

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

Direktor: Professor Dr. med. Marcel Romanos

**Therapeutisches Drug Monitoring von Clozapin und Olanzapin bei Kindern und
Jugendlichen mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis**

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

vorgelegt von

Ellen Kipp

aus Osnabrück

Würzburg, Mai 2018

Referent: Professor Dr. med. Marcel Romanos

Koreferent: Professor Dr. rer. nat. Erhard Wischmeyer

Dekan: Professor Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 09.05.2019

Die Promovendin ist Zahnärztin

**Meinen Eltern
in Liebe und Dankbarkeit
gewidmet**

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	1
1.1	Theoretische Grundlagen	4
1.1.1	Das Krankheitsbild der juvenilen Schizophrenie	4
1.1.2	Ätiopathogenese der Schizophrenie	5
1.1.3	Diagnosestellung und Differentialdiagnosen	7
1.1.4	Prävalenz, Inzidenz und Erkrankungsalter	8
1.1.5	Verlauf und Prognose	10
1.1.6	Therapie der juvenilen Schizophrenie	12
1.1.7	Pharmakotherapie der juvenilen Schizophrenie	12
1.1.8	Einsatz der atypischen Antipsychotika in der Kinder- und Jugend- psychiatrie	15
2.	STAND DER FORSCHUNG	17
2.1	TDM von Kindern und Jugendlichen unter Psychopharmako- therapie	17
2.2	Clozapin	21
2.2.1	Kontrollierte Anwendung des Clozapins	21
2.2.2	Kontraindikationen	22
2.2.3	Clozapin in der Kinder- und Jugendpsychiatrie	23
2.2.4	Pharmakologische Eigenschaften von Clozapin	24
2.2.5	Forschungsstand zum TDM bei Kindern und Jugendlichen mit Schizo- phrenie unter Psychopharmakotherapie mit Clozapin	26
2.2.6	Dosis-Konzentrationsbeziehung und therapeutischer Bereich von Clozapin	29
2.2.7	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter Clozapin-Therapie	34
2.3	Olanzapin	38
2.3.1	Indikationen und Kontraindikationen	38
2.3.2	Olanzapin in der Kinder- und Jugendpsychiatrie	39
2.3.3	Pharmakologische Eigenschaften von Olanzapin	41

2.3.4	Forschungsstand zum TDM bei Kindern und Jugendlichen mit Schizophrenie unter Psychopharmakotherapie mit Olanzapin	42
2.3.5	Dosis-Konzentrationsbeziehung und therapeutischer Bereich von Olanzapin	45
2.3.6	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter Olanzapin-Therapie	49
2.4	Forschungsstand zum TDM bei Kindern und Jugendlichen mit Schizophrenie unter Psychopharmakotherapie mit weiteren atypischen Antipsychotika	53
2.4.1	Studienergebnisse zur Dosis-Konzentrationsbeziehung weiterer atypischer Antipsychotika bei Kindern und Jugendlichen	57
3.	FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN	63
4.	METHODIK	67
4.1	Datenerhebung	67
4.1.1	Blutentnahme und klinische Untersuchung	68
4.1.2	Erfassung von Wirkung und Nebenwirkung	69
4.1.3	Analyse der Blutproben	71
4.2	Statistische Auswertung	72
4.2.1	Vorgehensweise bei der Auswertung	73
4.2.2	Auswahl einer repräsentativen Messung für die interindividuelle Auswertung	73
5.	ERGEBNISSE DES TDM VON CLOZAPIN – INTERINDIVIDUELLE ANALYSE	75
5.1	Beschreibung der Stichprobe	75
5.1.1	Demographische Angaben	75
5.1.2	Diagnosen	76
5.1.3	Klinische Symptomatik	76

5.1.4	Komedikation	77
5.2	Dosierung und Serumkonzentrationen von Clozapin	78
5.2.1	Dosierung des Clozapins	78
5.2.2	Serumkonzentrationen von Clozapin	81
5.3	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter Clozapin-Therapie	85
5.4	Therapieeffekt unter Clozapin	93
6.	ERGEBNISSE DES TDM VON CLOZAPIN – INTRAINDI- VIDUELLE ANALYSE	96
6.1	Gewichtsdifferenzen der Patienten im Beobachtungszeitraum	96
6.2	Responder / Nonresponder	97
6.3	Vergleich des Therapieeffektes bei Patienten mit und ohne psychiatrischer Komedikation	98
6.4	Vergleich der mittleren Gewichtszunahme bei Patienten mit und ohne psychiatrischer Komedikation	100
6.5	Vergleich des Therapieeffektes bei unterschiedlich langen Behand- lungszeiträumen	101
7.	ERGEBNISSE DES TDM VON OLANZAPIN – INTERINDI- VIDUELLE ANALYSE	103
7.1	Beschreibung der Stichprobe	103
7.1.1	Demographische Angaben	103
7.1.2	Diagnosen	104
7.1.3	Klinische Symptomatik	104
7.1.4	Komedikation	105
7.2	Dosierung und Serumkonzentrationen von Olanzapin	106
7.2.1	Dosierung des Olanzapins	106
7.2.2	Serumkonzentrationen von Olanzapin	107
7.3	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter Olanzapin-Therapie	111
7.4	Therapieeffekt unter Olanzapin	118

8.	ERGEBNISSE DES TDM VON OLANZAPIN – INTRAINDIVI- DUELLE ANALYSE	120
8.1	Gewichtsdifferenzen der Patienten im Beobachtungszeitraum	120
8.2	Responder / Nonresponder	121
8.3	Vergleich des Therapieeffektes bei Patienten mit und ohne psychiatrischer Komedikation	121
8.4	Vergleich der mittleren Gewichtszunahme bei Patienten mit und ohne psychiatrischer Komedikation	123
8.5	Vergleich des Therapieeffektes bei unterschiedlich langen Behand- lungszeiträumen	124
9.	DISKUSSION	126
9.1	Diskussion Clozapin	126
9.2	Diskussion Olanzapin	147
9.3	Aussagekraft der Ergebnisse	169
10.	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	171
11.	LITERATURVERZEICHNIS	174
12.	ANHÄNGE	221
	Anhang 1: TDM-Anforderungsschein	221
	Anhang 2: Abbildungsverzeichnis	222
	Anhang 3: Tabellenverzeichnis	224

1. EINLEITUNG

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) ist definiert als „Dosierung eines Arzneimittels unter Kontrolle der Konzentration im Serum oder Plasma zur Einstellung des therapeutischen Bereichs und Risikominimierung von Über- und Unterdosierung sowie unerwünschter Arzneimittel-Wirkungen“ (Mehler-Wex et al. 2005). Durch Unterschiede in der Pharmakokinetik kommt es trotz gleicher Dosierung eines Arzneimittels interindividuell zu starken Schwankungen der erzielten Wirkstoffkonzentrationen im Organismus. Die resultierende Serumkonzentration bei einer Verabreichung von Psychopharmaka, die mit der Konzentration des Wirkstoffes an den Rezeptoren im Zentralnervensystem (ZNS) korreliert, lässt sich demzufolge nicht durch die verabreichte Dosis voraussagen (Hiemke et al. 2004). Aber gerade die Konzentration an den Rezeptoren im ZNS ist für die Wirkung eines psychotropen Arzneimittels entscheidend. Das Ziel des TDM besteht darin, mit Hilfe von Serumspiegelmessungen die optimale Medikamentendosierung für den individuellen Patienten zu finden, um mögliche toxische Effekte durch eine Überdosierung oder mangelnde Wirksamkeit durch eine Unterdosierung zu vermeiden und somit die Effizienz der Pharmakotherapie zu optimieren. TDM ist damit ein wesentliches Instrument der Pharmakovigilanz (Egberts et al. 2015).

Die Durchführung von TDM ist u.a. indiziert bei Nichtansprechen eines Patienten auf ein Arzneimittel, bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) trotz klinisch üblicher Dosierung sowie bei der Kombination von Medikamenten, die eine Wechselwirkung zeigen können. TDM kann Aufschluss geben bei Verdacht auf Non-Compliance und sollte angewandt werden bei Risikopatienten, z.B. Patienten mit bestehenden Komorbiditäten oder genetischen Besonderheiten, sowie besonderen Patientengruppen (Kinder und Jugendliche, ältere Menschen, Menschen mit Intelligenzminderung). Eine wichtige Rolle spielt die Kontrolle der Serumkonzentration auch bei der Therapie mit Arzneimitteln, die eine geringe therapeutische Breite aufweisen, z.B. Lithium (Indikationen von TDM siehe Tabelle 2).

Während die Durchführung des TDM in der Erwachsenenpsychiatrie zur Bestimmung der Wirkstoffkonzentrationen von vielen Antidepressiva und Antipsychotika bereits etabliert ist, sind standardisierte Untersuchungen in der Kinder- und Jugendpsychiatrie noch selten. Dabei gilt speziell bei der Psychopharmakotherapie von Kindern und Jugendlichen die Anwendung von TDM immer als indiziert aufgrund der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Besonderheiten in dieser Altersgruppe. Dazu kommt, dass die meisten der Arzneimittel mit wenigen Ausnahmen in dieser Altersklasse nicht zugelassen sind und damit die sonst durch die Zulassungsstudien garantierte Wirksamkeit und Sicherheit bei bestimmungsgemäßem Gebrauch nicht gegeben ist (Klampfl et al. 2010a). In vielen Fällen steht nur die sogenannte „off label-Anwendung“ im Rahmen eines individuellen Heilversuches zur Verfügung.

Aufgrund der fehlenden Zulassungsstudien vieler Wirkstoffe im Kindes- und Jugendalter existieren für diese Altersgruppe auch keine Dosierungsempfehlungen und auch keine altersspezifisch-definierten „therapeutischen Bereiche“ als zu empfehlende Zielbereiche für die Höhe der Serumkonzentration. Empfehlungen für Erwachsene können aufgrund der unterschiedlichen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik nicht ohne weiteres für die Therapie bei Heranwachsenden übernommen werden. Es wird davon ausgegangen, dass Kinder und Jugendliche die Substanzen aufgrund der noch andauernden körperlichen Entwicklung anders verstoffwechseln als Erwachsene. Gerlach et al. (2006) und Mehler-Wex (2005) beschrieben eine veränderte Pharmakokinetik von Medikamenten bei Heranwachsenden, z.B. verursacht durch eine erniedrigte Proteinbindung des Wirkstoffes mit daraus resultierender höherer Bioverfügbarkeit, durch einen erhöhten hepatischen Metabolismus oder einer relativ höheren glomerulären Filtrationsrate mit beschleunigter renaler Ausscheidung. Des Weiteren kann bei Kindern die Speicherung lipophiler Wirkstoffe reduziert sein, was eine verminderte Halbwertszeit zur Folge haben kann. Unterschiedliche pharmakodynamische Bedingungen ergeben sich beispielsweise durch die nachgewiesene höhere Anzahl an vorhandenen Dopaminrezeptoren bei Kindern und Jugendlichen (Seemann et al. 1987). Man geht deshalb davon aus, dass für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Psychopharmaka möglicherweise spezifische therapeutische Bereiche der Serumkonzentration definiert werden müssen.

Im Rahmen dieser Promotionsarbeit werden TDM-Daten der atypischen Antipsychotika Clozapin und Olanzapin in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis ausgewertet.

Das Ziel der naturalistischen Studie ist die Untersuchung der Korrelationen zwischen den verabreichten Dosierungen und den ermittelten Serumkonzentrationen bzw. den klinischen Effekten (erwünschter Therapieeffekt bzw. unerwünschte Arzneimittelwirkungen) sowie die Untersuchung möglicher Einflussfaktoren darauf (z.B. Alter, Geschlecht, Begleitmedikamente). Des Weiteren sollen die ermittelten Serumkonzentrationen mit Werten aus dem Erwachsenenbereich verglichen werden, um erste Erkenntnisse bezüglich der therapeutischen Konzentrationsbereiche für Kinder und Jugendliche treffen zu können.

In der folgenden Arbeit werden in **Kapitel 1** und **2** das Krankheitsbild der juvenilen Schizophrenie und dessen Behandlungsmöglichkeiten vorgestellt sowie die theoretischen Grundlagen des Therapeutischen Drug Monitorings und bisherige Erkenntnisse zur Dosis-Konzentrationsbeziehung der wichtigsten atypischen Antipsychotika, insbesondere von Clozapin und Olanzapin, erläutert. **Kapitel 3** beschreibt die Fragestellung und Hypothesen, die im Rahmen der vorliegenden Arbeit beantwortet werden sollen. Das **Kapitel 4** beschreibt den Ablauf der Datenerhebung und die methodischen Aspekte bei der Auswertung. In diesem Zusammenhang wird auch auf praktische Empfehlungen für das Therapeutische Drug Monitoring eingegangen. Daran schließt sich in **Kapitel 5** und **6** die Darstellung der Ergebnisse des Therapeutischen Drug Monitorings von Clozapin an. Die Ergebnisse des TDM von Olanzapin sind in **Kapitel 7** und **8** aufgeführt. In **Kapitel 9** folgt die Interpretation und Diskussion der Ergebnisse. Daran anschließend wird die Aussagekraft der durchgeführten Studie diskutiert. **Kapitel 10** gibt einen zusammenfassenden Überblick.

1.1 Theoretische Grundlagen

1.1.1 Das Krankheitsbild der juvenilen Schizophrenie

Die Schizophrenie ist gekennzeichnet durch eine grundlegende Störung des Realitätsbezuges, wobei die Klarheit des Bewusstseins nicht beeinträchtigt ist. Der Verlauf der Erkrankung ist oft schub- beziehungsweise phasenweise (Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie (DGKJPP) 2007). Abhängig vom vorherrschenden Symptom werden im Klassifikationsschema ICD-10 der Weltgesundheitsorganisation (WHO 1992, Remschmidt et al. 2012) folgende Subtypen der Schizophrenie unterschieden: Paranoide, hebephrene oder katatone Schizophrenie, undifferenzierte Schizophrenie, postschizophrene Depression, schizophreses Residuum, Schizophrenia simplex, sonstige Schizophrenie sowie die nicht näher bezeichnete Schizophrenie. Demgegenüber wurde im Klassifikationsschema DSM-5 der American Psychiatric Association (APA 2013, Falkai & Wittchen 2015) die Subtypisierung der Schizophrenie aufgrund der häufig fehlenden diagnostischen Stabilität im Krankheitsverlauf, der niedrigen Reliabilität sowie dem geringen klinischen Nutzen weitgehend aufgegeben (Tandon et al. 2013).

Die **akute Phase der Erkrankung** ist meist gekennzeichnet durch die **Positiv-Symptome** (Synonyme: Produktiv- und Plussymptome). Hierzu zählen Halluzinationen jeglicher Sinnesmodalität, formale Denkstörungen, inhaltliche Denkstörungen, Veränderungen des Affekts, Verhaltensänderungen und mögliche Besonderheiten der Motorik. Demgegenüber steht die **Negativsymptomatik** (Synonym: Minussymptomatik), wie Affektverflachung, Antriebs- und Interessenlosigkeit, sozialer Rückzug, kognitive Einschränkungen, Sprachverarmung und reduzierte Psychomotorik. Diese Merkmale können im **gesamten Krankheitsverlauf** vorherrschend sein.

1.1.2 Ätiopathogenese der Schizophrenie

Die Ätiopathogenese der Schizophrenie noch in weiten Teilen unbekannt, dennoch werden die zahlreichen Phänotypen der Erkrankung auf eine **multifaktorielle Genese** aus genetischer Prädisposition und Umweltfaktoren zurückgeführt (Brown 2011). So konnten in genomweiten Assoziationsstudien inzwischen mehr als 100 Genregionen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für Schizophrenie in Verbindung gebracht (Harrison 2015) sowie eine hohe Heritabilität der Schizophrenie mit Werten zwischen 66 und 83% nachgewiesen werden (Cardno et al. 1999, Sullivan et al. 2003). Das Erkrankungsrisiko eines Verwandten ersten Grades wird mit etwa 10%, das eines Verwandten zweiten Grades mit etwa 3% angegeben (McDonald & Murphy 2003). Erkrankt ein monozygoter Zwilling an Schizophrenie, hat der andere Zwilling ein deutlich höheres Risiko zu erkranken als der eines dizygotischen Zwillingspaars (48% vs. 12-14%) (McDonald & Murphy 2003). In der Literatur wird die Wahrscheinlichkeit eines Kindes, von dem beide Elternteile an Schizophrenie leiden, ebenfalls zu erkranken mit etwa 40% angegeben (McDonald & Murphy 2003). Eine Adoption und das damit veränderte Umfeld scheint das Risiko der Erkrankung bei den betroffenen Kindern nicht zu verändern (Beck et al. 2009, Jentsch & Roth 1999). Die Konkordanzrate beträgt bei monozygotischen Zwillingen 45-60%, bei dizygotischen Zwillingen 10-15% (Brown 2011). Die sich damit ergebene Diskordanzrate von 40-55% bei Schizophrenie-Patienten mit identischen Genen lässt sich nach Brown (2011) durch den Einfluss von Umweltfaktoren erklären. Es wird angenommen, dass sowohl genetische als auch umweltbedingte Risikofaktoren zum erhöhten Risiko einer Erkrankung beitragen, für die Manifestation der Schizophrenie aber in den meisten Fällen eine Interaktion beider Parameter notwendig ist (Giusti-Rodriguez & Sullivan 2013, Lewis & Levitt 2002, Mowry & Gratten 2013, Sullivan et al. 2003, Tsuang 2000). Nach Weinberger (1987) kann der Ursprung der Schizophrenie früh in der Entwicklung und demnach lange vor Erstmanifestation gefunden werden. Klinische, genetische und epidemiologische Studien konnten nachweisen, dass spezifische Störungen der Gehirnentwicklung, in dessen Folge es zu einer Aktivierung pathologischer neurologischer Kreisläufe kommt, zum Ausbruch der Erkrankung führen (Fatemi & Folsom 2009, Lewis & Levitt 2002, Marengo & Weinberger 2000, Rapoport et al. 2012). In der Literatur werden u.a. ante- und perinatale Komplikationen, wie z.B virale Infektionen der Mutter mit

dem Influenza-, Varizella-Zoster- oder Rubella-Virus, nutritionale Defizite, fetale Hypoxie sowie bestimmte Ereignisse der Kindheit, Adoleszenz oder des frühen Erwachsenenalters, wie Aufwachsen in städtischer Lage, Migration, Cannabis-Konsum in der Adoleszenz sowie fortgeschrittenes paternales Alter als mögliche Störfaktoren der Neurogenese diskutiert (Brown 2011, Fatemi & Folsom 2009, Schmidt & Mirnics 2015).

Pathophysiologisch liegt bei der Schizophrenie eine gestörte Neurotransmission mit resultierenden Defiziten bzw. Überschüssen an Neurotransmittern, speziell Dopamin, Serotonin und Glutamat, vor. Viele Symptome der Erkrankung werden mit einer abnormalen Aktivität der Dopamin-Rezeptoren (speziell D₂) in vier verschiedenen Regionen des Zentralnervensystems (ZNS) begründet (Patel et al. 2014, Schwartz & Javitsch 2013, Stahl 2000). So wird die Entstehung der Plusssymptomatik auf eine phasische Überaktivität der dopaminergen Neurotransmission vor allem im meso-limbischen System zurückgeführt (Lavretsky 2008). Als Erklärung für die Entstehung der Minussymptomatik sowie der kognitiven Defizite dient eine mesokortikal bestehende Dopamin-Hypoaktivität (Patel et al. 2014). Die serotonerge Neurotransmission spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Depressionen, deren Krankheitsmerkmale klinisch den Negativsymptomen der Schizophrenie gleichen (Mehler-Wex 2005). Neuere Wirkstoffe zur Therapie der Schizophrenie, die sowohl Dopamin- als auch Serotonin-Rezeptoren blockieren sind effektiv in der Beseitigung von positiven und negativen Symptomen (Lavretsky 2008).

Da die Anwendung nicht-kompetitiver NMDA/Glutamat-Antagonisten, wie z.B. Ketamin, schizophrenie-ähnliche Symptome induziert (Jentsch & Roth 1999), wird davon ausgegangen, dass die NMDA-Rezeptoren bei normaler Regulation der mesokortikalen Dopamin-Neurone inaktiv sind und dass ihre Aktivität bei Schizophrenie-Patienten zu negativen, affektiven und kognitiven Symptomen führt (Stahl et al. 2013). Das deckt sich mit Ergebnissen älterer Publikationen, die ebenfalls eine Assoziation zwischen der Schizophrenie und einer Dysfunktion der Glutamat-Transmission unter Einbeziehung von NMDA-Rezeptoren ermittelten (Javitt & Zukin 1991, Krystal et al. 1994).

Reif et al. (2006) ermittelten in Post-Mortem-Studien an adulten Schizophrenie-Patienten im Vergleich mit gesunden Erwachsenen eine reduzierte hippocampale Neurogenese, nachgewiesen durch eine verringerte Anzahl an Neuronen im Hippocampus (Benes et al. 1998, Kusumi et al. 2015). Kusumi et al. (2015) schlussfolgerten in ihrem Review nach

Auswertung verschiedener Post-Mortem-Studien, dass die Vulnerabilität für die Apoptose im Kortex schizophrener Patienten erhöht zu sein scheint.

Patienten mit Schizophrenie haben eine erhöhte Prävalenz für körperliche Anomalien, speziell im kraniofazialen Bereich, die als Indikator für die Entwicklungsstörung im Uterus gelten (Lloyd et al. 2008, McGrath et al. 2002, Waddington et al. 2008, Waddington et al. 1999). Andererseits können genetische Syndromerkrankungen mit einem spezifisch erhöhten Risiko für Psychosen einhergehen. So wird das Deletionssyndrom 22q11.2 als häufigste humane Deletion mit einem um den Faktor 70 erhöhten Risiko für Schizophrenie in Zusammenhang gebracht (Marshall et al. 2017). In zahlreichen Studien konnten zudem (histo-)pathologische Veränderungen des ZNS bei Schizophrenie-Patienten gefunden werden. So wurden eine Vergrößerung des dritten und lateralen Ventrikels, eine Erweiterung der kortikalen Fissuren und Sulci und eine Volumenreduktion der grauen Substanz sowie der temporalen, frontalen und limbischen Region im Vergleich mit gesunden Patienten beschrieben (Honea et al. 2005, Northoff et al. 1999, Shepherd et al. 2012). Auch Studien anderer Autoren konnten mittels Magnetresonanztomographien Ventrikelvergrößerungen (Lawrie & Abukheil 1998, Vita et al. 2006, Wright et al. 2000), ein verringertes Volumen des Hippocampus (Bogerts et al. 1990, Nelson et al. 1998, Ward et al. 1996) und eine erhöhte Prävalenz des Cavum septi pellucidi (Degreef et al. 1992, DeLisi et al. 1993, Kwon et al. 1998, Nopoulos et al. 1997) bei Erkrankten nachweisen. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Ätiopathogenese der Schizophrenie noch nicht in allen Einzelheiten entschlüsselt ist. Bisherige Erkenntnisse deuten auf eine multifaktorielle Genese aus genetischen und Umweltfaktoren hin. Bei Schizophrenie-Patienten konnten bis dato pathophysiologische (gestörte Neurotransmission), anatomische (erhöhte Prävalenz speziell von kraniofazialen Anomalien) und histopathologische (Veränderungen des ZNS) Unterschiede im Vergleich mit Gesunden nachgewiesen werden.

1.1.3 Diagnosestellung und Differentialdiagnosen

Die Diagnosestellung erfolgt anhand operationalisierter Kriterien, die im multiaxialen Klassifikationsschema für psychische Störungen des Kindes- und Jugendalters nach der

ICD-10 der WHO (1992, Remschmidt et al. 2012) und dem der American Psychiatric Association DSM-5 (2013, Falkai & Wittchen 2015) festgelegt sind.

Ergänzend zur klinischen Beobachtung werden zu Forschungszwecken in der Diagnostik häufig strukturierte bzw. standardisierte Interviews oder Skalen, wie z.B. im deutschsprachigen Raum das **Diagnostische Interview für psychische Störungen** für Patienten zwischen 6 und 18 Jahren (Kinder-DIPS, Schneider et al. 2009) eingesetzt.

Differentialdiagnostisch müssen unter anderem manische Störungen, affektive Störungen mit psychotischen Merkmalen, organische Psychosen, dissoziative Störungen, desintegrative Störungen und autistische Störungen ausgeschlossen werden (Leitlinien der DGKJPP 2007).

Bei Kindern und Jugendlichen wird die Diagnosestellung der Schizophrenie oft dadurch erschwert, dass sich die Symptome wesentlich unspezifischer darstellen als bei Erwachsenen und älteren Jugendlichen. Häufig zeigen sich bei den Heranwachsenden im Vorfeld der Erkrankung zahlreiche Prodromalerscheinungen, z.B. Veränderungen im Verhalten, die mit dem Wesen und der bisherigen Entwicklung des Kindes unvereinbar erscheinen (Carlisle & McClellan 2011, Mehler-Wex & Warnke 2004, Mehler-Wex 2005, Steinhausen 2000). Während eindeutige Produktiv-Symptome wie Halluzinationen und Wahn bei Kindern seltener auftreten als bei älteren Jugendlichen und Erwachsenen (Steinhausen 2000, Schaeffer & Ross 2002, Mehler-Wex 2005), stehen im Vordergrund der Symptomatik einer frühen Schizophrenie-Erkrankung Störungen im kognitiven und Wahrnehmungsbereich, des Antriebs, der Emotionalität, des Kontakt- und Sozialverhaltens, der Motorik und der Sprache (Masi et al. 2006b, Remschmidt 2005, Steinhausen 2000). Mit Beginn und vor allem in der späteren Adoleszenz können die gleichen Symptome wie bei der adulten Schizophrenie auftreten.

1.1.4 Prävalenz, Inzidenz und Erkrankungsalter

Die Angaben zur Lebenszeitprävalenz der Schizophrenie in der Gesamt- bzw. Normalbevölkerung schwanken zwischen 0,5 und 1,6% (Young & Findling 2004, Remschmidt &

Theisen 2005, Behandlungsleitlinie Schizophrenie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) 2006). Eine Meta-Analyse aller publizierten Studien zwischen 1965 und 2001 ergab eine mediane jährliche Inzidenz der Schizophrenie von 15,2 Fällen pro 100000 Menschen (McGrath et al. 2004). Sie schwankt in Abhängigkeit vom Geschlecht, Urbanisation, Migrantenstatus und Geburtsmonat (McGrath et al. 2004) mit erhöhten Inzidenzraten bei Menschen, die in Städten geboren und/oder aufgewachsen sind (Pedersen & Mortensen 2001, Mortensen et al. 1999, Marcelis et al. 1998), Migranten (McGrath et al. 2004, Cantor-Graae & Selten 2005), Männern (Männer:Frauen Ratio=1,4) (Aleman et al. 2003, Kirkbride et al. 2006, McGrath et al. 2004) und bei Menschen, die im Winter oder Frühjahr geboren wurden (Torrey et al. 1997).

Das Lebenszeitrisiko an Schizophrenie zu erkranken liegt im Durchschnitt bei 0,7% (Saha et al. 2005), mit einem vergleichbaren Risiko bei beiden Geschlechtern ab dem Jugendalter, während im Kindesalter eine deutliche Knabenwendigkeit vorzuliegen scheint (Remschmidt et al. 1994, Remschmidt und Theisen 2012, Saha et al. 2005). Das häufigste Erkrankungsalter liegt bei 15 bis 35 Jahren, wobei Männer ca. 3 bis 4 Jahre früher erkranken als Frauen (Behandlungsleitlinie Schizophrenie der DGPPN 2006). Die Schizophrenie bei Kindern und Jugendlichen gilt insgesamt als eine seltene Erkrankung. Nur ein Kind unter 10000 Kindern entwickelt eine schizophrene Erkrankung (Remschmidt et al. 1994). Die Prävalenz der Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis mit einer Erstmanifestation vor dem 12. Lebensjahr ist geringer als ein Kind auf 10000 Kinder (Burd & Kerbeshian 1987). Verglichen mit der Inzidenz der adulten Form, scheint die der frühkindlichen Form 50-mal geringer zu sein (Remschmidt & Theisen 2005).

