger war. Frazier et al. verglichen ihre ermittelte durchschnittliche Serumkonzentration mit den Werten von Erwachsenen, die in dieser Altersgruppe üblicherweise assoziiert sind mit einer klinischen Verbesserung. Diese war niedriger als bei Erwachsenen, trotzdem hatten 5 der 6 Kinder und Jugendlichen eine klinische Verbesserung.

UAW wurden in der Studie von Wohkittel et al. bei 81% der Patienten beobachtet. Es zeigten sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration und dem Auftreten von UAW sowie eine signifikante positive Korrelation zwischen der Serumkonzentration und dem Schweregrad der UAW. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration und dem Auftreten von UAW zeigte sich auch in der Studie von Frazier et al. Dementsprechend hatten Patienten ohne UAW niedrigere mittlere Serumkonzentrationen. Nach Sporn et al. hatten die Kinder und Jugendlichen ihrer Studie eine höhere Anzahl an UAW als üblicherweise Erwachsene, wobei diese, im Gegensatz zu den Studien um Wohkittel und Frazier, nicht mit der Clozapin-Plasmakonzentration verknüpft waren.

Zusammenfassend folgern die Autoren um Wohkittel für eine Therapie mit Clozapin, dass ein unterer Schwellenwert bezüglich der Therapieantwort für Kinder und Jugendliche unterhalb der für Erwachsene empfohlenen unteren Grenze des therapeutischen Bereichs liegen sollte.

#### Olanzapin:

In einer retrospektiven, klinischen Studie, die TDM-Daten von ca. 7 Jahren bei 122 an verschiedenen psychiatrischen, überwiegend psychotischen Störungen erkrankten Kindern und Jugendlichen auswertete (Theisen et al. 2006), zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen den Tagesdosierungen und den Olanzapin-Serumkonzentrationen. Dennoch gab es eine große interindividuelle Variabilität im Hinblick auf die Serumkonzentrationen und die C/D-Ratio von Olanzapin. Im Geschlechtervergleich hatten Mädchen höhere Serumkonzentrationen als Jungen. Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich auch in einer naturalistischen Studie, die TDM-Daten von 10 Jahren bei 3207 an verschiedenen psychiatrischen Störungen erkrankten Patienten, davon 92 Kinder und Jugendliche auswertete (Patel et al. 2011): auch diese Autoren beobachteten einen Anstieg der mittleren Plasmakonzentrationen bei ansteigenden Dosierungen und gleichzeitig eine große individuelle Variabilität der Plasmakonzentrationen in den jeweiligen Dosierungsgruppen. Ebenso in Übereinstimmung mit Theisen et al. benötigten die Mädchen niedrigere Dosierungen zum Erreichen derselben Plasmakonzentration wie die Jungen. Die Autoren vermuten die Ursache in erhöhten Progesteron-Konzentrationen bei den Mädchen, die die metabolisierende Enzymaktivität von CYP3A induzieren könnten. Im Altersvergleich waren die mittleren Plasmakonzentrationen bei den Kindern und

Jugendlichen in fast allen Dosierungsgruppen höher als bei den erwachsenen Patienten der gleichen Studie. Diese Beobachtung deckt sich mit zwei weiteren Studien um die Autoren Aichhorn und Lobo. Aichhorn et al. 2007 führten eine klinische Vergleichsstudie zwischen 26 Kindern und Jugendlichen und 38 Erwachsenen durch, indem sie retrospektiv TDM-Daten von zweieinhalb Jahren von an verschiedenen psychiatrischen Störungen erkrankten Patienten auswerteten. In ihrer Studie waren die mittleren Plasmakonzentrationen der jüngeren Patienten höher als bei den Erwachsenen trotz vergleichsweise niedrigerer Dosierungen. Ebenso hatten die Kinder und Jugendlichen signifikant höhere C/D-Ratios als die Erwachsenen. Die Autoren vermuten die Ursache in einer geringeren CYP1A2-Aktivität bei jüngeren Patienten. Das Alter hatte also einen signifikanten Einfluss auf die Plasmakonzentrationen. Lobo et al. 2010 werteten Daten von vier verschiedenen Versuchsstudien aus, bei denen 116 an Schizophrenie und Bipolar-I-Störung erkrankten Jugendlichen mit Olanzapin behandelt wurden, um die Pharmakokinetik des Wirkstoffes in dieser Altersgruppe zu untersuchen. Bei ihnen zeigten die mittleren Plasmakonzentrationen der Jugendlichen eine um 27% erhöhte Konzentration gegenüber anderen Erwachsenen-Studien bei vergleichbaren Dosierungen. Eine weitere klinische, bisher unveröffentlichte Studie aus der eigenen Arbeitsgruppe, die retrospektiv TDM-Daten von 8 Jahren bei 115 an verschiedenen psychiatrischen Störungen, überwiegend Schizophrenie, erkrankten Kindern und Jugendlichen auswertete (Fekete et al., in Vorbereitung), ermittelte, in Übereinstimmung mit den Studien um Theisen und Patel, eine signifikante positive Korrelation zwischen den Dosierungen und den Serumkonzentrationen, bei gleichzeitiger hoher interindividueller Variabilität der Serumkonzentrationen. Dabei hatten 70% der Patienten eine Serumkonzentration innerhalb des empfohlenen Referenzbereichs für Erwachsene (20-80 ng/ml, Hiemke et al. 2011). Bei einer Studie von Grothe und Kollegen (Grothe et al. 2000) waren die durchschnittlichen Plasmakonzentrationen der Kinder und Jugendlichen zwar auch mit denen von nichtrauchenden Erwachsenen vergleichbar, jedoch etwas höher als bei den Studien um die Autoren Theisen und Fekete. In Übereinstimmung mit den genannten Autoren erhöhten sich auch in dieser Studie die Plasmakonzentrationen mit ansteigenden Dosierungen.

In Bezug auf die Einflussfaktoren auf die Pharmakokinetik wiesen Theisen et al. starke signifikante Abweichungen der Serumkonzentrationen nach bei Patienten mit Komedikationen, die P450-Enzyme inhibierten oder induzierten. In Bezug auf das

Rauchverhalten fanden Fekete et al. keinen Unterschied in den Dosis-korrigierten Serumkonzentrationen zwischen Rauchern und Nichtrauchern, im Gegensatz zu Theisen et al., bei denen Raucher niedrigere Serumkonzentrationen sowie niedrigere C/D-Ratios als Nichtraucher aufwiesen. Die Autoren erklären diesen Fund über die Induktion des Enzyms CYP1A2 durch Bestandteile des Zigarettenrauchs, was zu einer Senkung der Serumkonzentrationen führt.

### **2.3 Die wichtigsten Erkenntnisse der pädiatrischen (TDM-) Studien zu RIS**

In der oben beschriebenen Vergleichsstudie von Aichhorn et al. 2007 wurden auch die TDM- Daten von 31 Kindern und Jugendlichen und 67 Erwachsenen unter RIS-Therapie untersucht. Dabei erhielten die Kinder und Jugendlichen signifikant niedrigere Dosierungen und entwickelten auch signifikant niedrigere Gesamt-Plasmakonzentrationen als Erwachsene. Die C/D-Ratio war folglich vergleichbar in den beiden Altersgruppen. Die Autoren vermuten daher, dass sich die Aktivität der Enzyme CYP2D6 und CYP3A4 (Kap. 1.3.2) nicht in Abhängigkeit vom Alter verändert. Im Mädchen-Jungen-Vergleich wiesen die Mädchen in der Gruppe der Kinder und Jugendlichen signifikant höhere Gesamt-Plasmakonzentrationen auf als die Jungen bei ähnlichen Dosierungen. Demzufolge waren auch die C/D-Ratios der Mädchen höher. Die Autoren führen die Ursache dafür zurück auf eine Inhibition von CYP3A4 durch weibliche Geschlechts-Steroide (nach Laine et al. 2003). Im Gegensatz dazu waren die Serumkonzentrationen in einer Studie mit 107 an verschiedenen psychiatrischen Störungen erkrankten Kindern und Jugendlichen unter Langzeit-RIS-Therapie (durchschnittlich 2,5 Jahre) (Calarge und Miller 2011) signifikant höher bei Jungen. Die Autoren begründen dies mit einer höheren CYP2D6-Aktivität bei den Mädchen.

Pozzi et al., die in einer prospektiven Beobachtungsstudie TDM bei 139 an verschiedenen psychiatrischen Störungen erkrankten Kindern und Jugendlichen durchführten (Pozzi et al. 2016), fanden eine hohe interindividuelle Variabilität der Plasmakonzentrationen und ebenso eine hohe interindividuelle Variabilität der C/D-Ratios. Dennoch zeigten sich signifikante positive Korrelationen zwischen den Plasmakonzentrationen und den Dosierungen sowie zwischen den Plasmakonzentrationen und dem Alter. Bei über 70% der Messungen lagen die Plasmakonzentrationen unterhalb des niedrigsten therapeutischen Schwellenwerts für Erwachsene. Dies führt die Autoren zu der

Schlussfolgerung, dass die bei Kindern und Jugendlichen zu erwartenden Plasmakonzentrationen möglicherweise generell niedriger sind aufgrund der niedrigeren Dosierungen. Da die C/D-Ratios, in Übereinstimmung mit der Studie von Aichhorn et al., vergleichbar waren mit denen von Erwachsenen, vermuten Pozzi et al. eine bei Kindern und Jugendlichen vergleichbare Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs. Hinsichtlich der Komedikation Valproat ermittelten Pozzi et al., gegensätzlich zu Aichhorn et al., keinen Einfluss von Valproat auf die Plasmakonzentrationen. In der Studie von Aichhorn et al. nahm Valproat als Komedikation, unabhängig von der Altersgruppe, einen signifikanten Einfluss auf die RIS-Plasma-Konzentrationen. Die mit Valproat komedizierten Patienten hatten zu 55% höhere C/D-Ratios. Dies deutet den Autoren zufolge auf die Fähigkeit von Valproat hin, als Inhibitor verschiedener Enzyme zu agieren (nach Fleming und Chetty 2005).

Eine offene klinische Kurzzeitstudie (3 Wochen) mit 16 an einer schizophreniformen Störung erkrankten Jugendlichen (Duval et al. 2008) zeigte, dem Ergebnis der Studie von Pozzi et al. entsprechend, eine signifikante positive Korrelation zwischen den Dosierungen und den Plasma-Konzentrationen. Auch bei Calarge und Miller korrelierten die Serumkonzentrationen signifikant positiv mit den gewichtskorrigierten Dosierungen. Eine eigene klinische, prospektive Studie (Klampfl et al. 2010 b), bei der TDM-Daten von 5 Jahren bei 103 an aggressiver Verhaltensstörung erkrankten Kindern und Jugendlichen ausgewertet wurden, ergab ebenso eine positive lineare Korrelation zwischen den Dosierungen und Serumsummenkonzentrationen sowie, in Übereinstimmung mit Pozzi, eine hohe interindividuelle Variabilität der Serumkonzentrationen. 76% der Patienten wurden dabei behandelt mit einer Dosierung, die innerhalb des für diese Indikation empfohlenen Bereichs (0,25-1,5 mg/Tag) lag. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Serumkonzentrationen in Abhängigkeit vom Geschlecht, von Komedikationen oder im Raucher-/Nichtraucher-Vergleich. Bezüglich der Metabolisierung ermittelten die Autoren anhand des RIS/9-OH-RIS-Verhältnisses und der C/D-Ratio (vgl. Kap. 1.3.2) hinsichtlich eines möglichen Mangels an CYP2D6-Aktivität oder einer verminderten Elimination von RIS bei beiden Gruppen kein höheres Auftreten von UAW. Dies könnte den Autoren zufolge darauf hindeuten, dass Veränderungen der Enzym-Aktivität und damit der Metabolisierung nicht von klinischer Bedeutung bei Kindern und Jugendlichen mit dieser Symptomgruppe sind. Zusammenfassend schlagen die Autoren für den Einsatz von RIS in der Indikation Verhaltensstörung einen

therapeutischen Bereich von 8-26 ng/ml vor, der deutlich unter dem Referenzbereich für Erwachsene zur Behandlung schizophrener Erkrankungen liegt.

Gagliano und Kollegen untersuchten in einer offenen ambulanten Wirksamkeitsstudie über 24 Wochen mit 20 an einer autistischen Störung erkrankten Kindern die Effektivität, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von RIS (Gagliano et al. 2004). Auch Thyssen und Kollegen führten drei klinische Anwendungsstudien zur Erforschung der Pharmakokinetik unter oraler RIS-Therapie bei an unterschiedlichen psychiatrischen Störungen erkrankten Patienten durch. Sie ermittelten ein ähnliches pharmakokinetisches Profil bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen unter RIS-Therapie. Bei der Studie von Gagliano et al. hingegen zeigte sich kein Zusammenhang zwischen den Plasmakonzentrationen und der klinischen Antwort. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Klampfl et al., die ebenso keine Korrelation zwischen den Serumkonzentrationen und der Therapieantwort nachweisen konnten. Des Weiteren gab es bei Gagliano et al. keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Plasmakonzentrationen zwischen den Patienten mit und ohne Therapieeffekt, wobei die Konzentrationen der Responder tendenziell höher waren. Trotz einer sehr niedrigen Dosierung von maximal 2 mg/Tag (unterhalb des für Erwachsene empfohlenen Dosierungsbereichs, 4-6 mg/Tag) entwickelten viele der Kinder UAW. Hervorzuheben dabei ist jedoch, dass die pädiatrischen Patienten keine EPS entwickelten. Dies führen die Autoren auf die maximal ermittelten Plasmakonzentrationen von 55 ng/ml zurück, die innerhalb des für Erwachsene therapeutischen Referenzbereichs (20-60 ng/ml, Hiemke et al. 2011) liegen. Auch die Autoren um Duval beobachteten in ihrer Studie kein Auftreten von EPS bei einer durchschnittlichen RIS-Plasmasummenkonzentration von 28,5 ng/ml.

#### **2.4 Vergleich der Blutkonzentrationen bei Kindern und Jugendlichen mit den therapeutischen Referenzbereichen von Erwachsenen unter Pharmakotherapie mit atypischen Antipsychotika (insbesondere RIS)**

In den wenigen Studien, die TDM-Daten von Kindern und Jugendlichen unter Psychopharmakotherapie mit atypischen Antipsychotika auswerteten, zeigen sich zusammenfassend sehr unterschiedliche Ergebnisse im Hinblick auf die Verteilung der Blutkonzentrationen im Vergleich mit den für Erwachsene gültigen therapeutischen Referenzbereichen. Für ausgewählte Substanzen scheinen die Referenzbereiche für Kinder



und Jugendliche möglicherweise niedriger zu sein. Die Anwendbarkeit der für Erwachsene empfohlenen therapeutischen Bereiche muss daher für jede einzelne Substanz und individuelle Indikation überprüft werden.

Unter **RIS**-Therapie zeigten die Kinder und Jugendlichen signifikante positive Korrelationen zwischen den Tagesdosierungen und den Blutkonzentrationen, vergleichbar mit Erwachsenen, und auch ähnliche C/D-Ratios (Aichhorn et al. 2007, Klampfl et al. 2010 b, Pozzi et al. 2016). Die durchschnittlichen verabreichten Tagesdosierungen lagen jedoch in allen drei TDM-Studien unterhalb des für Erwachsene empfohlenen Bereichs (Klampfl:  $1,4 \pm 0,8$ ; Pozzi:  $1,9 \pm 1,2$  Aichhorn:  $3,3 \pm 1,5$ ), entsprechend der individuellen Dosierungsanpassung an die jeweiligen Indikationen (Klampfl: aggressive Verhaltensstörung; Pozzi und Aichhorn: verschiedene psychiatrische Störungen). Die dabei erreichten Blutkonzentrationen lagen ebenfalls unterhalb bzw. bei Aichhorn im untersten Bereich des Referenzbereiches für Erwachsene (Klampfl:  $11,2 \pm 9,8$ ; Pozzi:  $17,5 \pm 13,8$ ; Aichhorn:  $24,0 \pm 21,2$ ).

Eine Empfehlung bezüglich eines möglichen altersspezifischen Referenzbereichs für an einer Störung des Sozialverhaltens mit aggressiven Verhaltensweisen erkrankte Kinder und Jugendliche unter RIS-Therapie sprechen Klampfl et al. 2010 b aus: Die Autoren schlagen für diese Indikation einen Referenzbereich von 8-26 ng/ml für Patienten in der Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen vor. Dieser ist deutlich niedriger als der für Erwachsene empfohlene Referenzbereich.

Bisher ist keine Studie bekannt, die eine Empfehlung bezüglich eines möglichen altersspezifischen Referenzbereichs für an *Schizophrenie* erkrankten Kindern und Jugendlichen unter RIS-Therapie ausspricht.

Für die Definition eines Referenzbereichs gibt es nach den AGNP-Konsensus-Leitlinien verschiedene Kriterien, die die zu Grunde liegenden TDM-Studien erfüllen müssen (vgl. Tab. 3).

Valide chemisch-analytische Methode
Valide psychopathologische Rating-Skala
Ausreichender Schweregrad der Krankheit bei Behandlungsbeginn
Geeignete Registrierung der psychopathologischen Veränderungen
Ausschluss von bekannten Non-Respondern
Bericht über Einschlusskriterien
Bericht über Ausschlusskriterien
Adäquater Bereich der untersuchten Plasmakonzentrationen
Mitteilung des Dosisregimes
Angabe der Vormedikation
Ausreichend lange Auswaschperiode vor der Randomisierung
Angabe der Zusatzmedikation
Ausreichend große Zahl von Patienten

Tabelle 3: Kriterien der AGNP-Konsensus-Leitlinien zur Definition eines therapeutischen Bereichs (nach Hiemke et al. 2005)

Zusätzlich beschreiben Gründer et al. 2011 (Übersicht über verschiedene Erwachsenen-Studien) als eines der am besten geeigneten Instrumente, um Referenzbereiche zu validieren, die nukleare Bildgebung mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Diese liefert den Autoren zufolge wichtige Informationen zum Zusammenhang zwischen den Serumsummenkonzentrationen und dem Anteil der besetzten Zielmoleküle im ZNS, in der Annahme, dass es einen direkten Zusammenhang zwischen den Rezeptorbesetzungen und der klinischen Wirkung bzw. UAW gibt. Die antipsychotische Wirksamkeit – hoch-, mittel- oder niedrigpotent – ist dabei vor allem abhängig von der Affinität zum D<sub>2</sub>-Dopamin-Rezeptor. Je größer die Affinität, desto niedriger sind die erforderlichen Serumkonzentrationen des Antipsychotikums (Aktories et al. 2009). Andererseits zeigen Antipsychotika mit hoher Rezeptor-Affinität ein höheres Risiko für das Auftreten von EPS (Mehler-Wex et al. 2004).

Ein optimales Ansprechen der Therapie scheint bei einer Rezeptorbesetzung von 60-80% gegeben. Bei Übertreten einer kritischen Schwelle von 80% steigt die Inzidenz von motorischen Störungen (Hiemke et al. 2005). Dies deckt sich mit den in der Studie von Gründer et al. 2011 beschriebenen Beobachtungen zu den anfänglichen

Dosierungsempfehlungen von RIS. Diese lagen zwischen 2 und 16 mg und riefen bei denjenigen Patienten, die mit Dosierungen im oberen Bereich behandelt wurden, eine hohe Inzidenz von EPS hervor. Mittels PET wurde später nachgewiesen, dass Dosierungen über 6 mg/Tag in der Regel über 80% der striatalen D<sub>2</sub>-Rezeptoren besetzen, woraufhin der obere Wert des empfohlenen Dosierungs-Bereichs auf 6mg/Tag korrigiert wurde. Nyberg et al. 1999 (Erwachsenen-Studie) ermittelten EC<sub>60</sub> und EC<sub>80</sub> Werte (Plasmakonzentrationen, die eine 60 bzw. 80%ige Rezeptorbesetzung prognostizieren) bei 10,3 ng/ml bzw. 27,5 ng/ml und deuteten damit einen niedrigeren Referenzbereich Bereich als den von der AGNP vorgeschlagenen an. Remington et al. 2006 (Erwachsenen-Studie) ermittelten für lang wirkendes, intravenös verabreichtes RIS EC<sub>60</sub> und EC<sub>80</sub> Werte bei 16,7 ng/ml bzw. 44,4 ng/ml, was ungefähr mit den Werten der AGNP-Reichweite übereinstimmt. In der Zusammenschau dieser Originalarbeiten schlagen Gründer et al. eine Konzentration von ca. 10-15 ng/ml vor, um eine optimale Therapieantwort zu erhalten, währenddessen Konzentrationen über 40-50 ng/ml mit einer höheren Inzidenz an EPS verknüpft sein könnten.

Spezifische TDM-Studien inklusive Untersuchungen zur Rezeptorbesetzung bei Kindern und Jugendlichen unter RIS-Therapie existieren gemäß eigener Recherche derzeit nicht. |

### 3 HYPOTHESEN UND FRAGESTELLUNGEN

In Anlehnung an die Erkenntnisse aus den im Forschungsstand (Kap. 2) aufgeführten Studien und bezugnehmend auf die Zielsetzung und Aufgabenstellung dieser Arbeit (Kap. 1.1) werden für die Psychopharmakotherapie unter RIS bei an Schizophrenie erkrankten Kindern und Jugendlichen folgende **Hypothesen** formuliert:

1. Es besteht eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen der Tagesdosierung und der Serumkonzentration.
2. Jugendliche haben statistisch signifikant höhere mittlere Serumkonzentrationen als Kinder bei nicht verschiedenen mittleren Tagesdosierungen.
3. Es besteht eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen der Serumkonzentration und dem Grad der klinischen Verbesserung, gemessen anhand der CGI-C-Skala.
4. Es besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration und dem Auftreten von UAW.
5. Es besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Ausprägung von UAW und der CYP2D6-Aktivität (ermittelt anhand der RIS/9-OH-RIS-Konzentration:  $>1/\leq 1$  bzw. der C/D-Ratio:  $>14/\leq 14$ ).

Mit Hilfe des zur Verfügung stehenden Datenmaterials sollen diese Hypothesen detailliert überprüft und diskutiert werden.

Ergänzend dazu sollen neben der Auswertung der demografischen und klinischen Daten konkrete, aus den Daten ableitbare **Fragestellungen** untersucht werden:

- Untersuchung des Verschreibungsverhaltens:
  - Welche Dosierungen von RIS erhielten die Patientinnen und Patienten zum Untersuchungszeitpunkt und ggf. welche Komedikation?
  - Wie viel Prozent der Dosierungen von RIS lagen unterhalb, innerhalb oder oberhalb der empfohlenen Dosierung für Erwachsene?

