

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

Direktor: Professor Dr. med. Marcel Romanos

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) von Kindern und Jugendlichen unter
Behandlung mit Tiaprid

Eine prospektive naturalistische Beobachtungsstudie

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Stefanie Fekete

aus Würzburg

Würzburg, Mai 2018

Referent: Prof. Dr. Marcel Romanos

Korreferent/-in: PD Dr. Stefan Unterecker

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 20.11.2018

Die Promovendin ist Ärztin.

Meiner Familie.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Einführung	1
1.1.1 Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) – Definition, Grundlage, Indikation...	2
1.1.2 TDM bei Kindern und Jugendlichen	3
1.1.3 Tiaprid – Pharmakodynamik und Pharmakokinetik	5
1.1.4 Tiaprid in der (Off-Label) Behandlung von Kindern und Jugendlichen	6
1.2 Forschungsstand	9
1.2.1 TDM-Studien bei der Behandlung mit Tiaprid	9
1.2.2 Zum methodischen Forschungsstand	9
1.3 Studienziel	11
1.4 Fragestellung und Hypothesen	12
2. Material und Methoden	13
2.1 Rechtliche Grundlage	13
2.2 Erhebung der Stichprobe	13

2.3 Praktisches Vorgehen in der Klinik	14
2.3.1 Anforderungsschein	14
2.3.2 Ratingskalen	16
2.3.3 Blutentnahme.....	16
2.3.4 Lagerung und Versand.....	16
2.4 Labor	17
2.4.1 Probenannahme und Anonymisierung	17
2.4.2 Probenvorbereitung	17
2.4.3 Analyse der Serumspiegel	17
2.5 Datenanalyse.....	18
2.5.1 Datenauswahl	18
2.5.2 Statistik	18
3. Ergebnisse.....	19
3.1 Beschreibung der Stichprobe.....	19
3.1.1 Patientencharakteristika.....	19
3.1.2 Begleiterkrankungen.....	20

3.1.3 Begleitmedikamente	21
3.1.4 Schweregrad der Erkrankung	22
3.1.5 Patienten mit mehreren TDM-Bestimmungen von Tiaprid	23
3.2 Zu Hypothese 1.1: Die Höhe der Serumkonzentrationen wird durch die applizierte Dosis beeinflusst.....	24
3.2.1 Verabreichte Dosierungen von Tiaprid	24
3.2.2 Test auf Normalverteilung der Dosierung.....	24
3.2.3 Gruppenvergleich der Tagesdosierung	25
3.2.4 Beziehung zwischen der Tagesdosis von Tiaprid und der Serumkonzentration.....	25
3.2.5 Stellungnahme zur Hypothese 1.1	27
3.3 Zu Hypothese 1.2: Die Höhe der Serumkonzentrationen wird durch verschiedene pharmakokinetische Faktoren (wie Geschlecht, Alter, Begleitmedikamente, Nierenfunktion) beeinflusst	28
3.3.1 Test auf Normalverteilung der Serumkonzentration	28
3.3.2 Gruppenvergleich der Serumkonzentrationen	29
3.3.3 Intraindividuelle Variabilität der Serumkonzentration	29
3.3.4 Interindividuelle Variabilität der Serumkonzentration	29

3.3.5	Stellungnahme zu Hypothese 1.2	30
3.4	Zu Hypothese 2: Die Höhe der Serumkonzentration korreliert mit dem Therapieeffekt und dem Auftreten (Anzahl bzw. Schweregrad) von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW)	31
3.4.1	Wirkeffekt der Therapie.....	31
3.4.2	Wirkeffekt der Therapie in Beziehung zur Serumkonzentration	32
3.4.3	Beziehung zwischen dem Wirkeffekt der Therapie und der Tiaprid-Serumkonzentration bei Patienten mit mehreren TDM-Bestimmungen von Tiaprid.....	34
3.4.4	Häufigkeit und Art der UAW	35
3.4.5	UAW in Beziehung zur Serumkonzentration	36
3.4.6	Stellungnahme zu Hypothese 2	37
3.5	Ermittlung der unteren Grenze eines möglichen therapeutischen Referenzbereichs von Kindern und Jugendlichen mit Ticstörungen unter Behandlung mit Tiaprid	38
4.	Diskussion	39
4.1	Zu Hypothese 1.1: Die Höhe der Serumkonzentrationen wird durch die applizierte Dosis beeinflusst.....	39
4.2	Zu Hypothese 1.2: Die Höhe der Serumkonzentrationen wird durch verschiedene pharmakokinetische Faktoren beeinflusst.....	41

4.2.1 Einfluss der Nierenfunktion	41
4.2.2 Altersabhängigkeit (Kind vs. Jugendlicher), Geschlechtsunterschiede und Rauchen	42
4.2.3 Interaktionen durch Begleitmedikamente.....	43
4.2.4 Inter- und intraindividuelle Variabilität der Serumkonzentration	43
4.3 Zu Hypothese 2: Die Höhe der Serumkonzentration korreliert mit dem Therapieeffekt und dem Auftreten (Anzahl bzw. Schweregrad) von UAW.	45
4.3.1 Problematik der Einschätzung des Wirkeffekts.....	45
4.3.2 Korrelation zwischen Wirkeffekt der Therapie und der Tiaprid-Serumkonzentration im Langzeitverlauf.....	46
4.3.3 Tiaprid-Serumkonzentration und UAW.....	47
4.4 Vorschlag eines altersspezifischen therapeutischen Referenzbereichs für eine Pharmakotherapie mit Tiaprid bei Kindern und Jugendlichen mit Ticstörungen.....	48
4.5 Aussagekraft und Gültigkeit der Ergebnisse	49
4.6 Ausblick.....	50
5. Zusammenfassung	51
6. Literaturverzeichnis.....	53

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 TDM-Anforderungsschein.....	15
Abbildung 2 Schweregrad der Erkrankung eingeschätzt anhand der Clinical Global Impression Scale - Severity Scale (CGI-S) (N = 48)	23
Abbildung 3 Beziehung zwischen der Tagesdosis von Tiaprid und der Serumkonzentration (N = 49). Grau hinterlegt ist der therapeutische Referenzbereich für erwachsene Patienten mit Chorea Huntington (1000 ng/ml - 2000 ng/ml)	26
Abbildung 4 Dosiskorrigierte Serumkonzentration der interindividuellen Messungen der Tiaprid-Serumkonzentration (N = 49).....	30
Abbildung 5 Wirkeffekt der Therapie eingeschätzt anhand der Clinical Global Impression Scale - Improvement Scale (CGI-I) (N = 36).....	32
Abbildung 6 Box plot der Beziehung des Wirkeffekts erfasst anhand der Clinical Global Impression Scale, subscale improvement and therapeutic effects (CGI - I) und der Serumkonzentration von Tiaprid (N = 36).....	33
Abbildung 7 Häufigkeit und Schweregrad unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) dokumentiert anhand der Udvalg for Kliniske Undersøgelser - Side Effect Rating Scale (UKU) (N = 48).....	35
Abbildung 8 Häufigkeit der Art der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) erfasst durch die Udvalg for Kliniske Undersøgelser - Side Effect Rating Scale (UKU) (N = 18)	36

Abbildung 9 Problematik der Einschätzung der Wirkung von Interventionen bei Ticstörungen (nach Roessner et al. 2004; die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung des Hogrefe-Verlags). Eine Intervention zu Zeitpunkt 1 kann für unwirksam erklärt werden, wenn zu dem Zeitpunkt eine Aggravierung der Ticstörung auftrat, oder genau umgekehrt zum Zeitpunkt 2 als wirksam gelten. 45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Patientencharakteristika (N = 49).....	19
Tabelle 2 Begleitmedikamente (N = 39).....	21
Tabelle 3 Kolmogorov- Smirnov-Anpassungstest der Tiaprid-Tagesdosierung.	24
Tabelle 4 Verschriebene Tagesdosierungen und die dazu gemessenen Serumkonzentrationen von Tiaprid (N = 49) in der Gesamtpopulation und der gebildeten Gruppen (Mittelwert, +/- Standardabweichung)	26
Tabelle 5 Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest der Tiaprid-Serumkonzentration	28

Abkürzungsverzeichnis

AGNP	=	Arbeitsgemeinschaft für Neuro-/Psychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie
C/D	=	dosiskorrigierte Serumkonzentration
CGI – I	=	Clinical Global Impression Scale - Improvement Scale
CGI – S	=	Clinical Global Impression Scale - Severity Scale
C _{max}	=	maximale Plasmakonzentration
D – Rezeptor	=	Dopamin - Rezeptor
et al.	=	et alii
Hrsg.	=	Herausgeber
ICD-10	=	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
KG	=	Körpergewicht
µg/ml	=	Mikrogramm pro Milliliter
N	=	Anzahl
ng/ml	=	Nanogramm pro Milliliter
ROC	=	Receiver-Operating-Curve
PET	=	Positronen-Emissions-Tomografie
SD	=	Standardabweichung
TDM	=	Therapeutisches Drug Monitoring
UAW	=	unerwünschte Arzneimittelwirkung/en
UKU	=	Udvalg for Kliniske Undersøgelser - Side Effect Rating Scale

Die Daten der vorliegenden Promotion wurden im Oktober 2017 auf dem 30. Symposium der Arbeitsgemeinschaft für Neuro-/Psychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) in München unter dem Titel *Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) von Kindern und Jugendlichen mit Ticstörungen unter Behandlung mit Tiaprid* als Poster präsentiert und im Datablitz vorgestellt. Die Arbeit wurde mit dem zweiten Posterpreis dotiert mit 200 Euro ausgezeichnet.

1. Einleitung

1.1 Einführung

„Alle Dinge sind Gift, und nichts ist ohne Gift; allein die Dosis machts, daß ein Ding kein Gift sei“ (Paracelsus 1538). Dieser Satz hat auch heute noch große Gültigkeit - insbesondere in der pädiatrischen Psychopharmakotherapie. Ein Großteil der verwendeten psychotropen Pharmaka auf dem Markt sind für Kinder und Jugendliche nicht zugelassen und müssen bei oft dringender Indikation im Rahmen eines therapeutischen Heilversuchs (Off-Label Gebrauch) verschrieben werden. Die Off-Label Verordnung ist allerdings mit einem höheren Risiko bezüglich Nichtwirksamkeit bzw. dem Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) behaftet (Gerlach et al. 2016b). Kinder sind keine kleinen Erwachsenen und Dosierungen können nicht ohne weiteres von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche übertragen werden (Kearns et al. 2003). Exemplarisch dafür ist das sog. „Grau-Syndrom“, welches durch das Antibiotikum Chloramphenicol bei Säuglingen verursacht wird (Sutherland 1959, Burns et al. 1959). Da die Leber bei Neugeborenen noch nicht ausreichend in der Lage ist zu glukuronidieren, führt dies zur Akkumulation des Präparats und zu toxisch hohen Serumkonzentrationen (Weiss et al. 1960). Die Symptomkonstellation aus gräulicher Hautfarbe, Hypothermie, Atemdepression, Zyanose und Kreislaufkollaps ist die Folge (Sutherland 1959, Burns et al. 1959). Entwicklungsabhängige pharmakokinetische (z.B. die Leberfunktion und renale Elimination (Kearns et al. 2003)) und –dynamische Besonderheiten (altersspezifische Veränderungen der Neurotransmission z.B. des Neurotransmitter-Metabolismus, Rezeptoren und Transportproteine) müssen also dringend Beachtung finden bei der Dosierung eines Medikaments (Gerlach et al. 2016a).

In der Kinder- und Jugendpsychiatrie bestehen Behandlungsstrategien je nach Erkrankungsbild entweder in einer rein psychotherapeutischen-, selten in einer rein pharmakologischen Behandlung oder, und das ist die häufigste Form, in einem multimodalen Behandlungskonzept (Gerlach et al. 2016a). Mit Ausnahme

der Psychostimulanzien, die für Minderjährige entwickelt worden und zugelassen sind, muss man sich bei der Pharmakotherapie von psychisch erkrankten Kindern und Jugendlichen an den Empfehlungen der Erwachsenenmedizin orientieren, was die Auswahl und Dosierung der Präparate anbetrifft. Dies geschieht überwiegend auf rein empirischen Erfahrungen und wird kaum durch offizielle Zulassungsstudien oder durch klinisch-kontrollierte Studien gestützt. Umso wichtiger ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung und individuelle Dosisfindung für die Anwendung von Neuro-/Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter. Heutzutage ist das therapeutische Drug-Monitoring (TDM) hierfür eine geeignete Hilfestellung.

1.1.1 Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) – Definition, Grundlage, Indikation

Unter TDM versteht man die Messung und Beobachtung der Serumkonzentrationen von Neuro-/Psychopharmaka (und ggf. deren Metaboliten) mit dem Ziel, Konzentrationen im therapeutischen Referenzbereich der entsprechenden Substanz zu erreichen (Hiemke et al. 2011). Dieser definiert den Bereich von Serumkonzentrationen im Blut mit einer unteren Grenze, unterhalb derer eine durch das Medikament induzierte therapeutische Reaktion relativ unwahrscheinlich ist, und eine obere Grenze, ab der die Verträglichkeit abnimmt oder es relativ unwahrscheinlich ist, dass eine therapeutische Verbesserung erreicht werden kann (Hiemke et al. 2017).

Die Strategie des TDM basiert auf der Hypothese, dass Serumspiegel von Neuro-/Psychopharmaka besser mit Konzentrationen des Arzneistoffes im Gehirn korrelieren als die applizierte Dosis (Aravagiri et al. 1999). So weisen z. B. auch bildgebende Studien mittels Positronen-Emissions-Tomografie (PET) nach, dass Serumkonzentrationen sehr gut mit der Dopamin-Rezeptor-Besetzung korrelieren, wie im Falle von der Substanz Amisulpirid (Hiemke et al. 2004). Damit sollen Serumkonzentrationen den klinischen Effekt (therapeutischer Effekt und UAW) eines Antipsychotikums adäquat vorhersagen können (Hiemke et al. 2017). Außerdem ist zu beachten, dass Neuro-/Psychopharmaka charakterisiert sind durch eine erhebliche interindividuelle Variabilität der pharmakokinetischen Eigenschaften (Hiemke et al. 2017). So kann die gleiche Dosis eines

Medikamentes bei zwei verschiedenen Patienten zu mehr als 20-fach unterschiedlichen Serumkonzentrationen führen (Bengtsson 2004).

Für Erwachsene hat die Arbeitsgemeinschaft für Neuro-/Psychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) vier Empfehlungsstufen, TDM in der Routinetherapie von Neuro-/Psychopharmaka anzuwenden, definiert (1 = dringend empfohlen; 2 = empfohlen; 3 = nützlich; 4 = potenziell nützlich) (Hiemke et al. 2017). TDM kommt im klinischen Alltag außerhalb der Routine zur Doseinstellung und unabhängig von der Einstufung einer Substanz insbesondere dann zum Einsatz, wenn trotz Anwendung der empfohlenen Dosis keine Besserung der Psychopathologie eintritt, oder wenn bei einer üblicherweise gut verträglichen Dosierung ausgeprägte UAW zu beobachten sind (Gründer et al. 2014). Nur so können z. B. individuelle Besonderheiten im Arzneimittelmetabolismus in der Therapie berücksichtigt werden. Schließlich kann TDM natürlich auch mangelnde Adhärenz aufdecken (Hiemke et al. 2017; Gründer et al. 2014). Eine Übersicht über besondere Indikationen (z.B. Polypharmazie) und besondere Patientengruppen (z.B. Senioren, Schwangere), bei denen TDM in der Routinebehandlung angewendet werden soll, listen Hiemke und Kollegen (2017) in den Konsensusleitlinien zum TDM in der Psychiatrie auf. Bis auf wenige Ausnahmen – wie z. B. Tiaprid - werden für TDM Talspiegelmessungen (Zeitpunkt der minimalen Serumkonzentration) durchgeführt (Hiemke et al. 2017).

1.1.2 TDM bei Kindern und Jugendlichen

Bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen ist das Risiko für UAW oder ineffektive Behandlung durch alters- und entwicklungsabhängige Besonderheiten in der Verstoffwechslung und Wirkungsweise der Arzneistoffe erhöht (Gerlach et al. 2016a). So können Dosisempfehlungen nicht ohne weiteres von der Erwachsenenmedizin auf Kinder und Jugendliche übertragen werden. Besonders bei einer Behandlung außerhalb der Zulassung ist eine individuelle Dosierung unter begleitetem TDM generell indiziert, um den größtmöglichen Behandlungserfolg zu gewährleisten (Gerlach et al. 2016a).

Es existieren bislang nur wenige systematische Untersuchungen von Neuro-/Psychopharmaka, bei denen eine Altersabhängigkeit untersucht wurde und

verlässliche Daten zu unterschiedlichen therapeutischen Referenzbereichen für Minderjährige fehlen gänzlich (Egberts et al. 2015).

Für Diazepam konnte bei Kindern nach oraler Gabe eine kürzere Eliminationshalbwertszeit als bei Erwachsenen nachgewiesen werden, dies wurde v. a. auf eine erhöhte glomeruläre Filtrationsrate und die dadurch verstärkte renale Elimination zurückgeführt (Morselli et al. 1978, Hogg et al. 2003). Das Antipsychotikum Chlorpromazin sowie die Antidepressiva Clomipramin und Nortriptylin scheinen ebenso rascher bei Kindern und Jugendlichen (8-15 Jahre) eliminiert zu werden, was man aus den im Vergleich zu Erwachsenen erniedrigten Serumkonzentrationen (Morselli et al. 1978; Rivera-Calimlin et al. 1979) folgerte.