Man unterscheidet bei der kindlichen Form der Schizophrenie international zwischen der **Very early Onset Schizophrenia** (VEOS) mit Manifestation der psychotischen Symptomatik vor dem 13. Lebensjahr und der **Early onset Schizophrenia** (EOS) mit Beginn vor dem 18. Lebensjahr (Clemmensen et al. 2012). In den wenigen bisher durchgeführten Prävalenzstudien zur Early Onset Schizophrenie wurden Inzidenzraten zwischen 0,018 und 1,8% ermittelt (Häfner & Nowotny 1995, Okkels et al. 2013, Malhotra et al. 2009, Driver et al. 2013). Nach Remschmidt (2005) sowie Remschmidt & Theisen (2012) manifestieren sich etwa 10% der schizophrenen Psychosen im Alter zwischen 14 und 20 Jahren und 42% im Alter zwischen 21 und 30 Jahren. Dabei tritt die Erkrankung nur in

0,1 bis 1% der Fälle vor dem 10. Lebensjahr in Erscheinung (Remschmidt & Theisen 2005, 2012). In ca. 4% der Fälle erkranken die Kinder und Jugendlichen vor dem 15. Lebensjahr, wobei starker Anstieg der Inzidenz schizophrener Erkrankungen ab dem 13. Lebensjahr beobachtet werden kann (Remschmidt et al. 1994). In kinder- und jugendpsychiatrischen Institutionen machen die Diagnosen aus dem schizophrenen Formenkreis 1 bis 5% des Gesamtklientels aus (Remschmidt & Theisen 2012).

1.1.5 Verlauf und Prognose

Die Prognose einer Schizophrenie mit Manifestation in der Kindheit und Jugend wird viel schlechter eingeschätzt als die der adulten Schizophrenie (Clemmensen et al. 2012, Reichert et al. 2008). Für die Schizophrenie mit Beginn im Erwachsenenalter wurde in Studien in 25% der Fälle eine Vollremission, in 50% der Fälle eine Teilremission und in 25% der Fälle ein chronischer Verlauf ermittelt. Fleischhaker et al. (2005) analysierten verschiedene Follow up-Untersuchungen zum Langzeit-Verlauf der Early Onset Schizophrenie und kamen zu dem Ergebnis, dass sowohl die VEOS als auch die EOS eine schlechtere Langzeitprognose besitzt als die adulte Form. Die Prognose der kindlichen Schizophrenie scheint wiederum schlechter zu sein als die der adoleszenten Form. Somit wird das Lebensalter als wichtigster prognostischer Faktor für den Langzeitverlauf angegeben. Besonders ungünstig wird in diesem Zusammenhang eine Erkrankung vor dem 13. Lebensjahr eingeschätzt (Remschmidt & Theisen 2012). Neben dem Erkrankungsalter gilt auch das Geschlecht als wichtiger Prädiktor für die Prognose der Schizophrenie. Im Vergleich zu Frauen konnte in Studien neben einem früheren Erkrankungsalter (vgl. Kapitel 1.1.4) auch ein schwerwiegenderer Verlauf der Schizophrenie bei Männern nachgewiesen werden. Dieser Unterschied in der Schwere der Erkrankung wird möglicherweise auf einen bei Frauen vorhandenen protektiven Effekt durch das Östrogen zurückgeführt (Kao & Liu 2010, Häfner et al. 1998). Weitere Indikatoren, die in der Literatur als Zeichen für eine günstige oder ungünstige Prognose diskutiert werden, sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Tabelle 1: Indikatoren für eine günstige/ungünstige Prognose der juvenilen Schizophrenie (Steinhausen 2000, Fleischhaker et al. 2005, Kao & Liu 2010, Mehler-Wex 2005, Martin 1991, Remschmidt et al. 1991, Remschmidt & Theisen 2012)

	günstige Prognose	ungünstige Prognose
Erkrankungsalter	spät	früh
Geschlecht	weiblich	männlich
Krankheitsbeginn	akut	schleichend
prämorbide Persönlichkeit	unauffällig – soziale und berufliche Integration	auffällig – soziale und berufliche Desintegration
vorherrschende Symptomatik	positive Symptome	negative Symptome
Therapiebeginn mit Anti-Psychotika	frühzeitig	spät
Therapieansprechen	schnell	langsam
familiäre Vorbelastung	nicht vorhanden	vorhanden
psychische Belastung bei Krankheitsbeginn (life events)	vorhanden	nicht vorhanden
Geschlecht	weiblich	männlich
affektive Begleitstörungen	vorhanden	nicht vorhanden
familiäre Unterstützung während Therapie und Krankheitsverlauf	vorhanden	nicht vorhanden
Dauer der ersten Krankheitsepisode	kurz	lang
Anzahl an Krankheitsepisoden	gering	hoch
Gesundheitszustand bei Entlassung aus erster stationärer Behandlung	gute psychosoziale Anpassung, niedrige Symptomlast	schlechte psychosoziale Anpassung, hohe Symptomlast
Formen der Schizophrenie		Hebephrenie; Schizophrenia simplex

Die Lebenserwartung von Schizophrenie-Patienten ist um etwa zwölf bis fünfzehn Jahre im Verhältnis zur Durchschnittspopulation verkürzt (Saha et al. 2007). In der Literatur wird die erhöhte Mortalitätsrate sowohl auf Suizid als auch auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückgeführt (Bo & Haahr 2016, Stilo et al. 2012). Remschmidt & Theisen (2012) berichten von einer longitudinalen Studie (Dauer 42 Jahre) in der die Suizidrate bei Patienten mit Childhood-onset Schizophrenie (Beginn der Erkrankung vor dem zwölften Lebensjahr, Remschmidt & Theisen 2012) höher war als die bei Patienten mit adulter Schizophrenie.

Im Gegensatz zu oben genannten Studien kommen Amminger et al. (2011) in ihrer prospektiven Follow-up-Untersuchung zur Langzeit-Prognose der EOS verglichen mit der adulten Schizophrenie zu einer deutlich optimistischeren Einstellung hinsichtlich der Prognose der EOS und stellen somit die Annahme einer generell schlechteren Prognose der EOS in Frage. Ihrer Meinung nach profitieren Patienten mit EOS von einem schnellen Therapiebeginn sowie altersgerechten Behandlungsmaßnahmen.

1.1.6 Therapie der juvenilen Schizophrenie

Die Diagnose Schizophrenie erfordert die unmittelbare Einleitung einer medikamentösen Therapie (Gerlach & Warnke 2004). Zur Behandlung wird eine Kombination aus Antipsychotika und begleitenden psycho- und soziotherapeutischen Maßnahmen wie z.B. Psychoedukation, Training kognitiver Strategien, Familieninterventionen, Training sozialer Fähigkeiten empfohlen (McClellan & Stock; American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI) 2013, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Evidence Update March 2015, Remschmidt & Theisen 2012). Aufgrund der hohen Rate an teilremittierten bzw. primär chronisch verlaufenden schizophrenen Erkrankungen, sind langfristig nach der stationären Akutbehandlung sowie der anschließenden teilstationären oder rehabilitativen Versorgung in ca. 40% der Erkrankungsfälle Rehabilitations- und Wiedereingliederungsmaßnahmen im Rahmen der Jugendhilfe notwendig (Leitlinien der DGKJPP 2007, Mehler-Wex et al. 2004a, Remschmidt & Theisen 2012).

1.1.7 Pharmakotherapie der juvenilen Schizophrenie

Antipsychotika, deren pharmakologische Wirkung vornehmlich auf einer Blockade dopaminerger D₂-Rezeptoren im mesolimbischen System beruht (Seeman 2002), sind die Mittel der ersten Wahl zur medikamentösen Therapie der Schizophrenie und werden ebenfalls zur Behandlung einer Vielzahl anderer psychischer Erkrankungen wie bipolare Störungen, Depressionen, Angststörungen, Delirium, Schlaflosigkeit, Agitiertheit und Aggressionen eingesetzt (Scarff & Casey 2011). In Studien an Erwachsenen konnte in vivo mittels Positronen-Emissions-Tomographie bzw. Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie eine 65%ige Besetzung der D₂-Rezeptoren als Schwellenwert für einen antipsychotischen Effekt nachgewiesen werden (Farde et al. 1992, Kapur et al. 2000, Nordström et al. 1993).

Klassifizierung

Man unterscheidet hoch, mittel oder niedrig potente Antipsychotika, abhängig vom Ausmaß der D₂-Rezeptor-Blockade (Mehler-Wex et al. 2004b). Angelehnt an das Wirkungsprofil und an das Auftreten extrapyramidaler motorischer Störungen (EPMS), wird die hochpotente Subgruppe nochmals in typische (erste Generation) und atypische (zweite und dritte Generation) Antipsychotika unterteilt (Mehler-Wex et al. 2004b, Mehler-Wex 2005).

Bis dato sind folgende atypischen Antipsychotika für den klinischen Gebrauch zugelassen: Amisulprid, Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Ziprasidon und Clozapin, das trotz seines knochenmarksuppressiven Potentials als Prototyp der atypischen Antipsychotika aufgeführt wird (Scarff & Casey 2011, Indikationen vgl. Kapitel 1.1.8) sowie die neueren Wirkstoffe Asenapin, Blonanserin, Iloperidon, Lurasidon, Paliperidon und Zotepin. Ursprünglich wurden atypische Antipsychotika definiert als effektiv in der Therapie der Positivsymptome einer Schizophrenie, wobei nur selten oder gar keine EPMS auftreten würden (Kusumi et al. 2015). In jüngeren Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass vor allem bei höheren Dosierungen letztere Eigenschaft bei einigen der atypischen Antipsychotika verloren geht, und das Risiko von EPMS steigt (Review von Briles et al. 2012, Review von Farah 2005). Im Vergleich mit typischen werden atypische Antipsychotika effektiver in der Behandlung der Negativsymptome sowie der kognitiven Dysfunktion einer Schizophrenie eingeschätzt (Leucht et al. 2009, Woodward et al. 2005), was die Definition „atypisch“ erweitert (Kusumi et al. 2015). Das erniedrigte Potential der atypischen Antipsychotika für die Auslösung von EPMS wird auf eine geringere Affinität zu den D₂-Rezeptoren verglichen mit typischen Antipsychotika, einer selektiven Blockade dopaminerger Rezeptoren im mesolimbischen System (Skarsfeldt 1992, Strange 2001), einem starken serotonergen Antagonismus an 5-HT_{2A}-Rezeptoren (Horacek et al. 2006), einem serotonergen 5-HT_{1A}-Agonismus sowie einer schnelleren Dissoziation vom D₂-Rezeptor (höhere Dissoziationskonstante) zurückgeführt (Mauri et al. 2014, Miyamoto et al. 2005, Horacek et al. 2006).

Zwar kommt es unter der Therapie mit atypischen Antipsychotika seltener zum Auftreten von EPMS, dennoch wurden in verschiedenen neuen Studien auch EMPS unter atypischen Antipsychotika dokumentiert (Review von Briles et al. 2012, Review von Seida et al. 2012, Review und Meta-Analyse von Sarkar & Grover 2013) (siehe oben). Zudem

haben jüngere Untersuchungen ein erhöhtes Risiko eines metabolischen Syndroms bei Einnahme atypischer Antipsychotika nachgewiesen, gefolgt von einem gesteigerten Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen sowie erhöhter Mortalität (Review von Papanastasiou 2013).

Wirkungsweise

Im menschlichen Zentralnervensystem existieren fünf verschiedene Dopamin-Rezeptoren: Typ 1 und 5 bilden aufgrund ihrer ähnlichen Struktur und Wirkstoffsensitivität die „D₁-like“-, die Rezeptortypen 2, 3, und 4 bilden die „D₂-like“-Subgruppe (Mauri et al. 2014). Typische Antipsychotika agieren als hochaffine Antagonisten an Rezeptortyp 2 der „D₂-like“-Subgruppe mit der Konsequenz extrapyramidaler motorischer Störungen (Tajima et al. 2009), für deren Auftreten als Schwelle eine 80%ige Besetzung der D₂-Rezeptoren ermittelt wurde (Grundmann et al. 2014, Farde et al. 1992, Nyberg et al. 1995). Atypische Antipsychotika binden zusätzlich an serotonergen (5-HT_{1A}-, 5-HT_{2C}-, 5-HT₆-, 5-HT₇-), dopaminergen (D₁-, D₃-, D₄-), muskarinergen (M₁-, M₂-, M₃-, M₄-) und adrenergen (α_1 -, α_2 -) Rezeptoren sowie am histaminergen H₁-Rezeptor (Nasrallah et al. 2008, Volpato et al. 2013).

Die unterschiedlich starken Affinitäten zu den verschiedenen Neurotransmitter-Rezeptoren bestimmen das spezifische Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil eines Antipsychotikums (Mauri et al. 2014, Mehler-Wex 2005, Remschmidt et al. 2000b). So besitzen die meisten atypischen Antipsychotika im Gegensatz zu den typischen Antipsychotika eine höhere Affinität zu den 5-HT_{2A}- als zu den D₂-Rezeptoren (D₂/5-HT_{2A}K_i-Ratio >1; typische Antipsychotika D₂/5-HT_{2A}K_i-Ratio <1) (Kusumi et al. 2015). Dieser 5-HT_{2A}-Rezeptor-Antagonismus kann neben dem erniedrigten Risiko für EPMS zu einer Verbesserung der negativen Symptome sowie der kognitiven Einschränkungen durch eine gesteigerte Freisetzung von Dopamin und Acetylcholin im präfrontalen Kortex beitragen (Miyamoto et al. 2012). Klinische Studien konnten nachweisen, dass ein 5-HT_{1A}-Rezeptor-Agonismus zur Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten von Schizophrenie-Patienten führt (Sumiyoshi et al. 2001, 2007).

In Postmortem-Studien sowie in bildgebenden Verfahren des ZNS konnte nachgewiesen werden, dass eine Induktion der kortikalen Apoptose und eine Reduzierung der hippocampalen Neurogenese in die Pathophysiologie der Schizophrenie involviert ist. Ergebnisse verschiedener Untersuchungen lassen vermuten, dass atypische Antipsychotika im Gegenzug eine kortikale Neuroprotektion fördern. So ließen sich in vitro-Studien an neuronalen Zellkulturen neuroprotektive Effekte nachweisen (Gil-Ad et al. 2001, Qing et al. 2003, Ukai et al. 2004, Tan et al. 2007, Kim et al. 2008). Atypische Antipsychotika schwächen die kortikale Apoptose durch Blockade des 5-HT_{2A/2B}-Rezeptors und/oder Stimulierung der 5-HT_{1A}-Rezeptor-vermittelten Zunahme der Ser9-Phosphorylierung der Glykogen-Synthase-Kinase-3 β (GSK-3 β). Zudem scheinen atypische Antipsychotika die hippocampale Neurogenese zu steigern (Kusumi et al. 2015). Bisherige Erkenntnisse haben zur Annahme geführt, dass atypische Antipsychotika die Proliferation von hippocampalen Precursorzellen über eine Blockade der 5-HT_{2A/2B}-Rezeptor-vermittelten Inhibition der GSK-3 β steigern (Kusumi et al. 2015). Kusumi et al. 2015 schlussfolgern in ihrem Review, dass der neuroprotektive und -genetische Effekt der atypischen Antipsychotika durch eigens induzierten brain-derived neurotrophic factor (BDNF) vermittelt wird.

1.1.8 Einsatz der atypischen Antipsychotika in der Kinder- und Jugendpsychiatrie

Die größte Anzahl der in Deutschland in der Kinder- und Jugendpsychiatrie verwendeten atypischen Antipsychotika hat für die Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren offiziell keine Zulassung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Ausnahmen bilden Clozapin, welches zur Behandlung der (therapieresistenten) Schizophrenie bereits ab 16 Jahren, sowie Risperidon, das zur symptomatischen Kurzzeitbehandlung von anhaltender Aggression bei Kindern und Jugendlichen mit unterdurchschnittlicher intellektueller Funktion bereits ab fünf Jahren zugelassen sind (Mehler-Wex 2010, Klampfl et al. 2010a). Aripiprazol darf zur Therapie der Bipolar-I-Störung bereits ab 13 Jahren, zur Behandlung der Schizophrenie ab 15 Jahren eingesetzt werden (Bachmann et al. 2014). Das atypische Antipsychotikum Sulprid ist zur Therapie der akuten und chronischen Schizophrenie ab sechs Jahren zugelassen (Fachinformation

Dogmatil®, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Stand Februar 2015). Auch Ziprasidon ist bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen zehn und 17 Jahren zur Therapie von manischen oder gemischten Episoden im Verlauf einer bipolaren Störung lizenziert (Fachinformation Zeldox®, Pfizer Pharma GmbH, Stand September 2009). Während Olanzapin in der Europäischen Union für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren offiziell keine Zulassung hat, darf es in den USA seit 2009 zur Therapie der Schizophrenie und der bipolaren Störung bei Jugendlichen ab 13 Jahren eingesetzt werden (amerikanische „prescribing information“ von Zyprexa®, Lilly USA, 2011).

Um Kindern und Jugendlichen bei gegebener Indikation trotzdem eine Pharmakotherapie zu ermöglichen, werden in der kinder- und jugendpsychiatrischen Behandlung die Arzneimittel außerhalb des zugelassenen Alters- oder Indikationsspektrums eingesetzt („Off-label“ oder „Unlicensed“-Anwendung). Die Behandlung Minderjähriger mit den zulassungspflichtigen aber für sie nicht zugelassenen Medikamenten, ist in Deutschland im Rahmen eines „individuellen Heilversuchs“ unter bestimmten Bedingungen erlaubt (Fleischhaker et al. 2004). So kann der Arzt erst nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung entscheiden, ein nicht zugelassenes Medikament für die Behandlung vorzuschlagen. Dazu ist die Kenntnis des aktuellen Wissensstandes sowie der Leitlinien der Fachgesellschaften zum Einsatz von atypischen Antipsychotika bei Minderjährigen notwendig. Essentiell ist außerdem, dass Betroffene – bzw. bei minderjährigen oder einwilligungsunfähigen Patienten deren gesetzliche Vertreter – schriftlich aufgeklärt werden und schriftlich in die Behandlung einwilligen müssen.

Die zunehmende Anwendung von atypischen Antipsychotika als Mittel der ersten Wahl (Ausnahme Clozapin) sowohl in der Akut- als auch in der Erhaltungstherapie bei Kindern und Jugendlichen mit psychotischen Störungen führen Fleischhaker et al. (2006) auf das geringere Risiko extrapyramidaler motorischer Störungen und der möglichen Abwesenheit von Spätdyskinesien bei gleichzeitiger effektiver Behandlung zurück. Dieses ist wünschenswert, da Kinder und Jugendliche einem höheren Risiko unterliegen Dystonien, Absetz-Dyskinesien (Vitiello & Jensen 1995) oder extrapyramidale motorische Störungen (Young & Findling 2004) unter konventioneller Antipsychotika-Therapie zu entwickeln. Die daraus resultierende zumeist bessere Verträglichkeit wirkt sich positiv auf die Compliance der Patienten aus, während sich das erhöhte Risiko metabolischer Veränderungen,

speziell der Gewichtszunahme (Briles et al. 2012) unter Therapie mit atypischen Antipsychotika negativ auf die Compliance auswirken kann.

Auf den Einsatz von Clozapin und Olanzapin in der Kinder- und Jugendpsychiatrie wird in den Kapiteln 2.2.3 und 2.3.2 näher eingegangen.

2. STAND DER FORSCHUNG

2.1 TDM von Kindern und Jugendlichen unter Psychopharmakotherapie

TDM unter Behandlung mit Psychopharmaka ist seit etwa 20 Jahren etabliert und basiert auf der Annahme, dass die Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Blut mit der Konzentration am Wirkort korrelieren und dass somit ein Zusammenhang zwischen Plasmakonzentration und klinischer Wirkung existiert (Baumann et al. 2004, Hiemke et al. 2005). In den Konsensus-Leitlinien der interdisziplinären TDM-Arbeitsgruppe der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) (Baumann et al. 2004, Update von Hiemke et al. 2011) werden evidenzbasierte Empfehlungsstufen zur Durchführung von Routine-TDM, therapeutische Zielbereiche der Plasmakonzentrationen und Dosierungen verschiedener Psychopharmaka sowie Indikationen (vgl. Tabelle 2) und praktische Empfehlungen zur Durchführung von TDM aufgeführt. In der letzten Aktualisierung dieser Konsensus-Leitlinien (Hiemke et al. 2011) wird erstmalig für jeden Wirkstoff ein sogenanntes „laboratory alert level“, als Plasmakonzentration, bei der toxische Reaktionen wahrscheinlich sind und der zuständige Behandler vom Labor unverzüglich über das Ergebnis der Konzentrationsbestimmung informiert wird, definiert. Als Konsequenz empfiehlt die AGNP die Wirkstoffdosis bei Anzeichen einer Intoleranz bzw. Intoxikation zu reduzieren. Würde die hohe Wirkstoffkonzentration hingegen gut vertragen und eine Dosisreduktion das Risiko eines Rückfalls erhöhen, sollte die Dosis unverändert belassen werden.

Tabelle 2: Indikationen für TDM von Psychopharmaka (Hiemke et al. 2005, 2011, Klampfl et al. 2010a)

Dosisoptimierung bei initialer Verschreibung oder Dosisänderung des Wirkstoffes
Verdacht auf Non-Compliance
Therapieresistenz bei adäquater Dosierungshöhe und -dauer
unerwünschte Arzneimittelwirkungen
Kombinationstherapie, Augmentationsstrategien
Arzneimittel mit hohem Intoxikationspotenzial
Medikationsumstellung auf Generikum oder Depotform
Verdacht auf genetische Stoffwechselbesonderheiten (z.B. Polymorphismen von Enzymen)
pharmakokinetisch relevante Komorbiditäten (z.B. Leber- oder Niereninsuffizienz)
Off-label-use
schwängere oder stillende Patientinnen
Kinder und Jugendliche
ältere Patienten >65 Jahre
Menschen mit Intelligenzminderung
forensische Fragestellung
Rückfallprophylaxe in der Langzeittherapie
Rezidiv bei guter Compliance und Dosierung
TDM in Pharmakovigilanz-Programmen

Bei Kindern und Jugendlichen ist die Überwachung der Psychopharmakotherapie mittels TDM **grundsätzlich** indiziert, da viele Wirkstoffe in dieser Altersklasse keine offizielle Zulassung haben und somit auch keine Dosierungsempfehlungen oder therapeutischen Zielbereiche der Serumkonzentrationen vorliegen (vgl. Kapitel 1.1.8). Zusätzlich zur hohen interindividuellen Variabilität der Stoffwechselforgänge im Organismus muss bei Kindern und Jugendlichen bedingt durch die noch andauernde körperliche Entwicklung von einer veränderten Pharmakokinetik und -dynamik im Vergleich zu Erwachsenen ausgegangen werden (Gerlach et al. 2006, Gerlach et al. 2010, Mehler-Wex 2005). Tabelle 3 zeigt Einflüsse entwicklungsbedingter Faktoren bei Kindern und Jugendlichen auf die Metabolisierung von Medikamenten verglichen mit Erwachsenen sowie ihren klinischen Effekt.

Tabelle 3: Einflüsse entwicklungsbedingter Faktoren bei Kindern und Jugendlichen auf die Pharmakokinetik und die Wirksamkeit von Psychopharmaka (Mehler-Wex et al. 2009)

Entwicklungsbedingte Faktoren	Pharmakokinetische Effekte	Klinische Effekte
Lebergröße und Aktivität der Cytochrom P450-Enzyme ↑	gesteigerter Wirkstoffmetabolismus	insuffiziente Wirksamkeit
prozentualer Anteil des Körperfettes ↓	reduzierte Speicherung von lipophilen Wirkstoffen	insuffiziente Wirksamkeit
glomeruläre Filtrationsrate ↑	gesteigerte renale Ausscheidung	insuffiziente Wirksamkeit
Proteinbindung ↓	gesteigerte Wirkstoff-Verfügbarkeit	gesteigertes Risiko von Nebenwirkungen
gastro-intestinale Resorption ↑	gesteigerte Wirkstoff-Verfügbarkeit in peripheren Organen und im zentralen Nervensystem	gesteigertes Risiko von Nebenwirkungen
↓ = Abnahme verglichen mit Erwachsenen, ↑ = Zunahme verglichen mit Erwachsenen		

Demzufolge lassen sich Dosierungsempfehlungen und Empfehlungen für Zielbereiche der Serumkonzentrationen von Erwachsenen nicht ohne weiteres auf Kinder- und Jugendliche übertragen. Zusätzlich können alterstypische Verhaltensweisen, die im Jugendalter bisweilen vorkommen, wie Veränderungen im Essverhalten (z.B. anorektische oder bulimische Entwicklungen), Non-Compliance oder der Konsum von Nikotin, Alkohol oder illegalen Drogen, einen Einfluss auf den Erfolg der Pharmakotherapie nehmen (Klampfl et al. 2010a). Da sich durch oben geschilderte Unterschiede in der Metabolisierung von Arzneimitteln die resultierende Plasmakonzentration nicht durch die verabreichte Dosierung voraussagen lässt, dient TDM der Optimierung der Pharmakotherapie durch Ermittlung individuell effizienter Dosierungen sowie der Patientensicherheit durch Vermeidung toxischer Konzentrationen (Mehler-Wex et al. 2009). TDM stellt daher ein hilfreiches Instrument dar, die Effizienz und Sicherheit einer Pharmakotherapie von Kindern und Jugendlichen bei Behandlung mit Arzneistoffen im Rahmen einer sogenannten „Off-label“ Anwendung zu erhöhen (vgl. Kapitel 1.1.8) (Klampfl et al. 2010a).

Das mögliche Auftreten schwerer UAW unter Antipsychotika-Therapie (vgl. Kapitel 2.2.7 und 2.3.6) erfordert zwingend eine individualisierte und genaue Dosisfindung. Speziell bei Kindern und Jugendlichen konnte eine erhöhte Vulnerabilität für das Auftreten einzelner UAW gezeigt werden (vgl. Kapitel 2.3.6). Da bei einer meist chronisch verlaufenden Erkrankung wie der Schizophrenie (vgl. Kapitel 1.1.5) eine langfristige Erhaltungstherapie mit der Einnahme einer Medikation mitunter über Jahre notwendig ist, kann

TDM durch die Ermittlung einer individuell effektiven, aber möglichst minimalen Dosis zu einer erhöhten Lebensqualität der Erkrankten beitragen.

Klampfl et al. (2010a) sehen in der Compliancekontrolle und Rückfallprophylaxe durch TDM in der Kinder- und Jugendpsychiatrie ein finanzielles Einsparpotenzial, welches in der Erwachsenenpsychiatrie bereits gezeigt werden konnte (Burke & Preskorn 1999, Lundmark et al. 2000). Angesichts der hohen Kosten im Gesundheitswesen und dem sich daraus ergebenden wachsenden ökonomischen Druck in der ambulanten und stationären Versorgung, sehen auch Laux et al. (2009) hier einen großen künftigen Nutzen in der Durchführung von TDM.