- Lassen sich bei den Dosierungen geschlechtsabhängige, altersabhängige Unterschiede oder Unterschiede zwischen komedizierten und nicht komedizierten Patienten feststellen?
- Gibt es Unterschiede in den mittleren Dosierungen zwischen Patienten mit bzw. ohne UAW?
- Deskriptive Analyse der klinischen Effekte:
  - Welche positiven und negativen Therapieeffekte wurden für die vorliegende Stichprobe dokumentiert?
  - Lassen sich im Hinblick auf den erwünschten therapeutischen Effekt und UAW geschlechtsabhängige, altersabhängige Unterschiede oder Unterschiede zwischen komedizierten und nicht komedizierten Patienten feststellen?
- Deskriptive Analyse der Serumkonzentrationen:
  - Lassen sich bei den ermittelten Serumkonzentrationen geschlechtsabhängige Unterschiede oder Unterschiede zwischen komedizierten und nicht komedizierten Patienten sowie zwischen Rauchern und Nichtrauchern feststellen?
- Vergleich der gemessenen Serumkonzentrationen mit dem therapeutisch empfohlenen Bereich für Erwachsene:
  - Wie viel Prozent der Serumkonzentrationen lagen unterhalb, innerhalb oder oberhalb des Referenzbereichs für Erwachsene?
  - Wie viele der Patienten mit gutem Therapieerfolg lagen innerhalb des Serumkonzentrations-Referenzbereiches für Erwachsene?
  - Wie viele der Patienten mit/ohne UAW hatten Serumkonzentrationen entsprechend des Referenzbereichs für Erwachsene?

Aus den genannten Hypothesen und Fragestellungen sollen mit dieser Arbeit Rückschlüsse gezogen werden bezüglich der Anwendbarkeit des therapeutischen Bereichs von RIS für Erwachsene auf Kinder und Jugendliche bzw. der Notwendigkeit, einen

möglichen alters- und indikationsspezifischen therapeutischen Serumkonzentrationsbereich für RIS in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis neu zu definieren.

## **4 MATERIAL UND METHODEN**

Die Grundlage für diese Arbeit bilden – definierten Einschlusskriterien entsprechende (Kap. 4.1.1) – konsekutiv erhobene TDM-Datensätze von Kindern und Jugendlichen der Jahre 2005 bis einschließlich 2009.

Zur Auswertung kamen Datensätze, die im Rahmen des Routine-Service des Speziallabors für TDM im Zentrum für Psychische Gesundheit des Universitätsklinikums Würzburg generiert wurden (Kap. 4.1.3). Bei der Anforderung einer Konzentrationsanalyse wurden die Daten manuell von den behandelnden Ärzten verschiedener Kliniken (Kap. 4.1.2) in standardisierten Formblättern, sogenannten Probenbegleitscheinen (Kap. 4.1.4 und 4.1.5), erfasst und für diese Arbeit in Kopie zur Verfügung gestellt. Die in den Probenbegleitscheinen aufgeführten demographischen und klinischen Angaben zu den Patienten sowie die durch das Labor ergänzten Daten zu den Konzentrationen liefern die Datenbasis für die durchgeführten Untersuchungen (Kap. 4.2). Zur Vervollständigung der Datensätze wurden fehlende Angaben (z.B. zur Diagnose) falls möglich retrospektiv bei den Einsendern erfragt.

Nach Genehmigung durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Würzburg (Studien-Nummer 27/04) wurde diese Studie gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Es bedurfte keiner schriftlichen Einwilligungserklärung, da die Untersuchung der Serumkonzentrationen Teil der klinischen Routine-Blutkontroll-Tests war.

### **4.1 Datenerhebung**

#### **4.1.1 Einschlusskriterien und Merkmale der Stichprobe**

Die explorative Datenerfassung erfolgte in den Abteilungen für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universitätskliniken Würzburg und Ulm inklusive des Zentrums für Psychiatrie Weißenau in Ravensburg sowie der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie der Kliniken der Stadt Köln GmbH. Dort wurde routinemäßig bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr, die mit RIS behandelt wurden, TDM zur Überwachung der Therapie durchgeführt. Es handelt sich damit um ein klinisch-naturalistisches Studiendesign, d.h. nicht selektierte Patienten einer klinischen Inanspruchnahmepopulation.

Einbezogen wurden die Daten von Patienten, die an einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis erkrankt waren und die Kriterien für schizophrene Störungen (ICD-10 F20.0, F20.2, F20.3), schizotype Störungen (ICD-10 F21), drogeninduzierte Psychosen (ICD-10 F1x.5), akute vorübergehende psychotische Störungen (ICD-10 F23), sonstige nichtorganische psychotische Störungen (ICD-10 F28.0) oder schizoiden Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen (ICD-10 F60.1) erfüllten.

Die Festlegung der Diagnose erfolgte dabei nach den Richtlinien des multiaxialen Klassifikationsschemas für psychische Störungen des Kindes- und Jugendalters nach ICD-10 der WHO (Remschmidt & Schmidt 1994). Die Diagnosestellung wurde durch den behandelnden Arzt in den jeweiligen Kliniken unter fachärztlicher Supervision nach den zum Untersuchungszeitpunkt gültigen Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie (DGKJPPP et al. 2007) vorgenommen.

#### **4.1.2 Die Blutproben**

Die Blutproben zur Bestimmung der Serumkonzentration wurden in den partizipierenden Zentren von stationär, teilstationär und ambulant behandelten Patienten der jeweiligen Kliniken entnommen. Die Blutabnahme im Zentrum und Analyse der Blutproben im Speziallabor für TDM des Universitätsklinikums Würzburg erfolgten nach den Richtlinien der AGNP-TDM-Expertengruppe (Hiemke et al. 2005). Es wurden jeweils Blutproben von 7,5 ml entnommen, dabei wurden Serum-Monovetten ohne Antikoagulantien oder andere Zusätze verwendet. Zur Gewinnung des Serums wurde die Probe für 10 Minuten bei 1800 g zentrifugiert. Die Serumproben der Patienten aller beteiligten Kliniken wurden mit einem Probenbegleitschein auf dem Postweg in das Speziallabor für TDM des Universitätsklinikums Würzburg gesandt und dort analysiert.

Serumproben, die nach Laboreingang nicht sofort verarbeitet werden konnten, wurden in einem Gefrierschrank bei -20° C aufbewahrt. Untersuchungen haben gezeigt, dass RIS und sein Metabolit 9-OH-RIS dadurch nicht abgebaut werden (Klampfl et al. 2010 b).

#### **4.1.3 Bestimmung der Serumkonzentrationen von RIS und 9-OH-RIS**

Die Bestimmung der Serumkonzentrationen erfolgte durch das Speziallabor für TDM des Zentrums für Psychische Gesundheit des Universitätsklinikums Würzburg, Fücksleinstr.



15, 97080 Würzburg, Leitung: Univ.-Prof. Dr. med. J. Deckert. Die Serumkonzentrationen von RIS und 9-OH-RIS wurden ermittelt mithilfe einer automatisierten Säulenschaltung gekoppelt an eine isokratische Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) und einem variablen UV-Detektor (System Agilent 1100 Series, Agilent, Waldbronn, Deutschland). Diese Methode erfordert nur eine minimale Probenaufbereitung und ist für einen Nachweis anwendbar bis zu einer Grenze von  $1 \text{ ng ml}^{-1}$ . Durch die Säulenschaltung kann die Serumprobe direkt in das System injiziert werden und störende Matrixbestandteile werden vor der chromatographischen Analyse abgetrennt (Kirschbaum et al. 2008). Die Datenermittlung und Auswertung wurden ausgeführt mithilfe eines angeschlossenen Computersystems (HP ChemStation; Agilent, Waldbronn, Deutschland). Das Ergebnis der Serumkonzentrationsbestimmung wurde auf dem jeweiligen Probenbegleitschein notiert und mit Datum und Unterschrift versehen. Der Probenbegleitschein wurde dann in Kopie zurück an den Einsender gesendet. Das Original verblieb als Quellendokument in der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie des Universitätsklinikums Würzburg und wurde dort archiviert.

#### **4.1.4 Erläuterungen zum Probenbegleitschein**

Der Probenbegleitschein (oder „Anforderungsbogen“, s. Anhang) enthält alle zur klinischen Interpretation der ermittelten Serumkonzentrationen notwendigen Informationen. Er wird vom anfordernden Arzt zum Zeitpunkt der Blutentnahme ausgefüllt und unterschrieben.

Mithilfe des Probenbegleitscheins wurden folgende Daten in strukturierter und standardisierter Weise erhoben:

- Angaben zum Patient: Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Größe, Gewicht, eine oder eventuell mehrere Diagnosen und Zielsymptomatik, Raucherbestimmung, Vorliegen eines Infekts, Vorliegen einer Leber- oder Nierenerkrankung, Vorliegen eines pathologischen EEGs oder EKGs, Schweregrad der Erkrankung, aktuelle Psychopathologie
- Angaben zur Medikation: Tagesdosierung von RIS, Steady State (Kap. 4.2.2), ggf. Komedikation, therapeutisch erwünschte Wirkung (Therapieeffekt) und UAW der

Medikation, ggf. Stärke der Ausprägung der UAW und der eventuelle Zusammenhang mit dem verabreichten Medikament

- Ergänzende Angaben: Indikation für die Serumkonzentrationsmessung, Datum und Uhrzeit der Blutentnahme, Adresse des Einsenders.

#### **4.1.5 Verwendete psychometrische Skalen**

Die Erfassung und Dokumentation der aktuellen Psychopathologie erfolgte mittels der Clinical Global Impression Scale (CGI) und der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), die der UAW mittels der Udvalg for Kliniske Undersøgelser Scale (UKU).

Die Clinical Global Impression Scale (CGI) ist eine in der Psychiatrie international verwendete Skala zur allgemeinen und diagnoseübergreifenden Bestimmung des aktuellen Schweregrads (CGI-S, Clinical Global Impression of Severity) und der Veränderung der Erkrankung (CGI-C, Clinical Global Impression of Change) im Sinne des Therapieeffekts. Der CGI wird gemessen auf einer 7-Punkte-Skala. Dies entspricht bei der Skala des CGISs einem Bereich von 1 (nicht krank) bis 7 (extrem schwer krank), bei der Skala des CGICs einem Bereich von 1 (sehr viel besser) bis 7 (sehr viel schlechter). Die Beurteilungen der Behandlungsantwort (gemessen mit dem sogenannten „Wirksamkeits-Index“) beinhalten sowohl den therapeutischen Effekt als auch behandlungsabhängige UAW und reichen von 0 (deutliche Verbesserung und keine UAW) bis 4 (unveränderter oder verschlechterter Zustand und UAW die den therapeutischen Effekt überwiegen). Die Version des Early Clinical Drug Evaluation Program (ECDEU) (Guy 1976) ist das am häufigsten verwendete Format.

Die Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) (nach Overall und Gorham 1962) ist eine Skala zur schnellen und umfassenden Erfassung der aktuellen „Schwere“ und Ausprägung einer psychotischen Erkrankung. Sie enthält 18 Items (dazu gehören beispielsweise Angst, Halluzinationen oder ungewöhnliche Denkinhalte), die jeweils nach einem 7-Punkte-System von 1 (nicht vorhanden) bis 7 (extrem stark) bewertet werden.

Unerwünschte Therapieeffekte wurden mithilfe der UAW-Skala nach Udvalg for Kliniske Undersøgelser (UKU) (Arbeitsgruppe für klinische Untersuchungen der skandinavischen

Gesellschaft für Psychopharmakologie SNCP; nach Lingjaerde et al. 1987) erhoben. Die UKU enthält 48 Items in den Symptombereichen psychische, neurologische, autonome und sonstige Symptome. Jedes Symptom wird auf einer vierstufigen Skala eingestuft als „nicht vorhanden“, „leicht“, „mittel“ oder „schwer“ ausgeprägt. Bei einem vorhandenen Symptom gibt es wiederum eine dreistufige Einteilung bezüglich des Zusammenhangs mit dem zu bestimmenden Medikament (unwahrscheinliche, mögliche oder wahrscheinliche Kausalität).

## **4.2 Datenauswertung**

Als Vorbereitung auf die Auswertung wurden die Informationen aus allen erhaltenen Probenbegleitscheinen in einer Excel- sowie SPSS-Tabelle pseudonymisiert erfasst und um einige Merkmale ergänzt (Kap.4.2.1).

Für die finale Datenauswertung (Kap. 4.2.3) wurde pro Patient genau eine – nach bestimmten Kriterien ausgewählte – Einzelmessung ausgewählt (Kap. 4.2.2).

### **4.2.1 Erläuterungen und Ergänzungen zu den Merkmalen des Probenbegleitscheins**

#### Erläuterungen

- Durch Weiterentwicklung der Anforderungsbögen mit resultierenden sechs leicht voneinander abweichenden Versionen der Probenbegleitscheine im Laufe der Jahre ist es für eine systematische, Statistikprogramm-gestützte Auswertung nötig gewesen, die Einteilung der Skala „Therapieeffekt“ einheitlich vereinfacht zu definieren, um diese vergleichbar zu machen. Zur Auswertung wurde folgende Einteilung vorgenommen: Der Therapieeffekt „nicht beurteilbar“ erhielt als Codierung die Zahl 0, „viel besser/sehr viel besser/sehr gut/gut/1/2“ wurde codiert mit 1, „wenig besser/mäßig“ mit 2, „unverändert/unverändert oder verschlechtert/gering/4“ mit 3 und „verschlechtert/etwas schlechter/schlechter/viel schlechter/sehr viel schlechter/5/6/7“ erhielt als Codierung die Zahl 4. Somit erhält man eine Einteilung die unterscheidet zwischen viel besser (1), wenig besser (2), unverändert (3), verschlechtert (4) und nicht beurteilbar (0).
- Einige der Probenbegleitscheine waren unvollständig ausgefüllt und einige Daten, wie z.B. der tagesaktuelle BPRS-Wert, ließen sich im Nachhinein auch anhand der Krankenblätter nicht mehr ermitteln. Dies führt zu teilweise unterschiedlich großen

Stichprobenzahlen einzelner Variablen (in den jeweiligen Kapiteln des Ergebnisteils entsprechend angegeben).

- Kein Patient hatte zum Zeitpunkt der ausgewählten Messung (Kap. 4.2.2) einen Infekt, pathologische Leber- oder Nierenbefunde bzw. einen pathologischen EEG-Befund. Auf diese Variablen wird daher im Ergebnisteil nicht mehr eingegangen. Drei von 38 Patienten hatten einen pathologischen EKG-Befund. Aufgrund des naturalistischen Studiendesigns wurden diese Patienten zwar in die Studie miteinbezogen, jedoch diesbezüglich keine weiteren Berechnungen durchgeführt.

### Ergänzungen

Für die statistische Auswertung wurden zusätzliche Merkmale berechnet:

- Der Body Mass Index (BMI; Kap. 5.1.3) wurde berechnet, da dieser die Faktoren „Größe“ und „Gewicht“ zueinander in Relation setzt und somit die interindividuellen Messungen (Vergleich von Einzelmessungen verschiedener Patienten) vergleichbar macht. Er berechnet sich aus dem Quotienten aus Körpergewicht (in Kilogramm) und quadrierter Körpergröße (in Metern).
- Ebenso wurden die Tagesdosierungen in Abhängigkeit zum Gewicht berechnet („gewichtsadaptierte Tagesdosierungen von RIS“, Kap. 5.1.6), um diese mit anderen Studien vergleichbar zu machen. Dafür wurde bei jeder Messung der Quotient aus Tagesdosierung (in mg) und Körpergewicht (in kg) gebildet.
- Um den Status der Probanden im Hinblick auf die Metabolisierung zu ermitteln (vgl. Kap. 1.3.2), wurden außerdem die RIS/9-OH-RIS-Verhältnisse (jeweils in ng/ml) (Verhältnis  $\leq 1 / > 1$ ) bzw. die C/D-Ratios (C in ng/ml, D in mg) (Verhältnis  $\leq 14 / > 14$ ) untersucht (Kap. 5.2.4).

### **4.2.2 Auswahl der Einzelmessung für die interindividuelle Analyse**

Zur interindividuellen Auswertung wurde pro Patient je eine TDM-Bestimmung herangezogen, und zwar die letzte vorhandene valide, wenn möglich stationäre, Messung vor Entlassung, in der Annahme, dass zum Entlasszeitpunkt eine möglichst stabile und suffiziente pharmakologische Einstellung des Patienten vorgelegen hat. Ein wichtiges Kriterium zur Einschätzung der Validität einer Messung war das Vorliegen des sogenannten Steady States. Unter Steady State versteht man ein Fließgleichgewicht, bei

dem die aufgenommene Menge des Wirkstoffes der ausgeschiedenen Menge entspricht, und daher die Wirkstoffkonzentration am ehesten konstant ist. Dieses Gleichgewicht ist bei konstanter Dosierung nach 5 Halbwertszeiten erreicht, bei RIS mit einer Halbwertszeit von 3 Stunden, bzw. für 9-OH-RIS 24 Stunden, nach 5 Tagen. Somit sollte eine gleichbleibende Dosierung mindestens 3-5 Tage verabreicht worden sein, um ein Steady State annehmen zu können.

Bei der Auswahl der Messung wurde nach folgenden Kriterien vorgegangen: Ein Steady State wurde als definitiv vorliegend gewertet, wenn auf dem Anforderungsbogen „Steady State ja“ bzw. „Einstellung im Steady State nach 5 Tagen“ vermerkt ist. Ein Steady State wurde auch angenommen, wenn auf dem Bogen „Kontrolle bei unveränderter Dosierung“ angekreuzt ist.

Ausgewählt wurde immer die letzte stationäre TDM-Bestimmung mit folgenden Ausnahmen:

- Bei sechs Patienten wurde jeweils eine vorhergehende stationäre Messung gewählt, da die letzte Messung nicht im Steady State erfolgt war bzw. seitens des Labors der dringende Verdacht auf einen Blutentnahme-Fehler bestand (kein Talspiegel).
- Bei vier weiteren Patienten war nie eine stationäre Messung vorhanden, somit wurden ihre ambulanten Messungen in die Auswertung miteinbezogen.
- Bei einem Patienten lag keine Messung mit einem gesicherten Steady State vor, so dass dieser nicht in die Auswertung mit einging.

Ebenso wurde bei der Auswahl der Einzelmessung darauf geachtet, dass es sich bei der Serumkonzentration um einen sogenannten Talspiegel handelt. Dieser liegt definitionsgemäß 24 Stunden, mindestens aber 10-12, Stunden nach der letzten Medikamenteneinnahme vor. Dadurch kommt es nicht zu versehentlichen Schwankungen der Medikamentenkonzentration durch zufällig unterschiedlich starke Anflutungen des Wirkstoffs im Blut.

#### **4.2.3 Auswertung und statistisches Verfahren**

Die Auswertung der statistischen Kenngrößen erfolgte mithilfe der Software SPSS, Version 17.0, und Microsoft Office Excel, Version 2005.

Die Darstellung der Ergebnisse der deskriptiven Statistik erfolgt durch Angabe der Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung (SD), teilweise werden zusätzliche Angaben zu Median, Minimum und Maximum (entsprechend der Rangweite) gemacht.

Die Ergebnisse der deskriptiven Statistik wurden auf die erste Nachkommastelle gerundet. Sehr kleine Werte ( $<0,1$ ) wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit auf die zweite Nachkommastelle gerundet.

Zur Berechnung der Korrelationen nicht normal verteilter Daten wurde der Spearman-Rho-Quotient verwendet. Die Interpretationen der ermittelten Werte sind Tabelle 4 zu entnehmen:

Korrelationskoeffizient $\rho$	Interpretation
bis 0,2	Sehr geringe Korrelation
bis 0,5	geringe Korrelation
bis 0,7	mittlere Korrelation
bis 0,9	hohe Korrelation
über 0,9	Sehr hohe Korrelation

Tab. 4. Korrelationskoeffizienten  $\rho$  und Interpretationen (nach Bühl und Zöfel 1994)

Die Angabe dieser Ergebnisse erfolgt durch den Korrelationskoeffizienten  $\rho$ .

Der Mann-Whitney-U-Test wurde verwendet zur Analysierung von Gruppenunterschieden. Es handelt sich dabei um einen nichtparametrischen Test zweier unabhängiger Stichproben, dem aufgrund der verhältnismäßig kleinen Datenmenge anderen Tests gegenüber Vorrang gegeben wird.

Die Interpretationen der ermittelten Signifikanzniveaus sind in Tabelle 5 dargestellt:

$p \leq 0,05$	Signifikant *
$p \leq 0,01$	hoch signifikant **
$p \leq 0,001$	höchst signifikant ***
$p > 0,05$	nicht signifikant ns

Tab. 5. Signifikanzniveaus und Interpretationen (nach Bühl und Zöfel 1994)

Die Angabe der Ergebnisse erfolgt hierbei durch die 2-seitige asymptotische Signifikanz  $p$ . Bei der schriftlichen Interpretation der ermittelten  $p$ -Werte wird in dieser Arbeit nur zwischen „signifikant“ und „nicht signifikant“ unterschieden.

Die Ergebnisse von Korrelationskoeffizient und Signifikanz wurden auf die zweite Nachkommastelle gerundet.

## **5 ERGEBNISSE**

Auf Basis der vorstehend erläuterten Fragestellungen, Hypothesen und Methoden wurden die nachfolgend beschriebenen demographischen und klinischen Daten der Patienten (Kap. 5.1) sowie die Zusammenhänge der wichtigsten Variablen (Kap. 5.2) ausgewertet.

### **5.1 Auswertung der demographischen und klinischen Daten der Patienten**

#### **5.1.1 Stichprobengröße und –zusammensetzung**

Für die Untersuchungen zum TDM von Kindern und Jugendlichen, die aufgrund einer Störung aus dem schizophrenen Formenkreis eine Pharmakotherapie mit RIS erhielten, lagen von 41 Patienten insgesamt 108 Serumkonzentrationsmessungen vor. Die Anzahl der Messungen pro Patient schwankte zwischen einer Messung und elf Messungen. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich dabei von einem Tag (bei nur einer vorliegenden Messung) bis 407 Tage.

Für den interindividuellen Vergleich wurde jeweils eine Messung ausgewählt (Kap. 4.2.2). Bei einem Patienten lag jedoch keine Messung mit gesichertem Steady State vor, so dass dieser Patient nicht in die Auswertung einging. Damit betrug die Größe der untersuchten Stichprobe in dieser Arbeit  $n=40$ .

Lagen zu einer Fragestellung nicht alle Angaben zu einem Probanden vor, wurde die für die Auswertung vorhandene Anzahl gesondert angegeben.

Von den 40 TDM-Untersuchungen wurden 36 stationär und vier ambulant erhoben. 24 stammten dabei aus der kinder- und jugendpsychiatrischen Klinik der städtischen Kliniken Köln, acht aus der KJP der Universitätsklinik Ulm und acht aus der KJPPP der Universitätsklinik Würzburg. Der Beobachtungszeitraum begann mit einer TDM-Bestimmung von März 2005 und endete im Oktober 2009.

#### **5.1.2 Verteilung von Geschlecht und Alter**

In der vorliegenden Stichprobe waren zehn Patienten weiblich (25,0%) und 30 männlich (75,0%). Das durchschnittliche Alter (SD; Median) der Patienten lag bei 15,8 Jahren (2,1; 16,6). Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der gewählten Messung 10,6 Jahre alt, der älteste 17,9 Jahre.



Das durchschnittliche Alter (SD; Median) der Mädchen betrug 14,9 Jahre (2,5; 15,7; Rangweite 11,0-17,8), das der Jungen 16,1 Jahre (1,9; 16,7; Rangweite 10,6-17,9), dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p=0,23$ ).