Naturalistische Studien aus der eigenen Arbeitsgruppe zu den Substanzen Quetiapin (Gerlach et al. 2007; Albantakis et al. 2017) und Clozapin (Wohkittel et al. 2016) lieferten ebenfalls Hinweise auf deutlich niedrigere Talspiegel als bei Erwachsenen. So lagen beispielsweise 71.1 % der gemessenen Quetiapin-Serumspiegel von 180 pädiatrischen Patienten unterhalb des therapeutischen Referenzbereichs für Erwachsene von 100 - 500 ng/ml trotz guten therapeutischen Ansprechens (Albantakis et al. 2017). Bei beiden Substanzen scheinen bei Minderjährigen niedrigere Serumspiegel auszureichen als bei Erwachsenen, um einen ausreichenden therapeutischen Effekt zu erzielen. Andererseits konnte eine aktuelle Beobachtungsstudie bzgl. Olanzapin bei 115 Kindern und Jugendlichen zeigen, dass die therapeutisch wirksame Serumkonzentration derjenigen des Erwachsenen tendenziell gleicht (Fekete et al. 2017). Dasselbe konnte für die Selektiven-Serotonin-Reuptake-Inhibitoren Fluoxetin (Koelch et al. 2012) und Sertralin (Taurines et al. 2013) gezeigt werden. Einige, aber nicht alle Neuro-/Psychopharmaka scheinen sich demnach – in Abhängigkeit von Alter und Entwicklungsstadium – in der Pharmakokinetik und -dynamik zu unterscheiden. Durch differente physikalisch-chemische Eigenschaften der Neuro-/Psychopharmaka müssen die gültigen Referenzbereiche für Erwachsene insofern für jede Substanz eigenständig untersucht werden (Gerlach et al. 2016a).

Bei der Definition eines Referenzbereichs für Kinder und Jugendliche spielt zudem nicht nur die unterschiedliche Pharmakokinetik und -dynamik eine Rolle,

auch das Indikationsspektrum einzelner Substanzen unterscheidet sich in der Erwachsenen- und Kinder- und Jugendpsychiatrie für die ggf. auch unterschiedliche therapeutische Zielbereiche zu definieren sind (Klampfl et al. 2010). So wird beispielsweise Risperidon in der Erwachsenenmedizin primär bei Patienten mit einer Schizophrenie angewendet, in der Kinder- und Jugendpsychiatrie hingegen vorrangig bei einer Hyperkinetischen Störung des Sozialverhaltens.

Ebenso gilt dies für Tiaprid. Die Substanz wird bei erwachsenen Patienten vorrangig für Patienten mit Chorea Huntington und Spätdyskinesien eingesetzt (Norman et al. 1987), bei Kindern und Jugendlichen hingegen primär zur Behandlung von Ticstörungen (Eggers et al. 1988).

1.1.3 Tiaprid – Pharmakodynamik und Pharmakokinetik

Tiaprid, ein Antipsychotikum der ersten Generation aus der Gruppe der Benzamide (Tiaprid, Sulpirid und Amisulpirid), ist ein selektiver niedrig affiner Antagonist der Dopamin D₂- und D₃-Rezeptoren (Chivers et al. 1988; Scatton et al. 2001). Dabei bindet es bevorzugt an Rezeptoren im limbischen System (Bischoff et al. 1982) und hat nur eine geringe Affinität zu striatalen und hypophysären Rezeptoren (Apud et al. 1987; Bock et al. 2004). Im Gegensatz zu anderen Antipsychotika zeigen Benzamide allerdings nur wenig (Sulpirid) oder so gut wie keine (Tiaprid) antipsychotische Wirkung (Eggers et al. 1988). Es wird angenommen, dass es zusätzlich an serotonerge Rezeptoren (5HT₃, 5HT₄) bindet (Roessner et al. 2011). Eine Bindung an D₁- und D₄-Rezeptoren, H₁-Histaminrezeptoren und α_1 - und α_2 -adrenerge Rezeptoren ist nicht nachgewiesen (Scatton et al. 2001).

Die Substanz ist ein kurzwirksames Medikament. Maximale Plasmaspiegel (c_{max}) werden in pharmakokinetischen Studien 1,5 - 2 Stunden nach Einnahme erreicht (Norman et al. 1987, Rey et al. 1982a). Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa drei Stunden; die Substanz wird fast vollständig unmetabolisiert renal eliminiert (Rey et al. 1982a, Strolin-Benedetti et al. 1978). Aufgrund der raschen Elimination wird der Tiaprid-Serumspiegel unter c_{max} -Bedingungen bestimmt (Hiemke et al. 2011).

1.1.4 Tiaprid in der (Off-Label) Behandlung von Kindern und Jugendlichen

Tiaprid wird bei Kindern und Jugendlichen in Europa als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von Tics bzw. dem Gilles de la Tourette-Syndrom eingesetzt (Roessner et al. 2011).

Nach ICD-10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision) (Dilling et al. 2011) sind Tics i. d. R. kurz andauernde, plötzlich einsetzende, nicht-rhythmische, in Serien auftretende, hauptsächlich unwillkürliche Bewegungen (motorische Tics), deren offensichtlicher Zweck nicht zu erkennen ist. Sind Muskelgruppen im Hals-Nasen-Rachenbereich beteiligt, kann es zu Lautäußerungen kommen (vokale Tics). Dauern Tics länger als ein Jahr an, so spricht man von einer chronischen Ticstörung; bei der Kombination von chronischen motorischen und mindestens einem vokalen Tic von einem Gilles de la Tourette Syndrom (Synonym: Tourette Syndrom) (Dilling et al. 2011; Roessner et al. 2011).

Eine medikamentöse Therapie einer Ticstörung ist indiziert in Fällen mit hohem Schweregrad, starker psychosozialer Belastung sowie bei mangelnder Verfügbarkeit spezialisierter verhaltenstherapeutischer Therapieangebote (Roessner und Rothenberger 2016). Dopamin-Rezeptor-Antagonisten gelten als hilfreich, da man davon ausgeht, dass die Blockade insbesondere der D₂-Rezeptoren im Striatum für die Wirksamkeit bei einer Ticstörung von zentraler Bedeutung ist (Roessner et al 2012).

Im deutschsprachigen Raum gehört Tiaprid zu den zehn am häufigsten verordneten antipsychotischen Substanzen bei Minderjährigen (Bachmann et al. 2014). Obwohl Tiaprid als Mittel der ersten Wahl bei Ticstörungen im Kindes- und Jugendalter in den aktuellen Leitlinien empfohlen wird (Roessner et al. 2011), besitzt es für Minderjährige aufgrund der eingeschränkten Datenlage bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit keine offizielle Zulassung (Gerlach et al. 2016b).

Klinisch gibt es seit den 70er Jahren Berichte über gute Erfahrungen mit Tiaprid bei der Behandlung des Tourette-Syndroms (Drtilková 1996; Klepel et al. 1988; Lipcsey 1983; Mathé et al. 1978; Pasquiere und Pouplard 1977). Kleinere placebokontrollierte Studien mit sehr geringer Studienpopulation (Chouza et al. 1982, Forner-Valero et al. 1986) folgten.

Eine doppelblinde, randomisierte placebokontrollierte Crossover Studie von Eggers und Kollegen (1988) an 17 an Tourette-Syndrom erkrankten Kindern und eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Vergleichsstudie (Zheng et al. 2015) mit 603 Kindern und Jugendliche belegen die Wirksamkeit von Tiaprid bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Tics. Weiterhin kommt eine Übersichtsarbeit (Robertson und Stern 2000) zu dem Schluss, dass insbesondere Benzamide (Tiaprid und Sulpirid) bei Kindern und Jugendlichen mit Tics wegen des günstigen Nutzen/Risiko-Profiles empfohlen werden können.

In der Erwachsenenmedizin wird die Substanz zudem zur Reduktion von Agitiertheit und Aggressivität beim Alkoholentzugssyndrom eingesetzt (Franz et al. 2001). Diese Indikation spielt allerdings in der Kinder- und Jugendpsychiatrie kaum eine Rolle.

Aufgrund der fehlenden Zulassung bei Kindern- und Jugendlichen mit einer Ticstörung erfolgt die Auftitrierung der Substanz in kleinen Schritten, beginnend mit einer niedrigen Einstiegsdosis von 2,5 mg/kg Körpergewicht (KG) /Tag. Die individuelle Erhaltungsdosis wird patientenorientiert festgelegt. Eine übliche Tagesdosis liegt laut Roessner und Rothenberger (2016) bei 5 mg/kg KG oder wenn nötig bei 10 mg/kg KG, bzw. zwischen 150 – 300 mg verteilt auf drei Einzelgaben. Wöchentlich kann die Dosis der Substanz um 50 - 100 mg gesteigert werden. Dieselbe Dosierungsempfehlung gilt für Stereotypien, Dyskinesien, Hemiballismus und choreoathetotische Bewegungsstörungen. Eine Dosierung von 1200 mg/Tag sollte nicht überschritten werden (Roessner und Rothenberger 2016).

Die Behandlung mit Tiaprid gilt im Allgemeinen als gut verträglich. Aufgrund seiner Selektivität zu den D₂- und D₃-Rezeptoren im limbischen System (Scatton et al. 2001) birgt es ein geringes Risiko für extrapyramidale UAW, wie z. B. Parkinsonoid. Häufige UAW sind Müdigkeit, Appetitanregung mit Gewichtszunahme von durchschnittlich 2 – 4 kg (Meisel et al. 2004), Schlafstörungen, Kopfschmerzen und gedrückte Stimmung. In Einzelfällen können erhöhte Prolaktinspiegel auftreten (Eggers et al. 1988). Stöllberger und Kollegen (2005) berichten von kardiovaskularen UAW, insbesondere dem Auftreten von QTc-Zeit-Verlängerungen, die zu einer Torsade de pointes-

Arrhythmie führen können. Tiaprid löste in Tierversuchen keine psychomotorischen UAW aus (Bock et al. 2004; Scatton et al. 2001).

1.2 Forschungsstand

1.2.1 TDM-Studien bei der Behandlung mit Tiaprid

Die Datenlage bzgl. Pharmakokinetik und –dynamik für Tiaprid ist selbst bei Erwachsenen überschaubar und basiert weniger auf systematischen Studien als auf Empirie. Daher empfiehlt die AGNP in ihren Konsensusleitlinien, TDM bei der Behandlung mit Tiaprid nur bei spezifischen Fragestellungen einzusetzen (Empfehlungsgrad: 3) (Hiemke et al. 2011). Zwei Studien zu Tiaprid werden in den Konsensusleitlinien hervorgehoben: Die eine untersucht pharmakokinetische und –dynamische Parameter bei sechs Patienten mit Chorea Huntington (Norman et al. 1987), die andere bei 18 gesunden Probanden (Canal et al. 1998). Nachdem der Referenzbereich für Tiaprid selbst in der Erwachsenenmedizin auf eingeschränkter Datenlage basiert, ist es umso wichtiger – unter dem Aspekt der Medikamentensicherheit – zu prüfen, ob dieser in der Kinder- und Jugendmedizin anwendbar ist bzw. einen altersspezifischen therapeutischen Referenzbereich für Minderjährige zu definieren, der zumindest durch naturalistische Beobachtungsstudien abgesichert ist.

1.2.2 Zum methodischen Forschungsstand

Laut den Konsensusleitlinien (Hiemke et al. 2017) ist das optimale Studiendesign, um eine Korrelation zwischen dem Wirkeffekt und der Serumkonzentration zu finden, eine randomisierte, prospektive Doppelblind-Studie, in der Patienten mit Dosierungen behandelt werden, die zu einem definierten Serumkonzentrationsbereich des Arzneistoffs führen. Eine weitere Möglichkeit sind Studien mit zuvor festgelegter Dosis. Die Wirksamkeit der Substanz kann dann zwischen den Patienten mit unterschiedlich hohen Serumkonzentrationen untersucht werden (Hiemke et al. 2017). Diese Studien mit entsprechendem Design wurden beispielsweise für die Antipsychotika Clozapin (Perry et al. 1991) und Olanzapin (Perry et al. 1997) durchgeführt. Zur statistischen Erfassung der unteren Grenze des therapeutischen Referenzbereichs wird die Anwendung der Receiver-Operating-Curve (ROC) - Analyse empfohlen (Hiemke et al. 2017).

Um den Zusammenhang zwischen dem Auftreten von UAW und Serumkonzentrationen zu untersuchen, wurden bei erwachsenen Patienten, die mit einem Antipsychotikum behandelt wurden, PET-Studien eingesetzt, die die Dopamin-Rezeptor-Besetzung in Beziehung zur Serumkonzentration untersuchen (Bock et al. 2004). Dies basiert auf der Hypothese, dass der Wirkeffekt eines Antipsychotikums ab einer Rezeptorbesetzung von 60 – 70 % eintritt und ab einer Rezeptorbesetzung von über 80 % UAW in Form des extrapyramidal-motorischen-Syndroms auftreten (Farde et al. 1992). Solche Untersuchungen sind allerdings bei Kindern und Jugendlichen aus ethischen Gründen kaum umsetzbar, weil radioaktive Substanzen zur PET-Untersuchung eingesetzt werden müssen.

Da auch doppelblinde, randomisiert-kontrollierte Arzneimittelstudien im Kindesalter extrem schwierig durchzuführen sind, sind prospektive naturalistische Beobachtungsstudien der einzig mögliche Weg, Serumkonzentrationen von pädiatrischen Patienten, die mit Neuro-/Psychopharmaka behandelt werden, zu sammeln, mit Wirkeffekten zu korrelieren und mit Daten aus der Erwachsenenmedizin zu vergleichen.

1.3 Studienziel

Tiaprid wird bei Kindern und Jugendlichen im deutschsprachigen Raum als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von Ticstörungen Off-Label eingesetzt. Es gilt dabei die generelle Empfehlung, TDM bei der Behandlung von Minderjährigen mit Neuro-/Psychopharmaka durchzuführen. Therapeutische Referenzbereiche für Tiaprid sind bisher jedoch nur für erwachsene Patienten mit Chorea Huntington definiert worden (Hiemke et al., 2011).

Ziel dieser prospektiv angelegten Beobachtungsstudie ist die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen verabreichter Dosierung, Serumkonzentration, Einflussfaktoren auf die Serumkonzentration, Therapieeffekt und UAW bei der Neuro-/Psychopharmakotherapie mit Tiaprid im Kindes- und Jugendalter. Schließlich sollen Hinweise auf einen möglichen altersspezifischen therapeutischen Referenzbereich für die Anwendung von Tiaprid bei Ticstörungen generiert werden.

1.4 Fragestellung und Hypothesen

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung der Serumkonzentration von Kindern und Jugendlichen sowie Einflussfaktoren auf die Serumkonzentration und der Zusammenhänge mit den klinischen Effekten während der Behandlung mit dem Neuro-/Psychopharmakon Tiaprid.

Die **erste Fragestellung** der Untersuchungen lautet: Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration und der applizierten Dosis sowie verschiedenen Einflussfaktoren (wie dem Geschlecht, Alter, der Einnahme von Begleitmedikamenten und der Nierenfunktion)?

Hypothese 1.1: Die Höhe der Serumkonzentrationen wird durch die applizierte Dosis beeinflusst.

Hypothese 1.2: Die Höhe der Serumkonzentration wird durch verschiedene pharmakokinetische Faktoren beeinflusst, wie dem Geschlecht und dem Alter der Patienten, der Einnahme von Begleitmedikamenten und der Nierenfunktion.

Die **zweite Fragestellung** der Untersuchung lautet: Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration und dem Behandlungsergebnis (Wirkeffekt und UAW)?

Hypothese 2: Die Höhe der Serumkonzentration korreliert mit dem Therapieeffekt und dem Auftreten (Anzahl bzw. Schweregrad) von UAW.

Die Ergebnisse sollen schließlich Hinweise auf einen möglichen altersspezifischen therapeutischen Referenzbereich für die Anwendung von Tiaprid bei Ticstörungen generieren.

2. Material und Methoden

2.1 Rechtliche Grundlage

Die Studie wurde durch die lokale Ethikkommission geprüft und für zulässig befunden (Studiennummer 27/04). Die Untersuchungen sind entsprechend der Erklärung von Helsinki (1964) durchgeführt. Die Konzentrationsmessungen sowie die standardisierte Erfassung der Patientendaten erfolgten im Rahmen des 2007 gegründeten „Kompetenznetzwerks Therapeutisches Drug Monitoring Kinder und Jugendpsychiatrie“, an dem alle beteiligten Einrichtungen partizipieren (www.tdm-kjp.de). Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen der klinischen Routinebehandlung, daher wurde keine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Die Datenauswertung der klinischen Routedaten erfolgte in anonymisierter Weise, so dass der/die einzelne/n Patient/in nicht mehr identifiziert werden kann.

2.2 Erhebung der Stichprobe

Eingeschlossen wurden kinder- und jugendpsychiatrische Patienten aus ambulanter und (teil-)stationärer Behandlung bis 18 Jahre, die aufgrund einer gemäß ICD-10 diagnostizierten psychischen Erkrankung eine Therapie mit Tiaprid erhielten und bei denen zwischen 2007 und 2014 mindestens eine Messung der Serumkonzentration von Tiaprid angefordert wurde. Alle Proben wurden im Speziallabor für TDM des Zentrums für Psychische Gesundheit der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universitätsklinik Würzburg untersucht.