Durch Auswertung von TDM-Daten in der Kinder- und Jugendpsychiatrie sollen pharmakokinetische Einflussfaktoren untersucht werden sowie Rückschlüsse auf die therapeutischen Bereiche der Serumkonzentration verschiedener Psychopharmaka gewonnen werden, um Empfehlungen für die Serumkonzentrationen dieser Wirkstoffe in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen aussprechen zu können. Standardisiertes TDM, d.h. systematische Erfassung von patienten- und medikationsbezogenen Parametern sowie der klinischen Effekte, kann somit zum Verständnis des Stoffwechsels und der pharmakologischen Besonderheiten bei Patienten dieser Altersklasse beitragen (Gerlach et al. 2010, Klampfl et al. 2010a) und durch weitere wissenschaftliche Erkenntnisse die Qualitätssicherung in der kinder- und jugendpsychiatrischen Psychopharmakotherapie gewährleisten (Karwautz et al. 2011). Vor ihrer Marktzulassung werden Arzneimittel in klinischen Studien nur an kleinen, ausgewählten Patientengruppen getestet. Da diese Stichproben nicht repräsentativ für die Gesamtbevölkerung sind, ist eine weitere Überwachung der Arzneimittel hinsichtlich UAW bzw. Arzneimittelwechselwirkungen, Anwendung bei besonderen Patientengruppen, wie z.B. Kinder und Jugendlichen, auch nach der Markteinführung dringend erforderlich. TDM kann durch eine systematische Überwachung eines Arzneimittels im klinischen Behandlungsalltag zur Förderung der Pharmakovigilanz beitragen (Egberts et al. 2015).

In den nachfolgenden Kapiteln zum Stand der Forschung werden die im Rahmen dieser Promotionsarbeit untersuchten Wirkstoffe Clozapin und Olanzapin hinsichtlich ihrer Indikationen (speziell in der Kinder- und Jugendpsychiatrie), Kontraindikationen, pharmakologischen Eigenschaften sowie ihren UAW dargestellt. Der Schwerpunkt liegt dabei

auf den bisherigen Erkenntnissen zur Dosis-Konzentrationsbeziehung der Wirkstoffe (und möglichen Einflussfaktoren) bei Kindern und Jugendlichen, verglichen mit Erwachsenen, sowie der möglichen Dosis- bzw. Konzentrationsabhängigkeit einzelner UAW. Anschließend folgt eine kurze Zusammenfassung der wichtigsten Studienergebnisse zur Dosis-Konzentrationsbeziehungen weiterer atypischer Antipsychotika in der Psychopharmakotherapie bei Kindern und Jugendlichen.

2.2 Clozapin

Clozapin, ein trizyklisches Dibenzodiazepin-Derivat (8-chloro-11-(4-methyl-1piperazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]-diazepine) mit der unter Abbildung 1 dargestellten Strukturformel,

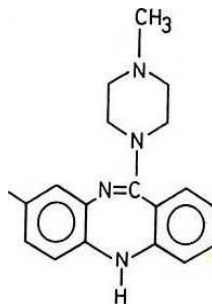


Abbildung 1: Strukturformel des Clozapins (z.B. Leponex®)

wurde 1958 im Rahmen eines Syntheseprogramms trizyklischer Verbindungen von der Wander AG Bern entwickelt. Die Zulassung des Clozapins erfolgte zunächst im deutschsprachigen Raum im Jahr 1972.

2.2.1 Kontrollierte Anwendung des Clozapins

Aufgrund des hohen Nebenwirkungspotentials (z.B. Agranulozytose, cerebrale Krampfanfälle) gab es seit 1979 in Deutschland spezielle Regelungen für die Verordnung von

Clozapin (Klimke & Klieser 1992), die jedoch aufgrund der Einführung zahlreicher Generika 2011 partiell aufgehoben wurden. Die AGNP empfiehlt aufgrund des Risikos für schwerwiegende UAW dringend die Durchführung eines Routine-TDM während einer Clozapin-Therapie (Baumann et al. 2004, Update von Hiemke et al. 2011).

Clozapin stellt ein Medikament der dritten Wahl dar und ist indiziert bei therapieresistenter Schizophrenie sowie bei Patienten mit schizophrenen Störungen, die mit schweren, nicht zu behandelnden, neurologischen unerwünschten Reaktionen auf andere Antipsychotika (einschließlich eines atypischen Antipsychotikums) reagieren (Fachinformation Leponex® 50mg, Novartis Pharma GmbH, Stand Januar 2015).

Vor, während und nach der Therapie mit Clozapin sollte eine engmaschige Kontrolle des Blutbildes erfolgen (in den ersten 18 Monaten wöchentlich, danach monatlich), um eine sich entwickelnde Agranulozytose rechtzeitig erkennen zu können. Deren geschätzte Inzidenz liegt bei 1%. Passagere Leukozytopenien oder allergisch bedingte Eosinophilien kommen zu Therapiebeginn bei ca. 30% der Patienten vor. Diese erfordern meist keine therapeutischen Konsequenzen (Mehler-Wex 2005).

Ein sofortiges Absetzen des Medikamentes ist erforderlich, wenn die Leukozytenzahl kleiner als $3000/\text{mm}^3$ oder die Zahl der neutrophilen Granulozyten kleiner als $1500/\text{mm}^3$ ist (Fachinformation Leponex® 50mg, Novartis Pharma GmbH, Stand Januar 2015). Zur Kontrolle führen die Patienten einen Medikamentenpass. Zusätzlich müssen den Patienten im Aufklärungsgespräch mögliche Früherkennungszeichen einer Agranulozytose sowie die Dringlichkeit, in einem solchen Fall einen Arzt zu konsultieren, erläutert werden.

2.2.2 Kontraindikationen

Absolute Kontraindikationen für die Behandlung mit Clozapin sowohl für Erwachsene als auch für Kinder und Jugendliche sind nach Remschmidt et al. (2000b) Krankheiten des hämatologischen Systems, Komedikation mit potentiell knochenmarksuppressiven Wirkstoffen, allergische Reaktionen gegen Clozapin und akute Intoxikationen oder Psychosen, die durch andere zentral wirksame Substanzen hervorgerufen wurden. Des Wei-

teren zählen zu den absoluten Kontraindikationen schwere Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, der Leber, der Niere, Ikterus, intestinale Atonie und therapie-resistente Fälle von Epilepsie.

Relative Kontraindikationen sind das Glaukom, Komedikation mit anderen potentiell leukopenie-induzierenden Wirkstoffen, Schwangerschaft, Gehirnerkrankungen, Prostataadenom, allergische Reaktionen gegen andere Medikamente und eine Kombination mit Depot-Antipsychotika, speziell mit denen vom trizyklischen Typ.

2.2.3 Clozapin in der Kinder- und Jugendpsychiatrie

In einer Konsensuskonferenz von leitenden deutschen Kinder- und Jugendpsychiatern wurden erstmals 1994 einige allgemeine Richtlinien zur Behandlung mit Clozapin bei Kindern und Jugendlichen mit einer schizophrenen Psychose formuliert (Ellinger et al. 1994): Die Einstellung und Ersttherapie von Kindern und Jugendlichen mit Clozapin sollte nur in Fachkliniken mit entsprechender Erfahrung unter stationären Bedingungen erfolgen. Übereinstimmend mit den Beschlüssen der Konsensuskonferenz empfehlen die aktuell geltenden DGKJPP Leitlinien (2007) den Einsatz des Clozapins erst zu erwägen, wenn mindestens ein klassisches (alternatives) Antipsychotikum ausreichend hoch und über einen entsprechend langen Zeitraum (ca. 4-6 Wochen) verabreicht wurde und keine ausreichende therapeutische Wirkung hinsichtlich produktiver Symptomatik und/oder Minus-Symptomatik eingetreten ist. Als weiteres Kriterium für den Einsatz von Clozapin ist das Sozialverhalten (Compliance, familiäre Situation) zu berücksichtigen. Die Indikation für eine Umstellung auf Clozapin kann sich auch ergeben, wenn unter der Vormedikation unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufgetreten sind, die den Nutzen der Therapie überwiegen. Bezüglich der Rezidivprophylaxe werden derzeit keine Empfehlungen gegeben, da die Situation bei Erwachsenen nicht ohne weiteres auf Kinder und Jugendliche übertragen werden könne.

Zusammenfassend wird die Wirkung des Clozapins bei therapieresistenten Patienten in der Klinik von großem Nutzen eingeschätzt. Die Anzahl von Patienten, die auf klassische

Antipsychotika nicht ansprechen, wird bei Erwachsenen mit einer schizophrenen Psychose mit ca. 40% angegeben. Bei Kindern und Jugendlichen sei die Zahl der Non-Responder ähnlich hoch anzusetzen (Remschmidt et al. 2000b). Rund 30% der schizophrenen Psychosen in der Adoleszenz sprechen nicht oder nur unzureichend auf typische Antipsychotika an (Remschmidt et al. 1992). Hauptvorteile einer Therapie mit Clozapin sind nach Remschmidt et al. (2000a) die hohe antipsychotische Effektivität während einer akuten Krankheitsphase der Schizophrenie, der stärkere Therapieeffekt bei chronischen Fällen mit vielen Negativsymptomen und die relativ geringere Anzahl an extrapyramidalen motorischen Störungen.

2.2.4 Pharmakologische Eigenschaften von Clozapin

Pharmakodynamik

Clozapin interagiert mit verschiedenen Transmittersystemen (vgl. Tabelle 4). Die Kombination einer relativ hohen D₁-, niedrigen D₂- und sehr hohen 5HT₂-Rezeptorbesetzungsrate ist einzigartig für das Clozapin (Mauri et al. 2014). Die hohe Affinität zu den D₁-Rezeptoren, die sich überwiegend im präfrontalen Kortex befinden, erklärt die Effektivität gegen negative und kognitive Symptome (Lynch 1992, Sawaguchi & Goldman-Rakic 1991). Im Vergleich mit Antipsychotika der ersten Generation, die eine gleichwertige Anziehungskraft zu D₁- und D₄-Rezeptoren besitzen, hat Clozapin eine höhere Affinität zu D₄-Rezeptoren (Horacek et al. 2006). Die dadurch zunehmende Dopamin-Freisetzung in den Basalganglien führt zu einer Abnahme von EPMS und zu einer Verbesserung kognitiver Symptome (Broderick & Piercey 1998). So konnte in Tierstudien eine abnehmende Induktionsrate von Katalepsie bei steigender D₄-Rezeptoren-Aktivität nachgewiesen werden (Wong & van Tol 2003).

Tabelle 4: Affinität des Clozapins zu ausgewählten Rezeptor-Subtypen (Nasrallah 2008)

Rezeptor-Subtyp	5HT _{1A}	5HT _{2A}	5HT _{2C}	α _{1A}	α _{2A}	D ₁	D ₂	D ₄	M ₁
Affinität	6<pKi<7	7<pKi<8	7<pKi<8	8<pKi<9	6<pKi<7	6<pKi<7	6<pKi<7	7<pKi<8	7<pKi<8

Das geringere Auftreten von EPMS unter Clozapin-Therapie verglichen mit klassischen Antipsychotika wird zusätzlich auf das veränderte Rezeptor-Affinitätsprofil mit präferentieller Wirkung auf Rezeptoren im mesolimbischen System und geringerer Affinität zu Rezeptoren im nigro-striatalen Bereich (Coward 1992b, Remschmidt et al. 2000b) sowie auf die prozentual geringere erforderliche Besetzung der D₂-Rezeptoren für antipsychotische Effektivität (<60% beim Clozapin vs. etwa 75% bei Antipsychotika der ersten Generation) zurückgeführt (Naheed & Green 2001, Fakra & Azorin 2012, Coward 1992a, Kapur & Seeman 2001). Eine Schwelle für das Auftreten von EPMS konnte bei einer 80%igen Besetzung der D₂-Rezeptoren ermittelt werden (Grundmann et al. 2014, Farde et al. 1992, Nyberg et al. 1995, vgl. Kapitel 1.1.7).

Der im Unterschied zu den klassischen Präparaten hohe Serotonin/D₂-Quotient des Clozapins kann ebenfalls zur Erklärung des selteneren Auftretens extrapyramidaler UAW beitragen (Remschmidt et al. 2000b, vgl. Kapitel 1.1.7). Die hohe Blockade der Serotonin-Rezeptoren erklärt zusätzlich die Effektivität des Clozapins gegen Angstzustände, Depression, kognitive und negative Symptome (Meltzer 1996, Newman-Tancredi et al. 1996, Millan 2000, Keltner & Johnson 2002, vgl. auch Kapitel 1.1.7). In der Literatur wird eine Hypofunktion von NMDA-Rezeptoren als möglicher Faktor in der Ätiopathogenese der Schizophrenie diskutiert (vgl. Kapitel 1.1.2). Clozapin wirkt als ein Inhibitor des SNAT2 mit daraus resultierender Zunahme der synaptischen Glycinkonzentration, die wiederum zu einer Aktivierung der NMDA-Rezeptoren führt (Wenthur & Lindsley 2013, Javitt et al. 2005) in diesen Kreislauf ein. Ebenso wie sein Metabolit, das Desmethyl-Clozapin, welches als allosterischer M₁-Agonist eine Potentierung des NMDA-Rezeptorflusses im Hippocampus auslöst (Marino et al. 1998, Sur et al. 2003, Li et al. 2005).

Pharmakokinetik

Oral verabreicht wird Clozapin zu 90-95% resorbiert und seine Bioverfügbarkeit liegt bei 50-60%. Es unterliegt somit einem mäßig starken „First-Pass“-Metabolismus. Bei zweimaliger Gabe pro Tag unter Steady State-Bedingungen wird die maximale Plasmakonzentration im Mittel nach 2,1 Stunden (Bereich 0,4-4,2h) erreicht. Die mittlere Halbwertszeit beträgt etwa 12 Stunden (Bereich 6-26h) (Fachinformation Leponex® 50mg, Novar-

tis Pharma GmbH, Stand Januar 2015). Die Metabolisierung des Clozapins in das pharmakologisch aktive Desmethyl- und inaktive N-Oxid-Clozapin erfolgt hauptsächlich durch das Enzym CYP1A2 des Cytochrom P450-Systems der Leber. Die Ausscheidung der Metabolite von Clozapin erfolgt zum größten Teil über die Niere (50%) und der Rest in den Fäzes (30%).

2.2.5 Forschungsstand zum TDM bei Kindern und Jugendlichen mit Schizophrenie unter Psychopharmakotherapie mit Clozapin

Es existieren bisher wenige (TDM-)Studien, die durch Berücksichtigung der Plasma- bzw. Serumkonzentration Erkenntnisse zur Dosis-Konzentrationsbeziehung von Clozapin in der Psychopharmakotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Schizophrenie liefern (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Wichtige TDM-/Pharmakokinetik-Studien bei Kindern und Jugendlichen unter Psychopharmakotherapie mit Clozapin

Autoren/ Erscheinungs- jahr	Stich- probe (n)	mittleres Alter (Jahre, Stan- dardabweichung, Spann- weite)	mittlere verabreichte Dosis (mg/d, Standardab- weichung, Spannweite)	mittlere gemessene Wirkstoffkon- zentration (ng/ml, Standardabwei- chung, Spann- weite)	Diagnosen (nach ICD-10- oder DSM-III bzw. -IV- Klassifika- tion)
Alfaro et al. 2002	30	14,2 ± 2,3	270 ± 173	330 ± 150	Schizophrenie; andere psychi- sche Störung nicht weiter spezifiziert
Couchmann et al. 2012 (TDM)	454	16 ± 1,7	338 ± 141	290 ± 230	Early onset Schizophrenie
Fleischhaker et al. 1998	15	17,3 ± 2,2	283,33 ± 93,09 (Responder) 335,71 ± 140,58 (Non-Re- sponder) (Woche 12)	114,22 ± 61,4 (Responder) 128,44 ± 97,28 (Non-Responder) (Woche 12)	Schizophrenie
Fleischhaker et al. 1999 (TDM)	100, davon n=34 ≤20 Jahre	<15 15-20 (8,7-68,3)	231,25 ± 146,31 287,12 ± 135,08	59,23 ± 52,99 203,2 ± 161,6	Schizophrenie; schizoaffektive Psychose
Frazier et al. 2003	6	13,3 ± 2,7	200 ± 79,1	286 ± 116	Schizophrenie

Fortsetzung Tabelle 5: Wichtige TDM-/Pharmakokinetik-Studien bei Kindern und Jugendlichen unter Psychopharmakotherapie mit Clozapin

Autoren/ Erscheinungs- jahr	Stich- probe (n)	mittleres Alter (Jahre, Stan- dardabwei- chung, Spann- weite)	mittlere verabreichte Dosis (mg/d, Standardab- weichung, Spannweite)	mittlere gemessene Wirkstoffkon- zentration (ng/ml, Standardabwei- chung, Spann- weite)	Diagnosen (nach ICD-10- oder DSM-III bzw. -IV-Klas- sifikation)
Kumra et al. 2008	18	15,8 ± 2,2	403,1 ± 201,8	514,4 ± 284,3	Schizophrenie; schizoaffektive Störung
Piscitelli et al. 1994	11	14,1 ± 2,1	350 ± 110	378,34	Schizophrenie
Schulz et al. 1995	20	19,5 ± 2,1	307 ± 160	251 ± 140	Schizophrene Psychose; schizoaffektive Störung
Shaw et al. 2006	12	11,7 ± 2,3	327 ± 113	715 ± 405	Schizophrenie
Sporn et al. 2007	54 26 (Follow- up-Unter- suchung)	13,5 ± 2,5 19 ± 4,1	298 ± 144,8 360,3 ± 96,9	455,6 ± 285,1 395,7 ± 206	Schizophrenie
Wohkittel et al. 2016 (TDM)	68	16,7 ± 1,5	318,8 ± 141,2	387,0 ± 238,4	Schizophrenie; schizoaffektive Störung; wahn- hafte Störung; Essstörung; mentale Behin- derung kombi- niert mit emo- tionaler und Verhaltens- störung

Reviews von Pichini et al. (2009), Whitney et al. (2015) und Caccia et al. (2013) geben einen Überblick über bisherige Erkenntnisse zur Sicherheit, Pharmakokinetik und zu verwendeten Plasmakonzentrationen u.a. atypischer Antipsychotika (u.a. Clozapin, Olanzapin) bei Kindern und Jugendlichen, in denen die in Tabelle 5 und 10 aufgeführten Studien eingeflossen sind. Bei der von Wohkittel et al. (2016) durchgeführten retrospektiven TDM-Studie handelt es sich um eine Fortsetzung der vorliegenden Arbeit mit erweiterter Stichprobe.

Um die in der Klinik verwendeten Dosierungen sowie die gemessenen Serum- bzw. Plasmakonzentrationen bei Kinder und Jugendlichen mit Schizophrenie mit den Angaben bei

Erwachsenen vergleichen zu können, wurden für diese Arbeit auch ausgewählte TDM-Studien aus der Erwachsenenpsychiatrie analysiert (vgl. Tabelle 6). Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass sich die Designs der Studien häufig unterschieden.

Tabelle 6: Ausgewählte TDM-Studien bei Erwachsenen unter Psychopharmakotherapie mit Clozapin

Autoren/ Erscheinungsjahr	Stichprobe (n)	mittleres Alter (Jahre, Standardabweichung, Spannweite)	mittlere verabreichte Dosis (mg/d, Standardabweichung, Spannweite)	mittlere gemessene Wirkstoffkonzentration (ng/ml, Standardabweichung, Spannweite)	Diagnosen (nach ICD-10- oder DSM-III bzw. -IV-Klassifikation)
Couchmann et al. 2010	26796	Median 34 10-90	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe
Fleischhaker et al. 1999	100, davon n = 66 ≥ 20 Jahre	20-40 40-70 (8,7-68,3)	411,5 ± 204,99 440,63 ± 185,7	216,97 ± 210,1 282,41 ± 206,51	Schizophrenie; schizoaffektive Psychose
Gaertner et al. 1999	233 unter Monotherapie	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	Schizophrenie
Gaertner et al. 2001	23	40 ± 13	75-600	263 ± 109 (75-470)	Schizophrenie
Lane et al. 1999	162	33,8 ± 9,3	379,5 ± 142,2	keine Angabe	Schizophrenie
Stieffenhofer et al. 2011	23		277 ± 148 (mit Rehospitalisierung) 244 ± 157 (ohne Rehospitalisierung)	446 ± 266 (mit Rehospitalisierung) 471 ± 180 (ohne Rehospitalisierung)	Schizophrenie
Tang et al. 2007	193	43 ± 0,8 (17-74)	297 ± 9,2	426,5 ± 20,4	Schizophrenie
Ulrich et al. 2003a	86	39,9 ± 14,2 (19-75)	keine Angabe	468 (Median 369) 198 ± 211 (Konzentrationen bei denen ein Rückfall auftrat) 384 ± 255 (Konzentrationen bei klinisch stabilem Zustand) 1969 ± 705 (Intoxikation)	Schizophrenie; schizoaffektive Psychose; bipolare Störung; Depression; Borderline-Persönlichkeitsstörung
Ulrich et al. 2003b	1	~ 21 Jahre	800	48, 138, 109 (Serumkonzentrationen bei denen ein Rückfall auftrat) 397 ± 110 (mittlere Konzentration, bei klinisch stabilem Zustand) 1158 (Intoxikation)	paranoide Schizophrenie

Trotz des Mangels an kontrollierten klinischen Studien, die Effektivität und Sicherheit der Medikamente betreffend, hat der Einsatz atypischer Antipsychotika (häufig „off-label“) in der Psychopharmakotherapie von Kindern und Jugendlichen in den letzten Jahrzehnten stark zugenommen (Alexander et al. 2011, Harrison et al. 2012, Olfson 2012, Vitiello et al. 2009). Es besteht somit eine dringende Notwendigkeit in der Durchführung weiterführender und spezifischer Effektivitäts- und Pharmakovigilanz-(inklusive TDM) Studien (Karwautz et al. 2011, Klampfl et al. 2010a, Mehler-Wex et al. 2009), um durch eine ausreichend große Datenlage die Sicherheit der Pharmakotherapie in dieser Altersklasse gewährleisten zu können (vgl. Kapitel 2.1).

2.2.6 Dosis-Konzentrationsbeziehung und therapeutischer Bereich von Clozapin

Einflussvariablen auf die Dosis-Konzentrationsbeziehung von Clozapin

Sowohl bei Erwachsenen (Fleischhaker et al. 1999, Olesen et al. 1995) als auch bei Kindern und Jugendlichen (Couchman et al. 2012, Fleischhaker et al. 1999, Wohkittel et al. 2016) konnte eine signifikante positive Korrelation zwischen verabreichter Dosis und gemessener Clozapin-Serumkonzentration nachgewiesen werden. Die gefundene individuelle und interindividuelle Variabilität der Serumkonzentration bei konstanter Dosierung (Olsson et al. 2015, Tang et al. 2007, Thorup & Fog 1977) verweist auf den Einfluss weiterer Faktoren auf die resultierende Serumkonzentration. So kann eine gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln oder Substanzen, die die Wirkung des CYP1A2 inhibieren (z.B. Fluvoxamin, Ciprofloxacin, Coffein) oder induzieren (z.B. Omeprazol, Phenytoin, Rifampicin, Tabak), zu einem verzögerten beziehungsweise beschleunigten Abbau des Clozapins im Blut führen (Fachinformation Leponex® 50mg, Novartis Pharma GmbH, Stand Januar 2015). Dies wird in verschiedenen Arbeiten aus der Kinder- und Jugend- (Couchman et al. 2012) sowie der Erwachsenenpsychiatrie (Haring et al. 1989, Palego et al. 2002) bestätigt, z.B. durch die nachgewiesene niedrigere Clozapinkonzentration bei Rauchern verglichen mit Nichtrauchern.

Der Einfluss des Geschlechtes, Alters und Körpergewichtes auf die Plasmakonzentration von Clozapin wird kontrovers diskutiert: Während einige retrospektive Analysen von

TDM-Daten aus der Erwachsenenpsychiatrie signifikant höhere (bis zu einem Drittel) Clozapin- und Norclozapin-Plasmakonzentrationen bei Frauen verglichen mit Männern ermittelten (Lane et al. 1999, Tang et al. 2007, Tabelle 6), fanden andere Studien keinen geschlechtsspezifischen Unterschied (Perry et al. 1991, Hasegawa et al. 1993). Bisher durchgeführte retrospektive TDM-Studien aus der Kinder- und Jugendpsychiatrie (Couchman et al. 2012, Wokkittel et al. 2016) konnten ebenfalls einen signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschied mit höheren Plasmakonzentrationen bei Mädchen verglichen mit Jungen feststellen. Als Ursache der Differenzen werden in der Literatur die nachgewiesene geringere Aktivität des Isoenzym CYP1A2 bei Frauen verglichen mit Männern (Ou-Yang et al. 2000) und die dadurch bedingte geringere Clozapin-Clearance (Tang et al. 2007) bei Frauen diskutiert. Auch eine Wechselwirkung von Clozapin mit ethinyl-estradiolhaltigen Kontrazeptiva könnte zur Erklärung der geschlechtsspezifischen Unterschiede beitragen: Es existieren zwei Fallreporte, die über eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Clozapin bei gleichzeitiger Einnahme oraler ethinyl-estradiolhaltigen Kontrazeptiva berichten (Cadeddu et al. 2015, Gabbay et al. 2002). Begründet wird die Erhöhung der Clozapin-Konzentration mit der nachgewiesenen inhibierenden Wirkung der Kontrazeptiva auf Enzyme des Cytochrom P450-Komplexes, unter anderem auf CYP1A2 (Cadeddu et al. 2015, Haslemo et al. 2011).

Nach Palego et al. (2002) und Tang et al. (2007) übt das Lebensalter keinen signifikanten Einfluss auf die Höhe der Clozapin- beziehungsweise Nor-Clozapinkonzentration aus. Sie widersprechen damit Ergebnissen von Lane et al. (1999) und Haring et al. (1989), die höhere Plasmakonzentrationen bei älteren verglichen mit jüngeren Patienten fanden. Palego et al. (2002) ermittelten weder eine signifikante Korrelation des Körpergewichtes auf die Clozapin-, die Nor-Clozapinkonzentration noch auf deren Summe.

In Studien an Erwachsenen wurde eine erhöhte Clozapin-Serumkonzentration bei bestehendem Infekt bzw. einer Entzündungsreaktion durch die erhöhte Konzentration des C-reaktiven Proteins bzw. einer Zytokin-vermittelten Inhibition von CYP1A2 mit Auswirkungen auf den Metabolismus von Clozapin (Pfuhlmann et al. 2009, Leung et al. 2014) beschrieben.

Eine Zusammenschau dieser Ergebnisse führen Bersani et al. (2011) in ihrem Review auf: Neben den oben genannten Variablen (Arzneimittelwirkstoffe, Nikotin, Koffein, Al-

ter, Geschlecht etc.) konnten in Studien genetische Polymorphismen der Neurotransmitter-Rezeptoren bzw. des CYP1A2-Enzyms, die Ethnizität, bestimmte Lebensmittel sowie Leber- bzw. Nierenerkrankungen als weitere Einflussfaktoren auf die Dosis-Konzentrationsbeziehung von Clozapin ermittelt werden. So existieren z.B. verschiedene Allel-Varianten des CYP1A2-Enzyms, die für eine unterschiedliche Geschwindigkeit bzw. Intensität des Clozapin-Metabolismus verantwortlich sind (Übersicht in Bersani et al. 2011). Zahlreiche Untersuchungen fanden signifikante ethnische Unterschiede in der Verteilung dieser CYP1A2-Allele (Aklillu et al. 2003, Bilgen et al. 2008, Chida et al. 1999, Hamdy et al. 2003, Sachse et al. 2003, Skarke et al. 2005). Bestimmte Lebensmittel (z.B. Karotten, Tomaten) bzw. Substanzen (z.B. halogenierte aromatische Kohlenwasserstoffe, einige Tryptophan-Derivate) (Übersicht siehe Bersani et al. 2011) führen durch die Aktivierung eines wichtigen Transkriptionsfaktors des CYP1A, dem Arylhydrocarbonrezeptor (AHR9), zu einem beschleunigten Abbau und somit zu einer verringerten Konzentration von Clozapin im Blut. Uges et al. (2000) berichten von stark erhöhten Clozapin-Serumkonzentrationen bei Patienten mit Leber- bzw. Nierenerkrankungen.