Die Patienten wurden aufgrund der beschriebenen alters- und entwicklungsbedingten Besonderheiten in der Psychopharmakotherapie (Kap. 1.3.3) anhand des Alters in Kinder (<14 Jahre) und Jugendliche ( $\geq 14$  Jahre) unterteilt. Diese Stichprobe setzt sich aus neun (22,5%) <14-jährigen Patienten und 31 (77,5%)  $\geq 14$ -jährigen Patienten zusammen.

### **5.1.3 Körpergröße, Gewicht und BMI**

Bei einem Patienten fehlte die Angabe zu Gewicht und Körpergröße ( $n=39$ ).

Die durchschnittliche Körpergröße (SD; Median) betrug 169,9 cm (12,2; 172,5). Der kleinste Patient war zum Zeitpunkt der gewählten Messung 142,0 cm, der größte 193,0 cm. Die durchschnittliche Größe der Mädchen (SD; Median; Rangweite) lag bei 161,3 cm (8,5; 159,5; 152,0-176,0), die der Jungen ( $n=29$ ) bei 172,9 cm (11,9; 175,0; 142,0-193,0).

Das durchschnittliche Körpergewicht (SD; Median) betrug 68,2 kg (17,7; 67,0). Der leichteste Patient wog zum Zeitpunkt der gewählten Messung 30,0 kg, der schwerste 108,0 kg. Das durchschnittliche Gewicht der Mädchen (SD; Median; Rangweite) betrug 67,8 kg (18,7; 63,5; 48,0-108,0), das der Jungen ( $n=29$ ) 68,3 kg (17,7; 68,7; 30,0-106,0).

Daraus ergab sich ein durchschnittlicher BMI (SD; Median) aller untersuchten Patienten und Patientinnen von 23,4 (5,2; 22,1). Der geringste BMI lag bei 14,2, der höchste bei 36,4. Der durchschnittliche BMI (SD; Median; Rangweite) der Mädchen betrug 26,1 (6,9; 22,9; 19,5-36,4), der der Jungen ( $n=29$ ) 22,5 (4,2; 22,1; 14,2-33,6).

Insgesamt gab es drei Mädchen mit einem BMI, der oberhalb des maximalen BMI-Wertes der Jungen (33,6) lag. Eine Patientin hatte einen sehr hohen BMI von 36,4. Sie wog bei einer Größe von 152,0 cm 84,1 kg.

### **5.1.4 Verteilung von Rauchern und Nichtrauchern**

In dieser Stichprobe wurde bei  $n=38$  Patienten eine Angabe zum Raucherstatus gemacht. Fünf Patienten waren Raucher (13,0%) und 33 (87,0%) Patienten Nichtraucher.

Aufgrund der geringen Stichprobengröße der Raucher wurden bezüglich dieser Subpopulation keine weiteren Berechnungen durchgeführt.

### 5.1.5 Hauptdiagnosen und komorbide Störungen

Der größte Anteil der Patienten (n=27) war an einer paranoiden Schizophrenie erkrankt. Eine Häufigkeitsverteilung der Hauptdiagnosen und der komorbiden Störungsbilder (n=40) zeigt Tabelle 6:

Hauptdiagnose	ICD-10	Anzahl n (%)	komorbide Störungen
Paranoide Schizophrenie	F20.0	27 (67,5)	F84.5 (n=4) F19.2 (n=1)
Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanz (davon n=3 durch Cannabinoide: F12.5)	F1x.5	4 (10,0)	F91.2 (n=1)
Katatone Schizophrenie	F20.2	2 (5,0)	
Undifferenzierte Schizophrenie	F20.3	2 (5,0)	F71 (n=1)
Schizotype Störung	F21	2 (5,0)	F91.2;F32.1 (n=1) F92.0 (n=1)
Akute vorübergehende psychotische Störungen	F23	1 (2,5)	
Sonstige nichtorganische psychotische Störungen	F28.0	1 (2,5)	
Schizoide Persönlichkeits- und Verhaltensstörung	F60.1	1 (2,5)	

Tab. 6. Häufigkeitsverteilung der Hauptdiagnosen und der komorbiden Störungsbilder

### 5.1.6 Verabreichte (gewichtsadaptierte) Tagesdosierungen von RIS

#### Tagesdosierungen von RIS (n=40)

Die Psychopharmakotherapie zum Untersuchungszeitpunkt erfolgte in dieser Studie mit RIS als Hauptmedikation, teilweise in Kombination mit einer Komedikation (Kap. 5.1.7).

Die durchschnittliche verabreichte Tagesdosierung (SD; Median) von RIS betrug 4,2 mg (1,9; 4,8). Die geringste verabreichte Dosierung betrug 0,5 mg, die höchste 8,0 mg.

Die durchschnittliche Dosierung (SD; Median; Rangweite) der Mädchen lag bei 3,8 mg (1,7; 3,5; 1,0-6,0), die der Jungen bei 4,3 mg (2,0; 5,0; 0,5-8,0). Die durchschnittliche verabreichte Dosierung (SD; Median; Rangweite) der <14jährigen (n=9) betrug 3,1 mg (1,8; 3,0; 1,0-6,0), die der ≥14jährigen (n=31) 4,5 mg (1,9; 5,0; 0,5-8,0).

Es gab keine signifikanten Unterschiede der Tagesdosierungen in Abhängigkeit vom Geschlecht (p=0,49) oder vom Alter (p=0,07) der Patienten. Die Patienten, für die keine UAW dokumentiert waren (n=13), erhielten im Mittel (SD; Median; Rangweite) 4,0 mg (2,2; 5,0; 1,0-8,0) RIS täglich, diejenigen mit UAW (n=27) 4,2 mg (1,9; 4,5; 0,5-8,0), dieser Unterschied war ebenfalls nicht signifikant (p=0,73). Den Patienten, die keine weitere Medikation erhielten (n=9), wurde eine durchschnittliche Dosierung (SD; Median; Rangweite) von 4,8 mg (1,5; 5,5; 2,0-6,0), den Patienten mit mindestens einer weiteren Komedikation (n=31) 4,0 mg (2,0; 4,0; 0,5-8,0) RIS täglich verabreicht.

Die empfohlene Tagesdosierung von RIS in der Behandlung von schizophrenen Störungen für Erwachsene beträgt 4-6 mg (Kap. 2.1). 22 Patienten (55,0%) dieser Studie bekamen Dosierungen innerhalb dieses Bereichs verabreicht, 16 Patienten (40,0%) lagen unterhalb, 2 (5,0%) oberhalb dieses Bereichs.

#### Gewichtsadaptierte Tagesdosierungen von RIS (in Bezug auf Geschlecht und Alter, n=39)

Für die Berechnung der gewichtsadaptierten Tagesdosierung wurde für jeden Patienten (n=39) die Tagesdosierung in mg pro kg Körpergewicht ermittelt. Die durchschnittliche gewichtsadaptierte Tagesdosierung (SD; Median; Rangweite) aller Patienten betrug 0,06 (0,03; 0,01-0,2) mg.

Die durchschnittliche gewichtsadaptierte Tagesdosierung (SD; Median; Rangweite) der Mädchen (n =10) lag bei 0,06 (0,03; 0,05; 0,02-0,1) mg, die der Jungen (n=29) bei 0,07 (0,03; 0,07; 0,01-0,2) mg. Die durchschnittliche verabreichte gewichtsadaptierte Tagesdosierung (SD; Median; Rangweite) der <14jährigen (n=9) betrug 0,06 (0,04; 0,07; 0,02-0,1) mg, die der ≥14jährigen (n=30) 0,06 (0,03; 0,07; 0,01-0,2) mg.

Die Unterschiede der gewichtsadaptierten Tagesdosierungen waren nicht signifikant, weder in Abhängigkeit vom Geschlecht (p=0,71) noch vom Alter (p=0,87) der Patienten.

### 5.1.7 Komedikationen

31 (78,0%) der Patienten (sieben Mädchen und 24 Jungen) erhielten als Begleittherapie eine Komedikation mit mindestens einem weiteren Psychopharmakon. Am häufigsten wurden weitere Neuroleptika (n=24; 44,0%) und Anticholinergika (n=18; 33,0%) verordnet. Des Weiteren erfolgten Komedikationen mit dem Tranquilizer Lorazepam (n=5; 9,0%), mit Antidepressiva (n=3; 5,0%), Antiepileptika (n=3; 5,0%) und Beta-Blockern (n=2; 4,0%). Genaue Angaben der Wirkstoffe sind in der zusammenfassenden Tabelle 11 a in Kapitel 5.1.11 dargestellt.

### 5.1.8 RIS-Serumkonzentrationen

Die Angaben beziehen sich auf die Gesamt-Serumkonzentration (aktive Menge, Kap. 1.2), d.h. auf die Summe der Konzentrationen der Muttersubstanz RIS und des aktiven Metaboliten 9-OH-RIS.

Die durchschnittliche RIS-Serumkonzentration (SD; Median) der gesamten Stichprobe lag bei 29,1 ng/ml (15,3; 29,0). Die geringste gemessene Serumkonzentration betrug 4,0, der höchste 76,0 ng/ml. Die durchschnittliche Serumkonzentration (SD; Median; Rangweite) der Mädchen lag bei 25,8 (19,6; 17,0; 10,2-76,0), die der Jungen bei 30,2 ng/ml (13,8; 30,0; 4,0-67,0). Es gab keinen signifikanten geschlechtsabhängigen Unterschied der mittleren Serumkonzentration ( $p=0,16$ ).

Im Vergleich der mittleren Serumkonzentrationen der Kinder und Jugendlichen zeigte sich ein signifikanter altersabhängiger Unterschied ( $p=0,05$ ): die Jugendlichen hatten im Schnitt deutlich höhere Serumkonzentrationen von RIS als die <14jährigen. Die durchschnittliche Serumkonzentration (SD; Median; Rangweite) der <14jährigen (n=9) betrug 20,9 (9,2; 17,0; 11,0-37,0), die der  $\geq 14$ jährigen (n=31) 31,5 ng/ml (15,9; 32,0; 4,0-76,0). Die Patienten, die ohne UAW waren (n=13), hatten im Mittel (SD; Median; Rangweite) eine Serumkonzentration von 28,3 (15,7; 30,0; 8,0-67,0), diejenigen mit UAW (n=27) eine von 29,5 ng/ml (15,3; 28,0; 4,0-76,0). Dieser Unterschied war nicht signifikant ( $p=0,63$ ).

Es gab auch keinen signifikanten Unterschied der mittleren Serumkonzentrationen zwischen Patienten, die eine RIS-Monotherapie erhielten, und den Patienten mit einer Komedikation ( $p=0,38$ ). Die durchschnittliche Serumkonzentration von RIS bei Patienten

mit Monotherapie (n=9) betrug (SD; Median; Rangweite) 24,8 ng/ml (8,4; 26,0; 10,2-34,0), bei Patienten mit einer Komedikation (n=31) 30,4 ng/ml (16,6; 30,0; 4,0-76,0).

Der Referenzbereich für die Serumkonzentration von RIS plus 9-OH-RIS beträgt für Erwachsene 20-60 ng/ml (Kap. 2.3). Insgesamt lagen 25 Patienten dieser Studie (62,5%) innerhalb, 13 (32,5%) unterhalb und zwei (5,0%) oberhalb dieses Bereichs. Die Serumkonzentrationen der Patienten mit Dosierungen innerhalb des empfohlenen Erwachsenenbereiches (n=22) reichten von 17,0-76,0 ng/ml.

### 5.1.9 Schweregrad der Erkrankung und Therapieeffekt: CGI-S, CGI-C, BPRS

#### Schweregrad der Erkrankung (CGI-S) (n=38)

In der vorliegenden Arbeit wurde anhand der Clinical Global Impression Scale of Severity CGI-S der Krankheitszustand der Patienten bewertet (Kap. 4.3.2). Insgesamt hatten die Patienten Schweregrade zwischen Grad 3 („leicht krank“) und Grad 6 („schwer krank“), am häufigsten vorkommend war Grad 5 („deutlich krank“; 45,0%). Die genaue Verteilung ist in Tabelle 7 dargestellt:

	alle	Schweregrad 3 Leicht krank n (%)	Schweregrad 4 Mäßig krank n (%)	Schweregrad 5 Deutlich krank n (%)	Schweregrad 6 Schwer krank n (%)
Stichprobe gesamt	38	3 (7,9)	7 (18,4)	17 (44,7)	11 (28,9)
Mädchen	9	1 (11,1)	2 (22,2)	3 (33,3)	3 (33,3)
Jungen	29	2 (6,9)	5 (17,2)	14 (48,3)	8 (27,6)
<14 Jahre	8	-	2 (25,0)	4 (50,0)	2 (25,0)
≥14 Jahre	30	3 (10,0)	5 (16,7)	13 (43,3)	9 (30,0)

Tab. 7. Verteilung der Schweregrade (CGI-S)

Der durchschnittliche Schweregrad (SD; Median) betrug 5,0 (0,9; 5,0), d.h. der Großteil der Patienten wurde als „deutlich krank“ eingestuft.

#### Therapieeffekt (CGI-C) (n=35)

In der vorliegenden Arbeit wurden die Therapieeffekte (Ther.eff.) anhand der Clinical Global Impression Scale of Change CGI-C von 1 („viel besser“) bis 4 („verschlechtert“)

ermittelt (Kap. 4.1.5). Eine genaue Verteilung der Therapieeffekte ist in Tabelle 8 dargestellt.

	Alle	Ther.eff. 1 Viel besser	Ther.eff. 2 Wenig besser	Ther.eff. 3 Unverändert	Ther.eff. 4 Verschlechtert
Stichprobe gesamt n (%)	35	15 (42,9)	10 (28,6)	7 (20,0)	3 (8,6)
Mädchen n (%)	9	3 (33,3)	3 (33,3)	3 (33,3)	-
Jungen n (%)	26	12 (46,2)	7 (26,9)	4 (15,4)	3 (11,5)
<14 Jahre n (%)	7	1 (14,4)	2 (28,6)	4 (57,1)	-
≥14 Jahre n (%)	28	14 (50,0)	8 (28,6)	3 (10,7)	3 (10,7)
Ohne Komed. n (%)	8	3 (37,5)	3 (37,5)	2 (25,0)	-
Mit Komed. n (%)	27	12 (44,4)	7 (25,9)	5 (18,5)	3 (11,1)

Tab. 8. Verteilung der Therapieeffekte (CGI-C)

Der am häufigsten vorkommende Therapieeffekt war 1 („viel besser“; n=15, 43,0%). Der durchschnittliche Therapieeffekt (SD; Median) lag bei 1,9 (1,0; 2,0).

#### Brief Psychiatric Rating Scale BPRS (n=34)

In der vorliegenden Arbeit wurde diese Skala ergänzend zur Beurteilung der „Schwere“ und Ausprägung der Psychopathologie herangezogen (Kap. 4.3.2). Der durchschnittliche bestimmte BPRS-Wert (SD; Median) betrug 53,2 (13,9; 52,0). Der geringste bestimmte BPRS zum Zeitpunkt der gewählten Messung lag bei 25,0, der höchste bei 86,0. Der BPRS der Mädchen lag im Mittel (SD; Median; Rangweite) bei 57,7 (14,4; 53,0; 44,0-86,0), der der Jungen bei 51,6 (13,6; 50,0; 25,0-72,0).

In Anlehnung an eine Studie von Leucht et al. 2005 über die klinische Aussagekraft von BPRS-Werten, bei der eine leichte Symptomatik (nach CGI) in etwa einem BPRS-Wert von 31 entsprach, eine mäßige einem Wert von 41 und eine ausgeprägte einem Wert von 53, zeigte sich, dass im Mittel der hier untersuchten Stichprobe (53,2) eine merkliche „Schwere“ und Ausprägung der psychotischen Erkrankungen vorlag. Der Mädchen-Jungen-Vergleich zeigte eine deutlich stärkere Ausprägung der psychotischen Symptome bei den Mädchen.

### 5.1.10 UAW und Ausprägungen

Zur Beurteilung des Behandlungserfolges wurden die unerwünschten Therapieeffekte mithilfe der UKU-Skala erhoben (Kap. 4.3.2). Insgesamt wurden in der gesamten Stichprobe bei 27 (67,5%) Patienten UAW dokumentiert und bei 13 (32,5%) Patienten keine. Eine genaue Verteilung bezüglich des Auftretens von UAW zeigt Tab. 9.

	Alle	Ohne UAW	Mit UAW
Stichprobe gesamt n (%)	40	13 (32,5)	27 (67,5)
Mädchen n (%)	10	2 (20,0)	8 (80,0)
Jungen n (%)	30	11 (37,0)	19 (63,0)
< 14 Jahre n (%)	9	3 (33,0)	6 (67,0)
≥ 14 Jahre n (%)	31	10 (32,0)	21 (68,0)
Ohne Komedikation n (%)	9	3 (33,0)	6 (67,0)
Mit Komedikation n (%)	31	10 (32,0)	21 (68,0)

Tab. 9: Verteilung der UAW

Dabei wurden bei 16 Patienten eine einzige, bei sechs Patienten zwei, bei vier Patienten drei und bei einem Patienten vier UAW angegeben.

Die häufigsten UAW (bei 23 von 27 Patienten mit UAW, Abb. 3) waren

- EPS (n=6; 26,0%),
- Schläfrigkeit/Sedierung (n=5; 22,0%),
- Spannung/innere Unruhe (n=5; 22,0%) bzw.
- Kombinationen dieser UAW (n=7; 30,0%).

Weitere UAW waren beispielsweise Gewichtszunahme, urogenitale Störungen oder vermehrter Speichelfluss (in Abb. 3 unter „sonstige“ aufgeführt).

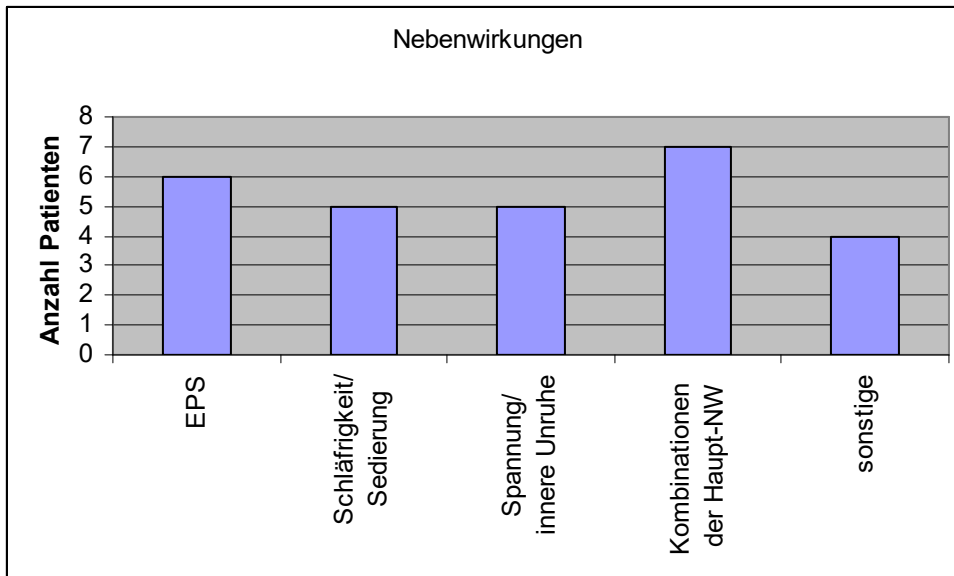


Abb. 3. Verteilung der UAW

Von den 27 Patienten mit UAW ist bei einer Stichprobengröße von n=21 die Auswirkung der UAW bekannt. Elf Patienten (52,0%) hatten eine leichte Ausprägung, neun (43,0%) eine mittlere und einer (5,0%) eine mittlere bis schwere (Serumsummenkonzentration dieses Patienten: 23,0 ng/ml).

### 5.1.11 Zusammenfassung der wichtigsten beschreibenden Daten zur Stichprobe

67,5% der 40 mit RIS behandelten, in die Studie einbezogenen Patienten waren an einer paranoiden Schizophrenie erkrankt. Es zeigte sich ein Überwiegen des männlichen Geschlechts (75,0%) und des jugendlichen Alters (77,5%  $\geq 14$  Jahre), der Altersdurchschnitt lag bei 15,8 Jahren. Die mittlere verabreichte Tagesdosierung von RIS betrug 4,2 mg, dies liegt im unteren Bereich der empfohlenen Tagesdosierung für Erwachsene. 31 Patienten (77,5%) bekamen insgesamt 55 zusätzliche Medikamente verabreicht. Die am häufigsten verordneten Komedikationen waren weitere Neuroleptika und Biperiden. Die mittlere gemessene Serumsummenkonzentration von RIS lag mit 29,1 ng/ml im unteren Referenzbereich für Erwachsene.

Tabelle 10 zeigt die Charakteristik der Stichprobe in der Übersicht.



<b>Merkmale (Häufigkeiten)</b>	<b>N</b>
Patienten	40
Klinische Zentren <ul style="list-style-type: none"> <li>• Köln</li> <li>• Ulm</li> <li>• Würzburg</li> </ul>	24 8 8
Alter <14/≥14 Jahre	9/31
Geschlecht männlich/weiblich	30/10
Raucher/Nichtraucher	5/33
ICD-10-Diagnosen (mit Komorbiditäten) <ul style="list-style-type: none"> <li>• F20.0 (F84.5 n=4; F19.2 n=1)</li> <li>• F1x.5 (F91.2 n=1)</li> <li>• F20.2</li> <li>• F20.3 (F71 n=1)</li> <li>• F21 (F91.2, F32.1 n=1; F92.0 n=1)</li> <li>• F23</li> <li>• F28.0</li> <li>• F60.1</li> </ul>	27 4 2 2 2 1 1 1
Psychiatrische Komedikation, Steady State <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuroleptika (Olanzapin, Perazin, Haloperidol, Quetiapin, Amisulpirid, Clozapin, Aripiprazol, RIS, Chlorprothixen, Levomepromazin, Promethazin)</li> <li>• Antiepileptika (Lamotrigin, Valproinsäure)</li> <li>• Antidepressiva (Fluvoxamin, Fluoxetin, Escitalopram)</li> <li>• Lorazepam</li> <li>• Biperiden</li> <li>• Pirenzepin</li> <li>• Atenolol</li> </ul>	31 24 3 3 5 17 1 2

<b>Merkmale (deskriptive Statistik)</b>	<b>n</b>	<b>Mittel; SD; Median; R</b>
Alter [Jahre]	40	15,8; 2,1; 16,6; 10,6-17,9
Gewicht [kg]	39	68,2; 17,7; 67,0; 30,0-108,0
Größe [cm]	39	169,9; 12,2; 172,5; 142,0-193,0
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	39	23,4; 5,2; 22,1; 14,2-36,4
CGI-S im Steady State	38	5,0; 0,9; 5,0; 3,0-6,0

Tab. 10 a. Übersicht über die wichtigsten klinischen und demographischen Merkmale; Mittel: Mittelwert; SD: Standardabweichung; R: Rangweite; CGI-S: Clinical Global Impression-Schweregrad Skala (3:leicht krank; 4:mäßig krank; 5:deutlich krank; 6:schwer krank)

<b>Tagesdosierung [mg]</b>	<b>Mittel; SD; Median; Rangweite</b>
RIS, aktive Menge	4,2; 1,9; 4,8; 0,5-8,0
<b>Serumkonzentration [ng/ml]</b>	<b>Mittel; SD; Median; Rangweite</b>
RIS	7,4; 8,2; 4,0; 0-36,0
9-OH-RIS	21,8; 12,9; 20,5; 2,0-64,0
RIS, aktive Menge	29,1; 15,3; 29,0; 4,0-76,0

Tab. 10 b. Tagesdosierung und Serumkonzentration von RIS, n=40;

Mittel: Mittelwert; SD: Standardabweichung

## 5.2 Auswertung der Zusammenhänge der wichtigsten Variablen

### 5.2.1 Zusammenhang (gewichtsadaptierte) Tagesdosierung und Serumkonzentration

#### Zusammenhang Tagesdosierung und Serumkonzentration (n=40)

Die Angaben der Serumkonzentrationen beziehen sich auf die Gesamt-Serumkonzentration (aktive Menge, Kap. 1.2).