Beteiligte Kliniken:

- Universitätsklinikum Würzburg, Zentrum für Psychische Gesundheit, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
- Kinder- und Jugendpsychiatrie der Landes- Frauen- und Kinderklinik Linz, Österreich

- Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie Kliniken der Stadt Köln GmbH
- Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie/Psychotherapie Medizinische Universität Ulm
- Kinder- und Jugendabteilung für psychische Gesundheit der Universitätsklinik Erlangen

2.3 Praktisches Vorgehen in der Klinik

2.3.1 Anforderungsschein

Alle für das TDM relevanten Daten wurden durch den behandelnden Arzt auf dem Anforderungsschein an das TDM-Labor dokumentiert und sind im Detail der Abbildung 1 zu entnehmen. Standardisiert erfasst wurden für den Metabolismus relevante Angaben zum Patienten (wie z. B. das Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht) sowie eine genaue Dokumentation der Medikation einschließlich möglicher Begleit- und Bedarfsmedikamente. Weiterhin wurden die Grund- und Begleiterkrankung, die Zielsymptomatik sowie die Indikation für die Anforderung des TDMs erfasst. Erfragt wurden außerdem der Konsum von Koffein, Nikotin und das Vorliegen eines Infektes.

Die Einschätzung des Schweregrads der Erkrankung sowie des Therapieeffekts und des Auftretens von UAW wurde anhand von standardisierten Ratingskalen erfasst.

LABOR FÜR THERAPEUTISCHES DRUG MONITORING VON PSYCHOPHARMAKA														
Margarete-Höppel-Platz 1, 97080 Würzburg														
ERWACHSENE: OA PD Dr. DP Unterecker Tel.: 0931-201 77810 Dr. Dr. Hommers Tel.: 0931-31 48854			KINDER/JUGENDLICHE: OA Fr. PD Dr. Taurines Tel.: 0931-201 76474 OA Fr. Dr. Egberts			LABOR: Hr. Burger Tel.: 0931-201 77260 Fax: 0931-201 77262			LAURIS ETIKETT					
PATIENT			EINSENDER											
KLINIK/STATION/PRAKIS			TELEFONNUMMER											
GEBURTSDATUM			GESCHLECHT		GRÖÖE (cm)	GEWICHT (kg)	DIAGNOSE (ICD-)		ZIEL SYMPTOMATIK					
W: <input type="checkbox"/> M: <input type="checkbox"/>														
VERSICHERUNG Gesetzlich <input type="checkbox"/> Privat <input type="checkbox"/>														
ZIELMEDIKAMENT			TAGESDOSIS		STEADY STATE		INDIKATION							
WIRKSTOFF BITTE ZUSÄTZLICH UNTEN MARKIEREN!			mg		JA NEIN		NEUEN- STELLUNG	DOSSIÄN- DERUNG	NICHTAN- SPRECHEN	ADHER- ENCE	NEBEN- WIRKUNG	INTER- AKTION	INTOXI- KATION	ANDER GRUND
					<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"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALLE BEGLEITMEDIKAMENTE DER LETZTEN 24H SONST KEINE ANGEBEN														
RAUCHEN ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>			KOFFEIN ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>		INFEKT ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>		LEBER path. <input type="checkbox"/> o.B. <input type="checkbox"/>		NIERE path. <input type="checkbox"/> o.B. <input type="checkbox"/>		EKG path. <input type="checkbox"/> o.B. <input type="checkbox"/>			
SCHWEREGRAD DER ERKRANKUNG (CGI) (AKTUELL)						THERAPIE-EFFEKT (CGI) (seit Behandlungsbeginn)								
<input type="checkbox"/> nicht beurteilbar (1)			<input type="checkbox"/> mäßig krank (4)			<input type="checkbox"/> nicht beurteilbar (0)			<input type="checkbox"/> unverändert (4)					
<input type="checkbox"/> nicht krank (1)			<input type="checkbox"/> deutlich krank (5)			<input type="checkbox"/> sehr viel besser (1)			<input type="checkbox"/> etwas schlechter (5)					
<input type="checkbox"/> Grenzfall (2)			<input type="checkbox"/> schwer krank (6)			<input type="checkbox"/> viel besser (2)			<input type="checkbox"/> viel schlechter (6)					
<input type="checkbox"/> leicht krank (3)			<input type="checkbox"/> extrem schwer krank (7)			<input type="checkbox"/> nur wenig besser (3)			<input type="checkbox"/> sehr viel schlechter (7)					
NEBENWIRKUNGEN (UKU)														
<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> schwer														
ART DER NW														
<input type="checkbox"/> Schläfrigkeit/Sedierung						<input type="checkbox"/> ZNS-NW (Delir)								
<input type="checkbox"/> Hauterscheinungen						<input type="checkbox"/> EPS-Nebenwirkungen (Dystonie/Rigidität/Hypokinese/Akinese/Tremor/Akathisie)								
<input type="checkbox"/> Spannung/innere Unruhe						<input type="checkbox"/> kardiovaskuläre Störung (orthostatische Dysregulation/Tachykardie)								
<input type="checkbox"/> Speichelfluß (erhöht/verringert)						<input type="checkbox"/> gastrointestinale Störungen (Übelkeit/Erbrechen/Nausea/Diarrhoe/Obstipation)								
<input type="checkbox"/> Akkomodationsstörungen						<input type="checkbox"/> urogenitale Störungen (Miktionsstörung/sexuelle Dysfunktion/Polyurie)								
<input type="checkbox"/> Polydipsie						<input type="checkbox"/> andere Nebenwirkung								
ZUSAMMENHANG MIT ZU BESTIMMENDEM MEDIKAMENT														
<input type="checkbox"/> unwahrscheinlich <input type="checkbox"/> möglich <input type="checkbox"/> wahrscheinlich <input type="checkbox"/> NW überwiegen therapeutische Wirksamkeit														
ANTIDEPRESSIVA			ANTIPSYCHOTIKA			ANTIKONVULSIVA								
ng/ml			ng/ml			µg/ml								
<input type="checkbox"/> Amitriptylin Nortriptylin			<input type="checkbox"/> Amisulprid			<input type="checkbox"/> Carbamazepin			4-10					
80-200			<input type="checkbox"/> Aripiprazol			<input type="checkbox"/> Carba.-Epoxid			0.2-2.0					
<input type="checkbox"/> Nortriptylin			<input type="checkbox"/> Clozapin			<input type="checkbox"/> Ethosuximid			40-100					
70-170			<input type="checkbox"/> N-Clozapin			<input type="checkbox"/> Felbamat			30-60					
<input type="checkbox"/> Citalopram			<input type="checkbox"/> Haloperidol			<input type="checkbox"/> Lacosamid			1-10					
50-110			<input type="checkbox"/> Melperon			<input type="checkbox"/> Lamotrigin			3-14					
<input type="checkbox"/> Es-Citalopram			<input type="checkbox"/> Olanzapin			<input type="checkbox"/> Levetiracetam			10-40					
15-80			<input type="checkbox"/> Perazin			<input type="checkbox"/> Oxcarbazepin			10-35					
<input type="checkbox"/> Clomipramin			<input type="checkbox"/> Pipamperon			<input type="checkbox"/> 10-OH-Carbamazepin			10-35					
230-450			<input type="checkbox"/> Quetiapin			<input type="checkbox"/> Phenobarbital			10-40					
<input type="checkbox"/> N-Clomipramin			<input type="checkbox"/> Risperidon			<input type="checkbox"/> Phenytoin			10-20					
<input type="checkbox"/> Doxepin			<input type="checkbox"/> 8-OH-Risperidon			<input type="checkbox"/> Primidon			5-10					
50-150			<input type="checkbox"/> Paliperidon			<input type="checkbox"/> Phenobarbital			10-40					
<input type="checkbox"/> N-Doxepin			<input type="checkbox"/> Sulpirid			<input type="checkbox"/> Rufinamid			5-30					
<input type="checkbox"/> Duloxetine			<input type="checkbox"/> Tiaprid			<input type="checkbox"/> Topiramid			2-8					
30-120			<input type="checkbox"/> Ziprasidon			<input type="checkbox"/> Valproinsäure			50-100					
<input type="checkbox"/> Fluoxetin			100-2000			<input type="checkbox"/> Zonisamid			10-40					
120-500			50-200											
<input type="checkbox"/> N-Fluoxetin			200-1000											
<input type="checkbox"/> Fluvoxamin			1000-2000											
60-230			200-1000											
<input type="checkbox"/> Imipramin			200-1000											
175-300			200-1000											
<input type="checkbox"/> Desipramin			1000-2000											
<input type="checkbox"/> Maprotilin			50-200											
75-130			50-200											
<input type="checkbox"/> Milnacipran			50-110											
50-110			50-110											
<input type="checkbox"/> Mirtazapin			30-80											
30-80			30-80											
<input type="checkbox"/> Paroxetin			30-60											
30-60			30-60											
<input type="checkbox"/> Sertralin			10-150											
10-150			10-150											
<input type="checkbox"/> Trazodon			700-1000											
700-1000			700-1000											
<input type="checkbox"/> Trimipramin			150-300											
150-300			150-300											
<input type="checkbox"/> Venlafaxin			100-400											
100-400			100-400											
<input type="checkbox"/> O-Desmethylvenlafaxin			100-400											
100-400			100-400											
PSCHOSTIMULANTIEN						ng/ml								
<input type="checkbox"/> Atomoxetin						200-1000								
<input type="checkbox"/> sofort vor Licht schützen														
<input type="checkbox"/> Entnahme: 2h nach Gabe (Cmax)														
Therapeutische Bereiche (für Erwachsene) gemäß Konsensusleitlinien der AGNP-TDM-Arbeitsgruppe Hiemke et. al. Pharmacopsychiatry 2011;44 195-235														

Abbildung 1 TDM-Anforderungsschein

2.3.2 Ratingskalen

Der Schweregrad der Erkrankung wurde anhand der "Clinical Global Impression Scale, subscale for severity of illness" (CGI-S) eingeschätzt (National Institute of Mental Health, 1970) und bezieht sich auf die vorausgehende Behandlungswoche: 1 = nicht krank, 2 = Grenzfall, 3 = leicht krank, 4 = mäßig krank, 5 = deutlich krank, 6 = schwer krank, 7 = extrem schwer krank.

Der Therapieeffekt wurde durch die "CGI subscale for global improvement" (CGI-I) bewertet, diese dokumentiert den Wirkeffekt seit Beginn der medikamentösen Behandlung (National Institute of Mental Health, 1970). Nach dem CGI-I Manual wurden folgende Kategorien unterteilt: 1 = sehr viel besser, 2 = viel besser, 3 = etwas besser, 4 = unverändert, 5 = etwas schlechter, 6 = viel schlechter, 7 = sehr viel schlechter.

Auftreten und Schweregrad von UAW wurden anhand der Udvalg for Kliniske Undersøgelser - Side Effect Rating Scale (UKU) (Lingjaerde et al. 1987) erfasst und in folgende Kategorien unterteilt: keine UAW, leichte UAW, mittlere UAW und schwere UAW. Die Art der UAW wird anhand von 12 Items aus verschiedenen Symptombereichen (psychische, neurologische, autonome und sonstige Symptome) erfasst (Abbildung 1).

2.3.3 Blutentnahme

Die venöse Blutentnahme erfolgte in den partizipierenden Kliniken zwei Stunden nach der letzten oralen Einnahme von Tiaprid (C_{max}) (Norman et al. 1987). Verwendet wurden 7,5 mL Monowetten ohne Antikoagulanzen (Serum-Monowette ohne Zusatz).

2.3.4 Lagerung und Versand

Die Analyse der Blutproben erfolgte entweder sofort (bei Probeneingängen aus Würzburg) oder innerhalb von drei Tagen nach Versandeingang. Die Versendung der Proben erfolgte ungekühlt über den Postweg in einem Transportbehälter nach der europäischen Norm EN829 für den Transport nicht ansteckungsgefährlicher Stoffe in einer Versandtasche.

Wenn die Analyse nicht innerhalb von drei Tagen erfolgen konnte, wurden Tiaprid-Serumproben bis zu fünf Tage bei 8°C (Kühlschrank) oder sechs Monate bei -20°C (Gefrierschrank) aufbewahrt.

2.4 Labor

2.4.1 Probenannahme und Anonymisierung

Die Blutproben wurden zusammen mit dem Anforderungsschein an der Probenannahme des TDM-Labors der Universitätsklinik Würzburg abgeliefert. Die elektronische Aufnahme der Daten und Auftragserstellung erfolgte über die Programme SAP (Systeme, Anwendungen und Produkte in der Datenverarbeitung), und die Laborinformationssysteme LAURIS und SWISLAB. Anhand der Vergabe einer Patienten- und Auftragsnummer wurden die Blutproben anonymisiert.

2.4.2 Probenvorbereitung

Das venöse Blut wurde bei 3000 rpm (revolutions per minute, „Umdrehungen pro Minute“) und Raumtemperatur für zehn Minuten zentrifugiert (Hettich-Zentrifuge Rotanta 460 R). Anschließend wurde pro Analyt je 500 µl Serum in ein mit Auftragsnummer sowie Analytenkürzel versehenes 1,5 ml Gefäß pipettiert.

2.4.3 Analyse der Serumspiegel

Die Serumkonzentration von Tiaprid wurde mittels einer HPLC (High Performance Liquid Chromatography)-Anlage mit automatischer Säulenschaltung unter fortlaufender interner Kontrollprobenanalyse durchgeführt. Die Wellenlängen der UV-Messungen wurden auf 229 nm eingestellt. Die absolute Extraktion von Tiaprid lag bei 89 %. Der Intra-Assay- und Inter-Assay Koeffizient lagen bei 0,86 % und 2,47 %. Die Methode ist linear in einem Bereich von 2 – 6750 ng/ml ($r=0.99$), das untere Limit der Messung lag bei 2 ng/ml.

2.5 Datenanalyse

2.5.1 Datenauswahl

Lagen bei einem Patienten mehrere Messungen der Tiaprid-Serumkonzentration vor, wurde nur die letzte valide Messung in die interindividuelle Statistik miteinbezogen, da angenommen wurde, dass die letzte Messung der Serumkonzentration den Wirkeffekt der Behandlung am besten widerspiegelt.

Für die intraindividuelle Analyse (= Vergleich verschiedener Messungen eines individuellen Patienten) wurden alle vorhandenen validen Serumspiegelbestimmungen eingeschlossen.

Ausgeschlossen wurden Bestimmungen der Serumkonzentration, die offensichtliche Hinweise auf Abnahmefehler aufwiesen, z.B. Blutentnahme nicht unter C_{\max} Bedingungen, oder Serumkonzentrationen, die unterhalb der Nachweisgrenze lagen, z.B. bei absoluter Non-Compliance.

2.5.2 Statistik

Die statistische Analyse erfolgte mit der Software SPSS, Version 20. Alle Ergebnisse wurden mit Mittelwert, +/- Standardabweichung (SD) und Spanne angegeben.

Der Kolmogorov–Smirnov Test wurde angewendet zur Beurteilung der Variablen bei der Gaus'schen Verteilung. Um die Beziehung zwischen der Tiaprid-Dosis, Serumkonzentration, Einflussfaktoren, Wirkeffekt und UAW zu ermitteln, wurde der Pearson's Korrelationskoeffizient und die multifaktorielle lineare Regression verwendet. Gruppenunterschiede wurden durch unabhängige t-Tests, Mann-Whitney-U-Test und einfache Varianzanalysen (ANOVA) beurteilt. Zur Erfassung der unteren Grenze des therapeutischen Referenzbereichs wurde die ROC - Analyse angewendet.

Die statistische Signifikanz wurde bei $P < 0.05$ definiert.

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Stichprobe

3.1.1 Patientencharakteristika

Es wurden insgesamt Daten von 49 mit Tiaprid behandelten pädiatrischen Patienten untersucht (41 Jungen und 8 Mädchen). Der Altersdurchschnitt betrug 12,50 Jahre, wobei der jüngste Patient 6,98 Jahre und der Älteste 18,37 Jahre alt waren. Bei über der Hälfte (63,27 %) handelte es sich um Kinder unter 14 Jahren. Der Großteil der Patienten (83,67 %) rauchte nicht.