Therapeutisch empfohlener Konzentrationsbereich von Clozapin

Die TDM-Expertengruppe der AGNP (Baumann et al. 2004, Update von Hiemke et al. 2011) empfiehlt als therapeutischen Zielbereich in der Psychopharmakotherapie erwachsener Patienten eine Clozapin-Konzentration zwischen 350 und 600 ng/ml („laboratory alert level“: 1000 ng/ml, Definition vgl. Kapitel 2.1), basierend auf Ergebnissen verschiedener Studien der Erwachsenenpsychiatrie. So ermittelten Perry et al. (1991) im Patientengut mit einer Clozapin-Serumkonzentration von über 350 ng/ml deutlich mehr Responder als in der Gruppe mit einer niedrigeren Serumkonzentration (64% vs. 22%). Andere Studien konnten eine Serumkonzentration zwischen 350 und 504 ng/ml als Schwelle für einen positiven Therapieeffekt bestimmen (Hasegawa 1993, Kronig et al. 1995, Miller et al. 1994, Perry & Miller 1993, Potkin et al. 1994). Van der Zwaag et al. (1996) untersuchten die Therapieeffizienz von Clozapin bei chronischer Schizophrenie in Abhängigkeit von drei unterschiedlichen Serumspiegelbereichen. Die Behandlung mit niedrigen Clozapinkonzentrationen (50-150 ng/ml) war weniger effizient als die mit mittleren (200-300 ng/ml) oder hohen (350-450 ng/ml) Konzentrationen. Die Autoren schlussfolgerten

aus ihrer Untersuchung, dass durch eine Behandlung mit Serumkonzentrationen >250 ng/ml bei Patienten mit fraktionierter Dosierung kein größerer Therapieeffekt erzielt werden kann.

Taieb et al. (2012) untersuchten in einer klinischen Studie den Zusammenhang zwischen der Clozapin- und Norclozapinkonzentration, der Clozapin-Dosis und dem Therapieeffekt an 14 tunesischen Patienten (19-62 Jahre). Übereinstimmend mit zwei Studien aus der Kinder und Jugendpsychiatrie (Fleischhaker et al. 1998, Sporn et al. 2007) ermittelten sie weder einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Clozapin- noch der Norclozapin-Konzentration und dem Therapieeffekt, wohl aber zwischen der Norclozapinkonzentration/Clozapin-Tagesdosis-Ratio und dem Therapieeffekt. Sie schlussfolgerten aus ihren Ergebnissen, dass die Norclozapinkonzentration/Clozapin-Tagesdosis-Ratio möglicherweise als Indikator für die individuelle Dosiseinstellung von Clozapin genutzt werden könne und empfehlen weitere Untersuchungen, um die Ergebnisse an größeren und homogenen Stichproben zu replizieren.

Mehrere Studien haben einen möglichen Zusammenhang zwischen der Höhe der Clozapin-Konzentration und einem Rückfall mit eventueller Rehospitalisierung während der Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit Schizophrenie untersucht (Gaertner et al. 2001, Ulrich et al. 2003a, Stieffenhofer et al. 2011, Xiang et al. 2006). Während sowohl Xiang et al. (2006) als auch Ulrich et al. (2003a) als Schwellenwert für einen Rückfall eine Clozapin-Konzentration von 200 bzw. <250 ng/ml definieren konnten, ermittelten Stieffenhofer et al. (2011) weder einen signifikanten Unterschied in der Höhe der mittleren Serumkonzentration noch in der Höhe der mittleren Dosierung bei Patienten mit und ohne Krankheits-Rückfall. Sie ermittelten einen signifikanten Unterschied des Variationskoeffizienten (CV) der Plasmakonzentrationen zwischen beiden Gruppen (37,1% rehospitalisiert vs. 13% nicht-rehospitalisiert, $p=0,012$). Eine hohe Variabilität der Plasmakonzentrationen in der Langzeitbehandlung war demnach verbunden mit einem erhöhten Risiko für spätere Rehospitalisierung. Aus ihren Analysen der TDM-Daten schlussfolgerten sie, dass ein Variationskoeffizient der Plasmakonzentrationen $\geq 19,8\%$ ein Prädiktor für einen möglichen Rückfall ist. Eine Kombination hoher CV plus mittlere Konzentration außerhalb des therapeutisch empfohlenen Konzentrationsbereichs führte zu einem 11-fach erhöhten Risiko eines Rückfalls. Stieffenhofer et al. (2011) empfehlen deshalb ein TDM

bei Pharmakotherapie mit Clozapin nicht nur zur Kontrolle der Konzentration im Blut und ihrer intraindividuellen Variabilität bei Dosiseinstellung während der Akuttherapie, sondern auch zur Rückfallprophylaxe in der Erhaltungstherapie. In der Studie von Gaertner et al. (2001) führte eine Abnahme der individuell optimalen Clozapin-Plasmakonzentration um 40% bei klinisch stabilen Patienten zu einem erhöhten Rückfallrisiko.

Empfohlener Dosisbereich von Clozapin

Laut Fachinformation des Medikamentes Leponex® (Novartis Pharma GmbH, Stand Januar 2015) haben Dosen zwischen 200 und 450 mg Clozapin pro Tag bei den meisten (erwachsenen) Patienten eine antipsychotische Wirksamkeit. Nach Erreichen eines optimalen therapeutischen Nutzens kann die Dosis häufig herabgesetzt werden. Das bedeutet, viele Patienten können dann wirksam mit einer niedrigeren Erhaltungsdosis behandelt werden (Fachinformation Leponex®, Novartis Pharma GmbH, Stand Januar 2015). Die Maximaldosis beträgt 900 mg Clozapin pro Tag. Fleischhaker et al. (1999) fanden in ihrer retrospektiven TDM-Studie (vgl. Tabelle 5 und 6) einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Altersgruppe und der verabreichten Tagesdosis ($p=0,0065$) mit einer geringeren Dosierung bei den Kindern (<15 Jahre; $231,25 \pm 146,31$ mg Clozapin pro Tag) und Jugendlichen bzw. jungen Erwachsenen (15-20 Jahre; $287,12 \pm 135,08$ mg/d) im Vergleich zum Erwachsenenalter (20-40 Jahre; $411,5 \pm 204,99$ mg/d; 40-70 Jahre; $440,63 \pm 185,7$ mg/d). In allen Altersgruppen lag die mittlere Tagesdosis von Clozapin innerhalb der empfohlenen Dosierungshöhe für Erwachsene. In der Literatur wird auf die mögliche Notwendigkeit einer Dosisanpassung aufgrund der interindividuellen Variabilität der Clozapin-Konzentration/Dosis-Ratio hingewiesen. So benötigen nach Grundmann et al. (2014) etwa 15% der Patienten unter Clozapin-Therapie, zumeist männliche Raucher, möglicherweise Dosen zwischen 900 und 1800 mg/d, um eine Konzentration ≥ 400 ng/ml aufzubauen. Tsuda et al. (2014) ermittelten in ihrer Meta-Analyse aus vier Studien an erwachsenen Patienten eine signifikant niedrigere C/D-Ratio bei Rauchern ($n=120$) verglichen mit Nichtrauchern ($n=76$, $p<0,00001$). Sie schlussfolgerten aus ihren Ergebnissen, dass Nichtraucher eine um etwa 50% niedrigere Clozapin-Dosis benötigen, um eine ähnliche Clozapin-Konzentration aufzubauen wie Raucher.

2.2.7 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter Clozapin-Therapie

Tabelle 7 zeigt UAW, die laut Auswertungen von Spontanberichten und klinischen Prüfungen sehr häufig ($\geq 1/10$) bzw. häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) unter Clozapin-Therapie auftreten.

Tabelle 7: Sehr häufige und häufige UAW unter Clozapin-Therapie (Fachinformation des Medikamentes Leponex®, Novartis Pharma GmbH Stand Januar 2015)

Häufigkeit	UAW
sehr häufig ($\geq 1/10$)	Schläfrigkeit/Sedierung, Schwindel, Tachykardie, Obstipation, übermäßiger Speichelfluss
häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)	Granulozytopenien (Leukopenie/verminderte Leukozytenzahl/Neutropenie/Eosinophilie/Leukozytose), Gewichtszunahme, Dysarthrie, Krampfanfälle/Konvulsionen/myoklonische Zuckungen, EPMS, Akathasie, Tremor, Rigor, Kopfschmerzen, verschwommenes Sehen, EKG-Veränderungen, Synkope, orthostatische Hypotonie, Hypertonie Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, trockener Mund, erhöhte Leberenzymwerte

Eine spezifische schwere unerwünschte Arzneimittelwirkung unter Clozapin-Therapie ist das Risiko (1%) einer potentiell lebensbedrohlichen, toxisch bedingten (das bedeutet von der Serumkonzentration unabhängigen) Agranulozytose. Gerbino-Rosen et al. (2005) ermittelten hierzu in ihrer Stichprobe eine erhöhte Inzidenz einer Neutropenie bei Kindern und Jugendlichen (16%) unter Clozapin-Therapie verglichen mit Erwachsenen (3%). Sie fanden eine signifikante Korrelation zwischen jüngerem Alter und dem steigenden Risiko für die Entwicklung einer Neutropenie, nicht jedoch zwischen Alter und Agranulozytose. Maher et al. (2013) untersuchten retrospektiv die Rate an Neutropenie sowie deren Risikofaktoren an 87 Kindern und Jugendlichen (50 Jungen, 37 Mädchen, mittleres Alter: $13,35 \pm 2,46$ Jahre) mit Schizophrenie bzw. schizoaffektiver Störung. Auch sie ermittelten eine erhöhte Inzidenz einer Neutropenie bei Kindern und Jugendlichen unter Clozapin-Therapie verglichen mit Erwachsenen. Jüngeres Alter, afro-amerikanische Ethnizität und männliches Geschlecht waren dabei signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung einer Neutropenie innerhalb dieser Stichprobe. Weder eine milde (absolute Anzahl an neutrophilen Granulozyten (ANC) $< 2000/\text{mm}^3$ aber $> 1500/\text{mm}^3$) noch moderate Neutropenie (ANC $< 1500/\text{mm}^3$) war signifikant assoziiert mit der Clozapin-Dosis. Da es trotz der hohen an Rate an Patienten mit Neutropenie keinen Hinweis auf mögliche Agranulozytosen gab, empfehlen die Autoren niedrige ANC's bei Kindern und Jugendlichen

unter Vorbehalt zu interpretieren und zu beobachten. Es sei möglich, dass Clozapin in einigen Fällen ansonsten unnötig abgesetzt würde.

Eine häufige und klinisch relevante UAW sowohl bei Erwachsenen (Allison & Casey 2001) als auch bei Kindern und Jugendlichen (Fleischhaker et al. 2006, 2007, 2008, Maayan & Correll 2011) stellt die Gewichtszunahme unter Clozapin-Therapie dar. Dabei wird die erhöhte Vulnerabilität für die Gewichtszunahme unter Antipsychotika-Therapie bei Kindern und Jugendlichen allgemein mit einem höheren orexigenen Effekt der Arzneistoffe in dieser Altersklasse verglichen mit Erwachsenen begründet (Correll et al. 2006, Kahn et al. 2008). Clozapin und Olanzapin scheinen die höchste Gewichtszunahme auszulösen, verglichen mit anderen Antipsychotika der zweiten Generation (De Hert et al. 2011). In Studien an erwachsenen Patienten konnte zudem eine erhöhte Vulnerabilität für eine Antipsychotika-induzierte Gewichtszunahme bei Frauen gezeigt werden (Coccorello & Moles 2010, De Hert et al. 2011). Daneben werden in der Literatur weitere Prädiktoren wie familiäre, personelle, krankheits- oder therapiebezogene Faktoren für eine mögliche Antipsychotika-induzierte Gewichtszunahme diskutiert (Übersicht in De Hert et al. 2012).

Es sind zahlreiche **Arzneimittelwechselwirkungen** mit Clozapin bekannt, durch die das Risiko des Auftretens bestimmter UAW bzw. deren Schwere zunimmt (vgl. Tabelle 8). Die gleichzeitige Einnahme von Substanzen, die die Schwelle für das Auftreten von Krampfanfällen herabsetzen, sowie das plötzliche Absetzen von Substanzen, die die Schwelle für das Auftreten von Krampfanfällen erhöhen (z. B. Benzodiazepine), während einer Therapie mit Clozapin führt jeweils zu einem gesteigerten Risiko Clozapin-induzierter Krampfanfälle (Young et al. 1998).

Tabelle 8: Die häufigsten Arzneimittelwechselwirkungen mit Leponex® (Clozapin) (Fachinformation Leponex®, Novartis Pharma GmbH, Stand Januar 2015)

Arzneimittel	Wechselwirkung
knochenmarksuppressive Wirkstoffe	Erhöhung des Risikos/der Schwere einer Knochenmark-Suppression
Benzodiazepine	Erhöhung des Risikos eines Kreislaufkollaps, der zu Herz- und/oder Atemstillstand führen kann
Anticholinergika	Verstärkung der Wirkung durch zusätzliche anticholinergische Aktivität
Antihypertonika	Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung durch sympathomimetisch antagonistische Aktivität

Fortsetzung Tabelle 8: Die häufigsten Arzneimittelwechselwirkungen mit Leponex® (Clozapin)

Arzneimittel	Wechselwirkung
Alkohol, MAO-Hemmer, ZNS-dämpfende Substanzen	Verstärkung der zentralen Effekte, ZNS-Depression, Beeinträchtigungen kognitiver und motorischer Leistungen
Substanzen mit hoher Proteinbindung	Erhöhung der Plasmakonzentration dieser Substanzen durch Verdrängung von den Plasmaproteinen
Citalopram	Erhöhung des Risikos von Clozapin-induzierten unerwünschten Arzneimittelwirkungen
Lithium	Erhöhung des Risikos eines malignen neuroleptischen Syndroms

Dosis- und Konzentrationsabhängigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Verschiedene Studien verweisen auf das erhöhte Risiko von UAW (speziell Krampfanfällen) bei Dosen über 450 mg Clozapin pro Tag. Die Übersichtsarbeit zu Clozapin-induzierten Krampfanfällen von Wong & Delva (2007) ermittelte eine mittlere Clozapin-Dosis von <600 mg/d (exakter Wert nicht angegeben) bei betroffenen Patienten. Devinsky et al. (1991) fanden ein erhöhtes Risiko (4,4%) für das Auftreten von Krampfanfällen bei Dosen von ≥ 600 mg/d, verglichen mit mittleren (300-600 mg/d; 2,7%) oder niedrigen Dosierungen (<300 mg/d; 1,0%). Eine schnelle Dosissteigerung erhöht dabei vermutlich die Wahrscheinlichkeit für Krampfanfälle (Devinsky et al. 1991) und myoklonische Zuckungen. So traten Krampfanfälle während der Titrationsphase bei niedrigen (<300 mg/d), in der Erhaltungsphase bei hohen Dosierungen ≥ 600 mg/d auf (Pacia & Devinsky 1994). Varma et al. (2011) fanden in ihrer Übersichtsarbeit nach Analyse von zehn Studien keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Clozapin-Dosis und Prozentsatz der Patienten, die einen Krampfanfall erlitten. Nach ihren Auswertungen von drei Fallreporten besteht jedoch ein Zusammenhang zwischen der Clozapin-Konzentration und dem Auftreten von Krampfanfällen. In zwei von ihnen analysierten Fallreporten aus der Erwachsenenpsychiatrie (Funderburg et al. 1994, Simpson & Cooper 1978) traten Krampfanfälle bei Konzentrationen >1300 $\mu\text{g/l}$ auf. Aufgrund des Risikos (1%) zerebraler Anfälle unter Clozapin-Therapie werden in der Literatur EEG-Verlaufskontrollen empfohlen (Mehler-Wex et al. 2004a).

Zahlreiche Studien aus der Erwachsenenpsychiatrie zeigten einen Zusammenhang zwischen hohen Serumkonzentrationen und EEG-Veränderungen (Liu et al. 1996, Haring et al. 1994, Review von Varma et al. 2011). Bei Olesen et al. (1995) korrelierte deren Ausmaß und Häufigkeit mit der Clozapinkonzentration ($r=0,43$, $p<0,05$), nicht aber mit der Dosis, der Behandlungsdauer oder der Desmethyl-Clozapinkonzentration. Varma et al.

(2011) ermittelten in ihrem Review eine signifikante positive Korrelation zwischen der mittleren Clozapin-Dosis und dem Prozentsatz der Patienten, die ein pathologisches EEG aufwiesen ($r=0,8$, $p=0,022$). Beim Vergleich zweier Studien durch Olesen (1998) in denen sich die mittlere verabreichte Clozapin-Dosis (215 mg/d vs. 368 mg/d) unterschied, traten EEG-Veränderungen, erhöhte Leberenzymaktivität, Tachykardie und moderate Leukozytosen in der Stichprobe mit höherer Clozapin-Dosis deutlich häufiger auf. Olesen et al. (1995) schlussfolgerten aus ihren Ergebnissen, dass die Häufigkeit und Schwere von unerwünschten Arzneimittelwirkungen mit höherer Dosis und demzufolge mit höheren Clozapin-Serumkonzentrationen steigt.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Clozapin-Plasmakonzentration und der Anzahl an moderaten und schweren UAW ($r=0,23$, $p<0,03$) konnte auch von Yusufi et al. (2007) ermittelt werden. Hier traten bei einer Konzentration $>0,25$ mg/l häufiger ein oder mehrere moderate bis schwere UAW auf als bei einer Konzentration unterhalb dieses Schwellenwertes. Eine Korrelation zwischen Dosis und unerwünschten Arzneimittelwirkungen hingegen konnte im gleichen Kollektiv nicht gefunden werden. In einer Untersuchung von Spina et al. (2000) traten UAW bei Konzentrationen >350 ng/ml doppelt so häufig auf wie bei niedrigeren Konzentrationen.

Van der Zwaag et al. (1996) beobachteten, dass mit steigender Clozapin-Serumkonzentration die Schläfrigkeit bei Patienten zunahm. Bei einer Patientin mit einer Clozapin-Intoxikation, die sich klinisch in übermäßiger Sedierung äußerte, konnte eine Serumkonzentration von 1158 ng/ml gemessen werden, wobei die Komedikation mit Citalopram und Lorazepam berücksichtigt werden muss (Ulrich et al. 2003b). Toepfner et al. (2013) berichten über eine Clozapin-Intoxikation bei einem Kleinkind (weiblich, 13 Monate alt). Sie ermittelten eine niedrigere toxische Konzentration von Clozapin bei Kleinkindern im Vergleich mit älteren Kindern bzw. Erwachsenen, der Abbau des Clozapins unterschied sich zwischen den Altersklassen jedoch nicht.

Lin et al. (2006) ermittelten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von obsessiven-zwanghaften Symptomen und höheren Clozapin- und Norclozapin-Plasmakonzentrationen. Außerdem gelten in der Literatur erhöhte Clozapinkonzentrationen als Risikofaktor für das Auftreten einer Hyperglykämie (Übersicht in Mehler-Wex 2010).

2.3 Olanzapin

Der Erfolg des Clozapins regte die Suche nach gleichartig wirksamen Analoga an, die frei von knochenmarkdepressiver Wirkung sind.

Die Firma Eli-Lilly entwickelte in diesem Zusammenhang das dem Clozapin strukturell verwandte Olanzapin (2-Methyl-10-(4-methylpiperazin-1-yl)-4H-3-thia-4,9-diazabenzof[azulen) (siehe Abbildung 2). Der Wirkstoff wurde 1996 in der EU zur Behandlung der Schizophrenie im Erwachsenenalter zugelassen (Rao et al. 2001).

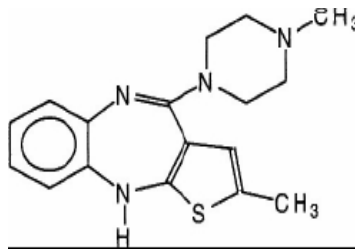


Abbildung 2: Strukturformel des Olanzapins

2.3.1 Indikationen und Kontraindikationen

Indiziert ist Olanzapin bei der Behandlung der Schizophrenie und bei mäßig schweren bis schweren manischen Episoden im Erwachsenenalter. Wenn Patienten mit einer manischen Episode auf eine Therapie mit Olanzapin angesprochen haben, ist der Wirkstoff auch zur Phasenprophylaxe bei bipolarer Störung angezeigt (Fachinformation Zyprexa®, Lilly Deutschland GmbH, Stand April 2014).

Eine absolute Kontraindikation für eine Therapie mit Olanzapin ist das Glaukom; relative Kontraindikationen sind das symptomatische Prostataadenom, intestinale Obstruktion mit Leberenzymanstieg, Lebererkrankungen oder hepatotoxische Medikation, verminderte Leukozytenzahl, Erkrankungen des Knochenmarks und Krampfanfälle (Remschmidt et al. 2000b). Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Diabetes mellitus bzw. bei Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren, da Fälle von Hyperglykämie oder die Ent-

wicklung eines Diabetes begleitet von einer Ketoacidose oder Koma einschließlich einiger letaler Fälle unter Olanzapin-Therapie beobachtet worden sind (Koller & Doraiswamy 2002, Singh et al. 2013, Torrey & Swallow 2003). Olanzapin wird außerdem zur Behandlung von Patienten mit Parkinsonscher Erkrankung bzw. mit demenz-assoziierten Psychosen und/oder Verhaltensstörungen nicht empfohlen, da hier eine erhöhte Mortalität und ein erhöhtes Risiko eines zerebrovaskulären Zwischenfalls nachgewiesen werden konnte (Fachinformation Zyprexa®, Lilly Deutschland GmbH, Stand April 2014).

2.3.2 Olanzapin in der Kinder- und Jugendpsychiatrie

Olanzapin ist in den USA durch die US Food and Drug Administration (FDA) zugelassen zur Therapie der juvenilen Schizophrenie sowie der Akutbehandlung manischer oder gemischter Episoden assoziiert mit Bipolar-I-Störung bei Kindern und Jugendlichen zwischen 13 und 17 Jahren, während in Europa aufgrund der limitierten Datenlage zur Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersklasse keine Zulassung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) existiert (Gerlach M, Warnke A, Greenhill L. 2014). Olanzapin kommt in der Kinder- und Jugendpsychiatrie sowohl zur Therapie schizophrener Störungen als auch zur Therapie einer Vielzahl anderer Diagnosen, wie z.B. bipolare Störungen (Theisen et al. 2006), Anorexia nervosa (Spettigue et al. 2008, Theisen et al. 2006), Depressionen (Theisen et al. 2006), tief greifenden Entwicklungsstörungen (Theisen et al. 2006), Verhaltensstörungen (Masi et al. 2006a), Tourette-Syndrom (McCracken et al. 2008) und Zwangsstörungen (Theisen et al. 2006) daher häufig „off-label“ zum Einsatz.

Die Effektivität von Olanzapin in der Behandlung von Positiv- und Negativsymptomen während der Akuttherapie der Schizophrenie bei Kindern und Jugendlichen konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden (Arango et al. 2009, Findling et al. 2003b, Quintana et al. 2007, Kryzhanovskaya et al. 2009b). Zahlreiche Autoren sahen einen möglichen Vorteil des Olanzapins verglichen mit z.B. Clozapin oder konventionellen Antipsychotika in der relativ besseren Verträglichkeit (Mandoki 1997, Shaw et al. 2006,

Findling et al. 2003b) und empfehlen Olanzapin sowohl zur Akuttherapie als auch zur Rezidivprophylaxe aufgrund der geringen motorischen UAW (Fleischhaker et al. 2004). Während nach der Markteinführung die gute Verträglichkeit des Olanzapins betont wurde, hat sich die Bewertung des Olanzapins diesbezüglich jedoch gewandelt: So führte das vermehrte Auftreten hämatotoxischer Effekte, bzw. von Verdachtsfällen, seitens der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Empfehlung, vor Behandlungsbeginn mit Olanzapin den Patienten über mögliche Symptome einer Blutbildveränderung aufzuklären und das Blutbild in zwei- bis vierwöchigem Abstand zu kontrollieren (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2001). In zahlreichen jüngeren Untersuchungen konnten weitere schwerwiegende UAW, wie z.B. Gewichtszunahme (Gothelf et al. 2003, Graovac et al. 2011, Park et al. 2013) und Entwicklung bzw. Verschlechterung eines (bestehenden) Diabetes mellitus (Galling et al. 2016, Singh et al. 2013) unter Olanzapin-Therapie beobachtet werden, die das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen erhöhen. Viele Autoren betonen deshalb die Notwendigkeit eines klinischen Monitorings während einer Olanzapin-Therapie (Bloch et al. 2003, Singh et al. 2013). Laut der aktualisierten Richtlinien des National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2013, Update March 2015) „Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management“ empfehlen sowohl das „US Schizophrenia Patient Outcomes Research Team“ (PORT) als auch „The Australian National Centre of Excellence in Youth Mental Health, and Early Psychosis Prevention and Intervention Centre“ (EPPIC) die Anwendung von Olanzapin aufgrund seiner UAW nicht als Mittel der ersten Wahl bei Erstausbruch einer Psychose. Zur selben Einschätzung kommen auch Maloney & Sikich (2010): Aufgrund der möglichen UAW empfehlen sie Olanzapin erst als Mittel der zweiten Wahl zur Behandlung einer Schizophrenie bzw. einer bipolaren Störung im Kindes- und Jugendalter.

2.3.3 Pharmakologische Eigenschaften von Olanzapin

Pharmakodynamik

Im Vergleich mit den klassischen Antipsychotika hat Olanzapin eine relativ geringe Affinität zu den Dopaminrezeptoren gegenüber einer relativ hohen Affinität zu den Serotonin-Rezeptoren (hoher Serotonin-Dopamin-Quotient) (Nasrallah et al. 2008, siehe Tabelle 9). Es reduziert selektiv die Aktivität von dopaminergen Neuronen im mesolimbischen System, nicht aber im Striatum (Chiodo & Bunney 1983, Stockton & Rasmussen 1996). Das spezifische Wirk- und Nebenwirkungspotential von Olanzapin wird durch seine Affinitäten zu einzelnen Neurotransmitter-Rezeptoren erklärt. Neben den in Kapitel 1.1.7 erläuterten Wirkmechanismen der atypischen Antipsychotika, wird die Effektivität von Olanzapin in der Therapie der Negativ- und depressiven Symptome der Schizophrenie zusätzlich auf einen Einfluss des Wirkstoffes auf die Dynamik von Katecholaminen und Interleukin-2 zurückgeführt (Hori et al. 2007, Schatzberg & Nemeroff 2013). Präklinische Studien haben gezeigt, dass die klinische Wirkung von Olanzapin auf psychotische und kognitive Symptome durch seinen Einfluss auf N-Methyl-D-Asparaginsäure hervorgerufen wird, die ihrerseits die Expression des brain derived neurotrophic factors (BDNF) fördern kann (Horacek et al. 2006).

Tabelle 9: Affinität des Olanzapins zu ausgewählten Rezeptor-Subtypen (Nasrallah 2008)

Rezeptor-Subtyp	5HT _{1A}	5HT _{2A}	5HT _{2C}	α _{1A}	α _{2A}	D ₂	M ₃	H ₁
Affinität	pKi < 6	7 < pKi < 8	8 < pKi < 9	6 < pKi < 7	6 < pKi < 7	7 < pKi < 8	7 < pKi < 8	8 < pKi < 9

Pharmakokinetik

Der Wirkstoff hat eine orale Bioverfügbarkeit von 80%. Die maximale Plasmakonzentration ist fünf bis acht Stunden nach oraler Gabe erreicht. Die mittlere Halbwertszeit liegt bei 30h, ist aber auch bei gesunden Probanden in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht schwankend (Fachinformation Zyprexa®, Lilly Deutschland GmbH, Stand April 2014, vgl. Kapitel 2.3.6). Die pharmakologische Hauptwirkung besitzt das unveränderte Olanzapin. Die Metaboliten N-desmethyl-Olanzapin, 2-Hydroxymethyl-Olanzapin und 4'-N-Oxid-Olanzapin haben keine antipsychotische Wirkung. Olanzapin wird in der Leber

durch Enzyme des Cytochrom-P450-Enzymsystems (CYP1A2 und CYP2D6) mittels Konjugation oder Oxidation abgebaut. Der Wirkstoff wird zu 57% über die Niere ausgeschieden.