Es wurde eine mittlere Korrelation ( $\rho=0,66$ ;  $p=0,00$ ) zwischen der täglichen Gesamtdosierung von RIS und der Serumkonzentration festgestellt. 44% ( $\rho^2$ ) der Schwankungsmenge der Serumkonzentration resultierte aus der Variation der Dosierungen.

Abbildung 4 zeigt die gemessenen RIS-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von der jeweiligen Dosierung. Die gestrichelte Linie markiert die mittlere Serumkonzentration. Eingezeichnet ist außerdem der therapeutische Referenzbereich für Erwachsene (20-60 ng/ml) und die lineare Regressionsgerade.

Bei der „Ausreißer“-Messung (Serumkonzentration von 76 ng/ml bei einer Tagesdosierung von 6 mg) handelt es sich um einen Steady State-Wert nach drei Tagen. Trotz der hohen Serumkonzentration liegt das RIS-Serumkonzentrations-Tagesdosierungs-Verhältnis im Bereich eines normalen Metabolisierers (Kap. 5.2.4). Die Messung stammt von einer weiblichen Patientin im Alter von 17,4 Jahren. Die Patientin ist Nichtraucherin und erhielt als Komedikationen Haldol (6 mg/d) und Akineton retard (4 mg/d) sowie als Bedarfsmedikation Truxal (20 mg in 24 h).

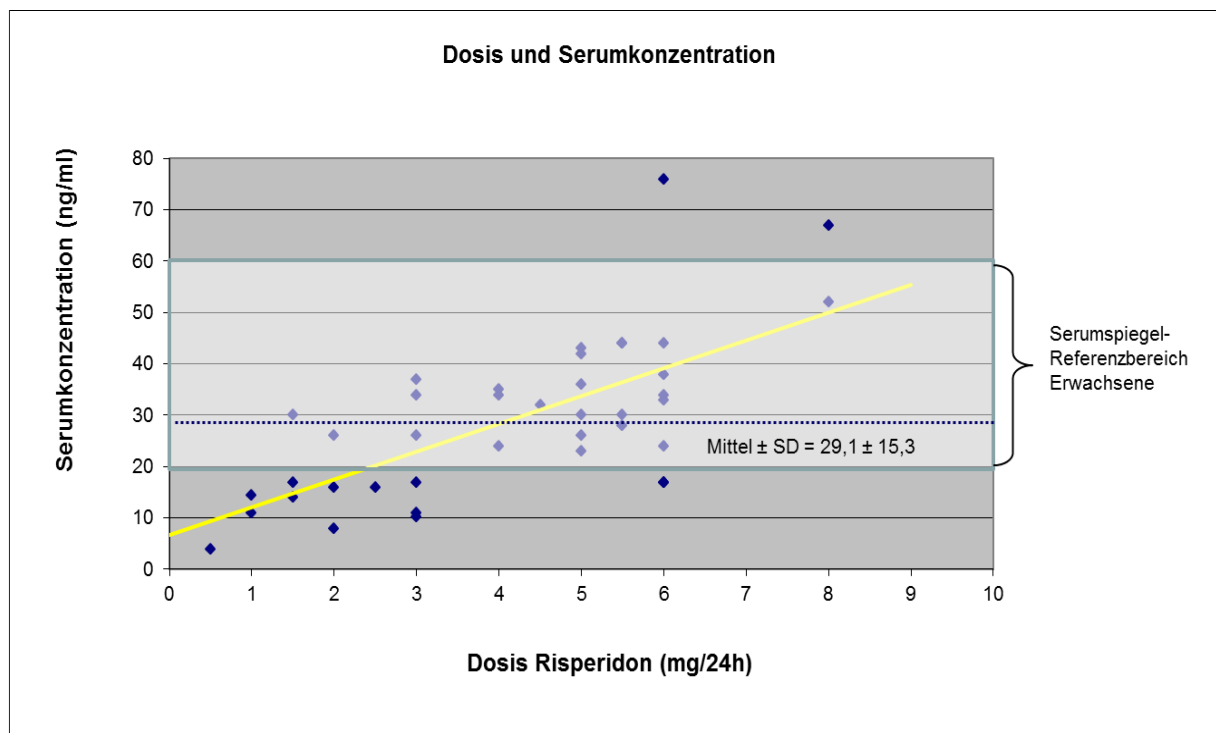


Abb. 4. RIS-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von der Tagesdosierung

Im Mädchen-Jungen-Vergleich zeigte sich eine höhere Korrelation zwischen der Tagesdosierung von RIS und der Serumkonzentration bei den Mädchen (n=10;  $\rho=0,73$ ;  $p=0,02$ ) als bei den Jungen (n=30;  $\rho=0,63$ ;  $p=0,00$ ).

Im Altersvergleich wurde bei den Jugendlichen (n=31) eine mittlere signifikante ( $\rho=0,69$ ;  $p=0,00$ ), bei den <14jährigen (n=9) keine signifikante ( $\rho=0,35$ ;  $p=0,36$ ) Korrelation zwischen Dosierung und Serumkonzentration festgestellt.

Patienten mit UAW (n=27) wiesen eine mittlere, signifikante Korrelation zwischen Dosierung und Serumkonzentration auf ( $\rho=0,57$ ;  $p=0,00$ ), diejenigen ohne UAW eine hohe, signifikante Korrelation ( $\rho=0,80$ ;  $p=0,00$ ).

Bei den Patienten mit einer Komedikation (n=31) zeigte sich eine hohe, signifikante Korrelation zwischen Dosierung und Serumkonzentrationen ( $\rho=0,80$ ;  $p=0,00$ ), bei den Patienten unter Monotherapie (n=9) keine signifikante Korrelation ( $\rho=0,30$ ;  $p=0,44$ ).

#### Zusammenhang gewichtsadaptierte Tagesdosierung und Serumkonzentration (n=39)

Die gewichtsadaptierte Tagesdosierung wird definiert durch die Tagesdosierung in mg pro kg Körpergewicht (Kap. 5.1.6). Die Angaben der Serumkonzentrationen beziehen sich auf die Gesamt-Serumkonzentration (aktive Menge, Kap. 1.2).

Es wurde eine mittlere, signifikante Korrelation ( $\rho=0,60$ ;  $p=0,00$ ) zwischen der gewichtsadaptierten Tagesdosierung von RIS und der Serumkonzentration festgestellt.

Im Mädchen-Jungen-Vergleich zeigten sich zwischen der gewichtsadaptierten Dosierung und der Serumkonzentration bei beiden signifikante Korrelationen (Mädchen: n=10;  $\rho=0,67$ ;  $p=0,03$ , Jungen: n=29;  $\rho=0,60$ ;  $p=0,00$ ).

Im Altersvergleich wiesen die  $\geq 14$ jährigen Patienten eine hohe, signifikante Korrelation zwischen gewichtsabhängiger Dosierung und Serumkonzentration auf (n=30;  $\rho=0,74$ ;  $p=0,00$ ), die <14jährigen keine signifikante Korrelation (n=9;  $\rho=0,26$ ;  $p=0,50$ ).

#### **5.2.2 Zusammenhang Serumkonzentration und Therapieeffekt**

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen der Serumkonzentration und dem Therapieeffekt festgestellt werden ( $\rho=-0,04$ ;  $p=0,82$ ). Im Altersvergleich zeigte sich weder bei den <14jährigen noch bei den  $\geq 14$ jährigen eine signifikante Korrelation zwischen der Serumkonzentration und dem Therapieeffekt ( $\rho=0,18$ ,  $p=0,70$  bzw.  $\rho=0,06$ ,  $p=0,78$ ).

Ebenso gab es keinen signifikanten Zusammenhang der Serumkonzentrationen und der Therapieeffekte in den Untergruppen „viel besser“ (1) und „verschlechtert“ (4) ( $p=0,86$ ).

Auch die logistische Regressionsanalyse bestätigte, dass die Serumkonzentration keinen signifikanten Einfluss auf den Therapieerfolg hatte ( $p=0,65$ ). Dafür wurden die vier

vorkommenden Therapieeffekte in zwei Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 (Responder, Verbesserung ja; n=25) beinhaltet die Therapieeffekte 1 und 2, Gruppe 2 (Non-Responder, Verbesserung nein; n=10) die Therapieeffekte 3 und 4. Die Gruppe der Responder hatte im Mittel (SD; Median) eine Serumkonzentration von 28,3 (16,4; 26,0) ng/ml bei einer mittleren Dosierung (SD; Median) von 4,1 (1,9; 4,0) mg, die der Non-Responder eine von 28,1 (12,8; 29,0) ng/ml bei einer mittleren Dosierung (SD; Median) von 4,0 (2,1; 5,3) mg.

Tabelle 11 und die anschließende Grafik (Abb. 5) stellen die Serumkonzentrationsmessungen dar, jeweils in Kontext mit den Therapieeffekten.

Therapieeffekt des Patienten ( n)	Mittlere Serumkonzentration [ng/ml] (SD; Median)	Mittlere Tages-Dosis [mg] (SD; Median)
Viel besser (15)	30,3 (16,1; 26,0)	4,5 (1,6; 5,0 )
Wenig besser (10)	25,3 (17,3; 21,5)	3,5 (2,2; 2,5)
Unverändert (7)	27,3 (13,2; 28,0)	3,8 (2,2; 5,5)
Verschlechtert (3)	30,1 (14,2; 34,0)	3,0 (2,0; 3,0)

Tab. 11. Serumkonzentrationen und Tagesdosierungen der jeweiligen Therapieeffekte; Mittel: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Therapieeffekte: Viel besser (1), wenig besser (2), unverändert (3), verschlechtert (4); alle Angaben in ng/ml.

Der größte Anteil der Patienten hatte Therapieeffekt 1 oder 2. Die Patienten mit Therapieeffekt 1 hatten im Mittel (SD; Median) eine Serumkonzentration von 30,3 (16,1; 26,0) ng/ml bei einer mittleren Tagesdosierung (SD; Median) von 4,5 (1,6; 5,0) mg, diejenigen mit Therapieeffekt 2 eine von 25,3 (17,3; 21,5) ng/ml bei einer durchschnittlichen Tagesdosierung (SD; Median) von 3,5 (2,2; 2,5) mg.

15 Patienten hatten einen sehr guten Therapieerfolg (Therapieeffekt 1), davon lagen 11 Patienten innerhalb des Serumkonzentrations-Referenzbereichs für Erwachsene.

Es zeigte sich kein Serumkonzentrations-Bereich mit einem optimalen therapeutischen Effekt.

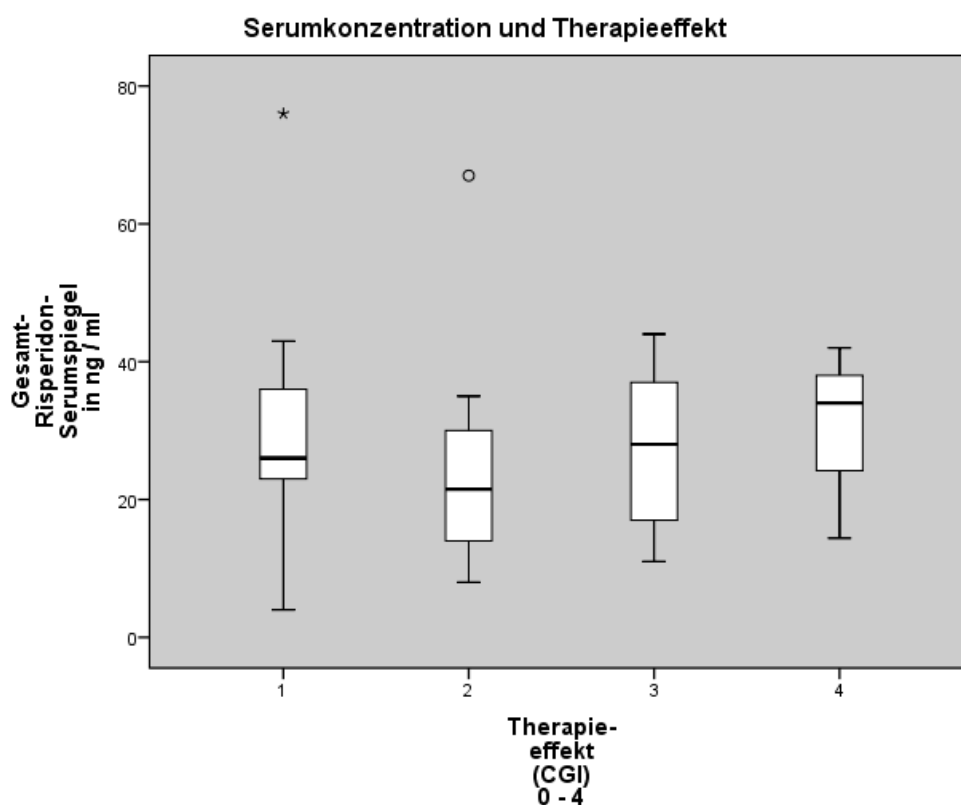


Abb. 5. RIS- Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von den jeweiligen Therapieeffekten;  
 □ =25-75%;

### 5.2.3 Zusammenhang Serumkonzentration und UAW

Es gab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den Serumkonzentrationen und dem Auftreten von UAW ( $p=0,63$ ). Die mittleren Serumkonzentrationen der Patienten mit bzw. ohne UAW zeigen nur marginale Unterschiede (Tab. 12).

Patienten(n)	Mittlere Serumkonzentration (SD; R)
Gesamt (40)	29,1 (15,3; 4,0-76,0)
Mit UAW (27)	29,5 (15,3; 4,0-76,0)
Ohne UAW (13)	28,3 (15,7; 8,0-67,0)

Tab. 12. Mittlere Serumkonzentration bei Patienten mit und ohne UAW;

SD: Standardabweichung; R: Rangweite; alle Angaben in ng/ml

Von den 27 Patienten mit UAW litten 23 Patienten unter den am häufigsten vorkommenden UAW (vgl. Kap. 5.1.10). Patienten mit der UAW Spannung/innere Unruhe bzw. einer Kombination der Haupt-UAW wiesen etwas höhere Serumkonzentrationen auf als diejenigen mit der UAW EPS bzw. Schläfrigkeit/Sedierung (Tab. 13).

UAW	Mittlere Serumkonzentration (SD; R)
EPS (n=6)	28,9 (12,2; 10,2-44,0)
Schläfrigkeit/Sedierung (n=5)	28 (7,9; 11,0-33,0)
Spannung/innere Unruhe (n=5)	35,4 (11,8; 17,0-44,0)
Kombinationen der Haupt-UAW (n=7)	35,4 (22,2; 17,0-76,0)

Tab. 13. Mittlere Serumkonzentrationen bei den Haupt-UAW;

n: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; R: Rangweite; alle Angaben in ng/ml

Von den 13 Patienten ohne UAW hatten sieben Patienten eine Serumkonzentration entsprechend des Serumkonzentrations-Referenzbereiches für Erwachsene, von den 27 Patienten mit UAW lagen 18 innerhalb davon. Es gab weder einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration und der Ausprägung der UAW ( $\rho=0,09$ ;  $p=0,61$ ) noch zwischen der Serumkonzentration und der Anzahl der UAW ( $\rho=0,18$ ;  $p=0,26$ ).

#### 5.2.4 Zusammenhang CYP2D6-Aktivität und UAW

In der gesamten Stichprobe hatten insgesamt fünf Patienten (12,5%) ein RIS/9-OH-RIS-Verhältnis (Kap. 4.2.1) von  $>1$ . Dies deutet nach De Leon et al. 2007 auf einen Mangel an CYP2D6-Aktivität oder auf einen starken CYP2D6-Inhibitor (Kap. 1.3.2). 87,5% der Patienten hatten ein Verhältnis von  $\leq 1$ .

Bezüglich der C/D-Ratio (Kap. 4.2.1) zeigte sich, dass zwei Patienten (5,0%) eine C/D-Ratio von  $>14$  aufwiesen und 38 Patienten (95,0%) eine C/D-Ratio  $\leq 14$ . Eine C/D-Ratio von  $>14$  deutet nach De Leon et al. 2007 auf eine verminderte Elimination von RIS (Kap. 1.3.2). Demzufolge hatten 95,0% der Patienten mit Ratios zwischen 3,4 und 12,7 das Verhältnis eines normalen Metabolisierers.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Stärke der Ausprägung der UAW ( $p=0,81$  bzw.  $p=0,49$ ) zwischen den genannten Gruppen.

Von den fünf Patienten mit einem RIS zu 9-OH-RIS-Verhältnis von  $>1$  hatten zwei eine leichte und einer eine mittlere Ausprägung, zwei hatten keine UAW. Einer der Patienten ohne UAW (männlich, 13,08 Jahre) erhielt als Komedikation 30 mg Fluoxetin pro Tag.

Von den zwei Patienten mit einer C/D-Ratio  $>14$  hatte einer eine leichte Ausprägung, einer keine UAW.

### **5.3 Zusammenfassung der Ergebnisse in Bezug auf die Hypothesen**

Die wichtigsten Erkenntnisse zu den untersuchten Zusammenhängen dieser Arbeit – im Hinblick auf die Hypothesen – sind:

1. Es zeigte sich eine statistisch signifikante, mittlere positive Korrelation zwischen der verabreichten (gewichtsadaptierten) Tagesdosierung und der gemessenen RIS-Serumsummenkonzentration (s. Kap. 5.2.1 und 6.1). Hypothese 1 konnte somit bestätigt werden.
2. Jugendliche hatten statistisch signifikant höhere mittlere Serumkonzentrationen als die unter 14jährigen bei nicht verschiedenen mittleren gewichtsadaptierten Tagesdosierungen (s. Kap. 5.2.1 und 6.1). Hypothese 2 konnte somit bestätigt werden.
3. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Serumsummenkonzentration und dem therapeutischen Effekt (s. Kap. 5.2.2 und 6.2). Hypothese 3 konnte somit widerlegt werden.
4. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Serumsummenkonzentration und dem Auftreten von UAW (s. Kap. 5.2.3 und 6.3). Hypothese 4 konnte somit widerlegt werden.
5. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Ausprägung von UAW und der CYP2D6-Aktivität, weder in Bezug auf die RIS/9-OH-RIS-Konzentration noch auf die C/D-Ratio (s. Kap. 5.2.4 und 6.4). Hypothese 5 konnte somit widerlegt werden.



## **6 DISKUSSION**

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv die Zusammenhänge von Dosierung und Serumkonzentration, Serumkonzentration und Therapieeffekt sowie Serumkonzentration und UAW mittels TDM bei Kindern und Jugendlichen untersucht, die aufgrund einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis mit RIS behandelt wurden. Die Beobachtungsphase der ausgewerteten Daten erstreckt sich über einen Zeitraum von vier Jahren. Teilergebnisse dieser Studie wurden bereits in einem Vortragsabstract veröffentlicht. Dieses präsentiert erste Ergebnisse des TDM verschiedener Antipsychotika, darunter auch RIS (Klampfl et al. 2009).

### **6.1 Zusammenhang (gewichtsadaptierte) Tagesdosierung und Serumkonzentration**

In der vorliegenden Arbeit lag die mittlere verabreichte Dosierung von RIS bei 4,2 mg. Daraus ergab sich eine mittlere Serumsummenkonzentration von 29,1 ng/ml, welche innerhalb des Referenzbereichs für Erwachsene lag (Olesen et al. 1998, Hiemke et al. 2005). TDM-Studien an erwachsenen Patienten mit schizophrener Erkrankung von Mauri et al. 2001 und Riedel et al. 2005 (auch Kap. 6.2) wiesen bei ähnlichen durchschnittlichen verabreichten Tagesdosierungen von 4,5 bzw. 4,3 mg mit daraus ermittelten mittleren Serumsummenkonzentrationen von 26,4 ng/ml einmal einen etwas niedrigeren (Mauri et al. 2001) bzw. von 41,6 ng/ml einen deutlich höheren Mittelwert auf (Riedel et al. 2005). Die zuletzt genannten Autoren fanden dabei erhöhte Summenkonzentrationen bei Patienten mit einer längeren Krankheitsdauer, ohne dass diese signifikant höhere orale Dosierungen erhalten hätten. Dies bestätigte Beobachtungen aus früheren Arbeiten (z.B. Olesen et al. 1998) und wurde eher als Alterungseffekt interpretiert als auf genetische oder direkt kumulative pharmakotherapeutische Effekte zurückgeführt (Zubenko und Sunderland 2000). Obwohl die Krankheitsdauer bei der hier untersuchten Stichprobe nicht ermittelt wurde, ist aufgrund des jungen Alters der Patienten anzunehmen, dass Alterungseffekte nicht wirken, was eine Erklärung für die deutlich niedrigere mittlere Summenkonzentration bei ähnlicher mittlerer Dosierung bietet.

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Tagesdosierung und der Serumsummenkonzentration von RIS wurde eine signifikante mittlere Korrelation

( $\rho=0,66$ ;  $p=0,00$ ) ermittelt. Auch die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der gewichtsadaptierten Tagesdosierung (mg/kg) und der Serumsummenkonzentration ergab eine mittlere signifikante Korrelation ( $\rho=0,60$ ;  $p=0,00$ ). Dies deckt sich mit den Untersuchungsergebnissen von Aravagiri et al. 1998, die für ihre Stichprobe von 280 erwachsenen Patienten mit schizophrener Erkrankung auch eine ähnlich hohe Korrelation zwischen der Tagesdosierung von RIS sowohl mit der Konzentration von 9-OH-RIS ( $\rho=0,67$ ,  $p=0,01$ ) als auch der Summenkonzentration von RIS und 9-OH-RIS feststellen konnten ( $\rho=0,70$ ,  $p=0,00$ ). Die Korrelation zwischen der Tagesdosierung und der RIS-Konzentration war in der genannten Stichprobe schwächer ( $\rho=0,47$ ,  $p=0,01$ ), so dass die Autoren die Messung der Summenkonzentration in der klinischen Praxis dringend nahelegen.

Auch eine weitere Studie aus dem Erwachsenenalter von Heykants et al. 1994 über die klinische Pharmakokinetik von RIS beschreibt einen engen Zusammenhang zwischen der Tagesdosierung und der Summenkonzentration. Riedel et al. 2005 berichten aus einer offenen 6-wöchigen klinischen Studie hingegen nur über eine positive lineare ( $\rho=0,29$ ,  $p=0,015$ ) Korrelation zwischen der Dosierung und der Summenkonzentration von RIS. In der Studie korrelierten, gegensätzlich zu Aravagiri et al. 1998, nur die RIS-Serumkonzentrationen signifikant, die 9-OH-RIS-Serumkonzentrationen hingegen nicht. Die Autoren vermuten die Ursache dafür in CYP2D6-Polymorphismen und berufen sich dabei auf eine Studie von Yasui-Furukori et al. 2003. Demnach zeigen heterozygote Träger von bestimmten Mutationsallelen eines CYP2D6-Isoenzym zwar einen Anstieg des RIS/9-OH-RIS-Verhältnisses, nicht jedoch gleichzeitig einen Anstieg der Summenkonzentration.