Tiaprid wurde bei den meisten Patienten (91,67 %) leitliniengetreu nach den europäischen Leitlinien der *European Society for the Study of Tourette Syndrome (ESSTS)* (Roessner et al. 2011) aufgrund einer Tic-Störung (ICD-10 F95.-) insbesondere dem Tourette-Syndrom eingesetzt. Die Klassifizierung der Erkrankungen nach ICD-10 einschließlich seltener Anwendungsgründe von Tiaprid sowie weitere Charakteristika der dieser Studie eingeschlossenen Patient/in/en sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1 Patientencharakteristika (N = 49)

Einsendende Kliniken, n (%)	
Würzburg	22 (44,90)
Linz	12 (24,49)
Köln-Hohlweide	7 (14,29)
Ulm	7 (14,29)
Erlangen	1 (2,04)
Setting N (%)	
ambulant	16 (32,65)
teilstationär	6 (12,24)
stationär	24 (48,98)
Fehlende Information	3 (6,12)
Geschlecht N (%)	
Männlich	41 (83,67)

Weiblich	8 (16,33)
Alter (Jahren), Mittelwert \pm SD	12,54 \pm 2,77 (Spanne 6,98 – 18,37)
Kinder < 14 Jahre, N (%)	31 (63,27)
Jugendliche \geq 14 Jahre, N (%)	18 (36,73)
Gewicht (kg), Mittelwert \pm SD	47,40 \pm 15,27 (Spanne 22,00 – 85,30)
Größe (cm), Mittelwert \pm SD	153,61 \pm 16,29 (Spanne 115 – 188)
BMI (kg/m ²), Mittelwert \pm SD	19,47 \pm 3,58 (Spanne 14,57 – 28,95)
Raucher N (%)	
Ja	2 (4,08)
Nein	41 (83,67)
Fehlende Information	6 (12,24)
Hauptdiagnosen (ICD-10)	
Ticstörungen (F95.-)	44 (91,67)
Chronische motorische oder vokale Ticstörung (F95.1)	5 (10,4)
Kombinierte vokale und multiple motorische Tics (Tourette-Syndrom) (F95.2)	30 (62,5)
Ticstörung, nicht näher bezeichnet (F95.9)	9 (18,8)
Weitere Hauptdiagnosen	4 (8,33)
Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens (F90.1)	2 (4,2)
Atypische Anorexia nervosa (F50.1)	1 (2,1)
Überaktive Störung mit Intelligenzminderung und Bewegungsstereotypien (F84.4)	1 (2,1)

3.1.2 Begleiterkrankungen

Bei 25 (51,02 %) Kindern und Jugendlichen wurde mehr als eine psychiatrische Diagnose dokumentiert. Davon lag bei 21 Kindern und Jugendlichen eine

komorbide Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) vor. Entwicklungsstörungen wurden bei fünf Kindern und Jugendlichen dokumentiert. Jeweils zwei Patienten litten unter einer komorbiden Zwangsstörung oder depressiven Erkrankung. Bei einem der Patienten lag eine mittelgradige Intelligenzstörung zugrunde.

Somatisch litt ein Patient der Studienpopulation an einer chronischen Niereninsuffizienz und ein Patient zeigte Anzeichen eines grippalen Infekts zum Zeitpunkt der Serumspiegelbestimmung.

3.1.3 Begleitmedikamente

27 Patienten (55,10 %) erhielten eine Begleitmedikation, davon 19 (70,37 %) ein Begleitmedikament, 5 (18,52 %) zwei- und drei Patienten (11,11 %) drei Begleitmedikamente.

Psychostimulanzien wurden bei 16 Patienten als Begleitmedikament dokumentiert, damit waren diese mit 44,44 % aller Begleitmedikamente am häufigsten vertreten. Am zweithäufigsten erhielten die Patienten zusätzlich zu Tiaprid Antipsychotika (19,44 %). Antidepressiva (13,89 %) sowie Atomoxetin (11,11 %), ein Nicht-Stimulanz, welches zur Behandlung der ADHS angewendet wird. Weitere Begleitmedikamente sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2 Begleitmedikamente (N = 39)

Monotherapie/Kombinationstherapie, N (%)	22/27 (44,90/55,10)
(Psychiatrische) Begleitmedikamente, N (%)	
Psychostimulanzien	
Methylphenidat	12 (33,33)
Amphetamin	4 (11,11)
Nicht-Stimulanzien	
Atomoxetin	4 (11,11)
Antipsychotika	
Chlorprothixen	2 (5,56)
Aripiprazol	2 (5,56)
Risperidon	2 (5,56)

Quetiapin	1 (2,78)
Antidepressiva	
Sertralin	3 (8,33)
Fluoxetin	1 (2,78)
Fluvoxamin	1 (2,78)
Tranquillizer	
Lorazepam	2 (5,56)
Somatische Begleitmedikamente	
Clindamycin	1 (2,78)
Dronabinol (Tetryhydrocannabinol)	1 (2,78)

3.1.4 Schweregrad der Erkrankung

Die behandelnden Ärzte stufen den Schweregrad der Erkrankung anhand der CGI - S bei 48 Patienten im Durchschnitt als „deutlich krank“ ein (CGI-S: Mittelwert= 4,67, SD= .93, Median=5) (Abbildung 2). Bei einem Patienten fehlte die Angabe.

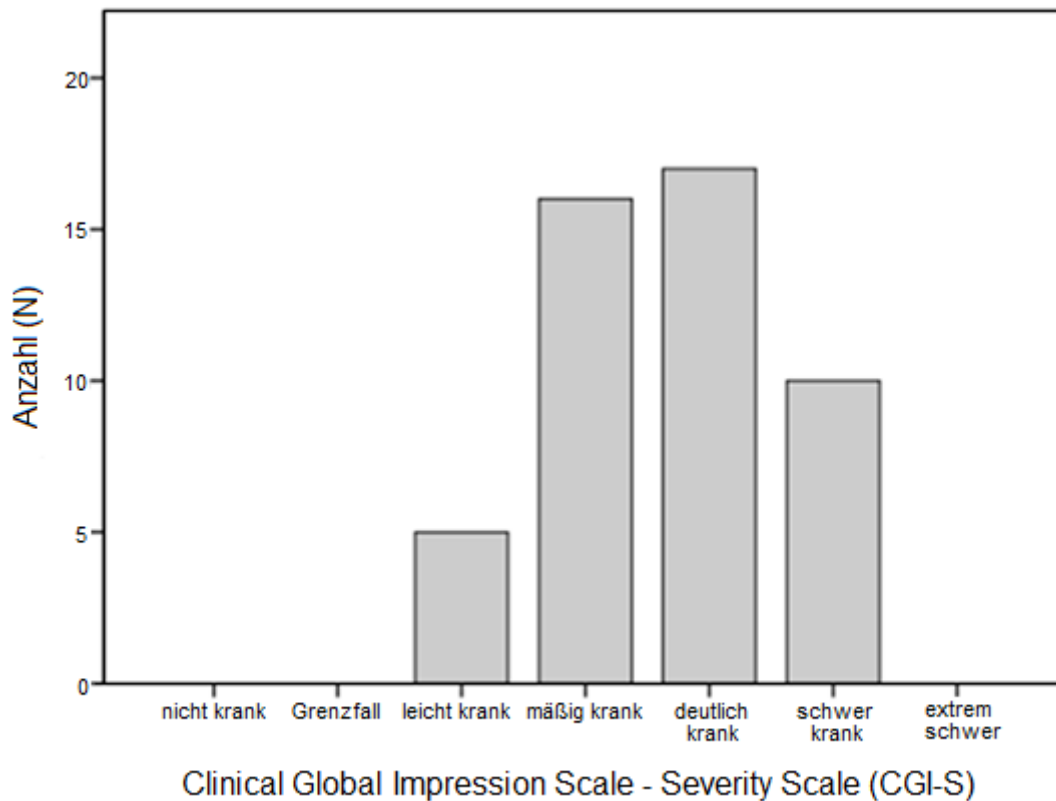


Abbildung 2 Schweregrad der Erkrankung eingeschätzt anhand der Clinical Global Impression Scale - Severity Scale (CGI-S) (N = 48)

3.1.5 Patienten mit mehreren TDM-Bestimmungen von Tiaprid

Bei 14 Kindern und Jugendlichen (28,57 %) wurden im Verlauf der Behandlung mehrere Serumkonzentrationsbestimmungen von Tiaprid analysiert. Durchschnittlich lagen 1,92 Messungen pro Patient vor (SD 1,81). Die maximale Anzahl an Messungen hatten zwei Patienten mit jeweils acht Bestimmungen der Tiaprid-Serumkonzentration. Das durchschnittliche Intervall zwischen den Messungen betrug 0,52 Jahre (SD 0,66; Spanne 0,0 – 2,45 Jahre), der Abstand zwischen der ersten und letzten Messung der Serumkonzentration betrug im Durchschnitt 1,58 Jahre (SD 1,49; Spanne 0,02 – 4,92 Jahre).

3.2 Zu Hypothese 1.1: Die Höhe der Serumkonzentrationen wird durch die applizierte Dosis beeinflusst

3.2.1 Verabreichte Dosierungen von Tiaprid

Die durchschnittliche Tagesdosis lag bei 354 mg (SD 216, Spanne 50 – 900). Über die Hälfte der Patienten erhielt die Tagesdosis verteilt auf drei Einzelgaben (55,88 %). Etwa ein Viertel der Patienten (23,53 %) nahm Tiaprid einmal, ein Fünftel zweimal (20,59 %) am Tag ein. Die durchschnittliche Dosis bezogen auf das Körpergewicht lag bei 7,7 mg/kg KG (SD 4.6, Spanne 1,0 – 19,4).

3.2.2 Test auf Normalverteilung der Dosierung

Der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest wurde durchgeführt, um zu ermitteln, ob die Tagesdosierungen der gebildeten Gruppen (mit einer Gruppengröße von mindestens zehn Patienten) normal verteilt sind.

Tabelle 3 Kolmogorov- Smirnov-Anpassungstest der Tiaprid-Tagesdosierung

Gruppen	Parameter der Normalverteilung, Mittelwert (mg/Tag) ± SD	Kolmogorov -Smirnov- Zahl	Asymptomatische Signifikanz (2-seitig)
Jungen (N=41)	362 ± 218	.17	.004
Mädchen (N=8)	313 ± 213	-	-
Kinder (N=31)	352 ± 198	.15	.063
Jugendliche (N=18)	356 ± 250	.20	.057
Monotherapie (N=22)	307 ± 176	.14	.200

Kombinations- behandlung (N=27)	392 ± 240	.20	.005
------------------------------------	-----------	-----	------

Die Dosierungen von Kindern und Jugendlichen sowie Patienten, die Tiaprid als Monotherapie einnahmen, waren normal verteilt, während Jungen und die Patienten, die Tiaprid als Kombinationstherapie erhielten, nicht normal verteilt waren. Da nur acht Mädchen vertreten waren, wurde aufgrund der geringen Gruppengröße kein Test auf Normalverteilung durchgeführt.

Für die Variablen „Geschlecht“, „Mono- bzw. Kombinationstherapie“ wurde demnach der Man-Whitney-U-Test angewendet. Für die Variable „Alter“ der t-Test.

3.2.3 Gruppenvergleich der Tagesdosierung

Es zeigten sich keine Unterschiede in der Höhe der Tagesdosierung von Tiaprid zwischen Kindern und Jugendlichen ($t = .05$; $p = .96$), Jungen ($n = 41$) und Mädchen ($n = 8$) ($U = 142.00$; $p = .57$) sowie bei Patienten, die Tiaprid als Monotherapie erhielten oder Begleitmedikamente einnahmen ($U = 353.00$; $p = .26$).

3.2.4 Beziehung zwischen der Tagesdosis von Tiaprid und der Serumkonzentration

Die durchschnittliche Serumkonzentration in der Gesamtpopulation ($N = 49$) lag bei 1324 ng/ml (SD 804, Spanne 156 - 3869). Der positive lineare Zusammenhang ($r = .76$, $p < .001$) zwischen der Tagesdosis und der Serumkonzentration ist in Abbildung 3 zu erkennen.

Tabelle 4 zeigt die Beziehung der verschriebenen Tagesdosierungen und der gemessenen Serumkonzentrationen im gesamten Patientenkollektiv und in verschiedenen Gruppen, z. B. bei Kindern und Jugendlichen. Die Höhe der Serumkonzentration ist in der Gesamtpopulation zu 58 % durch die eingenommene Dosis von Tiaprid erklärt ($R = .76$; $R^2 = .58$), bzw. zu 61 % durch

die gewichtsbezogene Dosierung ($R = .78$; $R^2 = .61$). Die dosiskorrigierte Serumkonzentration liegt durchschnittlich bei 4,36 (ng/ml)/(mg/Tag) (SD 2,36; Spanne 1,56 – 13,12).

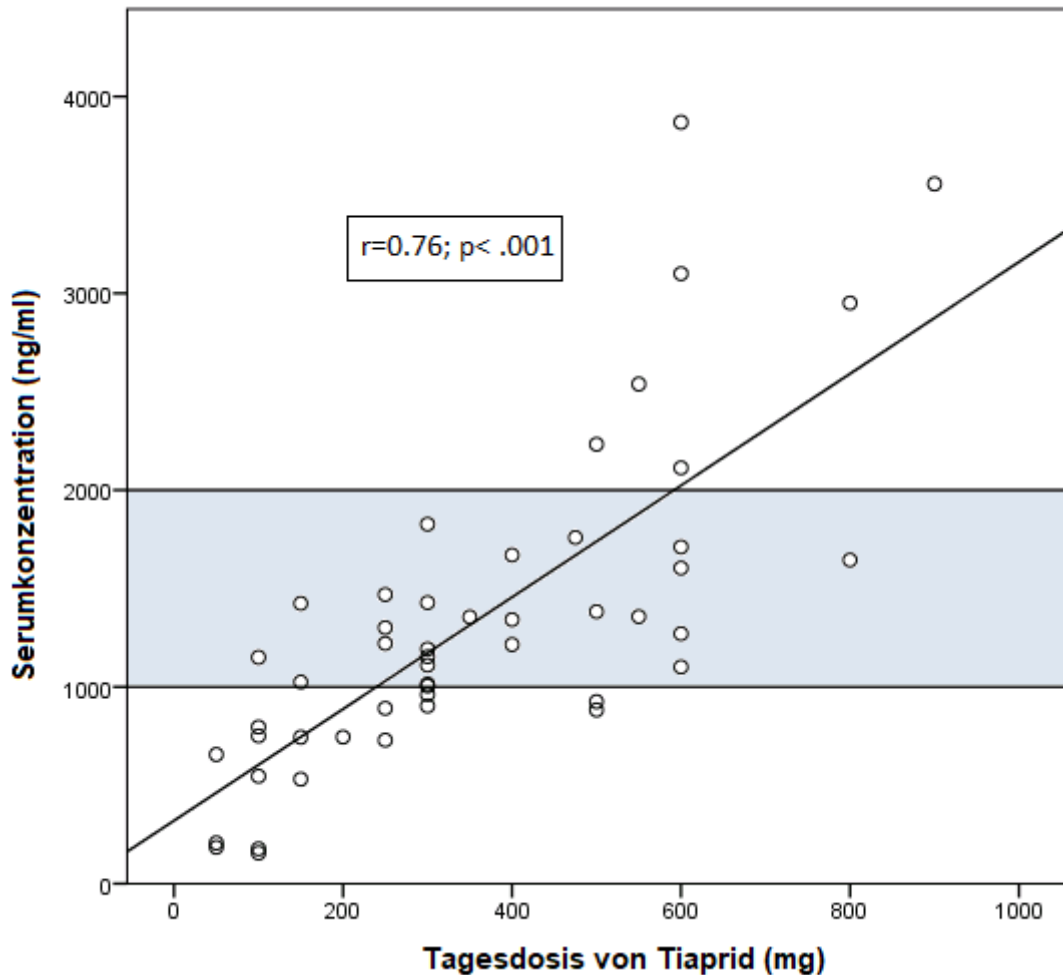


Abbildung 3 Beziehung zwischen der Tagesdosis von Tiaprid und der Serumkonzentration (N = 49). Grau hinterlegt ist der therapeutische Referenzbereich für erwachsene Patienten mit Chorea Huntington (1000 ng/ml - 2000 ng/ml)

Tabelle 4 Verschriebene Tagesdosierungen und die dazu gemessenen Serumkonzentrationen von Tiaprid (N = 49) in der Gesamtpopulation und der gebildeten Gruppen (Mittelwert, +/- Standardabweichung)

Patienten (N)	Tagesdosis (mg)	Konzentration (ng/ml)	Korrelation (r_s)	Signifikanz (p)
Gesamtpopulation (49)	354 ± 216	1324 ± 804	0.76	< 0.001
Männlich (41)	362 ± 218	1299 ± 711	0.80	< 0.001
Weiblich (8)	313 ± 213	1452 ± 1232	0.80	= 0.017
Kinder < 14 Jahren (31)	352 ± 198	1308 ± 766	0.73	< 0.001
Jugendliche ≥ 14 Jahren (18)	356 ± 250	1353 ± 887	0.81	< 0.001
Monotherapie (22)	307 ± 176	1190 ± 785	0.70	< 0.001
Komedikation (27)	392 ± 240	1434 ± 817	0.80	< 0.001
Raucher (2)	300 ± 00	1394 ± 433	0.81	< 0.001
Nicht-Raucher (41)	340 ± 217	1329 ± 135		
Ticstörungen (44)	379 ± 212	1397 ± 800	0.74	<0.001
Andere Erkrankungen (5)	130 ± 76	685 ± 556		

3.2.5 Stellungnahme zur Hypothese 1.1

Die Hypothese 1.1 kann damit als verifiziert angesehen werden: Die Tagesdosis von Tiaprid und die Serumkonzentration korrelieren positiv, d. h. eine steigende Dosis geht mit einer steigenden Serumkonzentration einher. Gemäß den

Ergebnissen wird die gemessene Serumkonzentration unserer Patienten zu 58 % durch die eingenommene Dosis von Tiaprid erklärt ($R = .76$; $R^2 = .58$).

3.3 Zu Hypothese 1.2: Die Höhe der Serumkonzentrationen wird durch verschiedene pharmakokinetische Faktoren (wie Geschlecht, Alter, Begleitmedikamente, Nierenfunktion) beeinflusst

3.3.1 Test auf Normalverteilung der Serumkonzentration

Der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest wurde durchgeführt, um zu ermitteln, ob die Serumkonzentrationswerte der gebildeten Gruppen (mit einer Gruppengröße von mindestens zehn Patienten) normal verteilt sind.