2.3.4 Forschungsstand zum TDM bei Kindern und Jugendlichen mit Schizophrenie unter Psychopharmakotherapie mit Olanzapin

Ähnlich wie beim Clozapin existieren wenige (TDM-)Studien die durch Berücksichtigung der Plasma- bzw. Serumkonzentration Erkenntnisse zur Dosis-Konzentrationsbeziehung von Olanzapin in der Psychopharmakotherapie von Kindern und Jugendlichen mit schizophrenen Störungen liefern (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Wichtige TDM-/Pharmakokinetik-Studien bei Kindern und Jugendlichen unter Psychopharmakotherapie mit Olanzapin

Autoren/ Erscheinungs- jahr	Stich- probe (n)	mittleres Al- ter (Jahre, Standardab- weichung, Spannweite)	mittlere verab- reichte Dosis (mg/d, Stan- dardabweichung, Spann- weite)	mittlere gemessene Wirkstoffkonzentration (ng/ml, Stan- dardabweichung, Spannweite)	Diagnosen (nach ICD-10- oder DSM-III bzw -IV- Klassifikation)
Aichhorn et al. 2007 (TDM)	26	10–18	15,2 ± 9,2	34,9 ± 30,7	Schizophrenie; mani- sche Episode; tief- greifende Entwick- lungsstörung; andere
Alfaro et al. 2002	12	14,5 ± 3,2 (9,1-18,6)	17,5 ± 2,8	89,5 ± 44,7	Schizophrenie; andere psychische Störung nicht weiter spezifi- ziert

Fortsetzung Tabelle 10: Wichtige TDM-/Pharmakokinetik-Studien bei Kindern und Jugendlichen unter Psychopharmakotherapie mit Olanzapin

Autoren/ Erscheinungs- jahr	Stich- probe (n)	mittleres Al- ter (Jahre, Standardab- weichung, Spannweite)	mittlere verab- reichte Dosis (mg/d, Stan- dardabwei- chung, Spann- weite)	mittlere gemessene Wirkstoffkonzent- ration (ng/ml, Stan- dardabweichung, Spannweite)	Diagnosen (nach ICD-10- oder DSM-III bzw -IV- Klassifikation)
Bachmann et al. 2008a (TDM)	85	16,7 ± 2,0 (10,3-20,6)	15,8 ± 7,4 (2,5-40)	45,98 ± 23,99 (1,86-110,89)	Organische psychische Störungen; psychische und Verhaltensstörungen durch Cannabinoide; Schizophrenie, schizotypische und wahnhaftige Störungen; bipolare affektive Störung; phobische Störungen; Ess-Störungen; spezifische Persönlichkeitsstörungen; tiefgreifende Entwicklungsstörungen; hyperkinetische Störungen
Fekete et al., 2017 (TDM)	115	15,9 ± 1,8 (10,4-18,8)	11,64 ± 5,76 (2,5-30)	35,7 ± 23,9 (4-111)	Schizophrenie; Ess-Störungen; Zwangsstörungen; affektive Symptome
Grothe et al. 2000	8	10-18	20	92,6 ± 27 (Daten von 7 Patienten)	Schizophrenie
Kumra et al. 2008	21	15,5 ± 2,1	26,2 ± 6,5 (10-30) Patienten, die die komplette Studie vollendeten (n =14): 26,2 ± 6,7 (10-30)	74,2 ± 41,9 (9-155) Patienten, die die komplette Studie vollendeten (n =14): 89,3 ± 35,5 (22-155)	Schizophrenie; schizoaffektive Störung
Law et al. 2015 (TDM)	19	18-65	13,8 ± 4,7 (5-20) am Studienbeginn 14,7 ± 5 (5-20) nach 6 Wochen Follow-up	keine Angabe	Schizophrenie; schizoaffektive Störung
Lobo et al. 2010	116	16,0 ± 1,4	10 (2,5-20)	keine Angabe	Schizophrenie; Bipolar-I und II-Störung
Patel et al. 2011 (TDM)	3207, davon n= 61 <18 Jahre)	11-94	2,5-95	Keine Angabe	keine Angabe

Fortsetzung Tabelle 10: Wichtige TDM-/Pharmakokinetik-Studien bei Kindern und Jugendlichen unter Psychopharmakotherapie mit Olanzapin

Autoren/ Erscheinungs- jahr	Stich- probe (n)	mittleres Alter (Jahre, Stan- dardabwei- chung, Spann- weite)	mittlere ver- abreichte Do- sis (mg/d, Standardab- weichung, Spannweite)	mittlere gemessene Wirkstoffkonzentration (ng/ml, Stan- dardabweichung, Spannweite)	Diagnosen (nach ICD-10- oder DSM-III bzw -IV- Klassifikation)
Pozzi et al. 2016 (TDM)	6	15,9 ± 2,2	12,7 ± 5,7	38 ± 16,6	Disruptive Verhaltens- störung kombiniert mit autistischer Störung, o- der eingeschränktem Intellekt; Tic-Störung/ Tourette- Syndrom; psychische Störung; Aufmerksamkeits-de- fizit/Hyperaktivitäts- störung (ADHS)
Shaw et al. 2006	13	12,8 ± 2,4	18,1 ± 4,3	keine Angabe	Schizophrenie
Theisen et al. 2006 (TDM)	122, da- von Schizo- phrenie- Pati- enten n= 80	16,9 ± 2,2 (10-21) Schizophrenie- Patienten: 17,5 (12,5-20)	Median 15 (2,5-40) Schizophrenie- Patienten: Median 12,5 (2,5-40)	Median 32,7 (1-118,3) Schizophrenie-Pati- enten: Median 37,7 (1,9-114,6)	Schizophrenie, schi- zotype und wahn- hafte Störungen; or- ganische, einschließ- lich symptomatischer psychischer Störun- gen; psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen; affektive Störungen; phobische Störungen; spezifi- sche Persönlichkeits- störungen; tiefgrei- fende Entwicklun- gsstörungen; hyperkine- tische Störungen; Ess- störungen

Bei der von Fekete et al. (2017) durchgeführten retrospektiven TDM-Studie handelt es sich um eine Fortsetzung der vorliegenden Untersuchung mit erweiterter Stichprobe.

Zum Vergleich sind in Tabelle 11 ausgewählte TDM-Studien aus der Erwachsenenpsychiatrie aufgeführt. Bei der Gegenüberstellung der Ergebnisse ist jedoch zu berücksichtigen, dass sich die Designs der Studien häufig unterscheiden.

Tabelle 11: Ausgewählte TDM-Studien bei Erwachsenen unter Psychopharmakotherapie mit Olanzapin

Autoren/ Erscheinungs- jahr	Stich- probe (n)	mittleres Al- ter (Jahre, Standardab- weichung, Spannweite)	mittlere verab- reichte Dosis (mg/d, Stan- dardabwei- chung Spannweite)	mittlere gemessene Wirkstoffkonzent- ration (ng/ml, Stan- dardabweichung, Spannweite)	Diagnosen (nach ICD-10- oder DSM-III bzw -IV- Klassifikation)
Aichhorn et al. 2007	38	19-45	17,3 ± 5,5	26,5 ± 14,1	Schizophrenie; mani- sche Episode; tiefgrei- fende Entwicklungsstö- rung; andere
Bergemann et al. 2004	71	32,6 ± 12,1 (18-63)	17,5 ± 7,0 (5-40)	54,2 ± 37,8 (1,2-208)	Schizophrenie; schi- zoaffektive Störung
Law et al. 2015	19	18-65	13,8 ± 4,7 (5-20) am Stu- dienbeginn 14,7 ± 5 (5-20) nach 6 Wochen Follow-up	keine Angabe	Schizophrenie; schi- zoaffektive Störung
Lu et al. 2013	48	40,85 ± 11,14 21-62	14,43 ± 5,24	35,46 ± 24,12	Schizophrenie
Lu et al. 2016	151	41,3 ± 12,1	14,2 ± 5,4	37,0 ± 25,6	Schizophrenie
Nozawa et al. 2008	51	32,6 ± 9,6	15,7 ± 5,3 (5-20)	keine Angabe	Schizophrenie
Skogh et al. 2002	194	Median 37 (19-90)	Median 11,3 (2,5-40)	Median 72,5 (9-336)	keine Angabe
Yin et al. 2016	128	43,5 (Median) (18-85)	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe

2.3.5 Dosis-Konzentrationsbeziehung und therapeutischer Bereich von Olanzapin

Einflussvariablen auf die Dosis-Konzentrationsbeziehung von Olanzapin

Sowohl bei Erwachsenen (Bergemann et al. 2004, Lu et al. 2016, Nozawa et al. 2008) als auch bei Kindern und Jugendlichen (Fekete et al. 2017, Theisen et al. 2006) konnte eine signifikante positive Korrelation zwischen verabreichter Dosierung und gemessener Olanzapinkonzentration nachgewiesen werden. Die dabei aufgezeigte hohe individuelle und interindividuelle Variabilität der Olanzapin-Konzentrationen bei einheitlicher Dosierung (Bachmann et al. 2008, Lu et al. 2016, Patel et al. 2011, Rao et al. 2001) legt den

Einfluss weiterer Faktoren auf die Serumkonzentration nahe. Bekannt ist, dass eine gleichzeitige Einnahme von Substanzen, die inhibitorisch (Fluvoxamin, Ciprofloxacin) oder induktiv (Carbamazepin, Tabak) auf die Cytochrome P-450-1A2 bzw. -2D6 wirken, zu einem erniedrigten bzw. erhöhten Abbau von Olanzapin im Blut führt (Fachinformation Zyprexa®, Lilly Deutschland GmbH, Stand April 2014). So zeigten Nichtraucher bei gleicher Dosierung eine höhere Olanzapin-Konzentration verglichen mit Rauchern (Bergemann et al. 2004, Patel et al. 2011, Citrome et al. 2009). Tsuda et al. (2014) ermittelten in ihrer Metaanalyse aus sieben Studien an erwachsenen Patienten (n=1094, 652 Raucher und 442 Nichtraucher) zum Einfluss des Rauchens auf die Olanzapin-Disposition eine signifikant niedrigere C/D-Ratio bei Rauchern verglichen mit Nichtrauchern ($p < 0,00001$). Sie schlussfolgerten aus ihren Ergebnissen, dass Nichtraucher eine um etwa 30% niedrigere Olanzapin-Dosis benötigen, um eine ähnliche Olanzapin-Konzentration aufzubauen wie Raucher. Die Olanzapin-Plasmakonzentration war bei Komedikation mit Fluvoxamin verglichen mit Olanzapin-Monotherapie erhöht (Weigmann et al. 2001). Fluoxetin, ein CYP 2D6-Hemmstoff, zeigte hingegen keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Olanzapin; die Hemmung des CYP 2D6 werde erst in Kombination mit anderen Faktoren klinisch relevant (Rao et al. 2001).

Die Fachinformation Zyprexa® (Stand April 2014) verweist auf die verlängerte Halbwertszeit bzw. die verringerte Clearance von Olanzapin bei Frauen bzw. älteren Patienten verglichen mit Männern bzw. jüngeren Patienten. In verschiedenen Arbeiten aus der Erwachsenenpsychiatrie werden höhere Olanzapin-Konzentrationen bei Frauen (Lu et al. 2016, Patel et al. 2011, Weiss et al. 2005) und älteren Patienten (Weiss 2005) beschrieben. In einer klinischen Untersuchung von Perry et al. (2001) zum Zusammenhang von Plasmakonzentration und Therapieeffekt benötigten hingegen erwachsene Männer (mittleres Alter der gesamten Stichprobe: $36,8 \pm 10,2$) höhere Olanzapin-Dosen als Frauen, um eine ähnliche Olanzapin-Plasmakonzentration aufzubauen. Untersuchungen aus der Kinder- und Jugendpsychiatrie hingegen fanden bisher keinen signifikanten Einfluss des Geschlechtes auf die Serumkonzentration von Olanzapin (Fekete et al. 2017, Aichhorn et al. 2007, Alfaro et al. 2002).

Auch der Einfluss des Alters wird in der Literatur kontrovers diskutiert: Im Gegensatz zu Weiss et al. (2005), fanden Patel et al. (2011) in ihrer Untersuchung eine erhöhte mittlere

Plasmakonzentration bei Patienten <18 Jahren im Vergleich mit Erwachsenen. Übereinstimmend damit ermittelten auch Lobo et al. (2010) bei vergleichbarer Dosierung eine höhere (27%) Olanzapin-Exposition bei Jugendlichen verglichen mit den Daten von 912 Erwachsenen. In der Studie von Aichhorn et al. (2007) wurden zwar höhere Plasmakonzentrationen bei Jugendlichen verglichen mit Erwachsenen gefunden, dieser Unterschied erwies sich jedoch als nicht signifikant. Sie ermittelten aber eine signifikant höhere (etwa 43%) C/D-Ratio von Olanzapin bei Jugendlichen verglichen mit Erwachsenen. In der TDM-Studie von Skogh et al. (2002) konnte weder eine Korrelation des Alters mit der C/D-Ratio für Olanzapin bzw. N-Desmethyl-Olanzapin noch mit der Olanzapin/N-Desmethyl-Olanzapin-Ratio ermittelt werden. Bergemann et al. (2004) fanden ebenfalls keinen Einfluss des Alters auf die resultierende Plasmakonzentration und begründeten dies mit der ungleichen Altersverteilung in der untersuchten Stichprobe (50% der Patienten <28 Jahre, 75% der Patienten <40 Jahre, kein Patient >65 Jahre).

Patel et al. (2011) ermittelten einen Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Plasmakonzentration. Die prognostizierte Plasmakonzentration war je 10 kg Körpergewichtsänderung ober- oder unterhalb von 80 kg bei männlichen Probanden um 4%, bei weiblichen Probanden um 3% erhöht bzw. gesenkt. Dennoch fassten sie zusammen, dass in ihrer Untersuchung die Plasmakonzentration von Olanzapin bei konstanter Dosierung stärker durch das Geschlecht und die Rauchgewohnheiten als durch das Körpergewicht und das Alter beeinflusst werde.

Haslemo et al. (2011) untersuchten Routine-TDM-Daten von 149 Frauen (18-40 Jahre) zum Einfluss ethinylestradiol-haltiger Kontrazeptiva (EEC) auf die Serumkonzentration von Olanzapin und N-Desmethyl-Olanzapin. Sie ermittelten keinen Unterschied der Serumkonzentration von Olanzapin, wohl aber signifikant niedrigere Konzentrationen des CYP2-vermittelten Metaboliten N-Desmethyl-Olanzapin bei Patientinnen unter Einnahme von ethinyl-estradiolhaltigen Kontrazeptiva (n=10), verglichen mit Patientinnen unter progesteronbasierten Kontrazeptiva (n=10) sowie mit der Vergleichsgruppe ohne Kontrazeptiva (n=129). Als Begründung für den fehlenden Effekt auf die Muttersubstanz nennen sie das nur moderate Potential der CYP1A2-Inhibition durch EECs. Ein weiterer Erklärungsansatz sei auch eine parallele Induktion eines alternativen Metabolisierungsweges von Olanzapin durch EECS, die die Inhibition von CYP1A2 ausgleiche. Sie schlussfolgerten aus ihren Ergebnissen, dass die Inhibition des CYP1A2 durch ethinyl-

estradiolhaltige Kontrazeptiva keine klinisch relevanten Veränderungen der Olanzapin-Konzentration hervorrufe.

Therapeutisch empfohlener Konzentrationsbereich von Olanzapin

Die TDM-Expertengruppe der AGNP (Hiemke et al 2011) empfiehlt als Zielbereich in der Erwachsenen-Psychopharmakotherapie eine Olanzapin-Plasmakonzentration zwischen 20 und 80 ng/ml („laboratory alert level“: 150 ng/ml, Definition vgl. Kapitel 2.1), basierend auf Ergebnissen aus verschiedenen Studien der Erwachsenenpsychiatrie: In einer Untersuchung von Perry et al. (2001) gab es in der Gruppe der Patienten mit einer Konzentration $\geq 23,2$ ng Olanzapin pro ml Plasma signifikant mehr Responder als in der Teilstichprobe mit einer Plasmakonzentration $< 23,2$ ng/ml (52% vs. 25%). Ähnliche Schwellenwerte bzw. therapeutischen Bereiche für eine Zunahme des Therapieeffektes wurden in Untersuchungen von Fellows et al. (2003) (> 23 ng/ml), Lane et al. (2002) (> 36 ng/ml) und Mauri et al. (2005) (20-50 ng/ml) ermittelt. Die Ergebnisse der älteren Untersuchungen stimmen nahezu überein mit dem Ergebnis einer jüngeren TDM-Studie von Lu et al. (2016), in der eine Plasmakonzentration $\geq 22,77$ ng/ml als Schwellenwert für einen positiven Therapieeffekt gefunden wurde. Divergenzen findet man in der Literatur hinsichtlich des oberen Schwellenwertes eines Therapiebereiches: Während die AGNP (Hiemke et al. 2011) 80 ng /ml empfiehlt, nennen Rao et al. (2001) aufgrund des ihrer Meinung nach erhöhten Auftretens von UAW bei dieser Serumkonzentration 40 ng/ml als obere Grenze. Nach Mauri et al. (2005) sinkt der Therapieeffekt bei einer Plasmakonzentration ≥ 60 ng/ml.

Empfohlener Dosisbereich von Olanzapin

Laut Fachinformation des Medikamentes Zyprexa® (Lilly Deutschland GmbH, Stand April 2014) kann die Dosis von Olanzapin zur Behandlung einer Schizophrenie innerhalb eines Bereiches von 5-20 mg/d je nach Schweregrad der Erkrankung angepasst werden. Die Notwendigkeit einer möglichen Dosisanpassung bei Vorliegen der oben erläuterten Einflussfaktoren auf Konzentration von Olanzapin wird in der Literatur kontrovers diskutiert: Während in den Studien von Bergemann et al. (2004) und Perry et al. (2001)

Frauen mit signifikant niedrigeren Dosierungen behandelt wurden als Männer, fanden andere Studien keinen geschlechtsspezifischen Unterschied in der Höhe der Dosierung (Alfaro et al. 2002, Lu et al. 2016). In der Stichprobe von Fekete et al. (2017) wurden Jugendliche mit signifikant höheren Dosierungen (8,47 vs. 12,29, $t=-2,63$, $p=0,01$) als Kinder behandelt. Die gewichtskorrigierte Dosierung unterschied sich zwischen beiden Altersgruppen jedoch nicht ($t=0,12$, $p=0,90$).

Citrome et al. (2009) untersuchten die Olanzapin-Plasmakonzentration sowie deren Zusammenhang mit Effektivität, Gewichtszunahme und Prolaktinkonzentration von 380 erwachsenen Patienten bei unterschiedlich hohen Dosierungen (10, 20 und 40 mg/d) in einer randomisierten klinischen Studie. Nach ihren Untersuchungsergebnissen ist eine Dosisanpassung basierend auf Geschlecht, Raucherstatus oder Ethnizität nicht erforderlich, da sich die Bereiche der Olanzapin-Konzentration in allen drei Gruppen substantiell überschneiden.

2.3.6 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter Olanzapin-Therapie

Bei erwachsenen Patienten treten folgende UAW häufig ($\geq 1\%$ der Patienten) auf: Schläfrigkeit, Gewichtszunahme, Eosinophilie, erhöhte Prolaktin-, Cholesterin-, Glukose- und Triglyceridspiegel, Glukosurie, Zunahme des Appetits, Schwindel, Akathasie, Parkinsonismus, Dyskinesie, orthostatische Hypotonie, anticholinergische Effekte, vorübergehende asymptotische Erhöhung der Lebertransaminasen, Ausschlag, Asthenie, Ermüdung und Ödeme (Fachinformation Zyprexa®, Lilly Deutschland GmbH, Stand April 2014).

Beschwerden wie Müdigkeit oder orthostatische Dysregulationen treten häufig in Umstellungs- oder Einstellungsphasen der Medikation auf und sind dann rückläufig. Fleischhaker et al. (2006) berichteten, dass die bei den von ihnen untersuchten pädiatrischen Patienten (mittleres Alter $15,8 \pm 1,4$ Jahre) aufgetretene Schläfrigkeit innerhalb von zwei bis sechs Wochen wieder zurückgegangen sei.

Kryzhanovskaya et al. (2009b) untersuchten die Wirkung von Olanzapin vs. Placebo in der Therapie der juvenilen Schizophrenie. Der Vergleich ihrer Ergebnisse zur Gewichtszunahme mit denen aus anderen Studien (Beasley et al. 1996, Dittmann et al. 2008, Ercan et al. 2004, Krishnamoorthy et al. 1998, Mozes et al. 2003, Ross et al. 2003, Soderstrom et al. 2002, Tollefson et al. 1997) zeigte ein häufigeres Auftreten einer klinisch signifikanten Gewichtszunahme ($\geq 7\%$) sowie ein höheres Ausmaß der Gewichtszunahme in der jugendlichen Population (13-17 Jahre) verglichen mit Erwachsenen. Der Anteil an betroffenen Patienten sowie das Ausmaß der Gewichtszunahme steigt bei Langzeitbehandlung (mindestens 24 Wochen) verglichen mit Kurzzeittherapie (Dittmann et al. 2008). In einer Studie von Fleischhaker et al. (2007) war die durchschnittliche Gewichtszunahme bei Kindern und Jugendlichen unter Medikation mit Olanzapin ($4,6 \pm 1,9$ kg) signifikant höher als unter Clozapin- ($2,5 \pm 2,9$ kg) und Risperidon-Therapie ($2,8 \pm 1,9$ kg). Auch andere Untersuchungen zeigten, dass die Therapie mit Olanzapin und Clozapin im Vergleich mit anderen typischen oder atypischen Antipsychotika eine höhere Gewichtszunahme auslöst (Bak et al. 2014, Park et al. 2013). Als Prädiktoren für die Zunahme des Körpergewichtes unter Olanzapin-Therapie werden ein niedriger Body Mass Index sowie gutes Therapieansprechen diskutiert (Allison et al. 1999). In der Kohortenstudie von Ujike et al. (2008) an 164 erwachsenen Patienten konnte hingegen eine negative Korrelation zwischen der Olanzapin-induzierten Gewichtszunahme und dem Ausgangs-BMI sowie eine positive Korrelation zwischen der Gewichtszunahme und der Therapiedauer ($p < 0,0001$) ermittelt werden. Die Autoren fanden keinen Zusammenhang zwischen der Gewichtszunahme und der Olanzapin-Dosis, Komedikation, Geschlecht, Alter oder dem Raucherstatus. Als genetische Risikofaktoren einer Olanzapin-induzierten Gewichtszunahme ermittelten sie Varianten des 5-HT_{2A}- und des 5-HT_{2C}-Rezeptors (G-Protein β_3 -Untereinheit und adrenerger β_3 -Rezeptor), die additive genetische Effekte auf die Gewichtszunahme zeigten. Crawford et al. (1997) fanden keine Korrelation zwischen Gewichtszunahme und Höhe der Serumspiegel. Dies deckt sich mit Ergebnissen von Citrome et al. (2009), die aber, im Gegensatz zu Ujike et al. (2008), eine signifikante höhere Gewichtszunahme bei höherer Dosis ermitteln konnten. Gothelf et al. (2002) untersuchten Mechanismen der Gewichtszunahme sowie die Energiebalance bei jugendlichen Patienten unter Olanzapin-Therapie ($n=10$, $17,0 \pm 1,6$ Jahre). In ihrer Untersuchung war die

Gewichtszunahme assoziiert mit einer erhöhten Kalorienzufuhr. Olanzapin hatte hier keinen signifikanten Einfluss auf den Energieumsatz in Ruhe.

Galling et al. (2016) untersuchten in einer Meta-Analyse aus 13 Studien an insgesamt 185105 Patienten ($14,1 \pm 2,1$ Jahre) das Risiko eines Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen unter Antipsychotika-Therapie. Nach ihren Ergebnissen existiert ein Zusammenhang zwischen Antipsychotika-Therapie und erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines Diabetes Mellitus Typ 2 bei Jugendlichen. Es bestand zudem ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem erhöhten kumulativen Risiko und der Dauer der Antipsychotika-Einnahme ($p < 0,001$), Verordnung von Olanzapin ($p < 0,001$) und männlichem Geschlecht ($p = 0,02$) ($r^2 = 1,00$, $p < 0,001$).

Auch andere unerwünschte Arzneimittelwirkungen, wie erhöhte Triglycerid- und Cholesterinspiegel, Appetitsteigerung, Sedierung, Mundtrockenheit, Erhöhung von Lebertransaminasen, erniedrigtes Gesamtbilirubin, erhöhte Gamma-Globulin-Transaminase sowie erhöhte Prolaktinspiegel, konnten bei jugendlichen Patienten häufiger und in größerem Ausmaß (Laborwertveränderungen) als bei Erwachsenen beobachtet werden (Dittmann et al. 2008, Kryzhanovskaya et al. 2009a, b).

Olanzapin besitzt durch die schwächere Wirkung an den α -adrenergen Rezeptoren verglichen mit Clozapin, ein geringeres Risiko für orthostatistische Hypotension.

Zwar scheint die Gefahr einer Agranulozytose unter Olanzapin-Therapie geringer zu sein als unter der Einnahme von Clozapin (Tolosa-Vilella 2002), dennoch existieren zahlreiche Fallreporte über das Auftreten hämatotoxischer Effekte bei Erwachsenen (Dettling et al. 1999, Schuld et al. 2000, Steinwachs et al. 1999, Tolosa et al. 2000), die zur Empfehlung der regelmäßigen Blutbildkontrolle während der Therapie geführt haben (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2001, vgl. Kapitel 2.3.2). Es konnte beobachtet werden, dass die Erhöhung der Leberenzyme bei einer Kombinationstherapie von Olanzapin und Valproinsäure (Divalproex) im Vergleich zur Monotherapie mit Olanzapin zunimmt (Gonzalez-Heydrich et al. 2003). Des Weiteren betrug in einer klinischen Prüfung bei erwachsenen Patienten mit bipolarer Manie die mit Olanzapin und Valproat behandelt wurden die Häufigkeit einer Neutropenie 4,1%. Während einer Kombinationstherapie von Olanzapin und Valproat oder Lithium konnten vermehrt Zittern, Mundtro-

ckenheit, höhere Appetitsteigerung, Sprachstörungen und hohe Gewichtszunahmen festgestellt werden (Fachinformation Zyprexa®, Lilly Deutschland GmbH, Stand April 2014).

Dosis- und konzentrationsabhängige unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Kapur et al. (1998) untersuchten mittels Positronen-Emissions-Tomographie die Höhe der D₂-Rezeptoren-Besetzung bei unterschiedlicher Dosierung von Olanzapin. Sie fanden heraus, dass die Besetzung der D₂-Rezeptoren, die bei klinischer Olanzapin-Dosis über 60% beträgt, mit steigender Dosis zunimmt und ähnlich hohe Werte wie bei den typischen Antipsychotika erreicht. Damit wächst bei höherer Dosierung von Olanzapin die Wahrscheinlichkeit extrapyramidaler motorischer Störungen (vgl. Kapitel 1.1.7).

Rao et al. (2001) berichten, dass EPMS bei Serumkonzentrationen >40 ng/ml doppelt so häufig auftraten wie bei niedrigeren Spiegeln. In einer Studie von Kelly et al. (2006) waren Plasma-Konzentrationen ≥60 ng/ml assoziiert mit einer erhöhten Inzidenz von anticholinergischen Effekten. Zudem ermittelten sie eine signifikant höhere Plasmakonzentration bei Patienten mit Obstipation verglichen mit Patienten, die nicht unter dieser UAW litten (176 vs. 82 ng/ml, p=0,022).

Citrome et al. (2009) fanden zusätzlich eine signifikante Korrelation zwischen Olanzapin-Dosis sowie -Konzentration und Veränderung des Prolaktin-Spiegels.

Die „Maudsley prescribing guidelines“ (Taylor et al. 2015) verweisen auf erhöhte Toxizität bei Olanzapin-Konzentrationen über 100 ng/ml mit erhöhtem Risiko der Letalität bei Konzentrationen ab 160 ng/ml.