Wie in den oben zitierten Studien zeigte sich auch in der vorliegenden eigenen Arbeit insgesamt eine große individuelle Schwankungsbreite der Serumkonzentrationen bei gleichen Dosishöhen von RIS. Die größte Bandbreite an Serumkonzentrationen hatten Patienten, denen eine für Erwachsene empfohlene Dosierung zwischen 4 und 6 mg verabreicht wurde. Die beiden Studien von Aravagiri et al. (1998 bzw. 2003) an erwachsenen Personen mit Schizophrenie, bei denen die Zusammenhänge zwischen der Dosierung und der Muttersubstanz RIS bzw. dem Metaboliten 9-OH-RIS untersucht wurden, ergaben ebenso weitreichende interindividuelle Schwankungen bei ähnlichen bzw. gleichen Mengen des verabreichten Medikamentes. Aravagiri et al. führen die teilweise sehr hohen RIS-Werte zum einen zurück auf eine eventuelle

Medikamenteneinnahme vor der Blutentnahme, so dass es sich nicht um einen Talspiegel handelte. Zum anderen könnten noch unbekannte metabolische/physiologische Zustände zu höheren Plasmakonzentrationen führen (1998) sowie Interaktionen mit verabreichten Komedikationen auftreten (2003).

Diese Ergebnisse zeigen, auch in der eigenen Arbeit, dass die verabreichte Dosierung kein verlässlicher Indikator für die resultierende, messbare Wirkstoffmenge im Körper ist. Dabei können die genannten Gründe von Aravagiri et al. ebenso in der eigenen Arbeit die große individuelle Schwankungsbreite der Serumkonzentrationen erklären.

Hierdurch wird erneut verdeutlicht, dass es gerade bei Kindern und Jugendlichen sehr sinnvoll ist, TDM zur Ermittlung der jeweiligen optimal wirksamen individuellen Dosierung zu Hilfe zu nehmen.

#### Altersspezifische Unterschiede

Im Vergleich zwischen Kindern und Jugendlichen zeigte sich ein signifikant ( $p=0,05$ ) altersabhängiger Unterschied in den mittleren Serumsummenkonzentrationen: die Jugendlichen hatten deutlich höhere mittlere Serumkonzentrationen (31,5 ng/ml) als die unter 14jährigen (20,9 ng/ml) bei durchschnittlich gleichen mittleren gewichtsadaptierten Tagesdosierungen (jeweils 0,06 mg; nicht signifikant:  $p=0,87$ ). Ein Ergebnis in diesem Sinne beschreiben auch Mauri et al. 2001, die in ihrer Studie eine signifikante positive Korrelation ( $\rho=0,49$ ;  $p=0,04$ ) zwischen Alter und der Summenkonzentration von RIS gefunden haben.

Des Weiteren zeigt sich in der eigenen Arbeit bei den Jugendlichen eine signifikante, mittlere Korrelation zwischen der Dosierung/gewichtsadaptierten Dosierung und den Serumsummenkonzentrationen von RIS (Dosierung:  $\rho=0,69$ ;  $p=0,00$ ; gewichtsadaptierte Dosierung:  $\rho=0,74$ ;  $p=0,00$ ) im Unterschied zu den <14jährigen, die keine signifikante Korrelation (Dosierung:  $\rho=0,35$ ;  $p=0,36$ ; gewichtsadaptierte Dosierung:  $\rho=0,26$ ;  $p=0,50$ ) aufwiesen. Wird davon ausgegangen, dass die Einnahmecompliance durch das stationäre Setting (90% der Patienten) bzw. bei den Kindern auch durch Supervision der Eltern sicher gestellt war, scheint das Ergebnis in einer unterschiedlichen Pharmakokinetik in den verschiedenen Altersgruppen begründet zu sein (alters- und entwicklungsabhängige Besonderheiten des Stoffwechsels Minderjähriger, Kap. 1.3.3).

Der Vergleich mit TDM-Daten von minderjährigen Patienten mit aggressiv-impulsiven Verhaltensweisen unter RIS-Therapie einer eigenen vorangegangenen Studie (Klampfl et al. 2010 b zeigt vergleichbare Ergebnisse: Auch diese Patienten wiesen eine mittlere Korrelation zwischen der Tagesdosierung und der Serumsummenkonzentration ( $\rho=0,53$ ,  $p=0,00$ ) von RIS auf. Im Altersvergleich zeigte sich ebenfalls ein signifikant ( $p=0,05$ ) altersabhängiger Unterschied in den mittleren Serumsummenkonzentrationen: Die Jugendlichen hatten deutlich höhere mittlere Serumkonzentrationen (13,8 ng/ml) als die unter 14jährigen (8,6 ng/ml).

Ursächlich für die geringere gewichtskorrigierte mittlere Serumkonzentration bei Kindern könnte beispielsweise eine geringere Körperfettmasse der Kinder und damit eine verminderte Speicherung des lipophilen Wirkstoffs sein. Ein weiterer Grund ist in den Organproportionen zu sehen (im Kindesalter im Verhältnis zum Körpergewicht größere Leber), die die Regulation und Funktion der CYP-Enzyme beeinflussen und eine raschere Metabolisierung der Substanz bei Kindern zur Folge haben kann. Eine bei Kindern beschleunigte Clearance vermag außerdem zu einer erhöhten Ausscheidungsrate und damit ebenso zu einer verringerten Serumkonzentration des Metaboliten führen.

Zudem könnten die Unterschiede darin begründet sein, dass diese Stoffwechselbesonderheiten insgesamt größere Schwankungen in den Serumkonzentrationen hervorrufen und dadurch geringere Korrelationen bei Kindern zustande kommen. Diese Ergebnisse im Hinblick auf die gefundenen Altersunterschiede bei den Serumkonzentrationen und der Korrelation von RIS bei Kindern und Jugendlichen unterstreichen die Notwendigkeit der Unterscheidung einzelner Altersgruppen sowohl bei der Psychopharmakotherapie in der Praxis als auch der psychopharmakologischen Forschung. Die Durchführung weiterer altersspezifischer TDM-Studien mit größeren Fallzahlen ist erforderlich, um die aufgeführten Unterschiede zwischen Kindern und Jugendlichen zu bestätigen.

#### Geschlechtsspezifische Unterschiede

Klampfl et al. 2010 b beschreiben im Mädchen-Jungen-Vergleich keinen geschlechtsspezifischen Unterschied in den mittleren Serumsummenkonzentrationen ( $p=0,85$ ) von RIS. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der eigenen Arbeit über Patienten mit schizophrenen Störungen (Serumsummenkonzentration Mittelwert Jungen: 30,2

ng/ml; Mädchen: 25,8 ng/ml;  $p=0,16$ ). Unter den Patienten mit impulsiv-aggressiven Symptomen wiesen die Mädchen jedoch eine signifikant höhere Korrelation zwischen der Tagesdosierung und der Serumsummenkonzentration auf ( $\rho=0,72$ ;  $p=0,001$ ) als die Jungen ( $\rho=0,50$ ;  $p=0,00$ ). Auch in der eigenen Arbeit hatten die Mädchen eine signifikant höhere Korrelation ( $\rho=0,73$ ;  $p=0,02$ ) als die Jungen ( $\rho=0,63$ ;  $p=0,00$ ). Dies trifft, ergänzend dazu, auch für die Korrelation der gewichtsadaptierten Tagesdosierung und der Serumkonzentration im Mädchen-Jungen-Vergleich zu (Mädchen:  $\rho=0,67$ ,  $p=0,03$ ; Jungen:  $\rho=0,60$ ,  $p=0,00$ ).

Trotz des wesentlich geringeren effektiven Dosierungs-Bereiches (0,25-1,5 mg/Tag) in der Anwendung von RIS bei impulsiv-aggressiven Verhaltensweisen und der ebenso geringen Fallzahl der Studie sind die Ergebnisse, verglichen mit der vorliegenden Arbeit, sehr ähnlich und bekräftigen mögliche alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik von RIS.

## **6.2 Zusammenhang Serumkonzentration und Therapieeffekt**

In der vorliegenden Arbeit konnte keine signifikante Korrelation zwischen der Serumsummenkonzentration von RIS und dem Therapieeffekt, bestimmt anhand der CGI-Skala (Kap. 4.1.5), festgestellt werden ( $\rho=-0,04$ ;  $p=0,82$ ). Dieses Ergebnis deckt sich mit dem Ergebnis einer sechswöchigen Kurzzeitstudie von Spina et al. 2001 an 42 an Schizophrenie erkrankten Erwachsenen mit einer Dosierung von 4-9 mg/Tag, die die Beziehung zwischen den Plasmakonzentrationen von RIS und 9-OH-RIS und der klinischen Antwort untersucht hat. Auch mit Einsatz des standardisierten, krankheitsspezifischen Untersuchungsinstruments PANSS („Positiv- und Negativ-Syndrom-Skala“ nach Kay et al. 1987) konnten die Autoren keine signifikante Korrelation zwischen den Plasmakonzentrationen und dem Grad der klinischen Verbesserung, gemessen an den PANSS-Punktwerten ( $\rho=0,249$ , NS; bezogen auf die aktive Menge) zeigen. In der Studie von Mauri et al. 2001, die über ein Jahr Plasmakonzentrationen an 24 chronisch schizophrenen, erwachsenen Patienten unter RIS-Therapie (mittlere Dosierung 4,46 mg/Tag) untersuchte (vgl. Kap. 6.1), wurde ein kurvenförmiges Verhältnis zwischen der Serumsummenkonzentration und dem Therapieeffekt, gemessen an der prozentualen PANSS-Verbesserung, ermittelt. Patienten mit der höheren PANSS-Verbesserung hatten dabei Serumkonzentrationswerte zwischen 15 und 30 ng/ml. In der vorliegenden Arbeit

reichten die Serumkonzentrationen der Patienten, für die eine Verbesserung des Therapieeffekts dokumentiert worden war (vgl. Kap. 5.2.2), von 4,0-76,0 ng/ml. Die Streuung der Werte, die bei Patienten mit einem positiv eingestuften Therapieeffekt (Therapieeffekt 1 und 2) gemessen wurden, deckt damit einen vergleichsweise großen Bereich ab und gibt – mit Einschränkung auf die geringe Stichprobengröße – Anlass zur Schlussfolgerung, dass die optimalen Blutkonzentrationen für jeden Patienten individuell verschieden sind. Des Weiteren zeigte sich in der vorliegenden eigenen Arbeit bei einem Mittelwertvergleich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,65$ ) zwischen den Serumsummenkonzentrationen der als Responder (Gruppe 1, Kap. 5.2.2,  $n=25$ , Mittelwert Serumkonzentration 28,3 ng/ml, Mittelwert Dosierung 4,1 mg, Patienten mit einer Verbesserung des Therapieeffekts, gemessen am CGI) definierten Patienten und der als Non-Responder definierten Patienten (Gruppe 2, Kap. 5.2.2,  $n=10$ , Mittelwert Serumkonzentration 28,1 ng/ml, Mittelwert Dosierung 4,0 mg, Patienten ohne Verbesserung des Therapieeffekts, gemessen am CGI). Auch Spina et al. 2001 beschreiben in der oben aufgeführten Studie, dass sich die in der zitierten Arbeit mittleren Serumsummenkonzentrationen nicht zwischen Respondern und Non-Respondern unterscheiden. Die Autoren diskutierten allerdings die große Variabilität der beobachteten Serumkonzentrationen und die limitierte Probandenanzahl als mögliche Fehlerquellen dieses Ergebnisses. Eine große Schwankungsbreite der Serumkonzentrationen und eine kleine Stichprobe lagen auch in der eigenen Arbeit vor und müssen dementsprechend auch hier als limitierende Einflussfaktoren auf das Ergebnis gewertet werden.

Demgegenüber steht das Ergebnis einer 6-wöchigen Studie von Riedel et al. 2005 bei einer mittleren Dosierung von 4,3 mg/Tag zur Untersuchung der Beziehung zwischen RIS-Plasmakonzentrationen, Therapieeffekten und UAW an 82 erwachsenen Patienten mit schizophrener Erkrankung. Darin beschreiben die Autoren einen inversen Zusammenhang zwischen der Serumsummenkonzentration von RIS und der therapeutischen Wirkung: Die Non-Responder, gemessen an der prozentualen PANSS-Verbesserung (PANSS-Verbesserung  $<30\%$ ), zeigen signifikant höhere Serumsummenkonzentrationen als die Responder (49,9 vs. 38,2 ng/ml;  $p=0,045$ ), wobei die Autoren leider keine Angaben über die jeweils mittleren Dosierungen der verglichenen Gruppen in ihrer Arbeit machen. Riedel et al. vermuten die Ursache dieser Feststellung in nicht berücksichtigten genetischen Unregelmäßigkeiten oder Störungen im Metabolismus der Patienten. Auch Klampfl et al. 2010 b (vgl. Kap. 6.1) beschreiben in ihrer Studie mit Patienten mit

impulsiv-aggressiven Verhaltensweisen unter RIS-Therapie eine ähnliche Tendenz: In den Untergruppen „verschlechtert“ bzw. „viel besser“ in Bezug auf den Therapieeffekt hatten die Patienten mit einer Verschlechterung signifikant ( $p=0,05$ ) höhere mittlere Serumsummenkonzentrationen (19,0 ng/ml) im Vergleich zu den Patienten mit einer deutlichen Verbesserung (6,9 ng/ml), wobei die Autoren ebenso keine Angaben über die jeweils mittleren Dosierungen der verglichenen Gruppen machen.

Eine retrospektive Studie von Nazirzadeh et al. 2010 an erwachsenen Patienten, die den Zusammenhang zwischen Serumkonzentrationen und klinischen Effekten von Paliperidon (9-OH-RIS-Präparat) im Vergleich zu RIS untersuchte, ergab bei Patienten mit einem deutlich verbesserten Krankheitszustand (gemäß der CGI-Punktwerte) 9-OH-RIS-Serumkonzentrationen, die dem Referenzbereich für Erwachsene (bezogen auf die aktive Menge) sehr ähnlich (mittlere Konzentration:  $43 \pm 39$  ng/ml, Perzentilen 25-75: 20-52 ng/ml) waren. In der eigenen Studie hatten jedoch die 15 Patienten (davon 14 Patienten  $\geq 14$  Jahre; Mittelwert Alter: 16,8 Jahre) mit einem sehr guten Therapieeffekt („viel besser“) 9-OH-RIS-Konzentrationen (aktiver Metabolit) in einem Bereich von 2,0-64,0 ng/ml und deutlich niedrigerer mittlerer Konzentration ( $23,8 \pm 14,8$  ng/ml, Perzentilen 25-75: 16,5-30,5 ng/ml). Dieses Ergebnis verdeutlicht, dass auch die Serumkonzentrationen des aktiven Metaboliten sehr weit gestreut waren, wenn der Therapieeffekt als „sehr gut“ eingeschätzt wurde. Es lässt auch die Vermutung zu, dass bei Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen möglicherweise geringere Serumkonzentrationen des aktiven Metaboliten ausreichen, um sehr gute Therapieeffekte zu erzielen. Die mittleren Summenkonzentrationen der Gruppen „viel besser“ und der Gesamtgruppe unterschieden sich in der eigenen Arbeit jedoch kaum ( $30,3 \pm 16,1$  vs.  $29,1 \pm 15,3$  ng/ml). Es bleibt zudem anzumerken, dass 9-OH-RIS in der eigenen Arbeit aktiver Metabolit von RIS ist, in der Studie von Nazirzadeh et al. die verabreichte Substanz. Dieser Unterschied könnte ebenso eine Ursache für das abweichende Ergebnis sein.

### **6.3 Zusammenhang Serumkonzentration und UAW**

Insgesamt wurde für über die Hälfte ( $n=27$ ; 67,5%) der Patienten dieser Arbeit mindestens eine UAW unter der Behandlung von RIS dokumentiert. Hervorzuheben ist jedoch, dass nur ein Patient (5,0%, bezogen auf  $n=21$  mit bekannter Ausprägung der UAW) eine mittlere bis schwere Ausprägung hatte bei einer insgesamt eher niedrigen mittleren

Serumsummenkonzentration von 23,0 ng/ml. Diese Serumkonzentration liegt damit im unteren Teil des Referenzbereichs für Erwachsene und gleichzeitig sogar unterhalb des Gesamt-Durchschnitts der Stichprobe.

Die häufigsten UAW in dieser Arbeit waren EPS, Schläfrigkeit/Sedierung sowie Spannung/innere Unruhe. Teilweise kamen auch Kombinationen dieser UAW vor oder Kombinationen mit anderen, seltenen UAW (Kap. 5.1.10). In der hier untersuchten Stichprobe waren 12 von 40 (30,0%) Patienten von EPS betroffen, entweder als singuläre UAW oder in Kombination mit anderen. Eine deutlich höhere Häufigkeit an EPS fanden Mozes et al. 2006 in einer vergleichenden Kurzzeitstudie (Olanzapin versus RIS) über 12 Wochen mit an Schizophrenie erkrankten Kindern. Dabei entwickelten acht von 13 (61,5%) Patienten ebenso als hauptsächliche UAW EPS. In einer Studie von Fleischhaker et al. 2006 zur Pharmakotherapie von Kindern und Jugendlichen mit verschiedenen Antipsychotika (Clozapin, Olanzapin und RIS) hingegen traten EPS unter RIS-Therapie im Vergleich zu den anderen beiden Substanzen etwas seltener, jedoch immer noch in mehr als einem Viertel der Fälle auf. In der genannten Studie entwickelten unter RIS fünf von 19 (26,3%) Patienten neurologische Symptome. Im Vergleich dazu beschreiben Spina et al. 2001 in ihrer Studie mit erwachsenen Patienten (Kap. 6.2) ein geringeres Vorkommen von EPS von 16,7%. Damit unterstützen neben den oben genannten Studien aus dem pädiatrischen Bereich auch die eigenen Befunde die Hypothese, dass EPS unter RIS-Therapie bei Jugendlichen wesentlich häufiger als bei Erwachsenen auftreten (Mehler-Wex et al. 2004).

Spina et al. 2001 (s. oben und Kap. 6.2) fanden in ihrer Studie mit erwachsenen Patienten eine signifikante Korrelation zwischen den Serumkonzentrationen und dem Auftreten von EPS. Dieses Ergebnis wird gestützt durch eine Studie von Locatelli et al. an 50 stationären Patienten mit einer akuten Episode der Schizophrenie, bei der Patienten mit EPS durchschnittlich höhere Plasmakonzentrationen aufwiesen (Locatelli et al. 2010). In der Kurzzeitstudie von Riedel et al. 2005 (vgl. Kap. 6.2) bei erwachsenen Patienten gab es zwar keine Korrelation zwischen den Serumkonzentrationen und dem Auftreten von EPS, jedoch prognostizierten höhere Plasmakonzentrationen in der zweiten Woche der Studie das Auftreten von EPS. Auch in der eigenen Arbeit hatten die zwölf Patienten mit EPS durchschnittlich höhere Serumkonzentrationen (32,9 ng/ml; Standardabweichung: 18,1), sowohl im Vergleich zum Gesamt-Serumkonzentrations-Durchschnitt, wie auch im Vergleich zu den Untergruppen „mit UAW“ bzw. „ohne UAW“. Allerdings muss hier



beachtet werden, dass diese Patienten insgesamt eine große Schwankungsbreite der Serumkonzentrationen von 10,2-76,0 ng/ml aufwiesen.

Die anderen beiden häufigsten UAW dieser Studie waren Schläfrigkeit/Sedierung (n=11; 27,5%, bezogen auf n=40 Patienten) und Spannung/innere Unruhe (n=8; 20,0%, bezogen auf n=40 Patienten), ebenso jeweils als singuläre UAW oder in Kombination mit anderen UAW. Fleischhaker et al. 2006 fanden in ihrer oben beschriebenen Studie mit 31,6% eine ähnliche Häufigkeit von Sedierung. Spannung als UAW hatten hingegen nur 5,3% der mit RIS behandelten Patienten. In der vorliegenden Arbeit konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Serumsummenkonzentrationen von RIS und dem Auftreten von UAW ( $p=0,63$ ) festgestellt werden. Auch mit der Stärke der Ausprägung der UAW ( $p=0,09$ ;  $p=0,61$ ), ermittelt anhand der UKU-Skala (Kap. 4.1.5), korrelierten die Serumsummenkonzentrationen nicht signifikant. Um dosiskorrigierte Konzentrationen zu erhalten (Aravagiri et al. 2003), wurden C/D-Ratios berechnet. Auch die C/D-Ratios korrelieren nicht signifikant mit der Ausprägung der UAW ( $p=0,07$ ;  $p=0,70$ ; vgl. Kap. 5.2.4). Wie anhand der bisher geschilderten Ergebnisse zu erwarten und in Übereinstimmung mit anderen Studien (Heykants et al. 1994, Olesen et al. 1998) gab es dabei mit Werten zwischen 2,8 und 20,0 ng/(ml·mg) eine große Bandbreite an ermittelten C/D-Ratios.

#### **6.4 Zusammenhang CYP2D6-Aktivität und UAW**

Genetische Polymorphismen der CYP<sub>450</sub>-Enzyme sind bekannt dafür, den Metabolismus von RIS zu beeinflussen (Nesvag et al. 2006) (vgl. Kap. 1.3.2). De Leon et al. 2007 deuteten darauf hin, dass das Wirkungsprofil von RIS bei den CYP2D6-defizienten Metabolisierern „toxischer“ sein könnte als bei anderen Phänotypen. So hat sich gezeigt, dass speziell bei diesen Patienten die Spitzen-Pegel der Serumkonzentrationen von RIS tendenziell höher waren, und die Elimination wesentlich langsamer verlief (Heykants et al 1994). Mögliche Erklärungsansätze für die gesteigerte Toxizität werden von De Leon et al. 2007 in der erhöhten Penetration von RIS im Vergleich zum Abbauprodukt 9-OH-RIS in das Gehirn gesehen, obwohl dieser Zusammenhang bislang nicht an Menschen getestet wurde, sowie in der größeren Affinität des p-Glykoproteins zu 9-OH-RIS, welches zu hohen Hirnkonzentrationen von 9-OH-RIS entgegen wirkt (Wang et al. 2004).