Tabelle 5 Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest der Tiaprid-Serumkonzentration

Gruppen	Parameter der Normalverteilung, Mittelwert (ng/ml) \pm SD	Kolmogorov-Smirnov-Zahl	Asymptomatische Signifikanz (2-seitig)
Jungen (N=41)	1299 \pm 711	.14	.050
Mädchen (N=8)	1452 \pm 1232	-	-
Kinder (N=31)	1308 \pm 766	.21	.001
Jugendliche (N=18)	1353 \pm 887	.17	.164
Monotherapie (N=22)	1190 \pm 785	.25	.001
Kombinationsbehandlung (N=27)	1434 \pm 817	.13	.200

Die Ergebnisse zeigen, dass die Serumkonzentration der Variable „Geschlecht“ in der Grundgesamtheit normal verteilt war. Während die Variablen „Alter“ und „Mono-bzw. Kombinationstherapie“ nicht normal verteilt waren.

3.3.2 Gruppenvergleich der Serumkonzentrationen

Es zeigten sich keine Unterschiede in der Höhe der Serumkonzentration zwischen Jungen und Mädchen ($t = -.49$; $p = .63$), Kindern und Jugendlichen ($U = 267.00$; $p = .80$) und Patienten, die Tiaprid als Monotherapie erhielten oder zusätzlich Begleitmedikamente einnahmen ($U = 365.00$; $p = .17$).

Die Serumkonzentration eines Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz lag mit 3869 ng/ml fast dreimal so hoch wie die mittlere Serumkonzentration der Gesamtpopulation.

3.3.3 Intraindividuelle Variabilität der Serumkonzentration

Bei Patienten mit mehreren Messungen der Tiaprid-Serumkonzentration lag die mittlere dosiskorrigierte Serumkonzentration (C/D) der ersten Messung bei 3,87 (ng/ml)/(mg/Tag), die C/D der zweiten Messung bei 3,97 (ng/ml)/(mg/Tag).

Die C/D wurde auf Normalverteilung getestet. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der C/D der ersten- und der zweiten Messung ($t = -.23$; $p = .83$). Die Standardabweichung des C/D-Mittelwerts lag bei 1,60 (ng/ml)/(mg/Tag).

Anhand der einfaktoriellen Varianzanalyse wurde überprüft, ob es Unterschiede zwischen der Höhe der C/D eines individuellen Patienten gab. Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den C/D-Messungen gefunden ($F = 1.86$; $df = 7$; $p = .22$).

3.3.4 Interindividuelle Variabilität der Serumkonzentration

Die absolute interindividuelle Variabilität der Serumkonzentrationen lag zwischen 156 ng/ml und 3869 ng/ml, die C/D bei durchschnittlich 4,36 (ng/ml)/(mg/Tag) (Spanne 1,56 – 13,12). Die Standardabweichung des C/D-Mittelwerts lag bei 2,36 (ng/ml)/(mg/Tag). Abbildung 4 zeigt die C/D der interindividuellen Patienten.

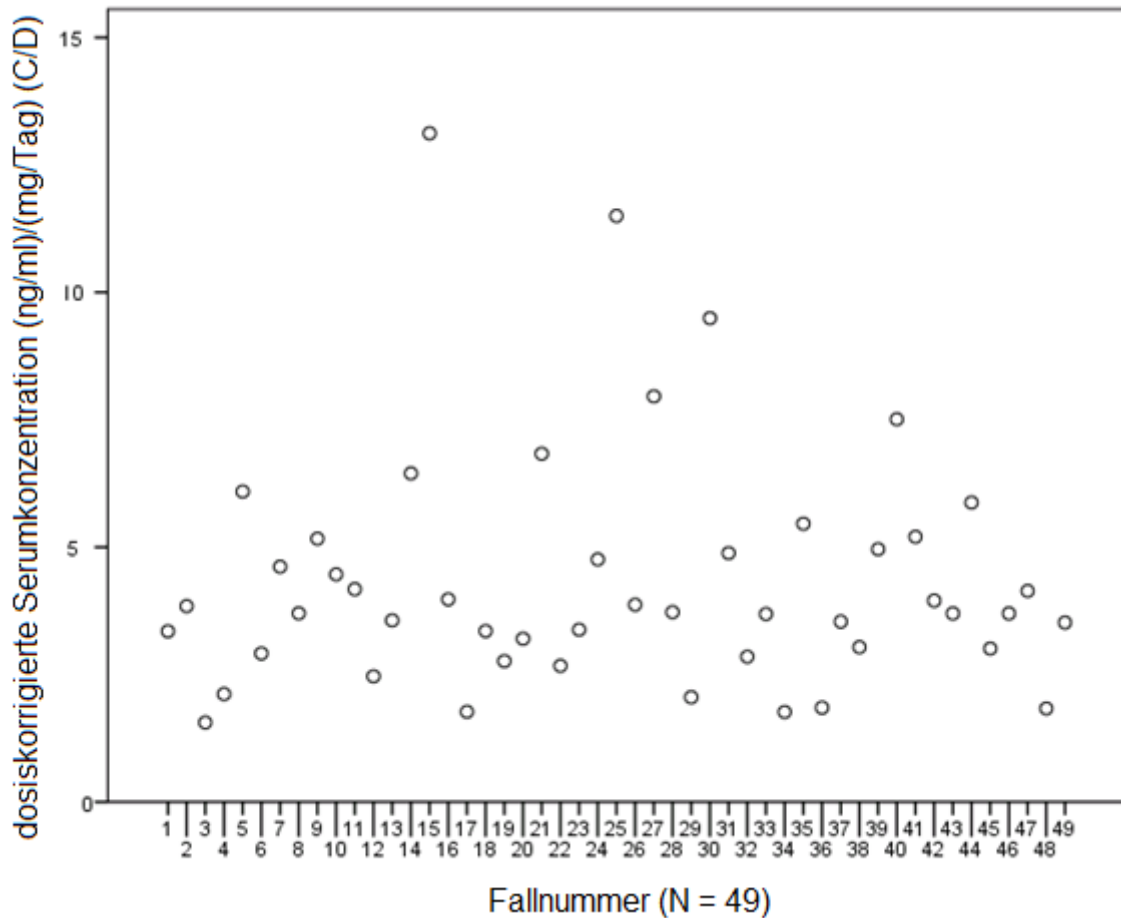


Abbildung 4 Dosiskorrigierte Serumkonzentration der interindividuellen Messungen der Tiaprid-Serumkonzentration (N = 49)

3.3.5 Stellungnahme zu Hypothese 1.2

Die **Hypothese 1.2** muss als falsifiziert gelten. Potenzielle pharmakokinetische Einflussfaktoren zeigen in der hier untersuchten Stichprobe keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Serumkonzentration, wie z. B. das Geschlecht, das Alter der Patienten oder Begleitmedikamente, die die Patienten neben der Therapie mit Tiaprid einnahmen. Die Serumkonzentration eines Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz war allerdings fast dreimal so hoch wie die Serumkonzentration von Patienten mit normaler Nierenfunktion. Es fand sich eine höhere interindividuelle- als intraindividuelle Variabilität der Serumkonzentration.

3.4 Zu Hypothese 2: Die Höhe der Serumkonzentration korreliert mit dem Therapieeffekt und dem Auftreten (Anzahl bzw. Schweregrad) von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW).

3.4.1 Wirkeffekt der Therapie

Die Symptome verbesserten sich bei 83,33 % der Patienten (N = 36) in unterschiedlichem Ausmaß, von 13 Patienten fehlten die Informationen über den Wirkeffekt der Behandlung. Laut Einschätzung der behandelnden Ärzte anhand der CGI - I, wurden die Symptome bei 41,67 % als „nur wenig besser“ und bei 38,89 % als „viel besser“ eingestuft. Ein Patient profitierte „sehr“ von der Behandlung mit Tiaprid (2,78 %). Die Minderheit der Patienten (16,67 %) profitierte hingegen nicht von der Therapie mit Tiaprid, und die Symptome wurden als „unverändert“ (13,89 %) oder „etwas schlechter“ (2,78 %) eingestuft. Daraus ergab sich ein Mittelwert der CGI – I von 1,25 (SD .84).

In allen gebildeten Gruppen (Geschlecht, Alter, Mono- und Kombinationsbehandlung) wurde durchschnittlich eine leichte Symptomverbesserung dokumentiert. Demnach fand sich auch kein signifikanter Unterschied in der Auswertung der CGI – I zwischen den jeweiligen Gruppen.

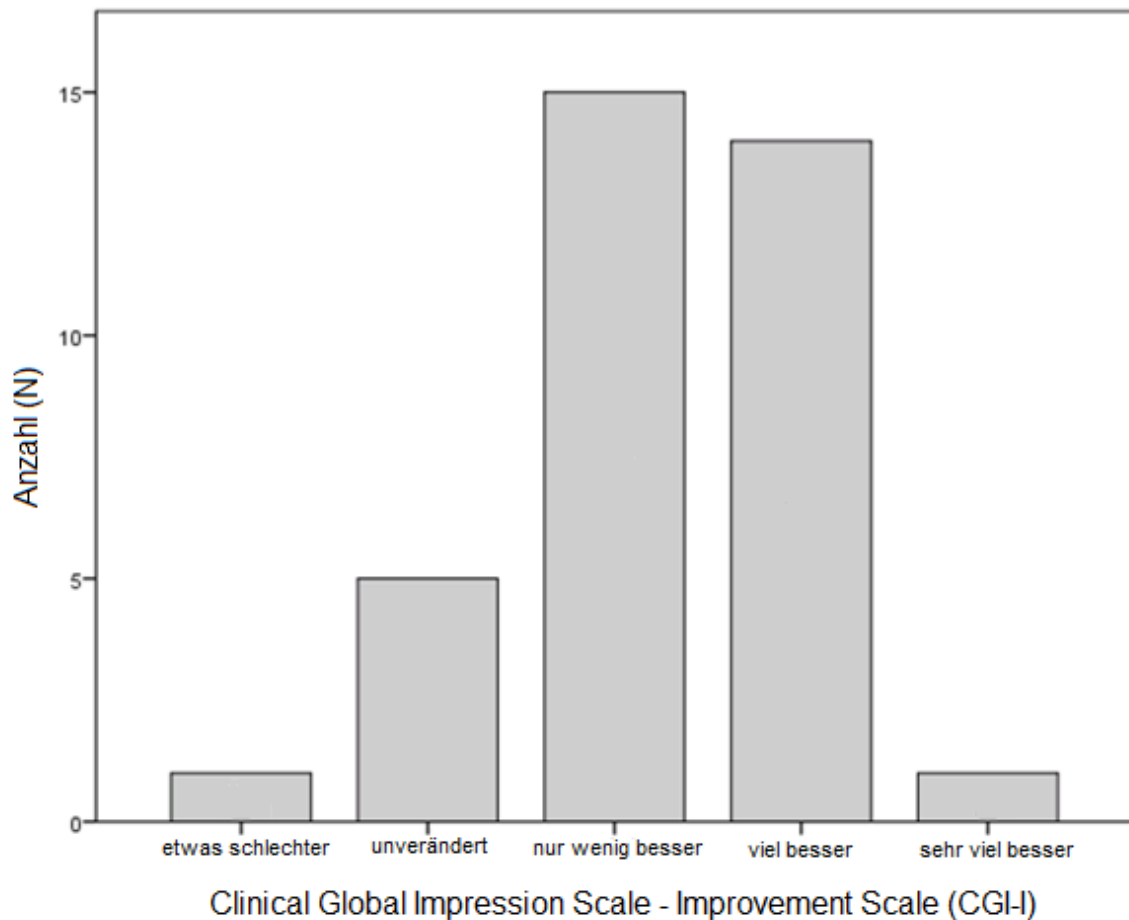


Abbildung 5 Wirkeffekt der Therapie eingeschätzt anhand der Clinical Global Impression Scale - Improvement Scale (CGI-I) (N = 36)

3.4.2 Wirkeffekt der Therapie in Beziehung zur Serumkonzentration

Es fand sich keine statistisch signifikante Beziehung zwischen der Tiaprid-Serumkonzentration und dem Wirkeffekt, eingeschätzt durch die CGI - I (Abbildung 6).

Es ließ sich auch statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen dem Wirkeffekt und Patienten mit niedrigen- (N = 17) (Mittelwert CGI - I = $1.00 \pm .94$), mittleren- (N = 24) (Mittelwert CGI - I = $1.40 \pm .82$) und hohen Serumkonzentrationen (N = 8) (Mittelwert CGI - I = $1.17 \pm .75$) ($F = .78$; $df = 2$; $p = .47$) ermitteln.

Es konnte daher auch keine Beziehung zwischen der Serumkonzentration und dem Wirkeffekt in den gebildeten Gruppen gefunden werden.

Die durchschnittliche Serumkonzentration der Patienten mit einer Ticstörung, die auf die Behandlung mit Tiaprid ansprachen (N = 28), lag bei 1440 ng/ml (SD 883) und die durchschnittliche Serumkonzentration bei Patienten, die nicht von der Behandlung profitierten (N = 5), bei 1552 ng/ml (SD 964). Es fand sich hier ebenfalls keine statistisch signifikante Beziehung zwischen Wirkeffekt und der Tiaprid-Serumkonzentration ($r = -.06$; $p = .75$).

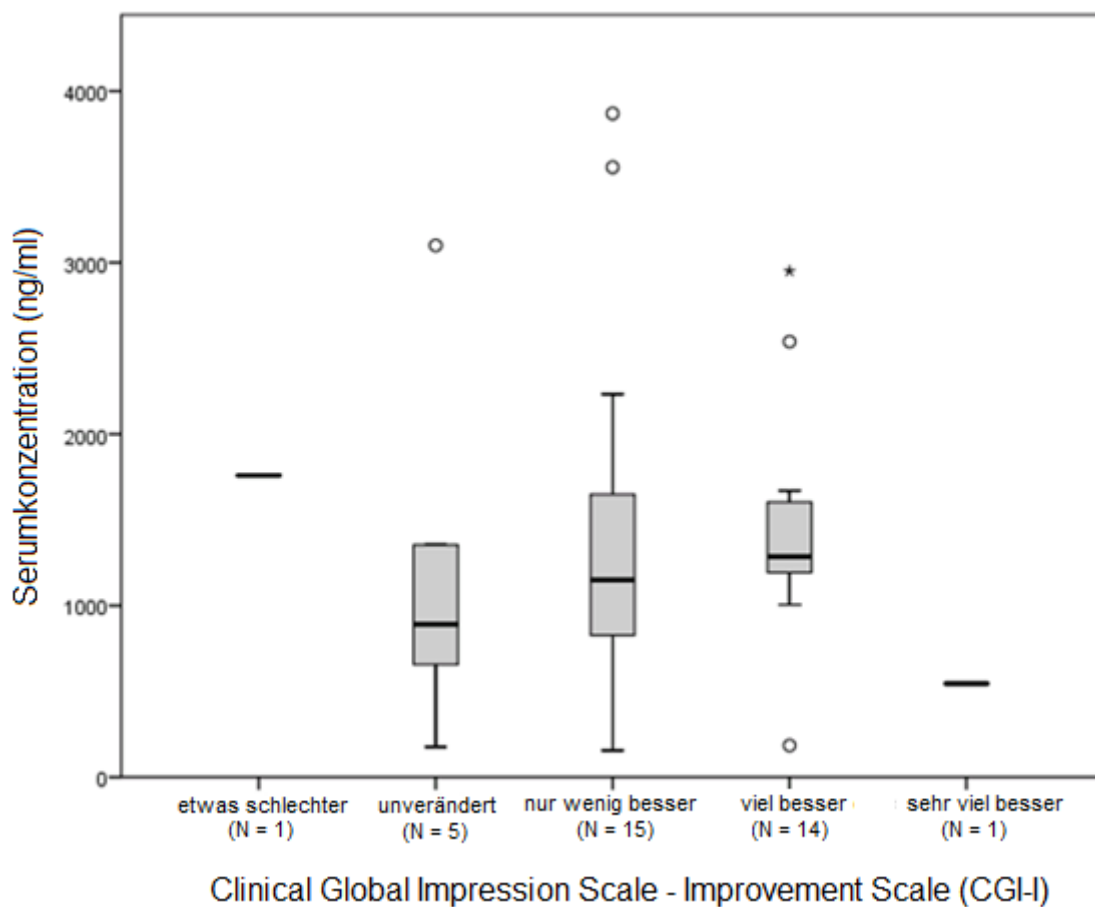


Abbildung 6 Box plot der Beziehung des Wirkeffekts erfasst anhand der Clinical Global Impression Scale, subscale improvement and therapeutic effects (CGI - I) und der Serumkonzentration von Tiaprid (N = 36)

3.4.3 Beziehung zwischen dem Wirkeffekt der Therapie und der Tiaprid-Serumkonzentration bei Patienten mit mehreren TDM-Bestimmungen von Tiaprid

Bei zehn Patienten lagen mindestens drei Messungen der Tiaprid-Serumkonzentration vor. In dieser Patientengruppe fand sich zum dritten Messzeitpunkt eine signifikante negative Korrelation zwischen der Serumkonzentration (Mittelwert 1289 ng/ml \pm 1155) und dem Wirkeffekt der Therapie (CGI - I: 0,90 \pm 0,99) ($r = -.68$; $p = .032$). Die dritte Messung erfolgte etwa ein Jahr nachdem zum ersten Mal die Tiaprid-Serumkonzentration analysiert wurde (1,24 Jahren \pm 0,75). Die durchschnittlich eingenommene Dosis der Patienten, die von der Behandlung profitierten ($N = 7$), lag zu diesem Messzeitpunkt bei 286 mg/Tag bei einer durchschnittlichen Serumkonzentration von 977 ng/ml, die durchschnittlich eingenommene Dosis der Patienten, die nicht von der Behandlung profitierten ($N = 3$), bei 550 mg/Tag und einer Serumkonzentration von 2797 ng/ml.