2.4 Forschungsstand zum TDM bei Kindern und Jugendlichen mit Schizophrenie unter Psychopharmakotherapie mit weiteren atypischen Antipsychotika

Die Datenlage zum TDM von Kindern und Jugendlichen unter Psychopharmakotherapie aufgrund von verschiedenen Diagnosen ist auch für andere atypische Antipsychotika vergleichsweise gering. Tabelle 12 zeigt eine Übersicht der wichtigsten bisher durchgeführten (TDM-/Pharmakokinetik-) Studien bei Kindern und Jugendlichen mit Schizophrenie unter Psychopharmakotherapie mit Aripiprazol, Quetiapin oder Risperidon.

In einigen wenigen Studien wurde zudem die Pharmakokinetik atypischer Antipsychotika bei Kindern und Jugendlichen mit spezifischen Krankheitsbildern wie Autismus (Casaer et al. 1994, Gagliano et al. 2004), Tic-Störungen/Tourette-Syndrom (Sallee et al. 2006), tiefgreifenden Entwicklungsstörungen (Troost et al. 2007) oder Verhaltensstörungen (Findling et al. 2003a, 2006, 2009) analysiert.

Tabelle 12: Übersicht über die wichtigsten bisher durchgeführten TDM-/Pharmakokinetik-Studien bei Kindern und Jugendlichen mit Schizophrenie unter Psychopharmakotherapie mit atypischen Antipsychotika

Autoren/ Erscheinungsjahr	Wirkstoff	Stichprobe (n)	mittleres Alter (Jahre, Spann- weite)	mittlere verab- reichte Dosis (mg/d, Spann- weite)	mittlere gemessene Wirkstoffkonzent- ration (ng/ml, Spannweite)	Diagnosen (nach ICD-10- oder DSM-III bzw. -IV-Klassifikation)
Aichhorn et al. 2007 (TDM)	Risperidon	31 67	10-18 19-45	3,27 ± 1,53 5,19 ± 1,77	24,0 ± 21,2 38,5 ± 26,1	Schizophrenie; manische Episode; tiefgreifende Entwick- lungsstörung; andere
Aman et al. 2007	Risperidon	19	10,1 ± 3,4 (4,2-15,11)	keine An- gabe	15,9 ± 22,2 (2,3-104,0)	Autismus; tiefgreifende Entwicklungsstörung; bipolare Stö- rung; ADHS; Tourette-Syndrom; Zwangsstörung; Asperger- Syndrom; oppositionelles Trotzverhalten
Bachmann et al. 2008b (TDM)	Aripiprazol	33	18,7 ± 1,7 (13,5-21,6)	12,9 ± 6,4 (5-30)	142,0 ± 122,7 (40,0-648,3)	Schizophrenie
Bowskill et al. 2012 (TDM)	Risperidon	411, davon n=18 <18 Jahre (aus- schließlich orale Verabreichung) n=393 ≥18 Jahre (davon 163 Patienten mit oraler Verabrei- chung)	7-91 7-17 keine Angabe	 6 ± 3 (0,5-16) orale Ver- abreichung	 Median 11 (3-96) (Risperidon + 9- Hydroxy-Risperidon) 33 ± 29 (Risperidon + 9-Hydroxy-Risperi- don) (orale Verabrei- chung)	keine Angabe
Calarge & Miller 2011	Risperidon	107	11,4 ± 2,8	0,03 ± 0,03 mg/kg/d	11,2 ± 12,5 (Risperidon + 9- Hydroxy-Risperidon)	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS); disruptive Verhaltensstörung; Angststörung; De- pression; Ticstörung; tiefgreifende Entwicklungsstörung; psychische Störung
Duval et al. 2008	Risperidon	16	15,7 ± 1,3	3,1 ± 1,3 (1-6)	28,5 ± 25,6 (Risperi- don + 9-Hydroxy-Ri- speridon)	Schizophreniforme Störung

Fortsetzung Tabelle 12: Übersicht über die wichtigsten bisher durchgeführten TDM-/Pharmakokinetik-Studien bei Kindern und Jugendlichen mit Schizophrenie unter Psychopharmakotherapie mit atypischen Antipsychotika

Autoren/ Erscheinungsjahr	Wirkstoff	Stichprobe (n)	mittleres Alter (Jahre, Spannweite)	mittlere verabreichte Dosis (mg/d, Spannweite)	mittlere gemessene Wirkstoffkonzentration (ng/ml, Spannweite)	Diagnosen (nach ICD-10- oder DSM-III bzw. -IV-Klassifikation)
Findling et al. 2008	Aripiprazol	21, davon 17 Patienten mit pharmakokinetischen Daten	12,2 ± 2,1 (10-17)	30 (n=6) 25 (n=5) 20 (n=6)	653 ± 213 529 ± 341 435 ± 137	Schizophrenie; bipolare Störung; Tourette-Syndrom; ADHS, Verhaltensstörung; Zwangsstörung; tiefgreifende Entwicklungsstörung
Gerlach et al. 2007 (TDM)	Quetiapin	21	15,9 ± 1,5 (13,3-17,9)	560,0 ± 150,7 (100-800)	139,4 ± 172,3 (19-877)	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen; Schizophrenie; schizoaffektive Störung
Klampfl et al. 2010b (TDM)	Risperidon	103	12,3 ± 3,1 (7,3-17,9)	0,8 ± 0,43 (0,5-5)	11,2 ± 9,8 (1,5-69) (Risperidon + 9-Hydroxy-Risperidon)	Hyperkinetische Störungen; Störungen des Sozialverhaltens; kombinierte Störung des Sozialverhaltens und der Emotionen; Störungen der sozialen Funktionen mit Beginn in der Kindheit und Jugend; Ticstörungen; Intelligenzstörungen; tiefgreifende Entwicklungsstörungen; andere psychische Störungen aufgrund einer Schädigung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit; psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol
Law et al. 2015 (TDM)	Risperidon	13	18-65	4,1 ± 1,3 (2-6) am Studienbeginn 3,8 ± 1,5 (2-6) nach 6 Wochen Follow-up	keine Angabe	Schizophrenie
McConville et al. 2000	Quetiapin	10	13,6 (12,3-15,9)	keine Angabe	391 ± 59,4 991,9 ± 99,1 (maximale mittlere Plasmakonzentration bei 2x 100 bzw. 2x 400 mg/d)	Schizophrenie; schizophreniforme Störung; schizoaffektive Störung; Depression; bipolare Störung

Fortsetzung Tabelle 12: Übersicht über die wichtigsten bisher durchgeführten TDM-/Pharmakokinetik-Studien bei Kindern und Jugendlichen mit Schizophrenie unter Psychopharmakotherapie mit atypischen Antipsychotika

Autoren/ Erscheinungsjahr	Wirkstoff	Stichprobe (n)	mittleres Alter (Jahre, Spann- weite)	mittlere verab- reichte Dosis (mg/d, Spannweite)	mittlere gemessene Wirkstoffkonzent- ration (ng/ml, Spann- weite)	Diagnosen (nach ICD-10- oder DSM-III bzw. -IV-Klassifikation)
Pozzi et al. 2016 (TDM)	Aripiprazol Quetiapin Risperidon	47 5 139	15,5 ± 2,4 13,9 ± 1,3 13,3 ± 2,9	10,8 ± 6,6 220,0 ± 75,3 1,9 ± 1,2	187,0 ± 151,6 312,2 ± 552,0 17,5 ± 13,8	Disruptive Verhaltensstörung kombiniert mit autisti- scher Störung, oder eingeschränktem Intellekt; Tic-Stö- rung/Tourette- Syndrom; psychische Störung; Auf- merksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)
Sherwin et al. 2012	Risperidon	45	9,6 ± 3,7 (3-18,3)	2,0 ± 1,5 (0,25-6)	6,5 ± 6,4 (0,14-30,1) (Risperidon) 8,4 ± 7,6 (0,5-44,0) (-) -9-Hydroxy-Ri- speridon) 3,84 ± 2,97 (0,4-12,6) (+)-9-Hydroxy- Risperidon)	Neuropsychiatrische Erkrankungen, überwiegend Autis- mus
Winter et al. 2008	Quetiapin	27, davon 13 Kinder 14 Jugendliche (24 Patienten mit pharmakokinetischen Daten) 29 Erwachsene	12,5 ± 1,9 11,0 ± 0,9 (10-12) 13,9 ± 1,3 (13-17) 37,2 ± 7,4 (18-45)	200 mg/d	520,9 ± 63,9 707,0 ± 37,5 414,3 ± 69,4 660,3 ± 41,9	Schizophrenie; schizoaffektive Störung; bipolare Stö- rung

2.4.1 Studienergebnisse zur Dosis-Konzentrationsbeziehung weiterer atypischer Antipsychotika bei Kindern und Jugendlichen

In den oben aufgeführten bisher durchgeführten Studien zur Pharmakokinetik atypischer Antipsychotika bei Kindern und Jugendlichen konnten sowohl Gemeinsamkeiten als auch Unterschiede verglichen mit Erwachsenen festgestellt werden. Die wichtigsten Ergebnisse zu den häufigsten Substanzen neben Clozapin und Olanzapin sind im Folgenden dargestellt:

Serumkonzentration und Dosierung

Findling et al. (2008) untersuchten in ihrer multizentrischen, offenen, sequentiellen Kohortenstudie die Tolerabilität und Pharmakokinetik von **Aripiprazol** bei Kindern und Jugendlichen (n=21, mittleres Alter $12,2 \pm 2,1$ Jahre) bei steigenden Dosierungen. Sie ermittelten eine höhere mittlere maximale Plasma-Konzentration und eine kürzere Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) bei Kindern und Jugendlichen verglichen mit einer Studie an Erwachsenen unter ähnlicher Dosierung (Mallikarjun et al. 2004) und begründen ihre Ergebnisse mit dem niedrigeren Körpergewicht und dem damit verbundenen geringeren Verteilungsvolumen bei den jüngeren Patienten. Im Gegensatz zu Findling et al. (2008) fanden Pozzi et al. (2016) in ihrer retrospektiven Analyse von Routine-TDM-Daten ambulanter Patienten (n=47, mittleres Alter $15,5 \pm 2,4$ Jahre) bei vergleichbaren Dosierungen ähnliche **Aripiprazol**-Serumkonzentrationen in beiden Altersklassen. Bei der Interpretation des divergenten Ergebnisses ist zu berücksichtigen, dass sich die Studien in ihrem Design, dem mittleren Alter der untersuchten Stichprobe sowie der Studiendauer (Findling et al. 2008: zwölf Tage Titrationsphase plus 14 Tage bei fester Dosierung vs. Pozzi et al. 2016: Analyse von TDM-Daten über einen Zeitraum von zwei Jahren) stark unterschieden.

Basierend auf den Ergebnissen einer später durchgeführten offenen Untersuchung zur Pharmakokinetik, Tolerabilität und Effektivität von Aripiprazol bei Kindern und Jugendlichen (n=23, Spannweite 6-17 Jahre) mit einer Verhaltensstörung stuften Findling et al. (2009) die Pharmakokinetik bei Kindern und Jugendlichen und Erwachsenen als vergleichbar ein. Sowohl die maximale Plasmakonzentration als auch die AUC (area under curve) war in der Analyse linear zur verabreichten Dosis. Übereinstimmend damit fanden

Pozzi et al. (2016) sowie Bachmann et al. (2008b) in ihren retrospektiven TDM-Studien eine signifikante positive Korrelation zwischen verabreichter Dosierung und gemessener Serumkonzentration von **Aripiprazol** ($\beta=14,83$, $p<0,001$, $r=0,548$, $p<0,001$) bzw. des Metaboliten Dehydro-Aripiprazol ($r=0,740$, $p<0,0005$, Bachmann et al. 2008b) sowie eine hohe inter- und niedrigere intraindividuelle Variabilität der Serumkonzentrationen von Aripiprazol.

Zum **Risperidon** zeigten bisherige Untersuchungen einen Unterschied in der Höhe der Dosierung zur Therapie einer Schizophrenie bei verschiedenen Altersklassen mit niedrigeren Dosierungen bei Kindern und Jugendlichen verglichen mit Erwachsenen (Aichhorn et al. 2007, Pozzi et al. 2016). So ermittelten Aichhorn et al. (2007) in ihrer retrospektiven TDM-Studie (vgl. Tabelle 12) bei Jugendlichen eine um etwa 40% niedrigere Dosis verglichen mit Erwachsenen. In der prospektiven, naturalistischen TDM-Studie von Klampfl et al. (2010b) zum Zusammenhang von Dosis, Serumkonzentration und klinischem Effekt von Risperidon bei Kindern und Jugendlichen ($n=103$, mittleres Alter: $12,3 \pm 3,1$ Jahre, 85 Jungen und 18 Mädchen) mit impulsiv-aggressiven Symptomen wurden Kinder (<14 Jahre, $n=69$) mit einer signifikant niedrigeren mittleren Risperidon-Dosis ($1,14 \pm 0,6$ vs. $1,76 \pm 0,9$ mg/d) als Jugendliche (≥ 14 Jahre, $n=34$) behandelt. Die Ergebnisse decken sich mit Pozzi et al. (2016), die eine positive Korrelation zwischen Risperidon-Dosis und Patientenalter ($p<0,001$) ermittelten. Weder Klampfl et al. (2010b) noch Aichhorn et al. (2007) fanden einen geschlechtsspezifischen Einfluss auf die Höhe der Dosierung.

Zahlreiche Studien in der Kinder- und Jugendpsychiatrie (Calarge & Miller 2011, Duval et al. 2008, Klampfl et al. 2010b, Pozzi et al. 2016) fanden eine signifikante positive Korrelation zwischen der (gewichtskorrigierten) Dosis und der Serumsummenkonzentration (Risperidon + 9-OH-Risperidon) bzw. den einzelnen Komponenten. Klampfl et al. (2010b) ermittelten zudem eine höhere Korrelation der beiden Parameter bei Mädchen verglichen mit Jungen ($\rho=0,72$, $p=0,001$ vs. $\rho=0,50$, $p=0,000$). Eine Ausnahme bilden Youngster et al. (2014), die in ihrer observationalen Kohortenstudie zur Assoziation des CYP2D6-Phänotyps mit dem klinischen Effekt bei pädiatrischen autistischen Patienten ($n=40$, Median 7 Jahre, Spannweite 3-18 Jahre) keine signifikante Korrelation der Dosis mit der Risperidon-Konzentration oder seinem Metaboliten ermittelten. Bei der Interpre-

tation des kontroversen Ergebnisses von Youngster et al. (2014) muss berücksichtigt werden, dass sich das Studiendesign in einigen Parametern zwischen den genannten Untersuchungen unterschied. So untersuchten Youngster et al. (2014) eine Stichprobe mit einem deutlich niedrigeren medianen Alter verglichen mit den anderen aufgeführten Studien (mittleres bzw. medianes Alter der Probanden zwischen 11,4 und $15,7 \pm 1,3$ Jahre), was zu einer unterschiedlichen Pharmakokinetik von Risperidon geführt haben kann.

Thyssen et al. (2010) ermittelten in ihrer Stichprobe zwar eine vergleichbare Pharmakokinetik von Risperidon bei pädiatrischen und adulten Patienten, fanden aber eine niedrigere Plasma-Proteinbindung von Risperidon bei Kindern verglichen mit Jugendlichen. Während in der Stichprobe von Thyssen et al. (2010) die Plasmakonzentrationen und die Halbwertszeit von Risperidon ähnlich wie bei Erwachsenen war, ermittelten Aman et al. (2007) in ihrer klinischen Studie zur Bestimmung pharmakokinetischer Parameter von Risperidon und seinen Enantiomeren in einer pädiatrischen Stichprobe (n=19, Spannweite 4,2-15,11 Jahre) sowie eines möglichen Zusammenhanges zwischen Speichel- und Serumkonzentration eine geringgradig kürzere Halbwertszeit bei Kindern und Jugendlichen. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration von Risperidon und seinen Metaboliten war bei Aman et al. (2007) vergleichbar mit Daten aus der Erwachsenenpsychiatrie (Heykants et al. 1994).

In zahlreichen Studien zeigte sich eine große inter- bzw. intraindividuelle Variabilität der Risperidonkonzentrationen in der untersuchten Stichprobe (Aman et al. 2007, Gagliano et al. 2004, Klampfl et al. 2010b, Pozzi et al. 2016). In der Untersuchung von Klampfl et al. (2010b) waren 28% dieser Variabilität auf die verabreichte Dosis zurückzuführen. Die gemessene mittlere Serumkonzentration in dieser Studie lag unterhalb des empfohlenen therapeutischen Referenzbereiches für Erwachsene (20-60ng/ml, Hiemke et al. 2011). Das deckt sich mit dem Ergebnis von Pozzi et al. (2016), bei denen mehr als 70% der Serumkonzentrationen unterhalb des genannten Referenzbereiches lagen. Sie begründen dies in der verabreichten niedrigeren Dosierung bei Kindern und Jugendlichen.

Weder Gagliano et al. (2004), Klampfl et al. (2010b) noch Youngster et al. (2014) fanden eine signifikante Korrelation zwischen Therapieeffekt und der Risperidon- bzw. der Serumsummenkonzentration. In der Analyse von Klampfl et al. (2010b) zeigte sich jedoch eine Tendenz zu einem negativen Therapieeffekt bei hohen Konzentrationen.

Für das **Quetiapin** ermittelten zahlreiche Studien eine vergleichbare Pharmakokinetik bei Kindern und Jugendlichen verglichen mit Erwachsenen (Findling et al. 2006, McConville et al. 2000, Winter et al. 2008). So ermittelten Winter et al. (2008) in ihrer klinischen Studie an 28 Jugendlichen (10-17 Jahre) und 29 Erwachsenen (18-45 Jahre) keinen altersspezifischen Unterschied in der Höhe der maximalen Plasmakonzentration. Sowohl die Plasmakonzentration von **Quetiapin** als auch von Nor-Quetiapin war in dieser Studie proportional zur Dosis. Übereinstimmend damit fanden auch Gerlach et al. (2007) in ihrer prospektiven TDM-Studie (vgl. Tabelle 12) eine schwache positive Korrelation zwischen Dosis und Plasmakonzentration von **Quetiapin** ($r_s=0,273$, $p=0,048$). 42% der gemessenen Plasmakonzentrationen lagen hier unterhalb des für Erwachsene empfohlenen therapeutischen Referenzbereiches (70-170 ng/ml, Hiemke et al. 2011) und es zeigte sich eine große Variabilität der Konzentrationen. Findling et al. (2006) ermittelten eine Korrelation zwischen der Quetiapin-Plasmakonzentration und dem Therapieeffekt mit Respondern bei einer Konzentration $>300\text{ng/ml}$. Im Gegensatz dazu ermittelten Gerlach et al. (2007) keinen Zusammenhang dieser Parameter. McConville et al. (2000, vgl. Tabelle 12) und Winter et al. (2008) halten eine Dosisanpassung von Quetiapin in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen aufgrund der ähnlichen Pharmakokinetik verglichen mit Erwachsenen für nicht erforderlich.

Ergebnisse zu Einflussvariablen auf die Dosis-Konzentrationsbeziehung der atypischen Antipsychotika

Während Bachmann et al. (2008b) keinen signifikanten Einfluss des Alters, Geschlechts, Body Mass Index, der Komedikation und des Raucherstatus` auf die Serumkonzentration von **Aripiprazol** ermittelten, fanden Pozzi et al. (2016) eine signifikante positive Korrelation zwischen der Anzahl an Komedikationen und der Serumkonzentration ($\beta=61,82$, $p<0,01$) sowie zwischen der Anzahl an Komedikationen und der C_t/D -Ratio ($r=0,29$, $p<0,01$). Die C_t/D -Ratio korrelierte ebenfalls positiv mit dem Gebrauch von Antipsychotika der ersten Generation ($r=0,29$, $p=0,01$) und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern ($r=0,24$, $p=0,01$). Die Autoren schlussfolgerten aus diesen Ergebnissen, dass

die Kombination mit anderen Wirkstoffen die Pharmakokinetik von Aripiprazol bei Kindern und Jugendlichen verändern und so zu erhöhten oder erniedrigten Serumkonzentrationen führen kann. Sie empfehlen dies bei Kombinationstherapien zu berücksichtigen. In der Analyse von Klampfl et al. (2010b) hatten das Geschlecht, Komedikationen sowie der Raucherstatus keinen Einfluss auf die Serumsummenkonzentration von Risperidon. Die Autoren fanden eine höhere Konzentration bei Jugendlichen verglichen mit Kindern, begründeten dies mit der bei Jugendlichen verabreichten höheren Dosis. Aichhorn et al. (2007) ermittelten signifikant niedrigere **Risperidon**-Serumsummenkonzentrationen bei Jugendlichen verglichen mit den Erwachsenen ($p < 0,001$). Die Konzentration/Dosis-Ratio war in beiden Gruppen vergleichbar. Im Gegensatz zu Klampfl et al. (2010b) fanden Aichhorn et al. (2007) einen Einfluss des Geschlechtes auf die Serum- bzw. Plasmakonzentration: In ihrer Stichprobe hatten Mädchen sowohl signifikant höhere Plasmakonzentrationen (Risperidon + 9-OH-Risperidon) als auch eine höhere Konzentration/Dosis-Ratio verglichen mit Jungen bei nicht signifikant verschiedener mittlerer Dosierung. Aichhorn et al. (2007) begründeten dies mit einem inhibierenden Einfluss der weiblichen Geschlechtshormone auf den CYP3A4-Metabolismus. Im Widerspruch dazu korrelierte in der Untersuchung von Calarge & Miller (2011) an 107 Kindern und Jugendlichen (mittleres Alter: $11,4 \pm 2,8$ Jahre) die Serumsummenkonzentration von Risperidon signifikant positiv mit männlichem Geschlecht sowie mit alters- und geschlechtsspezifischem Body Mass Index, gewichtskorrigierter Dosis und der Komedikation mit CYP2D6-Inhibitoren und signifikant negativ mit dem Zeitraum seit letzter Medikamenteneinnahme (in Stunden).

Die Studien der Kinder- und Jugendpsychiatrie kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich des Einflusses von Komedikationen auf die Plasma- bzw. Serumkonzentration von Risperidon: Im Gegensatz zu Klampfl et al. (2010b), die keinen Einfluss von Komedikationen nachwiesen, führte die Komedikation mit Sertralin, Citalopram und Escitalopram in der Untersuchung von Calarge & Miller (2011) zu niedrigeren Plasmakonzentrationen. Bei Aichhorn et al. (2007) kam es unter Komedikationen mit Valproat zu höheren Plasmakonzentrationen von Risperidon während Pozzi et al. (2016) keinen Einfluss von Valproat ermittelten.

Trotz der insuffizienten Datenlage hat der (häufig „off-label“) Einsatz atypischer Antipsychotika in der Psychopharmakotherapie von Kindern und Jugendlichen in den letzten Jahren stark zugenommen (Alexander et al. 2011, Harrison et al. 2012, Olfson 2012, Vi-tiello et al. 2009). Die in den wenigen Studien ermittelten Unterschiede in der Pharmako-kinetik atypischer Antipsychotika bei Kindern und Jugendlichen verglichen mit Erwach-senen können für einige Substanzen darauf hindeuten, dass für die Altersklasse der Kin-der und Jugendlichen die Anwendbarkeit der anhand von Studien an Erwachsenen defi-nierten therapeutischen Referenzbereiche der Serumkonzentrationen für diese Alters-klasse überprüft und ggf. neue therapeutische Referenzbereiche definiert werden muss. Für andere Substanzen könnten die bisherigen Bereiche zutreffen. Um die bisherigen Er-gebnisse dieser Untersuchungen zu validieren und um durch eine ausreichend große Da-tenlage die Sicherheit der Pharmakotherapie in dieser Altersklasse gewährleisten zu kön-nen (vgl. Kapitel 2.1), besteht somit eine dringende Notwendigkeit in der Durchführung weiterführender und spezifischer TDM-Studien im Kindes- und Jugendalter (Karwautz et al. 2011, Klampfl et al. 2010a, Mehler-Wex et al. 2009).

3. FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN

Ausgehend von der Annahme, dass aufgrund pharmakodynamischer und -kinetischer Besonderheiten im Kindes- und Jugendalter (vgl. Kapitel 2.1) die für Erwachsene empfohlenen Dosierungsempfehlungen und die therapeutischen Referenzbereiche der Serumkonzentrationen von Clozapin und Olanzapin möglicherweise nicht ohne weiteres auf Kinder und Jugendliche übertragen werden können, sollen mit dieser Promotionsarbeit die verabreichten Dosierungen mit den Empfehlungen für Erwachsene verglichen sowie erste Rückschlüsse auf die therapeutischen Zielbereiche der Serumkonzentrationen von Clozapin und Olanzapin in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit schizophrener Störung getroffen werden. Des Weiteren sollen mögliche pharmakokinetische Einflussfaktoren der Serumkonzentrationen von Clozapin und Olanzapin sowie der Zusammenhang zwischen Dosis, Serumkonzentration und positiven wie negativen Therapieeffekten untersucht werden. Gemäß des in Kapitel 2.2 und 2.3 dargestellten Forschungsstandes sollen folgende Hypothesen für beide genannten antipsychotischen Substanzen geprüft werden:

- 1) Fragestellung: Wie sind die Dosierungen von Clozapin und Olanzapin bei Kindern und Jugendlichen mit schizophrener Störung im Vergleich mit den empfohlenen Dosisangaben im Erwachsenenalter verteilt?

Hypothese 1: Die Dosierungen von Clozapin und Olanzapin bei Kindern und Jugendlichen liegen mehrheitlich nicht im für Erwachsene empfohlenen Dosierungsbereich (Literaturvergleich).

- 2) Fragestellung: Werden Jungen und Mädchen im klinischen Alltag mit gleichen Dosierungen von Clozapin und Olanzapin behandelt?

Hypothese 2: Mädchen werden mit statistisch signifikant niedrigeren mittleren Dosierungen von Clozapin und Olanzapin als Jungen behandelt.

- 3) Fragestellung: Wie sind die Serumkonzentrationen von Clozapin und Olanzapin bei Kindern und Jugendlichen unter klinischer Dosierung im Vergleich mit den empfohlenen therapeutischen Bereichen für Erwachsene verteilt?

Hypothese 3: Die Serumkonzentrationen von Clozapin und Olanzapin liegen unter klinischer Dosierung bei Kindern und Jugendlichen mehrheitlich nicht im für Erwachsene empfohlenen therapeutischen Bereich (Literaturvergleich).

- 4) Fragestellung: Gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede in der Höhe der ermittelten Serumkonzentrationen von Clozapin und Olanzapin?

Hypothese 4: Jungen und Mädchen bauen bei nicht signifikant verschiedener mittlerer (gewichtskorrigierter) Dosierung statistisch signifikant unterschiedlich durchschnittliche Clozapin- und Olanzapin-Serumkonzentrationen auf.

- 5) Fragestellung: Kann bei Kindern und Jugendlichen ein Zusammenhang zwischen der (gewichtskorrigierten) Dosierung und der Serumkonzentration von Clozapin bzw. Olanzapin beobachtet werden?

Hypothese 5: Es besteht eine statistisch signifikant positive Korrelation zwischen (gewichtskorrigierter) Dosis und Serumkonzentration von Clozapin bzw. Olanzapin bei Minderjährigen.

- 6) Fragestellung: Beeinflussen neben der Dosierung auch anderen Faktoren (z.B. Komedikationen, Geschlecht, Nikotinkonsum, BMI) die Serumkonzentration von Clozapin und Olanzapin bei Kindern und Jugendlichen?

Hypothese 6: Ähnlich wie bei Erwachsenen besteht bei Minderjährigen eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Serumkonzentration von Clozapin und Olanzapin und den Faktoren vorhandene Komedikation, Geschlecht, Nikotinkonsum und BMI.

- 7) Fragestellung: In welcher Art und Häufigkeit treten unter Psychopharmakotherapie mit Clozapin und Olanzapin bei Kindern und Jugendlichen UAW auf?