Da dieser mögliche Toxizitätsanstieg Auswirkungen auf den Therapieverlauf haben könnte, wurden auch in dieser Arbeit die Verhältnisse von RIS/9-OH-RIS sowie die C/D-Ratios untersucht. Bei insgesamt 7 Patienten wurden Verhältnisse ermittelt, die auf einen Mangel an CYP2D6-Aktivität (RIS/9-OH-RIS-Verhältnis  $>1$ , vgl. Kap. 5.2.4) oder eine verminderte Elimination von RIS (C/D-Ratio  $>14$ , vgl. Kap. 5.2.4) hinweisen. Jedoch konnte kein signifikanter Zusammenhang mit der Ausprägung der UAW (RIS/9-OH-RIS:  $p=0,81$ ; C/D:  $p=0,49$ ) im Vergleich zu Patienten mit normalen Verhältnissen verweisend auf einen normalen Metabolismus festgestellt werden. Dies könnte einerseits in der sehr kleinen Teilstichprobe begründet sein, die keine genügende statistische Aussagekraft liefert. Zum anderen befinden sich die Patienten in einer Phase von körperlichen Veränderungen, die generell unterschiedliche Regulationen und Funktionen der CYP-Enzyme bedingen (Kap. 1.3.3). Möglicherweise nahm bei einem der Patienten mit einem RIS/9-OH-RIS-Verhältnis  $>1$  die Komedikation Fluoxetin Einfluss auf die Hydroxylierung. Spina et al. 2002 beschreiben in einer Erwachsenenstudie bei 10 Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffectiver Störung einen starken Einfluss von Fluoxetin auf die Summenkonzentrationen von RIS und die RIS/9-OH-RIS-Verhältnisse bei gleichzeitiger 4wöchiger Anwendung. Dabei stiegen die Summenkonzentrationen von RIS signifikant nach 4 Wochen, im Vergleich zu Beginn der Komedizierung, um 75%. Die Autoren vermuten die Ursache der Konzentrations-Anstiege in der Funktion des Fluoxetins als potenter Inhibitor von CYP2D6 und damit Inhibitor der Hydroxylierung von RIS zu 9-OH-RIS.

## **6.5 Zusammenhang Serumkonzentration und Rezeptorprofil**

Die Serumkonzentrationen (bezogen auf die aktive Menge, Kap. 1.2) der vorliegenden Arbeit bewegten sich, verglichen mit einer Studie von Kapur et al. 1999, in einem nur geringfügig niedrigeren Bereich zwischen 4,0 und 76,0 ng/ml. In dieser PET-Studie von Kapur et al. 1999 mit 16 erwachsenen Patienten zur Rezeptorbesetzung von  $D_2$  und 5-HT<sub>2</sub> zeigte RIS bei Serumkonzentrationen von 8,3 bis 84,4 ng/ml eine Besetzung von 63-89%. Da in der vorliegenden Arbeit mehr EPS als bei Erwachsenen nachgewiesen wurden (Kap. 6.3), könnte – in Anlehnung an die in Kapitel 2.4 beschriebenen Zusammenhänge – eine höhere Rezeptorbesetzung bei Kindern und Jugendlichen ein möglicher Grund für die unterschiedliche pharmakodynamische Wirkung sein.

Daher sollten kombinierte PET/TDM-Studien an Minderjährigen ein wichtiges Forschungsziel sein, um Aussagen zur notwendigen Rezeptorbesetzung für die Wirkung bei Kindern und Jugendlichen zu gewinnen.

## **6.6 Vorschlag eines möglichen altersspezifischen therapeutischen Bereichs der Serumsummenkonzentration von RIS für eine Pharmakotherapie von Kindern und Jugendlichen mit schizophrener Störung**

Die AGNP-Konsensus-Leitlinien nach Hiemke et al. 2005 listen folgende Kriterien zur Beschaffung der Qualität von TDM-Studien auf, die bei der Erstellung eines therapeutischen Bereichs beachtet werden sollten:

1. Valide chemisch-analytische Methode. In der vorliegenden Arbeit wurden die Serumkonzentrationen von RIS und 9-OH-RIS mithilfe einer automatisierten Säulenschaltung gekoppelt an eine isokratische Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) und einem variablen UV-Detektor bestimmt (Kap. 4.1.3). Diese Methode ist sehr sensitiv und ist beim TDM als „Routine“-Methode für diese Substanz geeignet (Kirschbaum et al. 2008).
2. Valide psychopathologische Rating-Skala. Die Erfassung und Dokumentation der aktuellen Psychopathologie erfolgte mittels der CGI, ergänzt durch die BPRS (Kap. 4.1.5). Beiden Skalen liegt eine genaue Einteilung zugrunde mit einem vorgegebenen, definierten 7-Punkte-System (nach Guy 1976 bzw. Overall und Gorham 1962). Somit wurden die psychopathologischen Einschätzungen anhand von validen psychopathologischen Rating-Skalen vorgenommen.
3. Ausreichender Schweregrad der Krankheit bei Behandlungsbeginn. In der vorliegenden Arbeit waren alle einbezogenen Patienten bei Behandlungsbeginn zumindest leicht krank (Schweregrad 3), die meisten jedoch deutlich (Schweregrad 5) oder schwer (Schweregrad 6) krank (Kap. 4.1.5, CGI-S). Auch die in die Auswertung einbezogenen Einzelmessungen (Steady State-Messungen, Kap. 4.2.2), die teilweise nach Behandlungsbeginn waren, lagen die Schweregrade der Patienten mindestens bei 3, die meisten ebenso bei 5 oder 6.
4. Geeignete Registrierung der psychopathologischen Veränderungen. Die Registrierung der psychopathologischen Veränderungen erfolgte mithilfe der CGI-C-Skala (Kap. 4.1.5). Die hier zur Auswertung vorliegenden Skalen waren im

Laufe der beobachteten Zeitdauer der Studie mehrmals leichten Änderungen unterworfen (sechs verschiedene Versionen). Um eine Vergleichbarkeit herstellen zu können, mussten die Unterpunkte nach eigener Definition neu codiert werden (Kap. 4.2.1), was kritisch zu bewerten ist.

5. Ausschluss von bekannten Non-Respondern. Da es sich um ein nicht-selektiertes Patientengut handelt (Kap. 4.1.1), wurden in diese Studie alle Patienten ohne Rücksicht auf die Entwicklung der Therapieantwort miteinbezogen.
6. Bericht über Einschlusskriterien. In Kapitel 4 (v.a. 4.1.1 und 4.2.2) erfolgt eine detaillierte und umfassende Beschreibung zu den Einschlusskriterien des Patientenguts.
7. Bericht über Ausschlusskriterien. Die Einschlusskriterien implizieren indirekt auch die Ausschlusskriterien. In dieser Studie gab es bezüglich des Patientenguts keine Ausschlüsse (Kap. 4.1.1), mit einer Ausnahme: ein Patient wurde aus der Auswertung herausgenommen, da zu keinem Zeitpunkt ein gesicherter Steady State vorlag. Dies wurde dokumentiert in Kap. 4.2.2.
8. Adäquater Bereich der untersuchten Plasmakonzentrationen. Es gab insgesamt eine große Schwankungsbreite der gemessenen Konzentrationen (genaue Dokumentationen dazu, auch in Zusammenhängen mit anderen Variablen, s. Kap. 5.1.8 und 5.2). Die mittlere Summenkonzentration bewegte sich jedoch im therapeutischen Bereich und war mit Werten aus anderen, mehr kontrollierten Studien vergleichbar.
9. Mitteilung des Dosisregimes. Es gab bei der Dosierung des Wirkstoffes keine Vorgabe bzw. keine Ausschlusskriterien, so dass es auch dabei eine große Streuung der Werte gibt (genaue Dokumentationen dazu, auch in Zusammenhängen mit anderen Variablen, s. Kap. 5.1.6 und 5.2.1). Die Empfehlung für therapeutisch wirksame Dosierungen für Erwachsene liegt bei 4-6 mg, auf die Auswertung der in diesem Bereich sich befindenden Patienten wird ebenso am Ende dieses Kapitels noch einmal genauer eingegangen.
10. Angabe der Vormedikation. Dieses Kriterium wird nicht erfüllt, da die Vormedikationen unbekannt waren und außerdem eine Vormedikation kein Ausschlusskriterium darstellte (s. 6. und 7.).
11. Ausreichend lange Auswaschperiode vor der Randomisierung. Auch dieser Punkt wurde ggf. nicht erfüllt, da (s. 10.) keine Vormedikationen bekannt waren.

12. Angabe der Zusatzmedikation. Die Zusatzmedikationen waren auf den Probenbegleitscheinen erfasst und wurden zusammenfassend aufgeführt (Kap. 5.1.7), wurden jedoch nicht einzeln bei den Auswertungen der Messungen beachtet. Es wurde lediglich unterschieden zwischen Patienten mit und ohne Komedikation. Dieses Kriterium wird demzufolge nur teilweise erfüllt.
13. Ausreichend große Zahl von Patienten. Mit einer Zahl von 40 Patienten (Kap. 5.1.1) können nur erste Aussagen getroffen werden. Um jedoch weitreichende Aussagen bezüglich Wirksamkeit und Eindämmung von UAW-Profilen treffen zu können, sind Studien mit größeren Fallzahlen unbedingt erforderlich.

In der eigenen Arbeit werden gemäß der obigen Auflistung mehr als die Hälfte der Qualitätskriterien erfüllt. Um einen therapeutischen Serumkonzentrationsbereich für Kinder und Jugendliche unter RIS-Therapie vorschlagen zu können, wurden folgende Kriterien besonders berücksichtigt:

- Patienten, die mit einer für Erwachsene therapeutisch effektiven Dosierung behandelt wurden
- Zusammenhang zwischen Serumkonzentration und Therapieeffekt
- Zusammenhang zwischen Serumkonzentration und UAW

In dieser Arbeit wurden 22 kinderpsychiatrische Patienten mit der für Erwachsene empfohlenen Tagesdosierung (4–6 mg) behandelt. Ihnen wurde durchschnittlich eine Dosierung von  $5,3 \pm 0,7$  mg RIS verabreicht (Median 5,5 mg). Bei ihnen lag die Serumsummenkonzentration im Mittel bei  $34,3 \pm 12,5$  ng/ml (Median 33,5 ng/ml), bei einer Reichweite von 17,0–76,0 ng/ml. In dieser Gruppe hatten 14 Patienten einen Therapieeffekt von 1 (viel besser) oder 2 (wenig besser) und 6 Patienten einen von 3 (unverändert) bzw. 4 (verschlechtert) (bei zwei Patienten war der Therapieeffekt nicht angegeben).

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen den Summenkonzentrationen von RIS und 9-OH-RIS und den vier Kategorien von Therapieeffekten gefunden werden ( $\rho = -0,04$ ;  $p = 0,82$ ). Patienten, die einen Therapieeffekt von 1 (viel besser) oder 2 (wenig besser) hatten, zeigten bei ihren Serumkonzentrationen große Schwankungsbreiten (4,0–76,0 ng/ml).

Des Weiteren gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den Serumsummenkonzentrationen und dem Auftreten von UAW. Es wurden große Schwankungsbreiten der Serumkonzentrationen bei den jeweiligen UAW festgestellt ohne signifikante Korrelation mit der Ausprägung der UAW.

Es zeigte sich demnach kein Konzentrationsbereich mit einem optimalen therapeutischen Effekt oder ein unterer Schwellenwert, unter dem keine UAW beobachtet werden konnten bzw. die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von UAW im Vergleich zu höheren Konzentrationswerten signifikant reduziert war.

Dennoch wird ein zu empfehlender therapeutischer Referenzbereich von 8,0-33,5 ng/ ml vorgeschlagen. Dieser Bereich würde auf n=24 Patienten (60,0%) zutreffen. Grundlage hierfür bilden nachfolgende Überlegungen:

Der obere Wert des vorgeschlagenen Bereiches (33,5 ng/ml) bezieht sich auf den Median der erzielten Serumkonzentrationen jener Patienten, die mit der empfohlenen Dosierung für Erwachsene behandelt wurden. Der untere Wert (8,0 ng/ml) resultiert aus dem Ergebnis, dass innerhalb dieser Rangweite (8,0-33,5 ng/ml) 82,0% der Patienten keine oder nur eine leichte Ausprägung der UAW hatten (bezogen auf n=22) und in Bezug auf den Therapieeffekt 73,0% der Patienten Therapieeffekt 1 oder 2 aufwiesen (ebenso bezogen auf n=22).

Unter Beachtung der aufgeführten Kriterien (Punkte 1. bis 13.) bleibt anzumerken, dass diese Daten nur erste Hinweise liefern können.

## **6.7 Aussagekraft und Gültigkeit der Ergebnisse**

Die vorliegende retrospektive, naturalistische, multizentrische Studie an einer nicht selektierten, pädiatrischen Inanspruchnahmepopulation zeigt die Zusammenhänge zwischen Dosierungen und Serumkonzentrationen, Serumkonzentrationen und Therapieeffekten bzw. Serumkonzentrationen und UAW von RIS und ermöglicht erste Hinweise auf einen altersspezifischen therapeutischen Konzentrationsbereich bei der Behandlung schizophrener Kinder und Jugendlicher. Grundlage der Auswertung bildeten

die im TDM-Labor des Zentrums für psychische Gesundheit des Universitätsklinikums Würzburg vorgenommenen Analysen in einem Zeitraum von knapp fünf Jahren.

Aufgrund des Studiendesigns sind die Aussagekraft und Gültigkeit der Ergebnisse folgenden Limitationen unterworfen:

- Besonders hervorzuheben ist die geringe Größe der Gesamt-Stichprobe. Insgesamt wurden die Messungen von 40 Patienten ausgewertet, der Altersdurchschnitt lag dabei bei 15,8 Jahren. Die Teilstichprobe der Kinder war dabei besonders klein, nur neun der Patienten waren jünger als 14 Jahre, davon vier unter 12 Jahre.
- Außerdem war die Auswertbarkeit eingeschränkt durch lückenhafte Datensätze. Fehlende Informationen bei der retrospektiven Datenerfassung (Daten, die nachträglich nicht mehr ermittelt werden konnten) führten bei einzelnen Variablen (z.B. BPRS-Werte) zu einer weiteren Stichprobenverkleinerung.
- Für die Auswahl der jeweiligen TDM-Messung waren die entscheidenden Kriterien neben einem Krankheitsbild aus dem schizophrenen Formenkreis und einer Medikation mit RIS ausschließlich das Vorliegen eines Steady States und eines Talspiegels (Kap. 4.1.1 und 4.2.2). Durch diese Voraussetzung wurde zwar ein bestimmter Zeitpunkt für die Blutentnahme definiert und auch für das Verfahren mit den entnommenen Blutproben gab es genaue Vorgaben (Kap. 4.1.2), jedoch ist nicht auszuschließen, dass nicht mehr nachvollziehbare Fehler bereits bei der Blutentnahme oder bei der Aufbewahrung der Proben aufgetreten sind.
- Aufgrund des observationalen Charakters der Studie gab es weder ein festes Visiten- oder Zeitschema noch Dosierungsvorgaben, d.h. die Dosierungen zum Zeitpunkt der gewählten Messung waren sehr unterschiedlich und die gewählten Messungen waren nur bei 75% der Patienten Messungen zum Zeitpunkt der Entlassung nach stationärem Aufenthalt.
- Auch das Vorkommen von Komorbiditäten, die unterschiedliche Auswirkungen auf den Stoffwechsel haben könnten und das Verabreichen von Komedikationen, die die Serumkonzentrationen des untersuchten Wirkstoffs im Blut möglicherweise beeinflussen, führten zu einem sehr heterogenen Studienkollektiv.
- Die Beurteilung der psychopathologischen Veränderungen erfolgte standardisiert (Kap. 4.1.5), jedoch wurde ein allgemeines und kein alters- bzw. symptom-spezifisches psychometrisches Untersuchungsinstrument verwendet (vgl.

Kap. 6.6, 4.), d.h. die Einschätzung des Krankheitszustandes und des Therapieeffekts waren evtl. nicht sensitiv bzw. objektiv genug, um auch kleine Zustandsänderungen zu ermitteln. Dazu kommt eine möglicherweise hohe Interrater-Variabilität. Eine weitere, außerklinische Bewertung durch das soziale Umfeld (Eltern, Lehrer) oder durch den Patienten selbst gab es nicht.

- Nicht identifiziert werden konnten mögliche Placeboresponder, die bereits bei niedrigen Dosierungen und Serumkonzentrationen einen guten oder sehr guten Therapieeffekt aufweisen, sie sind aber ebenso wie die Non-Responder (vgl. Kap. 6.2) im Patientenkollektiv enthalten. Dies kann insgesamt noch zu Verschiebungen im Kollektiv führen.
- Die Untersuchung weiterer möglicher Einflussgrößen, beispielsweise das Vorliegen eines Infekts oder eines pathologischen Befundes der Leber, die ebenfalls zu Serumkonzentrationsverschiebungen führen können, waren nicht Gegenstand dieser Arbeit und wurden daher nicht gesondert bei den Berechnungen beachtet (Kap. 4.2.1).

Schlussfolgernd sollten daher alle Ergebnisse dieser Arbeit unter Beachtung der genannten Limitationen interpretiert werden. Obwohl das multizentrische Design insgesamt höhere Fallzahlen des Patientenguts ermöglicht, ist die Stichprobengröße sehr gering. Um noch größere Stichprobengrößen zu erhalten und gemeinschaftlich mehr kontrollierte TDM-Studien durchführen zu können, wurde ein internationales Forschungsnetzwerk, das „Kompetenznetz Therapeutisches Drug Monitoring in der Kinder- und Jugendpsychiatrie e.V.“ gegründet (Mehler-Wex et al. 2009). Es wurde ein internetbasiertes Online-Patientenregister etabliert, das künftig die standardisierte Erfassung von Daten zur kinder- und jugendpsychiatrischen Psychopharmakotherapie ermöglicht, mit dem Ziel der Optimierung der Sicherheit und Effektivität einer individuellen Therapie, u.a. durch die Überprüfung der Gültigkeit therapeutischer Referenzbereiche für Kinder und Jugendliche. Die Studienprojekte des Netzwerks werden mittlerweile durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Rahmen der Förderung von Pharmakovigilanzzentren unterstützt (weitere Informationen siehe unter [www.tdm-kjp.com](http://www.tdm-kjp.com)).



## 7 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Mit der vorliegenden Arbeit wurden systematisch die Zusammenhänge von Dosierung und Serumkonzentration, Serumkonzentration und Therapieeffekt sowie Serumkonzentration und UAW bei Kindern und Jugendlichen mit schizophrenen Symptomen während einer RIS-Therapie in der „off-label“-Anwendung untersucht.

Ziel der Studie war neben der Erforschung dieser Zusammenhänge auch eine mögliche Definition eines alters- und indikationsspezifischen empfohlenen Konzentrationsbereichs.

Über einen Zeitraum von 5 Jahren wurden die Daten des in drei teilnehmenden Zentren routinemäßig durchgeführten TDM bei Kindern und Jugendlichen unter RIS Therapie zur Behandlung einer psychotischen Störung ausgewertet. Die Bestimmung der Psychopathologie erfolgte mittels des Rating-Verfahrens BPRS und unter Anwendung des CGI. Die Einstufung der UAW erfolgte anhand der UKU-Skala. Die Analyse der Blutproben im Steady State erfolgte ausschließlich im TDM-Labor des Universitätsklinikums Würzburg mithilfe eines HPLC und mittels UV-Detektor.

Die am häufigsten vorkommende Diagnose (67,5%) war eine paranoide Schizophrenie (ICD-10 F20.0). Die verabreichten Tagesdosierungen von RIS variierten stark, wobei 55,0% der Dosierungen innerhalb der für Erwachsene empfohlenen Dosierung lagen, ein weiterer großer Teil darunter.

Auch die bestimmten Serumkonzentrationen wiesen eine große Schwankungsbreite auf, hierbei lag jedoch auch der Großteil der Messungen (62,5%) innerhalb des Referenzbereiches für Erwachsene.

Zwischen der Dosierung und der Serumkonzentration wurde eine signifikante, mittlere Korrelation festgestellt. Dieses Ergebnis stützt die Hypothese, dass es auch bei Minderjährigen einen Zusammenhang zwischen diesen beiden Variablen gibt.

In dieser Stichprobe nicht nachgewiesen werden konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration und dem Therapieeffekt bzw. dem UAW-Profil.

Insgesamt hatten über 71% der Patienten einen „sehr guten“ oder „guten“ Therapieeffekt, wobei dieser Fund nicht in einem direkten Zusammenhang zur Serumkonzentration stand.

Über 67% der Patienten wiesen UAW auf, darunter auch EPS in 26,0% der Fälle. Es konnte jedoch weder ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration und dem Auftreten, noch der Ausprägung oder der Anzahl der UAW gezeigt werden.

Auch bei den Patienten, die entsprechenden Untersuchungen zufolge zu den langsamen Metabolisierern gehörten, wurde keine signifikante Korrelation mit der Ausprägung der UAW festgestellt.

Aus den Daten der Studie konnten abschließend Hinweise auf einen empfohlenen („therapeutischen“) Referenzbereich gewonnen werden. In einem Serumkonzentrationsbereich von 8,0-33,5 ng/ml hatten 82,0% der Patienten keine oder nur eine leichte Ausprägung der UAW und 73,0% der Patienten einen „sehr guten“ oder „guten“ Therapieeffekt. Der o.g. Bereich kann allerdings aufgrund der beschriebenen Limitationen der Studie nur als richtungsweisend für einen möglichen Therapiebereich angesehen werden.

Weitere und umfangreichere Studien zum Einsatz des atypischen Antipsychotikums RIS in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einer psychotischen Erkrankung sind wünschenswert. Basierend auf der hier vorliegenden Arbeit ist eine gezielte Fortführung der Untersuchungen zu einzelnen Variablen bzw. zu den aufgeführten Zusammenhängen möglich. Studien mit größeren Stichproben, spezifischen psychometrischen Instrumenten zur Beurteilung der Psychopathologie, definierten Behandlungsintervallen und die Erforschung klinisch relevanter Interaktionen mit unterschiedlichen Komedikationen sind wichtig, um die Limitationen dieser Arbeit zu verbessern. Einen entscheidenden Beitrag dazu möchte das internationale Kompetenznetz TDM KJP e.V. (siehe [www.tdm-kjp.com](http://www.tdm-kjp.com)) leisten.