3.4.4 Häufigkeit und Art der UAW

Bei 48 Patienten wurde erfasst, ob die Patienten während der Behandlung mit Tiaprid unter UAW litten und wie schwer diese UAW waren. Beim Großteil der Patienten des gesamten Kollektivs (72,92 %) traten keine UAW auf (Abbildung 7). Bei den Patienten, bei denen UAW dokumentiert wurden (N = 13), wurde der Schweregrad ausschließlich als „leicht“- oder „mittel“ eingestuft. Schwere UAW traten bei keinem Patienten auf. Die Begleitmedikation hatte statistisch keinen Einfluss auf das Auftreten von UAW ($t = .20$; $p = .84$).

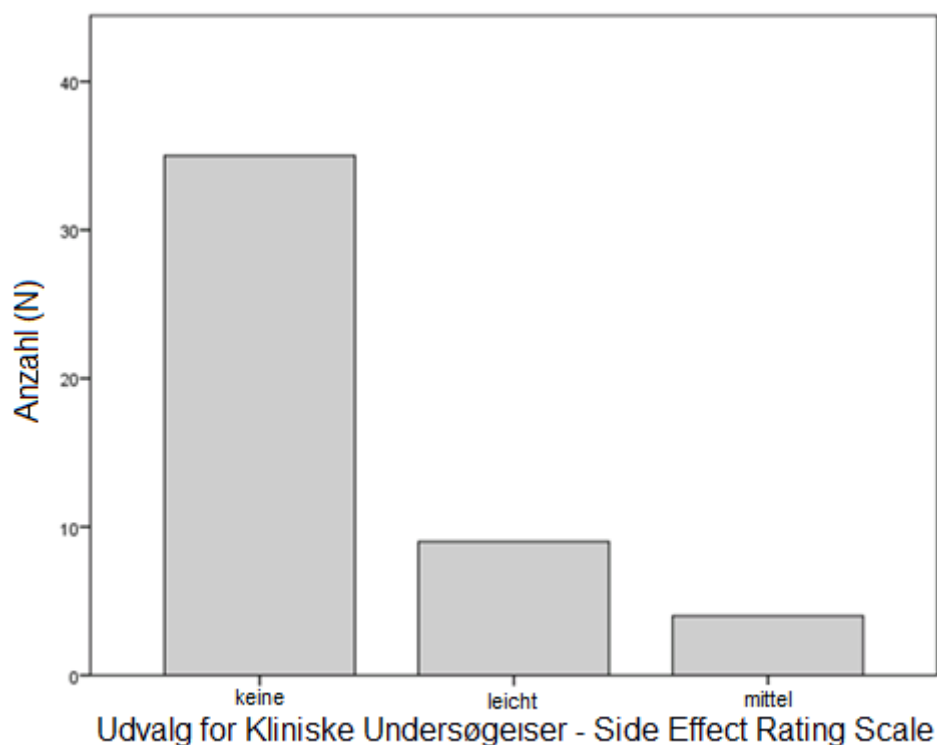


Abbildung 7 Häufigkeit und Schweregrad unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) dokumentiert anhand der Udvalg for Kliniske Undersøgelser - Side Effect Rating Scale (UKU) (N = 48)

Bei 13 Patienten traten eine oder mehrere UAW auf (N = 18). Die am häufigsten dokumentierte UAW unter der Behandlung mit Tiaprid war Müdigkeit (Abbildung 8). UAW, die nicht anhand der UKU-Skala erfasst wurden, aber vom behandelnden Arzt auf dem Anforderungsschein unter „andere

UAW“ dokumentiert wurden, waren z.B. eine Prolaktinerhöhung und Gewichtszunahme.

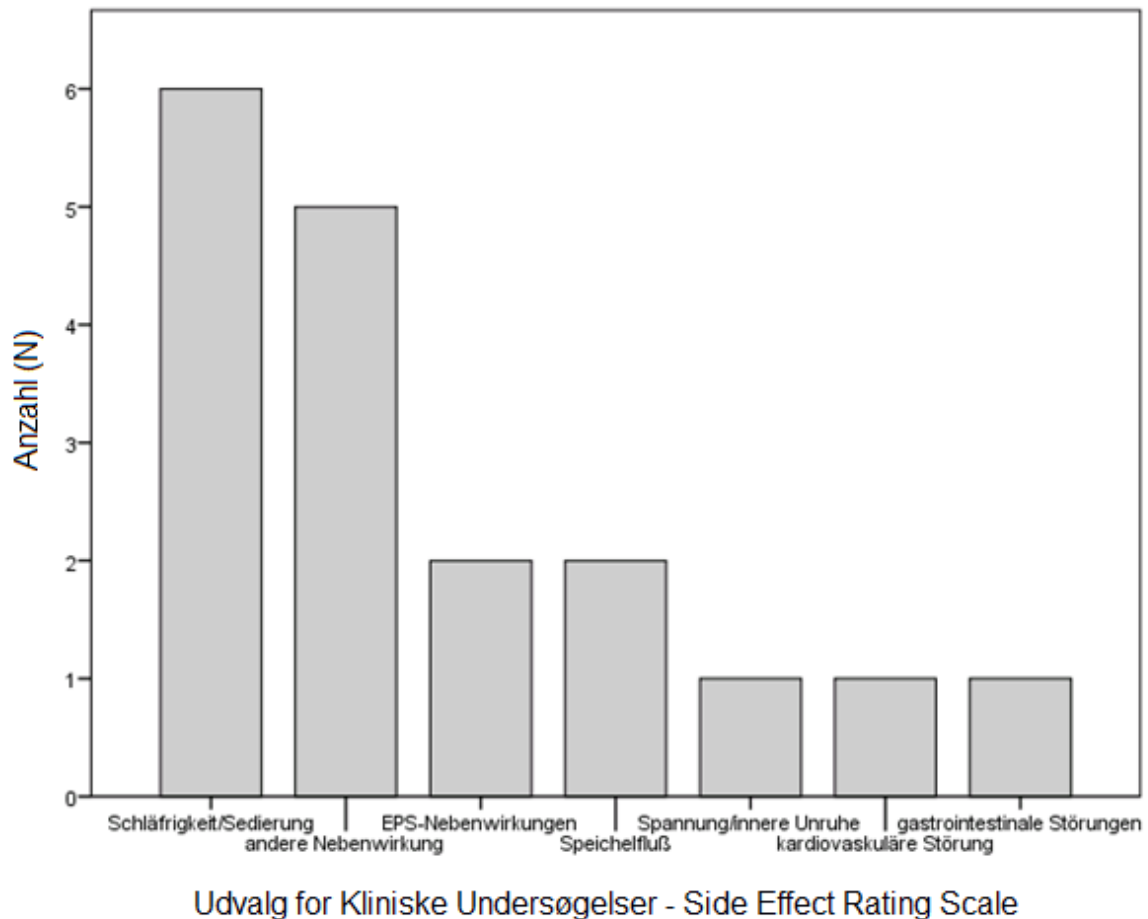


Abbildung 8 Häufigkeit der Art der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) erfasst durch die Udvalg for Kliniske Undersøgelser - Side Effect Rating Scale (UKU) (N = 18)

3.4.5 UAW in Beziehung zur Serumkonzentration

Es zeigte sich keine Beziehung im gesamten Patientenkollektiv zwischen der Tiaprid - Serumkonzentration und dem Auftreten von UAW ($r = .18$; $p = .22$). Es ergab sich kein statistischer Unterschied zwischen Patienten ohne UAW ($n = 35$) und mit UAW ($N = 13$) in Beziehung zur Serumkonzentration ($t = .31$, $p = .76$).

3.4.6 Stellungnahme zu Hypothese 2

Somit muss die zweite Hypothese nach den Resultaten der untersuchten Stichproben der interindividuellen Patienten (N = 49) als falsifiziert angesehen werden. Es fand sich kein Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration und dem Wirkeffekt sowie den aufgetretenen UAW mit leichter- oder mittlerer Ausprägung. Schwere UAW traten keine auf.

Die Auswertung der Verlaufsmessungen von Patienten mit mehreren Messungen der Tiaprid-Serumkonzentration ergab beim dritten Messzeitpunkt eine negative Korrelation zwischen Wirkeffekt und Serumkonzentration ($r = -.68$; $p = .032$).

3.5 Ermittlung der unteren Grenze eines möglichen therapeutischen Referenzbereichs von Kindern und Jugendlichen mit Ticstörungen unter Behandlung mit Tiaprid

Bei der Patientengruppe mit Mehrfachmessungen, bei der eine Korrelation zwischen Serumkonzentration und dem Wirkeffekt gefunden wurde, wurde die ROC - Analyse, zur Festlegung der unteren Grenze des therapeutischen Referenzbereichs, angewendet.

Die ROC-Analyse beschrieb eine Sensitivität von 86 % und Spezifität von 33 %, bei einer Serumkonzentration von 618 ng/ml ($AUC = -0,52$) auf Tiaprid zu respondieren. Die Spezifität bedeutet, dass 33 % der Patienten falsch-positiv auf Tiaprid reagierten. Bei den minderjährigen Patienten wurde ein günstigerer klinischer Effekt bei Serumkonzentrationen unter 2000 ng/ml dokumentiert, als bei Konzentrationen oberhalb dieses Wertes.

4. Diskussion

Dies ist die erste naturalistische Beobachtungsstudie zum TDM bei Kindern und Jugendlichen während der Behandlung mit dem Neuro-/Psychopharmakon Tiaprid. Referenzbereiche für erwachsene Patienten liegen für die Therapie von Bewegungsstörungen bei Chorea Huntington als primäre Indikation von Tiaprid vor (Hiemke et al. 2011). Da sich die Indikationen der Bewegungsstörung bei Chorea Huntington und Ticstörungen hinsichtlich ihrer Pathophysiologie unterscheiden, und da Kinder in pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Hinsicht keine ‚kleinen Erwachsenen‘ sind, ist es von hoher wissenschaftlicher und klinischer Relevanz, den therapeutischen Referenzbereich von Tiaprid für Minderjährige mit Ticstörungen zu evaluieren und ggf. neu zu definieren.

Ziel dieser Arbeit ist daher die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Tiaprid-Serumkonzentration und 1.) der Dosis, 2.) verschiedenen potenziellen pharmakokinetischen Einflussfaktoren und 3.) den positiven- und negativen therapeutischen Effekten, um Hinweise auf einen alters- und diagnosespezifischen therapeutischen Referenzbereich für Kinder und Jugendliche, die an einer Ticstörung leiden, generieren zu können.

4.1 Zu Hypothese 1.1: Die Höhe der Serumkonzentrationen wird durch die applizierte Dosis beeinflusst

In dieser Arbeit wird eine lineare positive Beziehung zwischen der applizierten Tagesdosis von Tiaprid und der gemessenen Serumkonzentration nachgewiesen (Abbildung 3). Die Ergebnisse bestätigen damit die Hypothese, dass die Höhe der Serumkonzentration von der applizierten Dosis beeinflusst wird. Die positive Korrelation der gemessenen Serumkonzentration mit der Höhe der eingenommenen Dosis wurde ebenfalls in einer pharmakokinetischen Studie von Roos und Kollegen (1986) gefunden, die die Serumkonzentration von Tiaprid bei zehn erwachsenen Patienten mit tardiven Dyskinesien untersuchten. Soweit der

Autorin bekannt, liegen keine publizierten Studienergebnisse zur Pharmakokinetik von Tiaprid für Kinder und Jugendliche vor.

Die lineare Beziehung von Dosis und Serumkonzentration einer Substanz ist Voraussetzung für die Definition eines „dosisbezogenen Referenzbereichs“. Der sog. dosisbezogene Referenzbereich (abgekürzt als C/D) ist laut AGNP-Konsensus der Serumkonzentrationsbereich, der für ein Arzneimittel bei einer bestimmten Dosis im Blut zu erwarten ist (Hiemke et al. 2017, Haen et al. 2008) und ist eine Ergänzung zum allgemeinen therapeutischen Referenzbereich. Die Einordnung in einen dosisbezogenen Referenzbereich liefert einen zusätzlichen Parameter, der auf individuelle Besonderheiten des Arzneimittelstoffwechsels aufmerksam machen kann. Es ermöglicht damit, die gemessene Tiaprid-Serumkonzentration nicht nur in Relation zum therapeutischen Referenzbereich, sondern auch zur verabreichten Dosis zu setzen (Greiner und Haen 2007). Die durchschnittliche dosiskorrigierte Serumkonzentration liegt in dieser Arbeit bei $4,36 \text{ (ng/ml)/(mg/Tag)}$ (SD 2,36). Dieses Ergebnis sollte in einer folgenden Arbeit mit größeren Fallzahlen überprüft werden.

4.2 Zu Hypothese 1.2: Die Höhe der Serumkonzentrationen wird durch verschiedene pharmakokinetische Faktoren beeinflusst.

Die Hypothese muss bezogen auf die hier untersuchte Stichprobe als falsifiziert gelten, da statistisch keine Einflussfaktoren nachgewiesen werden konnten. Durch die Vielfalt der möglichen Einflussfaktoren und kleine Gruppengrößen der Studienpopulation können statistisch signifikante Einflüsse auf die Serumkonzentration kaum abgebildet werden.

Die ausgeprägte Variabilität der Serumkonzentration weist allerdings auf den Einfluss weiterer Faktoren auf die Serumkonzentration von Tiaprid hin, die wir allerdings anhand der Ergebnisse dieser naturalistischen Arbeit nicht erklären können. Man könnte z.B. vermuten, dass auch bei den hier untersuchten Patienten u.a. die Absorption der Substanz im Gastrointestinaltrakt für diese Beobachtung verantwortlich sein könnte. So zeigte eine Studie mit sieben gesunden erwachsenen Probanden, dass eine fettreiche Mahlzeit die Absorption von Tiaprid begünstigt, und dadurch die gemessene Serumkonzentration um 42 % ansteigen kann (Rey et al. 1982b).

Weiterführende Studien mit spezifischen Analysemethoden scheinen notwendig, um mögliche Einflussvariablen auf die Serumkonzentration von Tiaprid auch bei Kindern und Jugendlichen zu verifizieren.

4.2.1 Einfluss der Nierenfunktion

Tiaprid wird fast vollständig über die Niere eliminiert (Strolin-Benedetti et al. 1978). Daher kann es im Falle einer Schädigung der Niere mit verminderter Ausscheidung zu höheren Tiaprid-Serumspiegeln führen (Strolin-Benedetti et al. 1978). Laut Fachinformation (Fachinformation Tiapridex® Stand Juni 2017) sind in solch einer Situation Dosisanpassungen notwendig. In dieser Studienpopulation litt eine 10-jährige Patientin, die aufgrund eines Tourette-Syndroms mit Tiaprid behandelt wurde, an einer chronischen Niereninsuffizienz als Begleiterkrankung. Die Tiaprid-Serumkonzentration lag bei dieser Patientin weit über dem therapeutischen Referenzbereich für Erwachsene (3869 ng/ml; C/D 6,45 (ng/ml)/(mg/Tag)). UAW wurden dennoch keine dokumentiert.

Die Niere könnte auch eine altersspezifische Rolle bei der Höhe der Serumkonzentration von Tiaprid spielen. Es ist bekannt, dass Kinder eine höhere renale Clearance aufweisen als Erwachsene (Hogg et al. 2003); folglich könnten Serumkonzentrationen von Tiaprid generell niedriger ausfallen als bei erwachsenen Patienten und damit Dosisanpassungen notwendig machen. Diese Annahme wird durch den Vergleich mit einer Studie an erwachsenen Patienten mit Chorea Huntington (Norman et al. 1987) bestätigt: So erreichten diese bei einer Tagesdosis von 100 mg mittlere Serumkonzentrationen von 920 ng/ml, bei Kindern und Jugendlichen hingegen lagen die Spiegel bei durchschnittlich 730 ng/ml. In dieser Arbeit respondierten Kinder mit Ticstörungen bereits bei geringeren Serumkonzentrationen (ab 600 ng/ml). Daher scheint die erhöhte Clearance bei Kinder und Jugendlichen mit Ticstörungen keine Dosisanpassungen von Tiaprid (empfohlen sind Dosierungen zwischen 150 – 300 mg (Roessner et al. 2016)) notwendig zu machen.

4.2.2 Altersabhängigkeit (Kind vs. Jugendlicher), Geschlechtsunterschiede und Rauchen

Verschiedene potenzielle Einflussfaktoren wie das Alter der Patienten (in dieser Arbeit wurde gemäß der juristischen Unterscheidung getrennt nach Kindern jünger bzw. Jugendlichen gleich oder älter als 14 Jahre) und das Geschlecht hatten in der hier untersuchten Stichprobe statistisch keinen signifikanten Einfluss auf die Serumkonzentration.

Das Ergebnis, dass weibliche und männliche Patienten keine Unterschiede in der Serumkonzentration von Tiaprid aufweisen, stimmt überein mit Daten einer pharmakokinetischen Studie an erwachsenen Patienten mit Chorea Huntington (Norman et al. 1987) und einer solchen an gesunden Probanden (Rey et al. 1982a).