Hypothese 7: Die Psychopharmakotherapie mit Clozapin und Olanzapin führt bei Kindern und Jugendlichen zu UAW, die in Art und Häufigkeit mit denen von Erwachsenen vergleichbar sind (Literaturvergleich).

- 8) Fragestellung: Besteht ein Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von Clozapin und Olanzapin und dem Schweregrad der UAW?
Hypothese 10: Es besteht eine statistisch signifikant positive Assoziation zwischen der Serumkonzentration von Clozapin und Olanzapin und dem Schweregrad der UAW.
- 9) Fragestellung: Besteht ein Zusammenhang zwischen der Dosierung von Clozapin und Olanzapin und dem Auftreten von UAW?
Hypothese 8: Es besteht eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Dosierung von Clozapin und Olanzapin und dem Auftreten von UAW.
- 10) Fragestellung: Besteht ein Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von Clozapin und Olanzapin und dem Auftreten von UAW?
Hypothese 9: Es besteht eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Serumkonzentration von Clozapin und Olanzapin und dem Auftreten von UAW.
- 11) Fragestellung: Wie viele mit Clozapin und Olanzapin behandelte Patienten zeigten einen positiven Therapieeffekt?
Hypothese 11: Die Therapie mit Clozapin und Olanzapin führt bei der Mehrheit der Kinder und Jugendlichen mit einer schizophrenen Psychose zur Verbesserung der Symptomatik.
- 12) Fragestellung: Besteht ein Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von Clozapin und Olanzapin und der Beurteilung des Therapieeffektes (leicht positiv, deutlich positiv, unverändert oder verschlechtert)?
Hypothese 13: Es besteht eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Serumkonzentration von Clozapin und Olanzapin und der Beurteilung des Therapieeffektes.

- 13) Fragestellung: Ist die Gewichtszunahme eine sehr häufig ($\geq 1/10$, definiert nach Fachinformation Leponex® 50 mg, Stand Januar 2015) auftretende UAW bei Kindern und Jugendlichen unter Psychopharmakotherapie mit Clozapin und Olanzapin?

Hypothese 14: Es wird sehr häufig ($\geq 1/10$) eine extreme Gewichtszunahme ($>7\%$ des Ausgangsgewichtes, Definition nach Fleischaker et al. 2007) bei Kindern und Jugendlichen unter Psychopharmakotherapie mit Clozapin und Olanzapin beobachtet.

4. METHODIK

4.1 Datenerhebung

Bei Kindern und Jugendlichen, die mit den atypischen Antipsychotika Clozapin und Olanzapin behandelt werden, wurde in der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (KJPPP) des Universitätsklinikums Würzburg, in der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie/Psychotherapie (KJPP) der Universitätsklinik Ulm einschließlich der Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie des dazugehörigen Lehrklinikums für Psychiatrie und Psychotherapie Weissenau sowie in der Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie der Kliniken der Stadt Köln gGmbH routinemäßig ein Therapeutisches Drug Monitoring durchgeführt. Die Durchführung orientierte sich an den Richtlinien des Konsensuspapiers der AGNP-TDM-Expertengruppe (Baumann et al. 2004, Update Hiemke et al. 2011). Die Analyse der Blutproben zur Konzentrationsbestimmung erfolgte im Speziallabor für Therapeutisches Drug Monitoring des Universitätsklinikums Würzburg nach der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (2014). Nähere Details zur Arbeitsweise und Zertifizierung des Labors siehe <http://www.ppp.ukw.de/klinik/speziallabor-fuer-therapeutisches-drug-monitoring-tdm.html>.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden retrospektiv die TDM-Daten von Kindern und Jugendlichen, die an einer Schizophrenie, schizotypen Störung, psychotischen Störung durch psychotrope Substanzen oder einer organischen wahnhaften Störung bzw. einer organischen Persönlichkeitsstörung erkrankt waren, aus der täglichen klinischen Routine untersucht. Die Diagnosestellung erfolgte in allen beteiligten Kliniken nach dem multiaxialen Klassifikationsschema für psychische Störungen des Kindes- und Jugendalters nach ICD-10 der Weltgesundheitsorganisation (1992, Remschmidt et al. 2012) unter fachärztlicher Supervision. Die Pharmakotherapie mit Clozapin und Olanzapin fand mitunter außerhalb des zugelassenen Altersspektrums („off-label“-Anwendung) statt und wurde unter den erforderlichen Bedingungen eines „individuellen Heilversuchs“ (vgl. Kapitel 1.1.8) durchgeführt. Nach der Genehmigung durch die Ethik-Kommission des Universitätsklinikums Würzburg (Studien-Nummer 27/04) wurde die Studie gemäß der Deklaration von Helsinki (World Medical Association 2013) durchgeführt. Eine schriftliche Einverständniserklärung zur Bestimmung der Serumkonzentrationen war nicht erforderlich, da diese

Bestandteil der klinischen Routineuntersuchungen waren. Ausgewertet wurden Probenbegleitscheine aus dem Zeitraum Februar 2004 bis einschließlich Dezember 2007.

4.1.1 Blutentnahme und klinische Untersuchung

Basierend auf den Richtlinien der AGNP (Baumann et al. 2004, Update Hiemke et al. 2011) richtete sich die Häufigkeit der durchgeführten Serumspiegelmessungen pro Patient nach dem klinischen Behandlungsverlauf. Für die nach AGNP-Richtlinien empfohlene Bestimmung der „Tal-Plasmakonzentration im Steady State“ war ein Abstand von 12 bis 16h (24h bei einmaliger Gabe) zwischen letzter Medikamenteneinnahme und Entnahme der Blutprobe einzuhalten. Die Blutproben zur Bestimmung der Serumkonzentration von Clozapin bzw. Olanzapin wurden daher in der Regel nüchtern und vor Gabe der ersten, meist morgendlichen Dosis gewonnen. Um ein Steady State, das bedeutet ein Fließgleichgewicht, bei dem die aufgenommene der ausgeschiedenen Menge des Wirkstoffes entspricht und so die Konzentration im Organismus konstant ist, zu gewährleisten, sollte nach AGNP-Leitlinien das Medikament zum Zeitpunkt der Konzentrationsbestimmung bereits für eine Dauer von fünf Halbwertszeiten, die abhängig ist vom zu bestimmenden Wirkstoff, in unveränderter Dosierung verabreicht worden sein. Für Clozapin bedeutet das aufgrund der mittleren Halbwertszeit von 12h die Gabe von mindestens drei Tagen, für Olanzapin (mittlere Halbwertszeit: 30h) von mindestens fünf Tage bei konstanter Dosierung damit Steady State-Bedingungen erreicht sind. Verwendet wurden Serum-Monovetten ohne Zusatzstoffe. Zur Bestimmung von Olanzapin mussten diese lichtgeschützt (in Alufolie verpackt) transportiert worden sein, um einen durch Lichteinfall beschleunigten Abbau der Substanz zu verhindern.

Die TDM-Probenbegleitscheine (vgl. Anhang 1) lieferten die zur Auswertung herangezogenen Daten. Erhobene Variablen sind Indikation der TDM-Bestimmung, Alter des Patienten, Körpergewicht und -größe, Diagnose, zu therapierende Zielsymptome, aktuelle Tagesdosierung und Verteilung des zu bestimmenden Wirkstoffs, Name und Dosie-

rung möglicher Begleitmedikamente sowie eventueller Bedarfsmedikamente, die notfallmäßig in den letzten 24 Stunden verabreicht wurden. Erhoben wurden außerdem pathologische somatische Laborbefunde die Leber- und Nierenfunktion betreffend, Aussage über das Vorliegen eines Infektes ebenso wie Auffälligkeiten im EEG- und EKG-Befund. Dokumentiert wurden außerdem mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen, deren Stärke und eine Einschätzung des Zusammenhangs mit dem untersuchten Wirkstoff sowie eine Einstufung des Therapieeffektes (zu den verwendeten psychometrischen Skalen siehe 4.1.2). Das Datum und die Uhrzeit der Blutentnahme, die Unterschrift des Einsenders und die ermittelte Konzentration des Wirkstoffes und Metaboliten wurden ebenfalls erfasst. Da sich die Ausführung des standardisierten TDM-Bogens im untersuchten Zeitraum in verschiedenen Details änderte, standen für die Auswertung einzelner Teilergebnisse nicht immer die Angaben aller Variablen zur Verfügung. In den betroffenen Kapiteln des Ergebnisteils wird darauf noch mal gesondert hingewiesen.

Teile der Daten der Patienten, die im Rahmen der vorliegenden Arbeit ausgewertet wurden, flossen ebenfalls in die durchgeführten TDM-Studien mit erweiterten Stichproben von Wolkittel et al. (2016) und Fekete et al. (2017) ein.

4.1.2 Erfassung von Wirkung und Nebenwirkung

Die psychopathologische Befundeinschätzung erfolgte mittels der Clinical Global Impression Scale (CGI; Guy 1976) und der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS; Overall and Gorham 1962).

Die Skala zur Beurteilung des Schweregrades (CGI-Severity of Illness, CGI-S) bezogen auf die vorausgegangene Behandlungswoche umfasst die acht Items „nicht beurteilbar“, „nicht krank“, „Grenzfall“, „leicht krank“, „mäßig krank“, „deutlich krank“, „schwer krank“ und „extrem schwer krank“.

Der Therapieeffekt (CGI-Global Improvement, CGI-I) seit Beginn der medikamentösen Behandlung wurde ab Version 06/06 des Probenbegleitscheins mit den Variablen „nicht beurteilbar“, „sehr viel besser“, „viel besser“, „nur wenig besser“, „unverändert“, „etwas

schlechter“, „viel schlechter“ und „sehr viel schlechter“ eingestuft. Auf älteren Ausführungen des Bogens wurde der Therapieeffekt mit den Items „sehr gut“, „gut“, „gering“, „unverändert“, „verschlechtert“, „nicht beurteilbar“ beziehungsweise mit „sehr gut“, „gut“, „mäßig“, „gering“, „unverändert oder verschlechtert“ und „nicht beurteilbar“ bewertet.

Zu Auswertungszwecken wurden die Variablen in vier Stufen zusammengefasst. Dabei entsprachen die Items „sehr viel besser“, „sehr gut“, „viel besser“ und „gut“ einem deutlich positiven Therapieeffekt, die Variablen „nur wenig besser“, „gering“, „mäßig“ einem leicht positiven Therapieeffekt. Die Angaben „unverändert“, „unverändert oder verschlechtert“, wurden als kein, „etwas schlechter“, „viel schlechter“, „sehr viel schlechter“, „verschlechtert“ und „nicht beurteilbar“ als negativer Therapieeffekt zusammengefasst.

Die Bestimmung des BPRS-Wertes erfolgte anhand eines standardisierten Interviews, dessen Grundlage 18 Items bilden, die sich mit verschiedenen Symptomkomplexen befassen. Die Anwesenheit charakteristischer Symptome wurde anhand einer sieben-stufigen („nicht vorhanden“, „sehr gering“, „gering“, „mäßig“, „mäßig stark“, „stark“, „extrem stark“) Skala erfasst.

Zur Dokumentation der UAW kamen unterschiedliche Instrumente zur Erfassung der Art und Stärke („keine“, „leicht“, „mittel“, „schwer“) bezogen auf die vorausgegangene Behandlungswoche zum Einsatz. Die ältesten Probenbegleitscheine orientierten sich an der Dose Record and Treatment Emergent Symptom Scale (DOTES, entwickelt als ein Teil der Early Clinical Drug Evaluation Unit (ECDEU, Guy 1976). Ab Version 10/05 des Probenbegleitscheins wurden sie mittels der skandinavischen Udvalg for Kliniske Undersøgelser (UKU) Side Effect Rating Scale (Lingjaerde et al. 1987) erhoben. Die Bewertung der Beeinträchtigung durch vorhandene unerwünschte Arzneimittelwirkungen bezogen auf die vorausgegangene Behandlungswoche erfolgte anhand des CGI-Efficacy Index mit den vier Items „nicht beurteilbar“, „keine“, „unwesentlich“, „wesentlich“. Weiterhin wurde der Zusammenhang der UAW mit der Medikamentengabe anhand der vier Einstufungen „unwahrscheinlich“, „möglich“, „wahrscheinlich“, „Nebenwirkungen überwiegen therapeutischem Nutzen“ erfasst.

4.1.3 Analyse der Blutproben

Die Vollblut-Proben aus Ulm und Köln wurden zusammen mit dem Probenbegleitschein auf dem Postweg ins TDM-Labor in das Universitätsklinikum Würzburg geschickt.

Die Bestimmung der Serumkonzentration von Clozapin und Olanzapin erfolgte mittels Hochflüssigkeitschromatographie (HPLC) mit Säulenschaltung und einem UV-Detektor (System: Agilent 1100 Series, Herkunft: Firma Agilent, Waldbronn, Deutschland). Dieses Verfahren weist eine hohe Spezifität in Bezug auf die Muttersubstanz und die dazugehörigen Metaboliten auf.

Es wurden jeweils die freie und die Protein-gebundene Form der Substanz gemessen. Vor der Auswertung der Proben wird das System kalibriert. Die Messeinheit besteht aus einer Binärpumpe, einem Injektor, zwei Säulen, einem Detektor sowie einer Auswerteeinheit. Es enthält eine mobile und eine stationäre Phase. Das erste Laufmittel der mobilen Phase enthält 10% Acetonitrile und 90% destilliertes Wasser und ist somit hydrophil, das zweite Laufmittel enthält 35% Acetonitrile, 65% destilliertes Wasser, 0,4% TEMED und ist somit lipophil. Der pH-Wert beträgt mit Essigsäure 6,3.

Per Injektor werden ca. 100µm der zu untersuchenden Probe in eine der Säulen, die stationäre Phase des Systems, eingebracht. Die Säulen sind mit Kugeln aus Quarzsand unterschiedlichen Durchmessers und unterschiedlich langen C-Ketten benetzt (Herkunft: Macherey-Nagel GmbH & Co. KG). In der kurzen Extraktionssäule (verwendetes Medium: MZ-PerfectBond, C8 20 µm) werden mit dem hydrophilen Laufmittel hydrophile Störsubstanzen des Serums ausgewaschen, lipophile (Stör-) Substanzen bleiben auf der Säule hängen. Das führt zu einer Konzentration der Zielsubstanz, da die zu untersuchenden Psychopharmaka lipophil sind und sie somit länger auf der Säule bleiben als die hydrophilen Störsubstanzen. Mit Hilfe des lipophilen Lösungsmittels wird das Serum im nächsten Schritt in eine längere, analytische Säule (verwendetes Medium: MN-EC 150/4,6 Nucleosil 100-3 C18 HD) eingebracht.

Die Art der Substanz wird durch die unterschiedliche Retentionszeit der Proben bestimmt, die definiert ist als die Zeit zwischen dem Einbringen der Probe in die erste Säule und dem Auftreffen auf den Detektor. Innerhalb der zweiten Säule wird die Probe in die Muttersubstanz und den Metaboliten fraktioniert.

Das Ausmaß der Lichtabschwächung beim Auftreffen auf den UV-Detektor (verwendete Wellenlängen: Olanzapin – 235 nm, Clozapin – 242 nm) gibt Aufschluss über die Konzentration der Substanz. Die Retentionszeit und die Lichtabschwächung werden parallel zueinander gemessen. Mittels eines angeschlossenen Computersystems werden die Daten berechnet.

4.2 Statistische Auswertung

Die Auswertungen der statistischen Basisgrößen erfolgten mittels Microsoft Excel (Version 2000). Zur Durchführung verschiedener statistischer Tests wurde das Programm SPSS, Version 23 und 24 für Microsoft Windows, verwendet.

Im Rahmen der statistischen Analyse wurden die Korrelationen verschiedener Parameter mittels des Pearson'schen oder des Spearman-Korrelationskoeffizienten, abhängig von der Art (linear oder monoton) des Zusammenhanges, berechnet. Die Interpretationen der Korrelationskoeffizienten wurden Tabelle 13 entnommen.

Tabelle 13: Abstufungen zur verbalen Beschreibung der Größe des Betrags des Korrelationskoeffizienten (modifiziert nach Bühl & Zöfel, 1994)

Wert des Korrelations-Koeffizienten	Interpretation
bis 0,2	sehr geringe Korrelation
bis 0,5	geringe Korrelation
bis 0,7	mittlere Korrelation
bis 0,9	hohe Korrelation
über 0,9	sehr hohe Korrelation

Das Signifikanzniveau wurde wie folgt definiert: p-Wert $\leq 0,05$ signifikant, p-Wert $> 0,05$ nicht signifikant.

Zum Vergleich der Mittelwerte zweier Gruppen, wurden für die vorliegende Arbeit der t-Test oder der Mann Whitney U-Test für unabhängige Stichproben genutzt. Um zu analy-

sieren, ob unterschiedliche Häufigkeiten von qualitativen Merkmalsausprägungen in verschiedenen Gruppen signifikant oder zufällig waren, wurde der Chi-Quadrat-Test oder bei geringem Stichprobenumfang der exakte Test nach Fisher angewandt.

4.2.1 Vorgehensweise bei der Auswertung

Die Auswertung erfolgte zum einen als **interindividuelle Analyse**, d.h. es wurde jeweils nur **eine Messung pro Patient** gewählt, zum anderen als **intraindividuelle Analyse, d.h. mehrere Messungen**, die **von einem Individuum** vorlagen, wurden ausgewertet.

4.2.2 Auswahl einer repräsentativen Messung für die interindividuelle Auswertung

Für die interindividuelle Analyse wurde die zeitlich letzte TDM-Bestimmung während des stationären Aufenthaltes eines Patienten ausgewählt, da hier die Wahrscheinlichkeit einer stabilen medikamentösen Einstellung am ehesten anzunehmen war. Falls es bei der zeitlich letzten vorliegenden TDM-Bestimmung eines Patienten Hinweise auf Verstöße gegen die Abnahmeregeln oder unsachgemäße Handhabung der Proben gab (Leitlinien der AGNP), z.B. die Abnahme nicht im Steady State aller eingenommenen Medikamente erfolgte oder der Lichtschutz nicht gewährleistet war, wurde jeweils die letzte reguläre stationäre Messung gewählt. Bei Patienten, die nicht stationär behandelt wurden, wurde ebenso die zeitlich letzte vorhandene Spiegelbestimmung aus der Tagesklinik bzw. aus der Ambulanz gewählt. Auch hier wurde berücksichtigt, ob bei der Gewinnung der Proben leitliniengetreu verfahren wurde. So stellte das Vorliegen eines Steady States bei neuen Versionen des Probenbegleitscheines eine durch den anfordernden Arzt anzukreuzende Variable dar. Bei älteren Versionen konnte diese Bedingung aus Datumsangaben errechnet werden. Weiterhin wurde als Hilfsverfahren zur Ermittlung des Steady State eingesetzt, wenn als Indikation für die Serumspiegelbestimmung „Kontrolle bei unveränderter Dosierung“ vermerkt war oder wenn nur eine Umverteilung der Tagesdosierung

im Vergleich zu einer früheren Bestimmung vorgenommen wurde. In beiden Fällen wurde das Vorliegen eines Steady States angenommen.

Aufgrund dieser Kriterien kamen die Daten einer Patientin, die Clozapin erhielt, nicht zur Auswertung, da hier keine leitliniengetreue TDM-Bestimmung vorlag. Serumspiegelmessungen von Blutproben, die ausgewertet wurden als der Wirkstoff bereits abgesetzt worden war, wurden ebenfalls nicht in die Auswertung einbezogen. In der Clozapin-Stichprobe wurden aus diesem Grund zwei Messungen und in der Olanzapin-Stichprobe eine Messung ausgeschlossen. Des Weiteren wurde eine Messung aus der Olanzapin-Gruppe nicht in die interindividuelle Analyse aufgenommen, da die Serumkonzentration hier unter Nachweisgrenze lag und der dringende Verdacht auf Non-Compliance des Patienten bestand.

5. ERGEBNISSE DES TDM VON CLOZAPIN – INTERINDIVIDUELLE ANALYSE

5.1 Beschreibung der Stichprobe

5.1.1 Demographische Angaben

Für Clozapin wurden die Daten von 32 Patienten mit 301 TDM-Messungen ausgewertet. Durchschnittlich lagen pro Patient $9,4 \pm 10,1$ Serumspiegelbestimmungen (Median 6, Spannweite 1-45) vor. Im Rahmen der interindividuellen Analyse wurden 27 Messungen aus einer stationären, drei Messungen aus einer teilstationären und zwei Messungen aus einer ambulanten Behandlung ausgewertet.

Die Stichprobe setzte sich zusammen aus 15 Patienten (46,9%) der Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie der Kliniken der Stadt Köln gGmbH, 14 Probanden (43,8%) der KJPPP des Universitätsklinikums Würzburg und drei Patienten (9,4%) der KJPP der Universitätsklinik Ulm. Die Behandlung eines Patienten fand in der Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie des Lehrklinikums Weissenau statt.

Die Verteilung der Geschlechter war mit 16 Jungen (50%) und 16 Mädchen (50%) ausgewogen. In die Stichprobe eingeschlossen waren Daten von vier Kindern (<14 Jahre) und 28 Jugendlichen (≥ 14 Jahre). Das Durchschnittsalter lag bei $16,5 \pm 1,9$ Jahre (Median 17,3 Jahre, Spannweite 11,7-18,3 Jahre). Die Messung der Körpergröße ergab im Mittel $168 \pm 10,3$ cm (Median 167,1 cm, Spannweite 142-187,5 cm). Das durchschnittliche Gewicht der Studienteilnehmer lag bei $67,4 \pm 14,9$ kg (Median 67,3 kg, Spannweite 32,2-110 kg). Der mittlere Body Mass Index (= Körpergewicht in kg/(Körpergröße in m)²) der Probanden betrug $23,8 \pm 4,3$ (Median 22,3, Spannweite 16-36,8). Die Stichprobe setzte sich aus fünf Rauchern und 27 Nichtrauchern zusammen.

5.1.2 Diagnosen

Der überwiegende Anteil der Patienten (65,6%) litt an einer paranoiden Schizophrenie. 15,6% der Kinder und Jugendlichen wurde Clozapin wegen einer katatonen Schizophrenie verordnet. Tabelle 14 zeigt die Verteilung der Hauptdiagnosen sowie das Vorliegen komorbider Störungen.

Tabelle 14: Häufigkeiten der Diagnosen (n=32) nach ICD-10 sowie komorbide Störungen

Diagnose	ICD10-Klassifikation	n	%	Komorbide Störung
Paranoide Schizophrenie	F20.0	21	65, 6	Abhängigkeitssyndrom (n=1) Cannabis-induziert (n=1)
Katatone Schizophrenie	F20.2	5	15, 6	
Undifferenzierte Schizophrenie	F20.3	2	6, 3	Mittelgradige Intelligenzminderung (n=1)
Schizoaffective Störung	F25/ F25.2	2	6, 3	
Drogeninduzierte Psychose	F12.5	1	3, 1	
Organische wahnhaft-schizophreniforme Störung	F06.2	1	3, 1	Sonstige organische Persönlichkeits- u. Verhaltensstörung aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns

5.1.3 Klinische Symptomatik

a) Schweregrad der Erkrankung: Clinical Global Impression Scale Severity of Illness

Der Schweregrad der Erkrankung wurde im Mittel mit $4,8 \pm 0,7$ (Median 5) bewertet. Damit waren die Studienteilnehmer nach Definition der CGI-S deutlich krank. Die Spannweite der Schweregrade reichte von 3 bis 6 (leicht bis schwer krank).

b) Brief Psychiatric Rating Scale

Die Auswertung konnte für 30 Patienten vorgenommen werden. In einem Fall fehlte die Angabe des BPRS-Wertes und bei einem Patienten war der BPRS-Wert aufgrund des zu jungen Alters (11,7 Jahre) nicht einschätzbar.

Der durchschnittliche BPRS-Wert betrug $43,8 \pm 14,6$ (Median 40). Die Spannweite reichte von 23 bis 79. Nach Definition von Leucht et al. (2005, 2006) entspricht dieser Wert ungefähr einem CGI-S von 4. Die Patienten waren demnach mäßig krank. Die Spannweite reichte von Grenzfall (CGI-S 2) bis schwer (CGI-S 6) bzw. extrem schwer krank (CGI-S 7).

5.1.4 Komedikation

a) Psychiatrische Komedikation

Zum Zeitpunkt der TDM-Bestimmung erhielten 20 (62,5%) der 32 Patienten eine Kombinationstherapie aus verschiedenen Psychopharmaka. Sechs Patienten bekamen mehr als ein weiteres Psychopharmakon. Nur zwölf (37,5%) Patienten erhielten zu diesem Zeitpunkt eine psychiatrische Monotherapie mit Clozapin.

Am häufigsten wurde Clozapin in Kombination mit **β -Blockern** wie Metoprolol, Propranolol und Bisoprolol verordnet. Tabelle 15 zeigt die Häufigkeiten der zusätzlich verabreichten Arzneimittelgruppen.

Als zusätzliche **atypische Antipsychotika** wurden Aripiprazol, Risperidon, Ziprasidon und Amisulpirid eingenommen. Ein Patient bekam Clozapin in Kombination mit dem Haloperidol, einem Antipsychotikum der ersten Generation, verordnet. Promethazin, Melperon oder Chlorprothixen wurden als niedrigpotente Antipsychotika eingesetzt. Zusätzlich verordnete **selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer** waren Citalopram und Fluoxetin. Clozapin wurde in einem Fall mit dem **Benzodiazepin** Lorazepam kombiniert.

Tabelle 15: Häufigkeiten der zusätzlich verabreichten Arzneimittelgruppen (n=20)

Wirkstoffklasse	Anzahl der Patienten n (%)
Atypische Antipsychotika	7 (35)
Antipsychotika der ersten Generation	1 (5)
Niedrigpotente Antipsychotika	3 (15)
Valproinsäure	4 (20)
Benzodiazepine	1 (5)
Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer	4 (20)
β-Blocker	9 (45)

b) Andere Begleitmedikamente

17 (53,1%) der 32 Patienten erhielten andere Begleitmedikamente.

An 14 (70%) Patienten wurde Pirenzepin (z.B. Gastrozepin®) zur Hemmung der Magensäure- und Speichelsekretion (vgl. Kapitel 2.2.7) verordnet. Neun Patienten nahmen Laxantien ein. Sieben davon erhielten Pirenzepin in Kombination mit einem Laxantium (gegen die obstipierende Wirkung des Pirenzepins). Als Laxantien wurden Lactulose (n=5, 29,4%) und Macrogol (n=4, 23,5%) eingesetzt. Weitere Begleitmedikamente waren Eisen (n=1), Jodid (n=1) und Iberogast® (n=1), ein pflanzliches Arzneimittel mit krampflösender und beweglichkeitsregulierender Wirkung auf den Magen-Darm-Trakt.

5.2 Dosierung und Serumkonzentrationen von Clozapin

5.2.1 Dosierung des Clozapins

Die Kinder und Jugendlichen erhielten durchschnittlich $322,3 \pm 146,9$ mg Clozapin pro Tag (Median 300 mg/d, Spannweite 100-600 mg/d). Der Mittelwert der gewichtskorrigierten Clozapin-Tagesdosis lag bei $5 \pm 2,4$ mg/kg Körpergewicht (Median 4,5 mg/kg Körpergewicht, Spannweite 1,2-11 mg/kg Körpergewicht). Die durchschnittlich verabreichte Clozapin-Dosis lag innerhalb der empfohlenen Dosierungshöhe für Erwachsene

(200-450 mg/d) bei der Indikation therapieresistente Schizophrenie (Fachinformation Leponex® 50 mg, Stand Januar 2015). Ein Kind und sechs Jugendliche (21,9%) nahmen eine Dosis oberhalb (>450 mg/d), drei Kinder und vier Jugendliche (21,9%) eine Dosis unterhalb (<200 mg/d) dieser empfohlenen Dosierungshöhe ein. 18 Jugendliche (56,3%) bekamen zum Zeitpunkt der TDM-Bestimmung Clozapin in der empfohlenen Dosierung zwischen 200 und 450 mg/d.