## 8 LITERATURVERZEICHNIS

1. Aas M, Dazzan P, Mondelli V, Melle I, Murray RM, Paricante CM. A systematic review of cognitive function in first episode psychosis, including a discussion on childhoodtrauma, stress, and inflammation. *FrontPsychiatry* 2014 Jan 8; 4:182
2. Aichhorn W, Marksteiner J, Walch T, Zernig G, Hinterhuber H, Stuppaeck C, Kemmler G. Age and gender effects on olanzapine and risperidone plasma concentrations in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007 Oct; 17(5):665-74
3. Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K (Hrsg.) 2009. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Begründet von Forth W, Henschler D, Rummel W. Urban & Fischer Verlag, 9. Auflage
4. Aman MG, Vinks AA, Remmerie B, Mannaert E, Ramadan Y, Masty J, Lindsay RL, Malone K. Plasma pharmacokinetic characteristics of risperidone and their relationship to saliva concentrations in children with psychiatric or neurodevelopmental disorders. *Clin Ther* 2007 Jul; 29(7):1476-86
5. Abdel-Rahman SM, Amidon GL, Kaul A, Lukacova V, Vinks AA, Knipp GT; Members of the BCS Task Force. Summary of the National Institute of Child Health and Human Development-best pharmaceuticals for Children Act Pediatric Formulation Initiatives Workshop-Pediatric Biopharmaceutics Classification System Working Group. *Clin Ther* 2012 Nov; 34(11):S11-24
6. Alessi-Severini S, Biscontri RG, Collins DM, Sareen J, Enns MW. Ten years of antipsychotic prescribing to children: a Canadian population-based study. *Can J Psychiatry* 2012 Jan; 57(1):52-8
7. APA - American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-5<sup>®</sup>, fifth edition. Arlington, VA American Psychiatric Association, 2013

8. Aravagiri M, Marder SR, Wirshing D, Wirshing WC. Plasma Concentrations of Risperidone and its 9-Hydroxy Metabolite and their Relationship to Dose in Schizophrenic Patients: Simultaneous Determination by a High Performance Liquid Chromatography with Electrochemical Detection. *Pharmacopsychiatry* 1998; 31:102-109
9. Aravagiri M, Marder SR, Nuechterlein KH, Gitlin MJ. Intra- and Interindividual Variations in Steady- State Plasma Concentrations of Risperidone and 9-Hydroxyrisperidone in Schizophrenic Patients Treated Chronically with Various Doses of Risperidone. *Ther Drug Monit* 2003; 25:657-664
10. Arnedo J, Svrakic DM, Del Val C, Romero-Zaliz R, Hernández-Cuervo H; Molecular Genetics of Schizophrenia Consortium, Fanous AH, Pato CN, de Erausquin GA, Cloninger CR, Zwir I. Uncovering the hidden risk architecture of the schizophrenias: confirmation in three independent genome-wide association studies. *Am J Psychiatry* 2015 Feb 1; 172(2):139-53. Epub 2014 Oct 31
11. Androustos Ch. Schizophrenia in children and adolescents: relevance and differentiation from adult schizophrenia. *Psychiatriki* 2012 Jun; 23 Suppl 1:82-93
12. Bachmann CJ (a), Rieger-Gies A, Heinzl-Gutenbrunner M, Hiemke C, Renschmidt H, Theisen FM. Large variability of aripiprazole and dehydroaripiprazole serum concentrations in adolescent patients with schizophrenia. *Ther Drug Monit* 2008 Aug; 30(4):462-6
13. Bachmann CJ (b), Haberhausen M, Heinzl-Gutenbrunner M, Renschmidt H, Theisen FM. Large intraindividual variability of olanzapine serum concentrations in adolescent patients. *Ther Drug Monit* 2008 Feb; 30(1):108-12
14. Bachmann CJ, Lempp T, Glaeske G, Hoffmann F. Antipsychotic prescription in children and adolescents: an analysis of data from a German statutory health insurance company from 2005 to 2012. *Dtsch Arztebl Int* 2014 Jan 17; 111(3):25-34

15. Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gaertner G, Gerlach M, Kuss HJ, Laux G, Müller- Oerlinghausen B, Rao ML, Riederer P, Zernig G. The AGNP-TDM Expert Group Consensus Guidelines: Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37:243-265
16. Baeza I, de la Serna E, Calvo-Escalona R, Morer A, Merchán-Naranjo J, Tapia C, Martínez-Cantarero MC, Andrés P, Alda JA, Sánchez B, Arango C, Castro-Fornieles J. Antipsychotic use in children and adolescents: a 1-year follow-up study. *J Clin Psychopharmacol* 2014 Oct; 34(5):613-9
17. Barrett JS, Della Casa Alberighi O, Läer S, Meibohm B. Physiologically based pharmacokinetic (PBPk) modeling in children. *Clin Pharmacol Ther* 2012 Jul; 92(1):40-9. Epub 2012 Jun 6
18. Bartlett J. Childhood-onset schizophrenia: what do we really know? *Health Psychol Behav Med.* 2014 Jan 1; 2(1):735-747. Epub 2014 Jul 15
19. Bishop JR, Pavuluri MN. Review of risperidone for the treatment of pediatric and adolescent bipolar disorder and schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008 February; 4(1):55-68
20. Biswas AB, Furniss F. Cognitive phenotype and psychiatric disorder in 22q11.2 deletion syndrome: A review. *Res Dev Disabil* 2016 Mar 1; 53-54:242-257. Epub ahead of print
21. Brennan MD. Pharmacogenetics of second-generation antipsychotics. *Pharmacogenomics* 2014 Apr; 15(6):869-84
22. Brown AS. The environment and susceptibility to schizophrenia. *Prog Neurobiol* 2011; 93:23-58
23. Bruijnzeel D, Suryadevara U, Tandon R. Antipsychotic treatment of schizophrenia: an update. *Asian J Psychiatr* 2014 Oct; 11:3-7. Epub 2014 Aug 13

24. Bühl A, Zöfel P (Hrsg.) 1994: SPSS für Windows Version 6. Praxisorientierte Einführung in die moderne Datenanalyse. Verlag ADDISON- WESLEY
25. Caccia S. Safety and pharmacokinetics of atypical antipsychotics in children and adolescents. *Paediatr Drugs* 2013 Jun; 15(3):217-33
26. Calarge CA, Miller del D. Predictors of risperidone and 9-hydroxyrisperidone serum concentration in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011 Apr; 21(2):163-9. Epub 2011 Apr 12
27. Christian R, Saavedra L, Gaynes BN, Sheitman B, Wines RCM, Jonas DE, Viswanathan M, Ellis AR, Woodell C, Carey TS. Future Research Needs for First- and Second-Generation Antipsychotics for Children and Young Adults. *Future Research Needs Papers, No. 13*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2012 Feb
28. Citrome L. A systematic review of meta-analyses of the efficacy of oral atypical antipsychotics for the treatment of adult patients with schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother* 2012 Aug; 13(11):1545-73. Epub 2011 Oct 17
29. Corcoran C, Walker E, Huot R, Mittal V, Tessner K, Kestler L, Malaspina D. The stress cascade and schizophrenia: etiology and onset. *Schizophr Bull* 2003; 29(4):671-92
30. Correll CU. Antipsychotic use in children and adolescents: minimizing adverse effects to maximize outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008 Jan; 47(1):9-20
31. Correll CU. From receptor pharmacology to improved outcomes: individualizing the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *Eur Psychiatry* 2010 Jun; 25 Suppl 2:S12-21

32. Couchman L, Bowskill SV, Handley S, Patel MX, Flanagan RJ. Plasma clozapine and noreclozapine in relation to prescribed dose and other factors in patients aged <18 years: data from a therapeutic drug monitoring service, 1994-2010. *Early Interv Psychiatry* 2013 May; 7(2):122-30. Epub 2012 Jul 3
33. Crisafulli C, Drago A, Calabrò M, Spina E, Serretti A. A molecular pathway analysis informs the genetic background at risk for schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2015 Jun 3; 59:21-30. Epub 2014 Dec 30
34. Cullen AE, De Brito SA, Gregory SL, Murray RM, Williams SC, Hodgins S, Laurens KR. Temporal lobe volume abnormalities precede the prodrome: a study of children presenting antecedents of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013 Nov; 39(6):1318-27. Epub 2012 Nov 7
35. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991 Nov; 148(11):1474-86
36. De 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; 40:93-102
37. DGKJPPP – Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Bundesarbeitsgemeinschaft Leitender Klinikärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Berufsverband der Ärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie. Leitlinien zu Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter (S.33-42). Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 2007, 3. überarbeitete und erweiterte Auflage
38. Drakesmith M, Dutt A, Fonville L, Zammit S, Reichenberg A, Evans CJ, Lewis G, Jones DK, David AS. Mediation of Developmental Risk Factors for Psychosis by

White Matter Microstructure in Young Adults with Psychotic Experiences. JAMA Psychiatry 2016 Feb 17. Epub ahead of print

39. Driver DI, Gogtay N, Rapoport JL. Childhood onset schizophrenia and early onset schizophrenia spectrum disorders. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2013 Oct; 22(4):539-55. Epub 2013 Jun 18
40. Duval F, Guillon MS, Mokrani MC, Crocq MA, Garcia Duarte F. Relationship between prolactin secretion, and plasma risperidone and 9-hydroxyrisperidone concentrations in adolescents with schizophreniform disorder. Psychoneuroendocrinology 2008 Feb; 33(2):255-9. Epub 2007 Nov 28
41. Egashira K, Matsuo K, Mihara T, Nakano M, Watanuki T, Matsubara T, Watanabe Y. Different and shared brain volume abnormalities in late- and early-onset schizophrenia. Neuropsychobiology 2014; 70(3):142-51. Epub 2014 Oct 24
42. Egberts K, Karwautz A, Plener PL, Mehler-Wex C, Kölch M, Dang SY, Taurines R, Romanos M, Gerlach M. Pharmacovigilance in child and adolescent psychiatry. Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother 2015 Jan; 43(1):21-8
43. Ehret AM, Berking M. DSM-IV und DSM-5: Was hat sich tatsächlich verändert? Verhaltenstherapie 2013; 23:258-266
44. Falkai P, Wittchen H-U (Hrsg.). American Psychiatric Association. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-5<sup>®</sup>: Deutsche Ausgabe. 2015. Verlag: Hogrefe, Göttingen
45. Fekete S, Wewetzer C, Mehler-Wex C, Holtkamp C, Romanos M, Gerlach M, Egberts K. A Naturalistic Study of Olanzapine (off-label) Therapy in children and adolescents: relationship between Dose, Serum concentration and Clinical outcome. ODER: Therapeutic Drug Monitoring of children and adolescents under (off-label) Pharmacotherapy with olanzapine; in Vorbereitung



46. Findling RL, Reed MD, O'Riordan MA, Demeter CA, Stansbrey RJ, McNamara NK. Effectiveness, safety, and pharmacokinetics of quetiapine in aggressive children with conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006 Jul; 45(7):792-800
47. Findling RL, Kauffmann SE, Sallee FR, Carson WH, Nyilas M, Mallikaarjun S, Shoaf SE, Forbes RA, Boulton DW, Pikalov A. Tolerability and pharmacokinetics of aripiprazole in children and adolescents with psychiatric disorders: an open-label, dose-escalation study. *J Clin Psychopharmacol* 2008 Aug; 28(4):441-6
48. Findling RL, Kauffmann R, Sallee FR, Salazar DE, Sahasrabudhe V, Kollia G, Kornhauser DM, Vachharajani NN, Assuncao-Talbott S, Mallikaarjun S, Iwamoto T, McQuade RD, Boulton DW, Blumer J. An open-label study of aripiprazole: pharmacokinetics, tolerability, and effectiveness in children and adolescents with conduct disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009 Aug; 19(4):431-9
49. Fleischhaker C, Heiser P, Henninghausen K, Herpertz- Dahlmann B, Holtkamp K, Mehler- Wex C, Rauh R, Remschmidt H, Schulz E, Warnke A. Clinical Drug Monitoring in Child and Adolescent Psychiatry: Side Effects of Atypical Neuroleptics. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16(3):308- 316
50. Fleming J, Chetty M. Psychotropic drug interactions with valproate. *Clin Neuropharmacol* 2005 Mar-Apr; 28(2):96-101
51. Frazier JA, Cohen LG, Jacobsen L, Grothe D, Flood J, Baldessarini RJ, Piscitelli S, Kim GS, Rapoport JL. Clozapine pharmacokinetics in children and adolescents with childhood-onset schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2003 Feb; 23(1):87-91
52. Gagliano A, Germanò E, Pustorino G, Impallomeni C, D'Arrigo C, Calamoneri F, Spina E. Risperidone treatment of children with autistic disorder: effectiveness,

- tolerability, and pharmacokinetic implications. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004 Spring; 14(1):39-47
53. Gallagher BJ 3<sup>rd</sup>, Jones BJ. Childhood stressors and symptoms of schizophrenia. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2013 Oct; 7(3):124-30
54. Gebicke-Haerter PJ. Epigenetics of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2012 May; 45 Suppl 1:S42-8. Epub 2012 May 7
55. Gerlach M, Rothenhöfer S, Mehler- Wex C, Fegert JM, Schulz E, Wewetzer Ch, Warnke A. Therapeutisches Drug- Monitoring in der Kinder- und Jugendpsychiatrie- Grundlagen und praktische Empfehlungen. *Z Kinder Jugendpsychiatrie* 2006; 34(1):5-13
56. 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; 40(2):72-76.
57. Gerlach M, Wewetzer C, Fleischhaker C, Mehler- Wex C, Schulz E, Seifert J, Walitza S, Warnke A. Entwicklungspsychopharmakologie. In: Herpertz-Dahlmann B, Resch F, Schulte- Markwort M, Warnke A (Hrsg.) 2008: Entwicklungspsychiatrie. Biopsychologische Grundlagen und die Entwicklung psychischer Störungen. Schattauer Stuttgart New York, 2. Auflage
58. Grothe DR, Calis KA, Jacobsen L, Kumra S, DeVane CL, Rapoport JL, Bergstrom RF, Kurtz DL. Olanzapine pharmacokinetics in pediatric and adolescents inpatients with childhood-onset schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2000 Apr; 20(2):220-5
59. Gründer G, Hiemke C, Paulzen M, Veselinovic T, Vernaleken I. Therapeutic plasma concentrations of antidepressants and antipsychotics: Lessons from PET Imaging. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44:236-248

60. Guo X, Li J, Wang J, Fan X, Hu M, Shen Y, Chen H, Zhao J. Hippocampal and orbital inferior frontal gray matter volume abnormalities and cognitive deficit in treatment-naive, first-episode patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2014 Feb; 152(2-3):339-43. Epub 2014 Jan 15
61. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. 1976; U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Rockville, MD
62. Haijma SV, Van Haren N, Cahn W, Koolschijn PC, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophr Bull* 2013 Sep; 39(5):1129-38 Epub 2012 Oct 5
63. Hall J, Trent S, Thomas KL, O'Donovan MC, Owen MJ. Genetic risk for schizophrenia: convergence on synaptic pathways involved in plasticity. *Biol Psychiatry* 2015 Jan 1; 77(1):52-8. Epub 2014 Jul 18
64. 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; 55(5, suppl):13-17
65. Hiemke Ch, Baumann P, Laux G, Kuss HJ. Therapeutisches Drug Monitoring in der Psychiatrie, Konsensus- Leitlinie der AGNP. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2005; *Psychopharmakotherapie* 12:166- 82
66. Hiemke Ch. Therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: does it hold its promises? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258(Suppl 1):21-27
67. Hiemke Ch, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, Fric M, Gerlach M, Greiner C, Gründer G, Haen E, Havemann- Reinecke U, Jaquenoud Sirot E, Kirchherr H, Laux G, Lutz UC, Messer T, Müller MJ, Pfuhlmann B, Rambeck B, Riederer P, Schoppek B, Stingl J, Uhr M, Ulrich S, Waschler R, Zernig G. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in

- Psychiatry: Update 2011. Pharmacopsychiatry 2011 Sep; 44(6):195-235. Epub 2011 Sep 27
68. Hosák L, Hosakova J. The complex etiology of schizophrenia – general state of the art. Neuro Endocrinol Lett 2015 Dec; 36(7):631-7
69. Hubert A, Szöke A, Leboyer M, Schürhoff F. Influence of paternal age in schizophrenia. Encephale 2011 Jun; 37(3):199-206. Epub 2011 Apr 2
70. ISC – International Schizophrenia Consortium. Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. Nature 2008 Sep 11; 455(7210):237-4. Epub 2008 Jul 30
71. JANSSEN. Fachinformation RISPERDAL®. 2015 Mai
72. Jardri R, Bartels-Velthuis AA, Debbané M, Jenner JA, Kelleher I, Dauvilliers Y, Plazzi G, Demeulemeester M, David CN, Rapoport J, Dobbelaere D, Escher S, Fernyhough C. From phenomenology to neurophysiological understanding of hallucinations in children and adolescents. Schizophr Bull 2014 Jul; 40 Suppl 4:S221-32
73. Jones SR, Fernyhough C. A new look at the neural diathesis-stress model of schizophrenia: the primacy of social-evaluative and uncontrollable situations. Schizophr Bull 2007 Sep; 33(5):1171-7. Epub 2006 Nov 14
74. Juuhl-Langseth M, Rimol LM, Rasmussen IA Jr, Thormodsen R, Holmén A, Emblem KE, Due-Tønnessen P, Rund BR, Agartz I. Comprehensive segmentation of subcortical brain volumes in early onset schizophrenia reveals limited structural abnormalities. Psychiatry Res 2012 Jul 30; 2013(1):14-23. Epub 2012 Aug 21
75. Kang JS, Lee MH. Overview of Therapeutic Drug Monitoring. Korean J Intern Med 2009; 24:1-10

76. Kapur S, Zipursky RB, Remington G. Clinical and Theoretical Implications of 5-HT<sub>2</sub> and D<sub>2</sub> Receptor Occupancy of Clozapine, Risperidone, and Olanzapine in Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156:186-293
77. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13(2):261-76
78. Khandaker GM, Zimbron J, Dalman C, Lewis G, Jones PB. Childhood infection and adult schizophrenia: a meta-analysis of population-based studies. *Schizophr Res* 2012 Aug; 139(1-3):161-8. Epub 2012 Jun 15
79. Kirschbaum KM, Finger S, Vogel F, Burger R, Gerlach M, Riederer P, Hiemke Ch. LC with Column-Switching and Spectrophotometric Detection for Determination of Risperidone and 9-Hydroxyrisperidone in Human Serum. *Chromatographia* 2008; 67:321-324
80. Klampfl K, Preuss A, Taurines R, Gerlach M, Warnke A, Wewetzer C, Mehler-Wex C. Therapeutisches Drug-Monitoring in der Kinder- und Jugendpsychiatrie – erste Ergebnisse zu atypischen Neuroleptika. Vortragsabstract S-068; 002. In: Schulte-Markwort M (Hrsg.) 2009: Psychosomatik- Kinder- und Jugendpsychiatrie als interdisziplinäres Fach, Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft
81. Klampfl K (a), Mehler-Wex C, Warnke A, Gerlach M. Therapeutisches Drug-Monitoring in der Kinder- und Jugendpsychiatrie. *Psychopharmakotherapie* 2010; 17(4):193-200
82. Klampfl K (b), Preuss A, Burger R, Rothenhöfer S, Wewetzer Ch, Pfuhlmann B, Fegert J, Gerlach M, Mehler-Wex C. Serum concentrations, therapeutic response and side effects in children and adolescents with impulsive-aggressive symptoms during risperidone therapy. *Pharmacopsychiatry* 2010 Mar; 43(2):58-65. Epub 2009 Dec 10

83. Komossa K, Rummel-Kluge C, Schwarz S, Schmid F, Hunger H, Kissling W, Leucht S. Risperidone versus other atypical antipsychotics. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Jan 19; (1):CD006626
84. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, Heninger GR, Bowers MB Jr, Charney DS. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 1994 Mar; 51(3):199-214
85. Kumar A, Datta SS, Wright SD, Furtado VA, Russell PS. Atypical antipsychotics for psychosis in adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Oct 15; 10:CD009582
86. Kumra S, Oberstar JV, Sikich L, Findling RL, McClellan JM, Vinogradov S, Schulz SC. Efficacy and Tolerability of Second- Generation Antipsychotics in Children and Adolescents With Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008; 34(1):60-71
87. Kuroki T, Nagao N, Nakahara T. Neuropharmacology of second-generation antipsychotic drugs: a validity of the serotonin-dopamine hypothesis. *Prog Brain Res* 2008; 172:199-212
88. Kusumi I, Boku S, Takahashi Y. Psychopharmacology of atypical antipsychotic drugs: From the receptor binding profile to neuroprotection and neurogenesis. *Psychiatry Clin Neurosci* 2015 May; 69(5):243-58. Epub 2014 Nov 6
89. Lachman A. New developments in diagnosis and treatment update: Schizophrenia/first episode psychosis in children and adolescents. *J Child Adolesc Ment Health*. 2014; 26(2):109-24
90. Laine K, Yasar U, Widén J, Tybring G. A screening study on the liability of eight different female sex steroids to inhibit CYP2C9, 2C19, and 3A4 activities in human liver microsomes. *Pharmacol Toxicol* 2003 Aug; 93(2):77-81

91. Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel R. Clinical implications of Brief Psychiatric Rating Scale scores. *Br J Psychiatry* 2005 Oct; 187:366-71
92. Li X, Zhang W, Lencz T, Darvasi A, Alkelai A, Lerer B, Jiang HY, Zhang DF, Yu L, Xu XF, Li M, Yao YG. Common variants of IRF3 conferring risk of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2015 May; 64:67-73. Epub 2015 Mar 20
93. 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 Psychiatr Scand Suppl.* 1987; 334(76):1-100
94. Lisbeth P, Vincent H, Kristof M, Bernard S, Manuel M, Hugo N. Genotype and co-medication dependent CYP2D6 metabolic activity: effects on serum concentrations of aripiprazole, haloperidol, risperidone, paliperidone and zuclopenthixol. *Eur Clin Pharmacol* 2016 Feb; 72(2):175-84. Epub 2015 Oct 30
95. Lobo ED, Robertson-Plouch C, Quinlan T, Hong Q, Bergstrom RF. Oral olanzapine disposition in adolescents with schizophrenia or bipolar I disorder: a population pharmacokinetic model. *Paediatr Drugs* 2010 Jun; 12(3):201-11
96. Locatelli I, Kastelic M, Koprivsek J, Kores-Plesnicar B, Mrhar A, Dolzan V, Grabnar I. A population pharmacokinetic evaluation of the influence of CYP2D6 genotype on risperidone metabolism in patients with acute episode of schizophrenia. *Eur J Pharm Sci.* 2010 Oct 9; 41(2):289-98
97. Masi G, Mucci M, Pari C. Children with schizophrenia: clinical picture and pharmacological treatment. *CNS Drugs* 2006; 20(10):841-66
98. Mauri MC, Laini V, Boscati L, Rudelli R, Salvi V, Orlandi R, Papa P. Long-term treatment of chronic schizophrenia with risperidone: a study with plasma levels. *Eur Psychiatry* 2001; 16: 57-63

99. Mauri CM, 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):359-388
100. McClellan J. Clinically relevant phenomenology: the nature of psychosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011; 50:642-644
101. McClellan J, Stock S; American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Adolesc Psychiatry*. 2013 Sep; 52(9):976-90
102. McConville BJ, Arvanitis LA, Thyrum PT, Yeh C, Wilkinson LA, Chaney RO, Foster KD, Sorter MT, Friedman LM, Brown KL, Heubi JE. Pharmacokinetics, tolerability, and clinical effectiveness of quetiapine fumarate: an open-label trial in adolescents with psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 2000 Apr; 61(4):252-60
103. Mehler-Wex C, Wewetzer Ch, Gerlach M. Neuroleptika. In: Gerlach M, Warnke A, Wewetzer C (Hrsg.) 2004: Neuropsychopharmaka im Kindes- und Jugendalter – Grundlagen und Therapie. Springer Verlag Wien/New York
104. Mehler-Wex C, Riederer P, Gerlach M. Dopaminergic Dysbalance in Distinct Basal Ganglia Neurocircuits: Implications for the Pathophysiology of Parkinson's Disease, Schizophrenia and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Neurotox Res* 2006; 10:167-179
105. Mehler-Wex C, Kölch M, Kirchheiner J, Antony G, Fegert JM, Gerlach M. Drug monitoring in child and adolescent psychiatry for improved efficacy and safety of psychopharmacotherapy. *Child and Adolesc Psychiatry Ment Health* 2009; 3:14
106. Mehler-Wex C. Therapie mit Antipsychotika im Kindes- und Jugendalter. *Psychopharmakotherapie* 2010;17(4):175-82