Der Metabolismus durch CYP-Enzyme, wie CYP1A2, kann z. B. durch den Konsum von Nikotin beeinflusst werden (Faber et al. 2005) und zu messbaren Reduktionen der Serumkonzentrationen von Psychopharmaka führen (Callaghan et al. 1999). Tiaprid wird kaum in der Leber metabolisiert (Norman et al. 1987)

und unterliegt damit nicht diesen Einflussfaktoren. Zwei Patienten wurden als Raucher identifiziert und zeigten keine Reduktion der Serumkonzentration und der C/D.

4.2.3 Interaktionen durch Begleitmedikamente

Wechselwirkungen spielen bei Patienten, die mehrere Arzneimittel gleichzeitig einnehmen (Polypharmazie), eine große Rolle. Die Interaktion zwischen den Pharmaka kann dabei an verschiedenster Stelle im Organismus eintreten, z. B. durch eine Verdrängung des Pharmakons aus der Proteinbindung, durch eine beschleunigte Biotransformation, ein verändertes Elektrolytgleichgewicht oder durch eine Veränderung der Resorption, der renalen Ausscheidung und des Metabolismus (Prescott, 1976). Pharmakokinetische Interaktionen mit Begleitmedikamenten können daher die Höhe der Serumkonzentration beeinflussen. Über die Hälfte der Patienten in dieser Studie erhielt mindestens ein weiteres Medikament neben der Therapie mit Tiaprid (Tabelle 2). Aufgrund unterschiedlicher Kombinationen und der verschiedenen Anzahl an Begleitmedikamenten bei insgesamt geringen Fallzahlen konnte in dieser Stichprobe kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Serumkonzentration bei Patienten mit oder ohne Begleitmedikamenten errechnet werden.

4.2.4 Inter- und intraindividuelle Variabilität der Serumkonzentration

In der vorliegenden Arbeit fand sich eine hohe interindividuelle Variabilität der dosisbezogenen Serumkonzentration von Tiaprid, die von 1,56 - bis hin zu 13,12 (ng/ml) / (mg/Tag) variierte (absolute Variabilität der Serumkonzentration zwischen 156 ng/ml und 3869 ng/ml). Die durchschnittliche C/D lag bei 4,36 (ng/ml)/(mg/Tag) mit einer Standardabweichung von 2.36 (ng/ml)/(mg/Tag). Das Ergebnis ist in Übereinstimmung mit einer Studie an erwachsenen Patienten mit Spätdyskinesien (mittleres Alter 63,5 Jahre), die ebenfalls eine ausgeprägte interindividuelle Variabilität der Tiaprid-Serumkonzentrationen fand (Roos et al. 1986).

Interindividuell unterschiedliche Höhen der Serumkonzentrationen sind Ausdruck der individuell unterschiedlichen Pharmakokinetik der Substanz. Dies scheint bei

Kindern und Jugendlichen besonders ausgeprägt zu sein (Gerlach et al. 2007, Taurines et al. 2013) und lässt sich anhand der eigenen Daten bereits in der Initialphase der Therapie ablesen. Wie aus der aktuellen Arbeit ersichtlich, kann dieselbe Dosis von Tiaprid bei den jungen Patienten zu völlig unterschiedlichen Serumkonzentrationen führen. Um diese individuelle variable Pharmakokinetik möglichst frühzeitig zu erkennen und dadurch eine Entscheidung über fortlaufende Dosierungen treffen zu können, ist eine Bestimmung der Serumkonzentration bereits in der Aufdosierungsphase daher hilfreich. Verlaufsmessungen zeigen, dass der initial gemessene Spiegel ein nützlicher Anhaltspunkt für die weitere Therapieplanung darstellt. Die intraindividuelle Variabilität der dosisbezogenen Serumkonzentrationen ist nämlich im Verlauf der Therapie relativ gering (SD 1,60 (ng/ml)/(mg/Tag)). Vor diesem Hintergrund kann TDM durch die lineare intraindividuelle Dosis-Konzentrationsbeziehung bei Tiaprid in hervorragender Weise zur individuellen Dosisanpassung und Reduktion von Sicherheitsrisiken genutzt werden (Egberts et al. 2011).

4.3 Zu Hypothese 2: Die Höhe der Serumkonzentration korreliert mit dem Therapieeffekt und dem Auftreten (Anzahl bzw. Schweregrad) von UAW.

Es konnte anhand unserer Daten keine statistische Beziehung zwischen der Serumkonzentration von Tiaprid und dem Wirkeffekt in der Gesamtpopulation nachgewiesen werden.

4.3.1 Problematik der Einschätzung des Wirkeffekts

Die Einschätzung des Wirkeffekts einer Intervention stellt sich bei Patienten mit einer Ticstörung – unter der der Hauptanteil der Patienten (91,67 %) der Studienpopulation litt – als besonders problematisch dar. Es liegt in der Natur von Tics, Schwankungen in der Ausprägung zu unterliegen. (Abbildung 9).

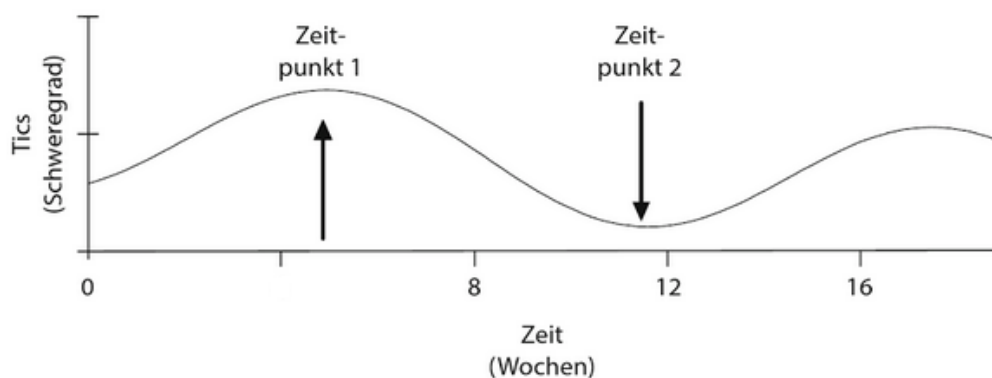


Abbildung 9 Problematik der Einschätzung der Wirkung von Interventionen bei Ticstörungen (nach Roessner et al. 2004; die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung des Hogrefe-Verlags). Eine Intervention zu Zeitpunkt 1 kann für unwirksam erklärt werden, wenn zu dem Zeitpunkt eine Aggravierung der Ticstörung auftrat, oder genau umgekehrt zum Zeitpunkt 2 als wirksam gelten.

Roessner und Kollegen (2004) empfehlen daher, die Einschätzung der Wirkung einer pharmakologischen Behandlung erst nach einer längeren Beobachtungszeit von drei bis sechs Monaten vorzunehmen.

In dieser naturalistischen Beobachtungsstudie kann die Einschätzung des Wirkeffekts anhand einer einzigen Messung pro Patient insofern auch in eine Phase fallen, in der eine spontane Verbesserung der Ticstörung eintrat, oder in eine Zeit der Exazerbation der Symptomatik.

Da bei 71,43% der Patienten nur eine einzige Messung der Tiaprid-Serumkonzentration durchgeführt wurde, handelte es sich vermutlich in manchen Fällen auch um eine Messung zu Beginn der Therapie bei der Dosiseinstellung. Auch erfolgten Serumspiegelbestimmungen aufgrund einer spezifischen Fragestellung, z.B. wegen einer aufgetretenen UAW, so dass keine Aussage zum natürlichen Ticverlauf gegeben ist.

Die CGI-I ist zudem kein spezifisches testpsychologisches Verfahren zur Erfassung der Symptomverbesserung von Tics. In klinischen Studien zu Ticstörungen wird zur Erfassung des Therapieeffekts bevorzugt die Yale Global Tic Severity Scale (Leckman et al. 1989) verwendet.

4.3.2 Korrelation zwischen Wirkeffekt der Therapie und der Tiaprid-Serumkonzentration im Langzeitverlauf

Dass sich eine Beziehung zwischen der Tiaprid-Serumkonzentration und dem Wirkeffekt bei Patienten mit wiederholten TDMs zu einem späten Messzeitpunkt nachweisen ließ, könnte daran liegen, dass die oben diskutierten Schwankungen in der Ausprägung der Ticsymptomatik durch den Behandler über einen langfristigen Zeitraum besser zu beurteilen waren.

Die negative Korrelation könnte sich dadurch erklären, dass es sich bei den Patienten mit niedrigeren Serumspiegel, die von der Therapie profitierten, um eine Patientengruppe handelt, die nach einer kontinuierlichen, zufriedenstellenden Therapie mit Tiaprid eine geringere Erhaltungsdosis erhielten (im Durchschnitt 286 mg/Tag bei einer durchschnittlichen Serumkonzentration von 977 ng/ml). Patienten, die nach dieser Zeitspanne eine Aggravierung der Ticsymptomatik (gemäß CGI-S) aufwiesen, erhielten in dieser akuten Situation hohe Dosierungen von durchschnittlich 550 mg/Tag mit folglich hohen Tiaprid-Serumkonzentrationen von durchschnittlich 2797 ng/ml.

4.3.3 Tiaprid-Serumkonzentration und UAW

In dieser naturalistischen Studie wurden keine definitionsgemäß schwerwiegenden UAW dokumentiert. Eine Korrelation zwischen der Serumkonzentration und leichten- oder mittelschweren UAW ließ sich, in den 13 Fällen bei denen UAW dokumentiert wurden, nicht nachweisen. Die gute Verträglichkeit ist bereits von Eggers et al. (1988) beschrieben worden. Untersucht wurden 17 Kinder und Jugendliche, die an einem Tourette-Syndrom litten und mittels Tiaprid versus Placebo behandelt wurden.

Auch bei der höchsten Serumkonzentration von 3869 ng/ml, die in unserer Arbeit bei einer 10-jährigen Patientin mit Tourette-Syndrom dokumentiert wurde, traten keine UAW auf. Begleitmedikamente hatten statistisch keinen Einfluss auf das Auftreten von UAW. Pharmakodynamische Wechselwirkungen werden beispielsweise bei Kombinationen von Tiaprid mit Antipsychotika wie Aripiprazol, Risperidon, und Quetiapin berichtet (Stöllberger et al. 2005). So kann die Interaktion dieser Substanzen das Risiko einer QTc-Zeit Verlängerung und Torsades-de-Pointes-Arrhythmie erhöhen (Stöllberger et al. 2005). In dieser Arbeit erhielten fünf Patienten die oben genannten Begleitmedikamente. In keinem der Fälle führte die Kombinationsbehandlung zu einer kardiovaskulären UAW.

Insbesondere Extrapyramidal-motorische Störungen (EPMS) gelten als Prädiktor für eine Überdosierung eines Antipsychotikums bzw. eine Überbesetzung der dopaminergen D₂ Rezeptoren im Striatum (>80 % in PET Studien) (Farde et al. 1992). Bei Tiaprid konnte in PET Studien mit gesunden erwachsenen Probanden auch bei einer Dosierung von 600 mg/Tag keine Rezeptorbesetzung oberhalb von 80 % beobachtet werden (Leenders und Blauth-Eckmeyer 1996). In unserer Arbeit lag die mittlere Tagesdosierung bei 354 mg (SD 216), also weit unter 600 mg/Tag. Hieraus leitet sich vermutlich die sehr niedrige Rate extrapyramidal-motorischer UAW ab.

4.4 Vorschlag eines altersspezifischen therapeutischen Referenzbereichs für eine Pharmakotherapie mit Tiaprid bei Kindern und Jugendlichen mit Ticstörungen

Tiaprid scheint bei Kindern und Jugendlichen mit Ticstörungen gut wirksam und verträglich zu sein. Die untere Grenze des therapeutischen Referenzbereichs markiert die Schwelle, ab der eine therapeutische Reaktion relativ wahrscheinlich ist (Hiemke et al. 2017). Der Großteil der Patienten (86 %) reagierte bei einer Tiaprid-Serumkonzentration ab 618 ng/ml. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass der untere therapeutische Referenzbereich von Tiaprid für junge Patienten mit einer Ticstörung bei etwa 600 ng/ml liegt.

Die obere Grenze des therapeutischen Referenzbereichs stellt eine Grenzschwelle dar, unter der das Auftreten von UAW und das Risiko von Toxizität minimiert sein soll (Hiemke et al. 2017). Schwere UAW sind in dieser Studie auch bei hohen Serumkonzentrationen von über 2000 ng/ml nicht aufgetreten. Zudem profitierte die Patientengruppe, die über ein Jahr mit Tiaprid behandelt wurde, von Serumkonzentrationen unter 2000 ng/ml mehr als von Serumkonzentrationen, die höher lagen. Die Ergebnisse lassen daher vermuten, dass die obere Grenze des therapeutischen Referenzbereichs für Erwachsene von 2000 ng/ml - bezüglich des Auftretens von UAW und des zu erwartenden Wirkeffekts – auch als Orientierungswert auf Kinder und Jugendliche übertragen werden könnte.

4.5 Aussagekraft und Gültigkeit der Ergebnisse

Dies ist die erste naturalistische TDM-Beobachtungsstudie bei Kindern und Jugendlichen, die während der medikamentösen Routine-Behandlung mit Tiaprid durchgeführt wurde. Sie leistet damit einen Beitrag, durch den erzielten Kenntnissgewinn die Neuro-/Psychopharmakotherapie von minderjährigen Patienten mit Ticstörungen zu verstehen, zu verbessern und sicherer zu machen. Als unmittelbarer Nutzen für die Praxis können die Daten erste Anhaltspunkte zur Festlegung eines alters- und diagnosespezifischen Referenzbereichs für Tiaprid liefern. Dessen Gültigkeit sollte in weiterführenden prospektiven klinischen Studien mit mehr kontrolliertem Studiendesign (Details siehe nächster Abschnitt) verifiziert werden.

Die vorgestellten Ergebnisse müssen im Kontext typischer Limitationen einer naturalistischen Studie gewertet werden. Naturalistische Studien unterliegen relativ unkontrollierten Bedingungen einer klinischen Routinebehandlung mit vielen Einflussfaktoren, wie z. B. einer unterschiedlichen Länge der Behandlungszeit. Insofern sind im Routine-TDM-Service gewonnene Daten nur begrenzt dazu geeignet, wissenschaftlich aussagekräftig den Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von Tiaprid und dem klinischen Ergebnis (Wirkeffekt und UAW) zu belegen. Hierzu bedarf es ein kontrolliertes Studiendesign mit größeren Fallzahlen, spezifischen testpsychologischen Verfahren zur Erfassung der Symptomveränderung von Tics, z.B. anhand der Yale Global Tic Severity Scale (Leckman et al. 1989), sowie standardisierten (gewichtsadaptierten) Dosierungen und Abnahmezeitpunkten der Serumkonzentration.

4.6 Ausblick

Die Anwendung von TDM bei der Off-Label Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Tiaprid wird von der AGNP generell empfohlen, um die Medikamentensicherheit zu erhöhen. Um den therapeutischen Referenzbereich für Tiaprid festlegen zu können, ist der Nachweis einer Konzentrations-Wirkbeziehung notwendig. Diese kann nur anhand größerer Fallzahlen statistisch zuverlässig nachgewiesen werden. Genauso sollten auch pharmakokinetische Einflüsse auf die Tiaprid-Serumkonzentration anhand größerer Fallzahlen erneut überprüft werden.

Um dies zu ermöglichen wurde eine internetbasierte, multizentrische, epidemiologische Pharmakovigilanz Studie („TDM-VIGIL“) in Zusammenarbeit mit dem „Deutsch-Österreichisch-Schweizer-Kompetenznetzwerk für TDM in der Kinder- und Jugendpsychiatrie“ lanciert (www.tdm-kjp.com) (Egberts et al. 2015), welches vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gefördert wird.

Da eine Blutabnahme zur TDM Bestimmung von Tiaprid heute noch unumgänglich ist, dies aber für Kinder und Jugendliche oft ein Hemmnis zur Kooperation darstellt, gibt es Bemühungen in der Forschung, nach Alternativen für die Serumkonzentrationsbestimmung zu suchen. Der Speichel rückt dabei immer weiter in den Fokus des Interesses (Fisher et al. 2013).

5. Zusammenfassung

Tiaprid wird bei Kindern und Jugendlichen im deutschsprachigen Raum als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von Ticstörungen off-label eingesetzt. Es gilt dabei die generelle Empfehlung, Therapeutischen Drug Monitoring (TDM) bei der Behandlung von Minderjährigen mit Neuro-/Psychopharmaka durchzuführen. Therapeutische Referenzbereiche für Tiaprid sind bisher jedoch nur für erwachsene Patienten mit Chorea Huntington definiert worden (1000 bis 2000 ng/ml) (Hiemke et al., 2011).

An ausgewählten Zentren im Rahmen des Kompetenznetzwerks Therapeutisches Drug Monitoring Kinder- und Jugendpsychiatrie (www.tdm-kjp.com) wurden von 2007 bis 2014 standardisiert TDM-Daten erfasst, um den Zusammenhang zwischen Dosis, Serumkonzentration, Wirksamkeit und UAW von Tiaprid zu untersuchen sowie Hinweise auf einen möglichen alters- und diagnosespezifischen therapeutischen Referenzbereich zu generieren.

Bei den 49 Patienten (mittleres Alter 12,5 Jahre; 84 % männlich) zeigte sich eine positive Korrelation ($r = 0.76$; $p < .001$) zwischen der Dosis (Mittelwert 354 mg) und der Serumkonzentration von Tiaprid (Mittelwert 1324 ng/ml) mit einer ausgeprägten interindividuellen Variabilität, jedoch keine Beziehung zwischen Serumkonzentration und Wirkeffekt (83,3 % profitierten) bzw. UAW in der Gesamtpopulation.

Die Auswertung der Verlaufsmessungen von Patienten mit mehreren Messungen der Tiaprid-Serumkonzentration ergab beim dritten Messzeitpunkt eine negative Korrelation zwischen Wirkeffekt und Serumkonzentration ($r = -.68$; $p = .032$). Bei Patienten mit Serumkonzentrationen unter 2000 ng/ml wurde ein günstigerer klinischer Effekt dokumentiert als bei solchen mit Konzentrationen oberhalb dieses Wertes. Die ROC-Analyse ergab eine Sensitivität von 86 %, ab einer Konzentration von 618 ng/ml zu respondieren ($AUC = .524$). Kein Patient litt an einer schweren UAW und nur wenige Patienten unter leichten oder mittelschweren UAW ($n = 13$).

Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass der untere therapeutische Referenzbereich für jugendliche Patienten mit einer Tic-Störung bei etwa 600 ng/ml liegt und die obere Grenze von 2000 ng/ml auch als Orientierungswert auf Kinder und Jugendliche gelten könnte. Bevor diesbezüglich gültige

Empfehlungen für den klinischen Alltag formuliert werden, müssen Studien mit höheren Fallzahlen und mehr kontrollierten Studiendesigns abgewartet werden.

6. Literaturverzeichnis

Albantakis L, Egberts K, Burger R, Kulpok C, Mehler-Wex C, Taurines R, Unterecker S, Wewetzer C, Romanos M, Gerlach M (2017). Relationship between daily dose, serum concentration, and clinical response to quetiapine in children and adolescents with psychotic and mood disorders. *Pharmacopsychiatry*, 50, 248-255.

Apud JA, Masotto C, Monopoli A, Ongini E, Rovescalli AC, Racagni G (1987). Effects of repeated tiapride administration on anterior pituitary dopamine receptors and prolactin release in the rat. *Pharmacological research communications*, 19, 119-129.

Aravagiri M, Teper Y, Marder SR (1999). Pharmacokinetics and tissue distribution of olanzapine in rats. *Biopharmaceutics & drug disposition*, 20, 369-377.

Bachmann CJ, Lempp T, Glaeske G, Hoffmann F (2014). Antipsychotika-Verordnungen bei Kindern und Jugendlichen. *Deutsches Ärzteblatt*, 111, 25-33.

Bengtsson F (2004). Therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs. Tdm "nouveau". *Therapeutic drug monitoring*, 26, 145-151.

Bischoff S, Bittiger H, Delini-Stula A, Ortmann R (1982). Septo-hippocampal system: target for substituted benzamides. *European journal of pharmacology*, 79, 225-232.

Bock N, Moll GH, Wicker M, Pilz J, Rüter E, Banaschewski T, Huether G, Rothenberger A (2004). Early administration of tiapride to young rats without long-lasting changes in the development of the dopaminergic system. *Pharmacopsychiatry*, 37, 163–167.

Burns LE, Hodgman JE, Cass AB (1959). Fatal circulatory collapse in premature infants receiving chloramphenicol. *New England Journal of Medicine*, 261, 1318-1321.

Callaghan JT, Bergstrom RF, Ptak LR, Beasley CM (1999). Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Clinical Pharmacokinetics*, 37, 177–193.

Canal M, Rauch-Desanti C, Santoni JP (1998). A new oral formulation of tiapride (drops). Pharmacokinetic profile and therapeutic applications. *Clinical Drug Investigation*, 15, 455-460.

Chivers JK, Gommeren W, Leysen J, Jenner P, Marsden CD (1988). Comparison of the in-vitro receptor selectivity of substituted benzamide drugs for brain neurotransmitter receptors. *The journal of pharmacy and pharmacology*, 40, 415-421.

Chouza C, Romero S, Lorenzo J, Camano JL, Fontana AP, Alterwain P, Cibils D, Gaudio J, Feres S, Solana J (1982). Clinical trial of tiapride in patients with dyskinesia. *La semaine des hopitaux. organe fonde par l'Association d'enseignement medical des hopitaux de Paris*, 58, 725–733.

Dilling H, Mombour W & Schmidt MH (eds) (2011) Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F). *Klinisch-diagnostische Leitlinien*. Verlag Hans Huber, Bern Göttingen Toronto.

Drtilková I, Balastiková B, Lemanová H (1996). Clonazepam, clonidine and tiapride in children with tic disorder. *Homeostasis in health and disease*, 37, 216-216.

Egberts K, Mehler-Wex C, Gerlach M (2011). Therapeutic drug monitoring in child and adolescent psychiatry. *Pharmacopsychiatry*, 44, 249-253.

Egberts K, Karwautz A, Plener PL, Mehler-Wex C, Kölch M, Dang SY, Taurines R, Romanos M, Gerlach M (2015). Pharmakovigilanz in der Kinder- und Jugendpsychiatrie. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 43, 21-28.

Eggers C, Rothenberger A, Berghaus U (1988). Clinical and neurobiological findings in children suffering from tic disease following treatment with tiapride. *European archives of psychiatry and neurological sciences*, 237, 223-229.

Faber MS, Jetter A, Fuhr U (2005). Assessment of CYP1A2 activity in clinical practice: why, how, and when? *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 97, 125-134.

Fachinformation Tiapridex® [Internet]. Stand: Juni 2017 [zitiert am 19.06.2017]. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Frankfurt am Main. Zulassungsnummer: 6588826.00.00 Zugriff am 19.06.2017. Verfügbar unter <https://mein.sanofi.de/produkte/Tiapridex/Downloads?id=296c3f6d-ad91-4921-b193-f24121e95e5f>.

Farde L, Nordström AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G (1992). Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Archives of general psychiatry*, 49, 538-544.

Fekete S, Wewetzer C, Mehler-Wex C, Holtkamp K, Burger R, Reichert S, Taurines R, Romanos M, Gerlach M, Egberts K (2017). Therapeutic drug monitoring in children and adolescents under pharmacotherapy with olanzapine in daily clinical practice. *Therapeutic drug monitoring*, 39, 273-281.

Fisher DS, van Schalkwyk GI, Seedat S, Curran SR, Flanagan RJ (2013). Plasma, oral fluid, and whole-blood distribution of antipsychotics and metabolites in clinical samples. *Therapeutic drug monitoring*, 35, 345-351.

Franz M, Dlabal H, Kunz S, Ulferts J, Gruppe H, Gallhofer B (2001). Treatment of alcohol withdrawal: tiapride and carbamazepine versus clomethiazole. A pilot study. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 251, 185-192.

Forner-Valero, J, Aymerich VB, Oritz-Lopez A (1986). Comparative study of the effects of tiapride and a placebo on the involuntary movements and manual ability of children with cerebromotor disorders. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*, 34, 213-216.

Gerlach M, Hünnerkopf R, Rothenhöfer S, Libal G, Burger R, Clement HW, Fegert JM, Wewetzer Ch, Mehler-Wex C (2007). Therapeutic drug monitoring of

quetiapine in adolescents with psychotic disorders. *Pharmacopsychiatry*, 40, 72-76.

Gerlach M, Egberts K, Taurines R., Mehler-Wex C (2016a). Entwicklungspsychopharmakologie. In: Gerlach M (Hrsg), Mehler-Wex C, Walitza S, Warnke A, Wewetzer C, *Neuro-/Psychopharmaka im Kindes und Jugendalter*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 71 – 80.

Gerlach M, Warnke A. (2016b). Medikamentöse Behandlung in der Kinder- und Jugendpsychiatrie in Deutschland zwischen ethischen sowie sozial- und haftungsrechtlichen Konflikten. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 44, 249-255.

Greiner C, Haen E (2007). Therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie – Erstellung von Referenzbereichen für die Dosis-Konzentrations-Beziehung. *Psychiatrische Praxis*, 34, 90-92.

Gründer G, Baumann P, Conca A, Zernig G, Hiemke C (2014). Therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie. Kurze Zusammenfassung des neuen Konsensuspapiers der Arbeitsgruppe TDM der AGNP. *Der Nervenarzt*, 85, 847-855.

Haen E, Greiner C, Bader W, Wirrmann M (2008). Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen zur Therapieleitung. Ergänzung therapeutischer Referenzbereiche durch dosisbezogene Referenzbereiche. *Der Nervenarzt*, 79, 558-566.

Hiemke C, Dragicevic A, Gründer G, Hätter S, Sachse J, Vernaleken I, Müller MJ (2004). Therapeutic monitoring of new antipsychotic drugs. *Therapeutic drug monitoring*, 26, 156-160.

Hiemke C, 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, Waschgler R,

Zernig G (2011). Agnp consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry*, 44, 195-235.

Hiemke C, Bergemann N, Clement H W, Conca A, Deckert J, Domschke K, Eckermann G, Egberts K, Gerlach M, Greiner C, Gründer G, Haen E, Havemann-Reinecke U, Hefner G, Helmer R, Janssen G, Jaquenoud E, Laux G, Messer T, Mössner R, Müller M J, Paulzen M, Pfuhlmann B, Riederer P, Saria A, Schoppek B, Schoretsanitis G, Schwarz M, Silva Gracia M, Stegmann B, Steimer W, Stingl J C, Uhr M, Ulrich S, Unterecker S, Waschgler R, Zernig G, Zurek G, Baumann P (2017). Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*, doi: 10.1055/s-0043-116492. (Epub ahead of print).

Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, Balk E, Lau J, Levin A, Kausz AT, Eknoyan G, Levey AS; National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (2003). National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics*, 111, 1416-1421.

Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE (2003) Developmental pharmacology – drug disposition, action, and therapy in infants and children. *New England Journal of Medicine*, 349, 1157-1167.

Klepel H, Gebelt H, Koch RD, Tzenow H (1988). Treatment of extrapyramidal hyperkineses in childhood with tiapride. *Psychiatrie, Neurologie, und medizinische Psychologie*, 40, 516–522.

Koelch M, Pfalzer AK, Kliegl K, Rothenhöfer S, Ludolph AG, Fegert JM, Burger R, Mehler-Wex C, *Stingl* J, Taurines R, Egberts K, Gerlach M (2012). Therapeutic drug monitoring of children and adolescents treated with fluoxetine. *Pharmacopsychiatry*, 45, 72-76.

Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT, Ort SI, Swartz KL, Stevenson J, Cohen DJ (1989). The yale global tic severity scale: initial testing of a clinician-rated scale

of tic severity. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 28, 566-573.

Leenders KL, Blauth-Eckmeyer E. (1996). PET Study with the benzamide tiapride. *European Psychiatry*, 11, 416s.

Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K (1987). The UKU side effect rating scale: A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum Journal*, 334, 1-100.

Lipcsey A (1983). Gilles de la Tourette's disease. *La Semaine des Hopitaux: organe fonde par l'Association d'enseignement medical des hopitaux de Paris*, 59, 695–696.

Mathé JF, Cler JM, Venisse JL (1978) Therapeutic use of tiapride in movement disorders. *La Semaine des Hopitaux: organe fonde par l'Association d'enseignement medical des hopitaux de Paris*, 54, 517–520.

Meisel A, Winter C, Zschenderlein R, Arnold G (2004). Tourette syndrome: efficient treatment with ziprasidone and normalization of body weight in a patient with excessive weight gain under tiapride. *Movement Disorders*, 19, 991–992.

Morselli PL, Cuche H, Zarifian E (1978). Pharmacokinetics of psychotropic drugs in the pediatric patient. In: Mendlewitz J, van Praag HM (eds.) *Childhood psychopharmacology: Current concepts. Advances in Biological Psychiatry*. Basel. Karger, vol 2, 70-86.

National Institute of Mental Health (1970). CGI: Clinical global impression. In Guy W & Bonato RR (Edss), *Manual for the ACDEU Assessment Battery* (2nd ed). US Department of Health, Education, and Welfare. Bethesda.

Norman T, Chiu E, James RH, Gregory MS (1987). Single oral dose pharmacokinetics of tiapride in patients with Huntington's disease. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 32, 583-586.

Paracelsus (1538). Die dritte Defension wegen des Schreibens der neuen Recepte. In: *Septem Defensiones* 1538. Werke Bd. 2, Darmstadt 1965, 510.

Pasquier C, Pouplard F (1977). Reflections on child tics. Apropos of a therapeutic trial. *Revue de Neuropsychiatrie Infantile et d'hygiene mentale de l'enfance*, 25, 645–651.

Perry PJ, Miller DD, Arndt SV, Cadoret RJ (1991). Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. *American journal of psychiatry*, 148, 231-235.

Perry, PJ, Sanger T, Beasley C (1997). Olanzapine plasma concentrations and clinical response in acutely ill schizophrenic patients. *Journal of clinical psychopharmacology*, 17, 472-477.

Prescott, LF (1976). Pathological and Physiological Factors Affecting Drug Absorption, Distribution, Elimination, and Response in Man. In: Gillette JR, Mitchell JR (Hrsg). *Concepts in Biochemical Pharmacology*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 234-257.

Rey E, d'Athis P, Richard MO, de Lauture D, Olive G (1982a). Pharmacokinetics of tiapride and absolute bioavailability of three extravascular forms. *International journal of clinical pharmacology, therapy, and toxicology*, 20, 62–67.

Rey E, d'Athis P, Richard MO, de Lauture D, Olive G (1982b). Influence of food intake on the bioavailability of an oral form of tiapride. *Thérapie*, 37, 651–656.

Rivera-Calimlin, L, Griesbach, PH, Perlmutter, R (1979). Plasma chlorpromazine concentrations in children with behavioral disorders and mental illness. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 26, 114-121.

Robertson MM, Stern JS (2000). Gilles de la Tourette syndrome: symptomatic treatment based on evidence. *European child & adolescent psychiatry*, 9, 60-75.

Roessner V, Banaschewski T, Rothenberger A (2004). Therapy of tic-disorders. *Zeitschrift für Kinder und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 32, 245-263.

Roessner V, Plessen KJ, Rothenberger A, Ludolph AG, Rizzo R, Skov L, Strand G, Stern JS, Termine C, Hoekstra PJ, ESSTS Guidelines Group (2011). European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 20, 173-196.

Roessner V, Schoenefeld K, Buse J, Wanderer S, Rothenberger A (2012). Therapie der Tic-Störungen. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 40, 217-237.

Roessner V, Rothenberger A (2016). Tic-Störungen. In Gerlach M (Hrsg.), Mehler-Wex C, Walitza S, Warnke A, Wewetzer C. *Neuro-Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter: Grundlagen und Therapie*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 599-610.

Roos RA, van der Velde EA, Buruma OJS, de Wolff FA (1986). Assessment of the therapeutic range of tiapride in patients with tardive dyskinesia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 49, 1055-1058.

Scatton B, Cohen C, Perrault G, Oblin A, Claustre Y, Schoemaker H, Sanger DJ, Rouquier L, Porsolt R (2001). The preclinical pharmacologic profile of tiapride. *European Psychiatry*, 16, 29-34.

Stöllberger C, Huber JO, Finsterer J (2005). Antipsychotic drugs and QT prolongation. *International Clinical Psychopharmacology*, 20, 243-251.

Strolin-Benedetti M, Donath, A, Frigerio A, Morgan KT, Laville C, Malnoe A (1978). Absorption, élimination et métabolisme du tiapride, (FLO 1347), médicament neuroleptique, chez le rat, le chien et l'homme. *Annales pharmaceutiques française*, 36, 279-288.

Sutherland JM (1959). Fatal cardiovascular collapse of infants receiving large amounts of chloramphenicol. *A.M.A. Journal of Diseases of Children*, 97, 761-767.

Taurines R, Burger R, Wewetzer Ch, Pfuhlmann B, Mehler-Wex C, Gerlach M, Egberts K (2013). The relation between dosage, serum concentrations, and

clinical outcome in children and adolescents treated with sertraline: a naturalistic study. *Therapeutic drug monitoring*, 35, 84-91.

Weiss CF, Glazko AJ, Weston JK (1960). Chloramphenicol in the newborn infant. A physiologic explanation of its toxicity when given in excessive doses. *New England Journal of Medicine*, 262, 787-794.

Wohkittel C, Gerlach M, Taurines R, Wewetzer C, Unterecker S, Burger R, Schreck D, Mehler-Wex C, Romanos M, Egberts K (2016). Relationship between clozapine dose, serum concentration, and clinical outcome in children and adolescents in clinical practice. *Journal of neural transmission*, 123, 1021-1031.

Zheng Y, Zhang ZJ, Han XM, Ding Y, Chen YY, Wang XF, Wei XW, Wang MJ, Cheng Y, Nie ZH, Zhano M, Zheng XX (2015). A proprietary herbal medicine (5-ling granule) for Tourette syndrome: a randomized controlled trial. *Journal of child psychology and psychiatry*, 57, 74-83.

Danksagung

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Romanos, möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas und die Förderung dieser Arbeit danken sowie für die Möglichkeit sie während meiner Elternzeit zu realisieren.

Mein besonderer Dank gilt meinem Mentor, Herrn Prof. Gerlach, der den Anstoß für diese Arbeit gegeben und sie in außergewöhnlich intensiver und ermutigender Art gefördert und betreut hat. Ebenso danke ich Frau Dr. Egberts für ihre kompetente, freundliche Betreuung und das kritische Gegenlesen.

Diese Arbeit ist im Jahr nach der Geburt unserer zweiten Tochter Marie entstanden. Ganz herzlich möchte ich mich bei meinem Mann für seinen fortwährenden Zuspruch, seine Geduld und seine Unterstützung bedanken.