- 107.Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin<sub>2</sub> pKi values. *J Pharmacol Exp Ther* 1989 Oct; 251(1):238-46
- 108.Meltzer HY, Massey BW. The role of serotonin receptors in the action of atypical antipsychotic drugs. *Curr Opin Pharmacol* 2011 Feb; 11(1):59-67. Epub 2011 Mar 21
- 109.Mozes T, Ebert T, Sabbagh- Etun M, Spivak B, Weizman A. An Open- Label Randomized Comparison of Olanzapine Versus Risperidone in the Treatment of Childhood- Onset Schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16(4):393-403
- 110.Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schäfer- Korting M (Hrsg.) 2008. Mutschler Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 9., vollständig neu bearbeitete und erweiterte Auflage
- 111.Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry* 2008 Jan; 13(1):27-35. Epub 2007 Sep 11
- 112.Nazirizadeh Y, Vogel F, Bader W, Haen E, Pfuhlmann B, Gründer G, Paulzen M, Schwarz M, Zernig G, Hiemke C. Serum concentrations of paliperidone versus risperidone and clinical effects. *Eur J Clin Pharmacol* 2010 Aug; 66(8):797-803. Epub 2010 Apr 1
- 113.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; 114: 21-26

- 114.NICE – National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in children and young people: Recognition and management; NICE clinical guideline 155. Leicester (UK): British Psychological Society. 2013 Jan
- 115.Nielsen RE, Levander S, Kjaersdam Telléus G, Jensen SO, Østergaard Christensen T, Leucht S. Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia – a meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Psychiatr Scand* 2015 Mar; 131(3):185-96. Epub 2015 Jan 16
- 116.Nyberg S, Eriksson B, Oxenstierna G, Halldin C, Farde L. Suggested minimal effective dose of risperidone based on PET-measured D<sub>2</sub> and 5-HT<sub>2A</sub> receptor occupancy in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1999 Jun; 156(6):869-875
- 117.Okubo M, Morita S, Murayama N, Akimoto Y, Goto A, Yamazaki H. Individual differences in in vitro and in vivo metabolic clearances of antipsychotic risperidone from Japanese subjects genotyped for cytochrome P450 2D6 and 3A5. *Hum Psychopharmacol* 2016 Mar; 31(2):93-102. Epub 2016 Feb 8
- 118.Olesen OV, Licht RW, Thomsen E, Bruun T, Viftrup JE, Linnet K. Serum Concentrations and Side Effects in Psychiatric Patients During Risperidone Therapy. *Ther Drug Monit* 1998 Aug; 20(4):380-384
- 119.Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychol. Rep.* 1962; 10:799-812. Southern Universities Press
- 120.Patel MX, Bowskill S, Couchman L, Lay V, Taylor D, Spencer EP, Flanagan RJ. Plasma olanzapine in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 1999-2009. *J Clin Psychopharmacol* 2011 Aug; 31(4):411-7
- 121.Pers TH, Timshel P, Ripke S, Lent S, Sullivan PF, O'Donovan MC, Franke L, Hirschhorn JN, Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Comprehensive analysis of schizophrenia-associated loci highlights

ion channel pathways and biologically plausible candidate causal genes. *Hum Mol Genet* 2016 Mar 15; 25(6):1247-54. Epub 2016 Jan 10

122. Pozzi M, Cattaneo D, Baldelli S, Fucile S, Capuano A, Bravaccio C, Sportiello L, Bertella S, Auricchio F, Bernardini R, Ferraiolo C, Guastella G, Mani E, Carnovale C, Pisano S, Rafaniello C, Riccio MP, Rizzo R, Scuderi MG, Sperandeo S, Villa L, Pascotto A, Molteni M, Rossi F, Radice S, Clememti E. Therapeutic drug monitoring of second-generation antipsychotics in pediatric patients: an observational study in real-life settings. *Eur J Clin Pharmacol* 2016 Mar; 72(3):285-93. Epub 2015 Nov 28
123. Prasad SE, Howley S, Murphy KC. Candidate genes and the behavioral phenotype in 22q11.2 deletion syndrome. *Dev Disabil Res Rev* 2008; 14(1):26-34
124. Rapoport JL, Addington AM, Frangou S, Psych MR. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol Psychiatry* 2005 May; 10(5):434-49
125. Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry*. 2012 Dec; 17(12):1228-38. Epub 2012 Apr 10
126. Remington G, Mamo D, Labelle A, Reiss J, Shammi C, Mannaert E, Mann S, Kapur S. A PET study evaluating dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy for long-acting injectable risperidone. *Am J Psychiatry* 2006 Mar; 163(3):396-401
127. Remschmidt H, Schmidt MH. Multiaxiales Klassifikationsschema für psychische Störungen des Kindes- und Jugendalters nach ICD-10 der WHO: Mit einem synoptischen Vergleich von ICD-10 mit ICD-9 und DSM-III-R, 3., rev. Aufl., 1994, Verlag: Huber, Bern
128. Remschmidt H, Henninghausen K, Clement HW, Heiser P, Schulz E. Atypical neuroleptics in child and adolescent psychiatry. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 9, Suppl. 2000; I/9-I/19

129. Remschmidt H. Schizophrene Störungen. In: Remschmidt H, Quaschner K, Theisen FM (Hrsg.) 2005: Kinder- und Jugendpsychiatrie – Eine praktische Einführung. Thieme Verlag, 4., neu bearbeitete und erweiterte Auflage
130. Remschmidt H, Schmidt MH, Poustka F. Multiaxiales Klassifikationsschema für psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter nach ICD-10 der WHO: Mit einem synoptischen Vergleich von ICD-10 und DSM-IV, 6., korr. Aufl., 2012, Verlag: Hogrefe
131. Riedel M, Schwarz MJ, Strassnig M, Spellmann I, Müller-Arends A, Weber K, Zach J, Müller N, Möller HJ. Risperidone plasma levels, clinical response and side-effects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255: 261-268
132. Schwab M, Marx C, Zanger UM, Eichelbaum M, Fischer-Bosch M. Pharmakogenetik der Zytochrom-P-450-Enzyme: Bedeutung für Wirkungen und Nebenwirkungen von Medikamenten. *Dtsch Arztebl* 2002; 99(8): A-497/ B-400/ C-377
133. Spina E, Avenoso A, Facciola G, Salemi M, Scordo MG, Ancione M, Madia AG, Perucca E. Relationship between plasma risperidone and 9-hydroxyrisperidone concentrations and clinical response in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001 Jan 1;153(2):238-43
134. Spina E, Avenoso A, Scordo MG, Ancione M, Madia , Gatti G, Perucca E. Inhibition of risperidone metabolism by fluoxetine in patients with schizophrenia: a clinically relevant pharmacokinetic drug interaction. *J Clin Psychopharmacol* 2002 Aug; 22(4):419-23
135. Spina E, De Leon J. Clinical applications of CYP genotyping in Psychiatry. *J Neural Transm (Vienna)* 2015 Jan; 122(1):5-28. Epub 2014 Sep 9
136. Sporn AL, Vermani A, Greenstein DK, Bobb AJ, Spencer EP, Clasen LS, Tossell JW, Stayer CC, Gochman PA, Lenane MC, Rapoport JL, Gogtay N. Clozapine

treatment of childhood-onset schizophrenia: evaluation of effectiveness, adverse effects, and long-term outcome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007 Oct; 46(10):1349-56

137. Sumiyoshi T, Kido H, Sakamoto H, Urasaki K, Suzuki K, Yamaguchi N, Mori H, Shiba K, Yokogawa K. In Vivo Dopamine-D<sub>2</sub> and Serotonin-5-HT<sub>2</sub> Receptor Binding Study of Risperidone and Haloperidol. *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 47(3):553-7

138. SWG-PGC – Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014 Jul 24; 511(7510):421-7. Epub 2014 Jul 22

139. Theisen FM, Haberhausen M, Schulz E, Fleischhaker C, Clement HW, Heinzl-Gutenbrunner M, Remschmidt H. Serum levels of olanzapine and its N-desmethyl and 2-hydroxymethyl metabolites in child and adolescent psychiatric disorders: effects of dose, diagnosis, age, sex, smoking, and comedication. *Ther Drug Monit* 2006 Dec; 28(6):750-9

140. Thyssen A, Vermeulen A, Fuseau E, Fabre MA, Mannaert E. Population pharmacokinetics of oral risperidone in children, adolescents and adults with psychiatric disorders. *Clin Pharmacokinet* 2010 Jul; 49(7):465-78

141. Uto Y. 1,2-Benzisoxazole compounds: a patent review (2009 – 2014). *Expert Opin Ther Pat* 2015 Jun; 25(6):643-62. Epub 2015 Mar 23

142. Van Erp TG, Hibar DP, Rasmussen JM, Glahn DC, Pearlson GD, Andreassen OA, Agartz I, Westlye LT, Haukvik UK, Dale AM, Melle I, Hartberg CB, Gruber O, Kraemer B, Zilles D, Donohoe G, Kelly S, McDonald C, Morris DW, Cannon DM, Corvin A, Machielsen MW, Koenders L, de Haan L, Veltman DJ, Satterthwaite TD, Wolf DH, Gur RC, Gur RE, Potkin SG, Mathalon DH, Mueller BA, Preda A, Macciardi F, Ehrlich S, Walton E, Hass J, Calhoun VD, Bockholt HJ, Sponheim SR, Shoemaker JM, van Haren NE, Pol HE, Ophoff RA, Kahn RS,

Roiz-Santiañez R, Crespo-Facorro B, Wang L, Alpert KI, Jönsson EG, Dimitrova R, Bois C, Whalley HC, McIntosh AM, Lawrie SM, Hashimoto R, Thompson PM, Turner JA. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Mol Psychiatry* 2016 Apr; 21(4):547-53. Epub 2015 Jun 2

143. Van Winkel R, Stefanis NC, Myin-Germeys I. Psychosocial stress and psychosis. A review of the neurobiological mechanisms and the evidence for gene-stress interaction. *Schizophr Bull* 2008 Nov; 34(6):1095-105. Epub 2008 Aug 20

144. Vilain J, Galliot AM, Durand-Roger J, Leboyer M, Llorca PM, Schürhoff F, Szöke A. Environmental risk factors for schizophrenia: a review. *Encephale* 2013 Feb; 39(1):19-28. Epub 2012 Nov 21

145. Wang JS, Ruan Y, Taylor RM, Donovan JL, Markowitz JS, DeVane CL. The brain entry of risperidone and 9-hydroxyrisperidone is greatly limited by P-glycoprotein. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004 Dec; 7(4):415-9

146. WHO – World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva, world Health Organization 1992

147. Winter HR, Earley WR, Hamer-Maansson JE, Davis PC, Smith MA. Steady-state pharmacokinetic, safety, and tolerability profiles of quetiapine, norquetiapine, and other quetiapinmetabolites in pediatric and adult patients with psychotic disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008 Feb; 18(1):81-98

148. Wohkittel C, Gerlach M, Taurines R, Wewetzer C, Unterecker S, Burger R, Schreck D, Mehler-Wex C, Romanos M, Egberts K. Relationship between clozapine dose, serum concentration, and clinical outcome in children and adolescents in clinical practice. *J Neural Transm (Vienna)* 2016 May 24. Epub ahead of print

149. Yasui-Furukori N, Mihara K, Kondo T, Kubota T, Iga T, Takarada Y, De Vries R, Kaneko S, Tateishi T. Effects of CYP2D6 genotypes on plasma concentrations of risperidone and enantiomers of 9-hydroxyrisperidone in Japanese patients with schizophrenia. *J Clin Pharmacol* 2003 Feb; 43(2):122-7
150. Yoshikazu U. 1,2-Benzisoxazole: a privileged structure with a potential for polypharmacology. *Curr Pharm Des* 2016 Feb 24. Epub ahead of print
151. Zhang JP, Gallego JA, Robinson DG, Malhotra AK, Kane JM, Correll CU. Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013 Jul; 16(6):1205-18. Epub 2012 Dec 3
152. Zubenko GS, Sunderland T. Geriatric psychopharmacology: why does age matter? *Harv Rev Psychiatry* 2000 Mar-Apr; 7(6):311-33
153. Zubin J, Spring B. Vulnerability – a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1977 Apr; 86(2):103-26

## 9 ABBILDUNGS-/TABELLENVERZEICHNIS

### Abbildungen

1. Strukturformel von RIS (aus Aktories et al. 2009)
2. Empfohlene Indikationen von TDM (nach Hiemke 2008)
3. Verteilung der UAW
4. RIS- Serumkonzentrationen in Abhängigkeit der Tagesdosierung
5. RIS- Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von den jeweiligen Therapieeffekten

### Tabellen

1. Gegenüberstellung der Klassifizierungen in ICD-10 und DSM-5 für das Krankheitsbild der Schizophrenie
2. Übersicht über ausgewählte (TDM-) Studien bei Kindern und Jugendlichen unter Therapie mit atypischen Antipsychotika
3. Kriterien der AGNP-Konsensus-Leitlinien zur Definition eines therapeutischen Bereichs (nach Hiemke et al. 2005)
4. Korrelationskoeffizienten  $\rho$  und Interpretationen (nach Bühl und Zöfel 1994)
5. Signifikanzniveaus und Interpretationen (nach Bühl & Zöfel 1994)
6. Häufigkeitsverteilung der Hauptdiagnosen und der komorbiden Störungsbilder
7. Verteilung der Schweregrade (CGI-S)
8. Verteilung der Therapieeffekte (CGI-C)
9. Verteilung der UAW
10. a Übersicht über die wichtigsten klinischen und demographischen Merkmale  
b Tagesdosierung und Serumkonzentration von RIS
11. Serumkonzentrationen und Tagesdosierungen der jeweiligen Therapieeffekte
12. Mittlere Serumkonzentration bei Patienten mit und ohne UAW
13. Mittlere Serumkonzentrationen bei den Haupt-UAW



# Universitätsklinikum Würzburg

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie  
 Leitung: Prof. Dr. med. Jürgen Deckert



Pharmakogramm bei Patienten  
 im Kindes- und Jugendalter

www.tdm-ukjw.de

## Probenbegleitschein

LABOR FÜR TDM, Hr. Burger  
 UNIVERSITÄTSKLINIKUM WÜRZBURG  
 FÖRSTERSTRASSE 15  
 97080 WÜRZBURG

<b>Einsender:</b> Name/Klinik PLZ Ort Telefonnummer Faxnummer		<b>Vista:</b> Baseline		<b>Lab-ID</b> 
		Verlauf		Interne Labor-Nr. 
		Entlassung		
		Follow-Up 2 Wochen Follow-Up 8 Monate V.a. UAW		

ZIELMEDIKAMENT <small>Wirksamkeit MW, unzulässig selten verändert</small>	TAGESDOSE		STEADY STATE *		INDICATION						
	mg	Tag/Frequenz der ersten Einnahme	Ja	Nein	Neueinstellung	Dosisänderung	Nichtansprechen	Ad-benennung	Nebenwirkung	Interaktion	Intoxikation
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Begleitmedikamente (alle der letzten 24h): \_\_\_\_\_

Rauchen: ja  nein  Intakt: ja  nein

BLUT – ENTNAHME (vor Gabe außer ☉)		PROBEN – EINGANG (Labor)		ANALYTISCHE FREIGABE (Labor)	
Datum	Unterschrift	Datum	Unterschrift	Datum	Unterschrift
Uhrzeit		Uhrzeit		Uhrzeit	

ANTIDEPRESSIVA	ng/ml
<input type="checkbox"/> Amitriptylin	80-200
<input type="checkbox"/> Nortriptylin	
<input type="checkbox"/> Citalopram ☉	80-110
<input type="checkbox"/> Clomipramin ☉	200-800
<input type="checkbox"/> N-Clomipramin	
<input type="checkbox"/> Doxepin	80-100
<input type="checkbox"/> N-Doxepin	
<input type="checkbox"/> Duloxetin ☉	30-120
<input type="checkbox"/> Es-Citalopram ☉	10-60
<input type="checkbox"/> Fluoxetin ☉	100-300
<input type="checkbox"/> N-Fluoxetin	
<input type="checkbox"/> Fluvoxamin ☉	80-210
<input type="checkbox"/> Imipramin	170-300
<input type="checkbox"/> Desipramin	
<input type="checkbox"/> Maprotilin	70-120
<input type="checkbox"/> Mirtazapin	30-60
<input type="checkbox"/> Nortriptylin	70-170
<input type="checkbox"/> Paroxetin ☉	30-120
<input type="checkbox"/> Sertralin ☉	70-180
<input type="checkbox"/> Trimipramin	180-300
<input type="checkbox"/> Venlafaxin	100-400
<input type="checkbox"/> O-Desmethylvenlafaxin	

ANTIPSYCHOTIKA	ng/ml
<input type="checkbox"/> Amisulprid	100-320
<input type="checkbox"/> Aripiprazol	100-500
<input type="checkbox"/> Clozapin	300-600
<input type="checkbox"/> N-Clozapin	---
<input type="checkbox"/> Haloperidol	1-10
<input type="checkbox"/> Olanzapin ☉	20-50
<input type="checkbox"/> Perazin	100-250
<input type="checkbox"/> Pipamperon	100-600
<input type="checkbox"/> Quetiapin	100-300
<input type="checkbox"/> Risperidon	20-60
<input type="checkbox"/> 9-OH-Risperidon	
<input type="checkbox"/> 9-OH-Risperidon	20-60
<input type="checkbox"/> Sulpirid	200-1000
<input type="checkbox"/> Tiaprid ☉	1000-2000
<input type="checkbox"/> Ziprasidon	60-200

PSYCHOSTIMULANTIEN	ng/ml
<input type="checkbox"/> Atomoxetin ☉	200-1000

- ☉ sofort vor Licht schützen
- ☉ sofort kühlen (nicht frieren)
- ☉ Einnahme: 2h nach Gabe

PHASENPROPHYLAKTIKA	ng/ml
<input type="checkbox"/> Carbamazepin	4-10
<input type="checkbox"/> Carbamazepin-Epoxid	0,3-2,0
<input type="checkbox"/> Ethosuximid	40-100
<input type="checkbox"/> Felbamet	30-60
<input type="checkbox"/> Gabapentin	3-20
<input type="checkbox"/> Lamotrigin	3-14
<input type="checkbox"/> Levoracetam	10-40
<input type="checkbox"/> Oxcarbazepin	10-30
<input type="checkbox"/> 10-OH-Carbazepin	
<input type="checkbox"/> Phenobarbital	10-40
<input type="checkbox"/> Phenytoin	10-20
<input type="checkbox"/> Pregabalin	3-6
<input type="checkbox"/> Primidon	5-10
<input type="checkbox"/> Rufinamid	5-20
<input type="checkbox"/> Topiramet	3-6
<input type="checkbox"/> Valproinsäure	80-100
<input type="checkbox"/> Zonisamid	10-60

Hinweis: Die Mitteilung der Laborergebnisse einschließlich des klinischen Befundes erfolgt online im Patientenregister nach ca. 3-5 Tagen ab Probeneingang.  
 \* Steady State = Plasmakonzentration aller Medikamente. An dieser behandelnde Dosisanzahl sind 5 Halbwertszeiten

KLINISCHE FREIGABE	
Datum	Unterschrift
Uhrzeit	

LABOR FÜR THERAPEUTISCHES DRUG MONITORING VON PSYCHOPHARMAKA			
Prof. Dr. DrP. Unterecker Tel.: 0931-201 77010 Dr. Dr. Hommers Tel.: 0931-201 40435	Klinik/Jugendliche: Prof. M. Garlach, Pr. Dr. K. Eoberts Pr. Dr. R. Taurines, Pr. Dr. S. Reichert eoberts@ukjw.de Tel.: 0931-201 79410	TDM	Labor: Hr. R. Burger burger_r@ukjw.de Tel.: 0931-201 77380

## **DANKSAGUNG**

Ich möchte mich abschließend bei allen Beteiligten bedanken, die das Gelingen meiner Dissertation erst ermöglicht haben.

Mein Dank gilt zunächst der Kooperation der Universitätskliniken Würzburg und Ulm inklusive des Zentrums für Psychiatrie Weißenau in Ravensburg sowie der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie der Kliniken der Stadt Köln, mit Hilfe derer eine größere Stichprobenzahl generiert werden konnte.

Ferner danke ich Herrn Prof. Warnke, dass er mir als Zahnärztin dieses Thema in der Kinder- und Jugendpsychiatrie überlassen hat und das damit mir entgegengebrachte Vertrauen. Ein ganz besonderer Dank geht an Herrn Prof. Romanos, der die Funktion als mein Doktorvater von Prof. Warnke übernommen hat und mir damit das Weiterführen der Arbeit möglich machte. Durch seine wichtigen Anmerkungen zu Struktur und Inhalt konnte ich die Arbeit noch einmal aktualisieren und verbessern.

Ein großer Dank gebührt Frau Dr. Egberts, die mein wissenschaftliches Interesse für dieses Thema erweckte und die mich bei der Erstellung der gesamten Arbeit intensiv begleitet hat, für meine Fragen zur Verfügung stand und mich mit viel konstruktiver Kritik unterstützt hat.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei Herrn Burger, der mir Einblicke in den technischen Analyseablauf der Blutproben gewährleistet hat, bei Herrn Dr. Scheuerpflug als sehr zuverlässigen Berater bei statistischen Fragen sowie bei Herrn Prof. Gerlach für seine Anmerkungen und Anregungen als weiterer Input bei der Erstellung meiner Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt auch meinem Mann Christian und meinen Eltern, die mich in all den Jahren in meinem Vorhaben diese Arbeit zu beenden bestärkt haben und dabei viel gemeinsame Zeit mit mir entbehrten. Gleichzeitig haben sie mich in Wartephase sehr stark mental unterstützt und motiviert.

Zu guter Letzt herzlichen Dank an all meine Freunde, die mir Verständnis für meine teils knapper bemessene Zeit entgegen gebracht haben. Mein besonderer Dank geht an Ellen Kipp, mit der ich viele fachliche und konstruktive Gespräche führen konnte, in denen wir uns auch immer wieder gegenseitig ermuntert haben.

## **LEBENS LAUF**

### Persönliche Daten:

Andrea Christina Preuß-Wiedenhoff, geb. Preuß

### Schule:

1986 bis 1990

Grundschule in 73333 Gingen/Fils

1990 bis 1999

Helfenstein-Gymnasium in 73312 Geislingen a. d. Steige  
und Engelbert-von-Berg-Gymnasium in 51688 Wipperfürth  
Abschluss: Abitur

### Ausbildung:

1999 bis 2002

PTA-Schule Dr. Binder in 70176 Stuttgart,  
Abschluss: Pharmazeutisch-Technische Assistentin

### Studium:

2002 bis 2003

Studium der Pharmazie  
an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

2003 bis 2009

Studium der Zahnmedizin  
an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
Approbation am 11.11.2009

### Berufliche Stationen:

2010 bis 2013

Angestellte Zahnärztin in der Zahnarztpraxis Dr. Diener in  
85072 Eichstätt

Seit 2014

Angestellte Zahnärztin in der Zahnarztpraxis Dr. Englmeier  
in 85049 Ingolstadt

Ingolstadt, den 12.12.2017