Die Dosis Clozapin wurde bei 16 Patienten (50%) auf drei, bei zehn Patienten (31,25%) auf zwei und bei sechs Patienten (18,75%) auf vier Einzeldosen pro Tag verteilt verabreicht.

Hypothese 1 – die Dosierungen von Kindern und Jugendlichen liegen mehrheitlich nicht im für Erwachsene empfohlenen Dosisbereich (Literaturvergleich) – konnte nicht bestätigt werden.

Die Mädchen (n=16) bekamen mit einem Mittelwert von $303,9 \pm 129,9$ mg/d (Median 300 mg/d) im Mittel rund 37 mg Clozapin weniger pro Tag als die Jungen (n=16) dieser Stichprobe. Deren mittlere Tagesdosis lag bei $340,6 \pm 164,3$ mg/d (Median 325 mg/d). Dieser Unterschied in der verabreichten mittleren Tagesdosis von Clozapin zwischen den Geschlechtern erwies sich als nicht signifikant ($t=0,701$ und $df=30$, $p=0,489$). Die Spannweite der Dosierungen (100-600 mg/d) unterschied sich zwischen den Geschlechtern nicht. Sowohl bei den Jungen als auch bei den Mädchen lag die durchschnittlich verabreichte Clozapin-Dosis innerhalb der empfohlenen Dosierungshöhe für Erwachsene (200-450 mg/d) bei der Indikation therapieresistente Schizophrenie (Fachinformation Leponex® 50 mg, Stand Januar 2015). Die gewichtsadaptierte mittlere Clozapin-Tagesdosis betrug bei den Mädchen $5 \pm 2,6$ mg/kg Körpergewicht (Median 4,6 mg/kg Körpergewicht, Spannweite 1,2-11 mg/kg Körpergewicht). Der Mittelwert der gewichtskorrigierten Clozapin-Tagesdosis war bei den Jungen mit $5 \pm 2,4$ mg/kg Körpergewicht (Median 4,4 mg/kg Körpergewicht, Spannweite 1,4-9,2 mg/kg Körpergewicht) annähernd gleich hoch.

Hypothese 2 – Mädchen werden mit statistisch signifikant niedrigeren Dosierungen als Jungen behandelt – konnte nicht bestätigt werden.

Die Patienten (n=12), die eine Monotherapie mit Clozapin erhielten, nahmen im Durchschnitt $333,3 \pm 135,4$ mg Clozapin pro Tag (Median 325 mg/d, Spannweite 150-500 mg/d) ein. Mit $315,6 \pm 156,4$ mg/d (Median 300 mg/d, Spannweite 100-600 mg/d) lag die Clozapin-Dosis bei den Probanden mit einer Kombinationstherapie (n=20) geringfügig niedriger. Der Unterschied in der Höhe der verabreichten mittleren Tagesdosis zwischen den untersuchten Gruppen erwies sich als nicht signifikant ($t=0,325$ und $df=30$, $p=0,747$). In beiden untersuchten Teilstichproben lag die durchschnittlich verabreichte Clozapin-Dosis innerhalb der empfohlenen Dosierungshöhe für Erwachsene (200-450 mg/d) bei der Indikation therapieresistente Schizophrenie (Fachinformation Leponex® 50 mg, Stand Januar 2015).

Unterteilt man die untersuchte Stichprobe in Kinder (n=4) und Jugendliche (n=28), dann erhielten Kinder eine durchschnittliche Clozapin-Dosis von $215,6 \pm 177,8$ mg pro Tag (Median 143,8 mg/d, Spannweite 100-475 mg/d). Die mittlere gewichtskorrigierte Tagesdosis von Clozapin betrug in dieser Teilstichprobe $4 \pm 3,1$ mg/kg Körpergewicht (Median 3,2 mg/kg Körpergewicht, Spannweite 1,2-8,5 mg/kg Körpergewicht). Verglichen mit den Kindern, nahmen die jugendlichen Probanden (n=28) mit durchschnittlich $337,5 \pm 139$ mg/d (Median 300 mg/d, Spannweite 125-600 mg/d) eine höhere Clozapin-Tagesdosis ein. Die mittlere, gewichtskorrigierte Clozapin-Dosis pro Tag betrug bei den Jugendlichen $5,1 \pm 2,3$ mg/kg Körpergewicht (Median 4,6 mg/kg Körpergewicht, Spannweite 1,4-11 mg/kg Körpergewicht). Aufgrund der unterschiedlichen Größe der untersuchten Stichproben (vier Kinder vs. 28 Jugendliche) wurden die Gruppenunterschiede nicht berechnet.

5.2.2 Serumkonzentrationen von Clozapin

Die Indikationen zur Bestimmung der Serumkonzentration waren „Kontrolle bei unveränderter Dosierung“ bzw. „Verlaufskontrolle“ (n=18), „Ersteinstellung“ (n=1), „Dosisänderung“ (n=1), „Einstellung im Steady State“ (n=3) und „Interaktionen“ (n=1). Bei einer Messung wurden sowohl „Kontrolle bei unveränderter Dosierung“ als auch „Nebenwirkung“, in einem weiteren Fall „Verlaufskontrolle“ und „Umstellung der Medikation“, als Indikationen aufgeführt. In sechs Fällen fehlte die Angabe der Indikation.

Im Mittel wurde eine Clozapin-Serumkonzentration von $426,8 \pm 289,4$ ng/ml (Median 364,5 ng/ml, Spannweite 32-1205 ng/ml) gemessen. Damit lag die mittlere Serumkonzentration der untersuchten Stichprobe innerhalb des für Erwachsene empfohlenen Zielbereiches von 350-600 ng/ml (Baumann et al. 2004, Update Hiemke et al. 2011). In einem Fall wurde eine Serumkonzentration >1000 ng/ml (definiert als „laboratory alert level“, vgl. Kapitel 2.1) bei einer Clozapin-Dosis von 475 mg/d nachgewiesen. Vergleicht man die Anzahl der gemessenen Clozapin-Serumkonzentrationen der Kinder und Jugendlichen mit dem empfohlenen Zielbereich für Erwachsene (350-600 ng/ml), dann lagen 46,9% dieser Konzentrationen (n=15) unterhalb dieses Bereiches, 25% (n=8) lagen oberhalb von 600 ng/ml und bei 28,1% (n=9) der Messungen wurden Werte innerhalb des definierten Bereiches festgestellt (siehe auch Abbildung 3).

Hypothese 3 – die Serumkonzentrationen von Clozapin liegen unter klinischer Dosierung bei Kindern und Jugendlichen mehrheitlich nicht im für Erwachsenen empfohlenen therapeutischen Bereich (Literaturvergleich) – konnte bestätigt werden.

Die Analyse der mittleren Serumkonzentration nach Geschlechtern getrennt ergab bei den Mädchen (n=16) eine mittlere Clozapin-Serumkonzentration von $500 \pm 330,5$ ng/ml (Median 377 ng/ml, Spannweite 151-1205 ng/ml). Bei den untersuchten Proben der Jungen (n=16) konnte mit $353,7 \pm 228,8$ ng Clozapin pro ml Serum (Median 331,5 ng/ml, Spannweite 32-742 ng/ml) eine niedrigere mittlere Konzentration gemessen werden. Dieser Un-

terschied erwies sich als nicht signifikant ($t=-1,456$ und $df=30$, $p=0,156$). In beiden untersuchten Gruppen lag die mittlere Clozapin-Konzentration innerhalb des empfohlenen Zielbereiches für Erwachsene (350–600 ng/ml) (Baumann et al. 2004, Update von Hiemke et al. 2011).

Hypothese 4 – Jungen und Mädchen bauen bei nicht signifikant verschiedener mittlerer (gewichtskorrigierter) Dosierung statistisch signifikant unterschiedlich durchschnittliche Clozapin- und Olanzapin-Serumkonzentrationen auf – konnte nicht bestätigt werden.

Unterteilt man die Stichproben in Kinder und Jugendliche, dann betrug die mittlere Clozapin-Serumkonzentration in der Teilstichprobe der Kinder ($n=4$) $404 \pm 538,7$ ng/ml (Median 187 ng/ml, Spannweite 37-1205 ng/ml). Bei den jugendlichen Probanden ($n=28$) lag die durchschnittliche Clozapin-Serumkonzentration bei $430,1 \pm 252,6$ ng/ml (Median 374 ng/ml, Spannweite 32-992 ng/ml). Aufgrund der unterschiedlichen Größe der untersuchten Stichproben (vier Kinder vs. 28 Jugendliche) wurde hier ein Gruppenunterschied nicht berechnet.

Zusammenhang zwischen der Gesamttagesdosis und der Serumkonzentration von Clozapin

Zwischen der Tagesdosis von Clozapin und der Serumkonzentration bestand eine signifikante mittlere, positive Korrelation (Pearson-Korrelationskoeffizient: $r=0,554$, zweiseitiger Signifikanztest: $p=0,001$) (siehe Abbildung 3). Demnach waren 30,7% ($r^2=0,307$) der Variabilität der Serumspiegel auf die verabreichte Dosis zurückzuführen.

Es bestand eine große interindividuelle Variabilität der Serumkonzentrationen bei gleicher Dosierung (vgl. Abbildung 3).

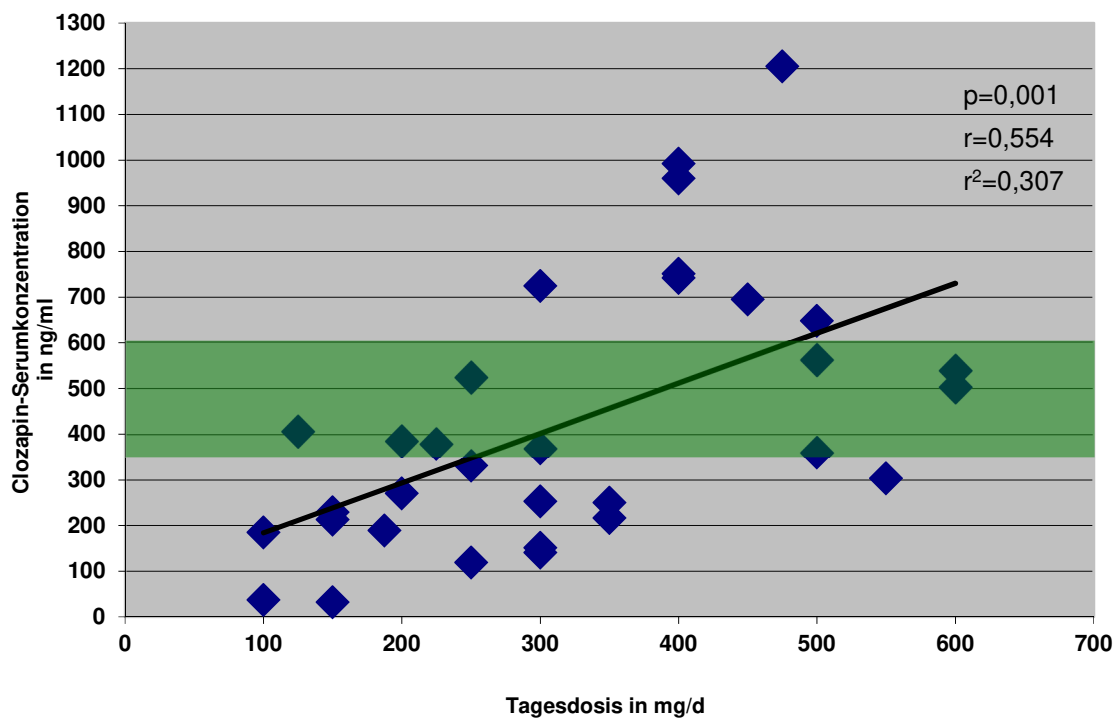


Abbildung 3: Zusammenhang zwischen Tagesdosis (mg/d) und Serumkonzentration (ng/ml) von Clozapin (n=32) (Der grüne Balken markiert den empfohlenen therapeutischen Konzentrationsbereich der Serumkonzentration für Erwachsene. Die schwarze Linie zeigt die Regressionsgerade.)

Zusammenhang zwischen der gewichtskorrigierten Tagesdosis und der Serumkonzentration von Clozapin

Zwischen der gewichtskorrigierten Tagesdosis von Clozapin und der Serumkonzentration bestand eine signifikante mittlere, positive Korrelation (Pearson-Korrelationskoeffizient: $r=0,634$; zweiseitiger Signifikanztest: $p=0,000$) (vgl. Abbildung 4). Demnach waren etwa 40% ($r^2=0,402$) der Variabilität der Serumspiegel auf die verabreichte gewichtskorrigierte Dosis zurückzuführen.

Hypothese 5 – es besteht eine statistisch signifikant positive Korrelation zwischen (gewichtskorrigierter) Dosis und Serumkonzentration von Clozapin bei Minderjährigen – konnte bestätigt werden.

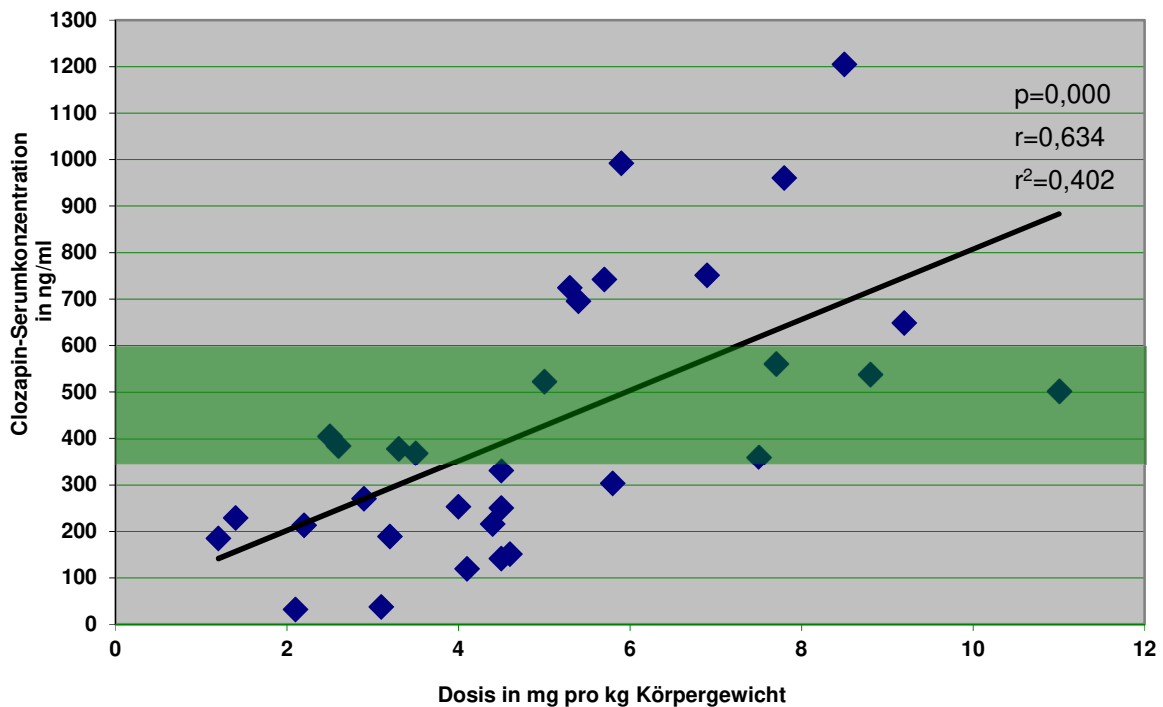


Abbildung 4: Zusammenhang zwischen gewichtskorrigierter Tagesdosis (mg pro kg Körpergewicht) und Serumkonzentration (ng/ml) von Clozapin (n=32) (Der grüne Balken markiert den empfohlenen therapeutischen Konzentrationsbereich der Serumkonzentration für Erwachsene. Die schwarze Linie zeigt die Regressionsgerade.)

Bei Patienten, die Clozapin in Kombination mit anderen Psychopharmaka einnahmen (n=20), lag die durchschnittliche Clozapin-Serumkonzentration bei $447,3 \pm 324,2$ ng/ml (Median 341 ng/ml, Spannweite 37-1205 ng/ml). Bei den Probanden unter Clozapin-Monotherapie (n=12) betrug die mittlere Konzentration $392,8 \pm 228,9$ ng/ml (Median 364,5 ng/ml, Spannweite 32-751 ng/ml). Dieser Unterschied im Mittelwert der gemessenen Serumkonzentrationen erwies sich als nicht signifikant ($t=-0,509$ und $df=30$, $p=0,615$).

Zwischen dem Body Mass Index der Patienten und der Serumkonzentration von Clozapin bestand eine geringe negative Korrelation (Pearson-Korrelationskoeffizient: $r=-0,208$), die sich jedoch als nicht signifikant erwies (zweiseitiger Signifikanztest: $p=0,253$).

Der Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und der Serumkonzentration von Clozapin war aufgrund der ungleichen Stichprobengröße (fünf Raucher vs. 27 Nichtraucher) nicht ermittelbar.

Hypothese 6 – ähnlich wie bei Erwachsenen besteht bei Minderjährigen eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Serumkonzentration von Clozapin und den Faktoren Geschlecht, vorhandene Komedikation, Nikotinkonsum und Body Mass Index – konnte nicht bestätigt werden.

5.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) unter Clozapin-Therapie

Diese Auswertung konnte mit den Daten von 31 Patienten durchgeführt werden, da in einem Fall die Angabe zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen fehlte.

a) Art und Häufigkeit der UAW (erfasst mit der Dose Record and Treatment Emergent Symptom Scale bzw. der Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale)

Von den 31 mit Clozapin behandelten Kindern und Jugendlichen mit vollständigen Angaben litten 27 (87,1%) an unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Bei vier Patienten (12,9%) wurden keine UAW dokumentiert.

Abbildung 5 zeigt die Art der unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter Clozapin-Therapie sowie deren Häufigkeiten. Unter der Variable „andere Nebenwirkungen“ wurden Laborwertveränderungen oder Gewichtszunahme aufgeführt. Bei einer Patientin (3,7%) traten im Verlauf der Therapie epileptische Krampfanfälle auf.

Die Gewichtszunahme unter Clozapin-Therapie wurde nicht als eigene Variable in der Dose Record and Treatment Emergent Symptom Scale bzw. in der skandinavischen Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effekt Rating Scale erfasst, konnte jedoch bei

den meisten Patienten in der intraindividuellen Analyse im Verlauf beobachtet werden. Aus diesem Grund wird diese unerwünschte Arzneimittelwirkung in Kapitel 6 gesondert erläutert.

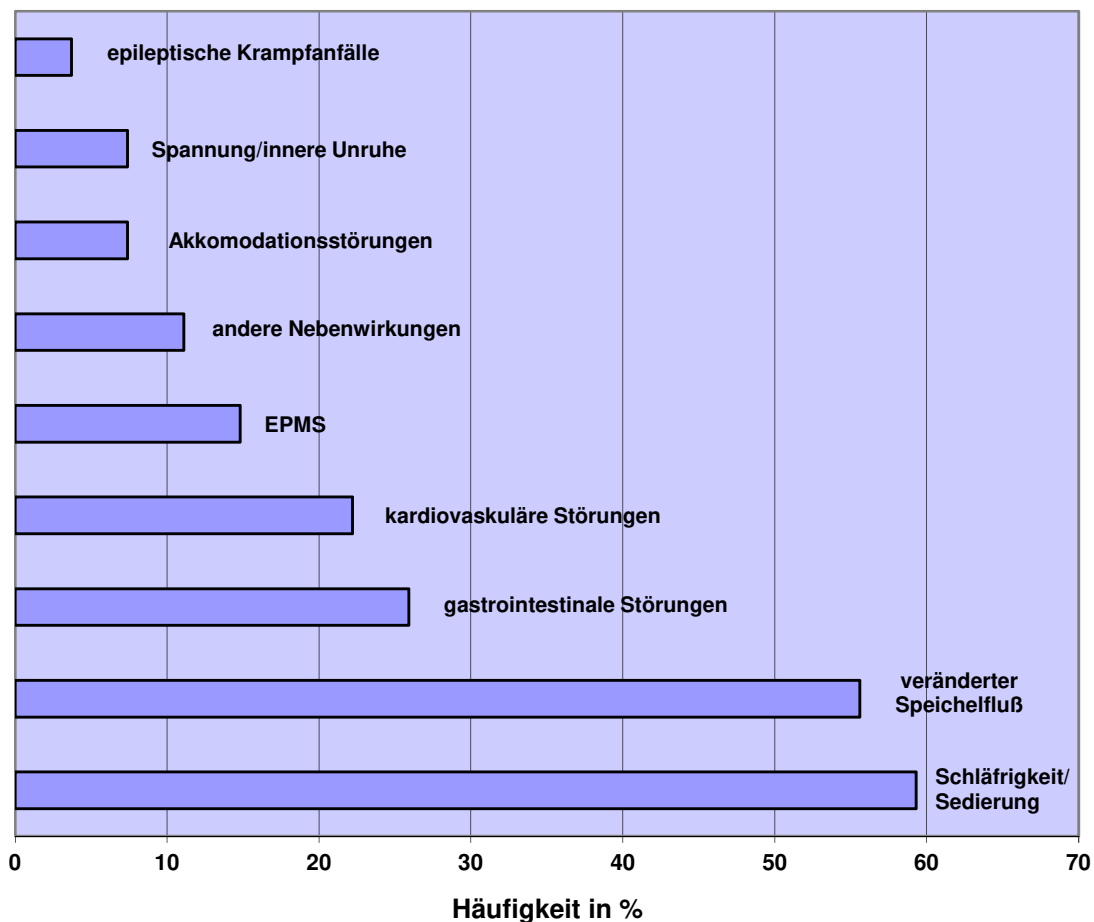


Abbildung 5: Art und Häufigkeit (in %) der dokumentierten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Mehrfachnennungen waren möglich.)

Hypothese 7 – die Psychopharmakotherapie mit Clozapin führt bei Kindern und Jugendlichen zu UAW, die in Art und Häufigkeit mit denen von Erwachsenen vergleichbar sind (Literaturvergleich) – konnte bestätigt werden.

b) Schweregrad der UAW (erfasst mit der Dose Record and Treatment Emergent Symptom Scale bzw. der Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale)

Die Ausprägung des Schweregrads der unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurde in 24 Fällen bewertet. Bei drei Patienten mit dokumentierten UAW fehlte die Angabe zum Schweregrad.

Bei 15 (62,5%) der 24 Patienten stuften die Ärzte die Stärke der UAW als leicht, in sieben Fällen (29,2%) als mittel ein. Die Schwere der Begleiterscheinungen wurde bei einem Patienten (4,2%) als leicht bis mittel und bei einem Patienten (4,2%) als leicht bis schwer (Speichelfluss) angegeben. Abbildung 6 zeigt die Verteilung der Serumkonzentrationen von Clozapin in Abhängigkeit von den ermittelten Schweregraden der UAW sowie bei Patienten ohne UAW.

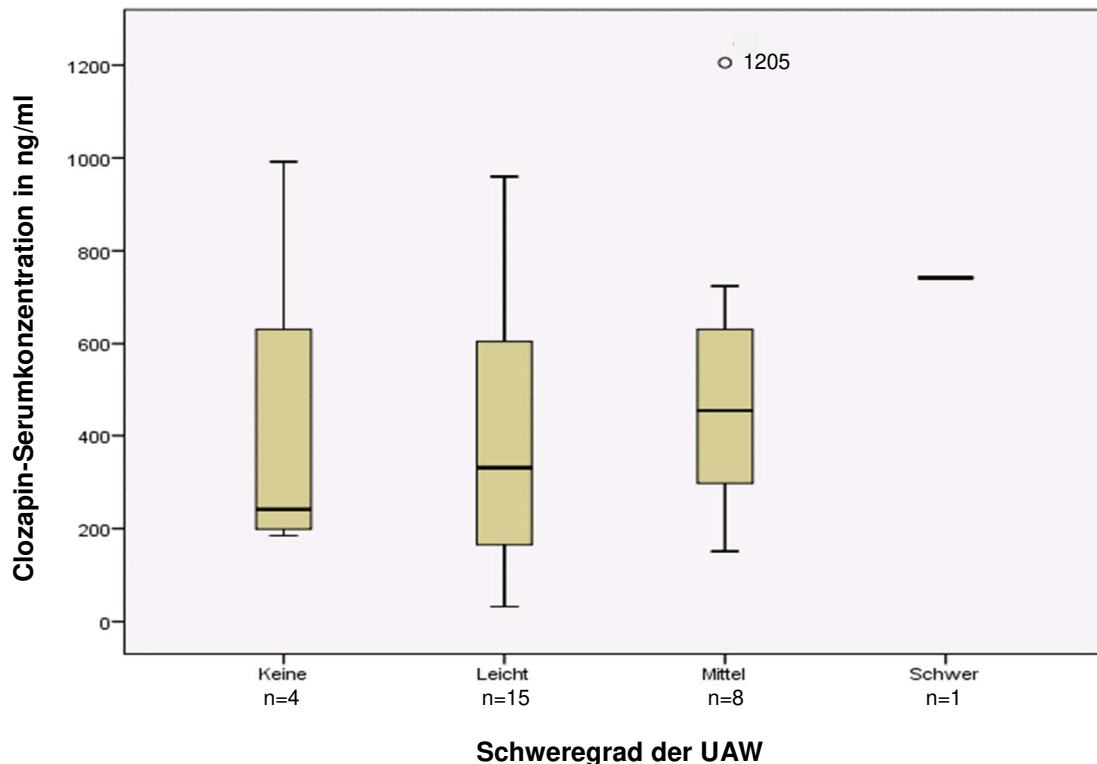


Abbildung 6: Verteilung der Serumkonzentrationen von Clozapin in Abhängigkeit von den ermittelten Schweregraden der UAW sowie bei Patienten ohne UAW (Die schwarze Linie markiert den Median, die farbige Box repräsentiert die Quartile. Die Whiskers erstrecken sich bis zum Minimum bzw. Maximum. Die Kreise markieren Ausreißer.)

Bei der Patientin, die im Verlauf der Therapie mehrere Krampfanfälle erlitt, gab es nach dem Auftreten des ersten Grand Mol-Anfalls keine Angabe zur Stärke der unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf dem TDM-Bogen. Bei weiteren Bestimmungen der Serumkonzentration stufte der Behandler die Schwere der UAW als mittel oder schwer ein.

Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von Clozapin und dem Schweregrad der UAW

Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von Clozapin und dem Schweregrad der UAW (Chi-Quadrat-Test: Asymptotische Signifikanz $p=0,491$).

Hypothese 8 – es besteht eine statistisch signifikant positive Assoziation zwischen der Serumkonzentration von Clozapin und dem Schweregrad der UAW – konnte nicht bestätigt werden.

c) Beeinträchtigung durch UAW (erfasst mit dem CGI-Efficacy Index)

Die Beeinträchtigung durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurde bei 22 der 27 Patienten mit dokumentierten Nebenwirkungen angegeben. In fünf Fällen war auf der ausgewerteten (älteren) Version des Probenbegleitscheins eine Angabe zu diesem Punkt nicht erforderlich.

Acht (36,4%) der 22 Patienten waren durch UAW wesentlich beeinträchtigt. In 54,5% (n=12) der Fälle wurde die Beeinträchtigung als unwesentlich eingestuft. Ein Patient (4,55%) schien trotz vorhandener UAW nicht beeinträchtigt. Bei einem Probanden (4,55%) waren die Auswirkungen der unerwünschten Arzneimittelwirkungen nicht beurteilbar.

d) Zusammenhang der UAW mit der Einnahme von Clozapin

Der Zusammenhang der diagnostizierten UAW mit der Einnahme von Clozapin wurde in 18 (66,7%) von 27 Fällen als wahrscheinlich eingestuft. Einen möglichen Zusammenhang zwischen beiden Parametern dokumentierten acht (29,6%) Ärzte. In einem Fall (3,7%) wurde der Zusammenhang als möglich bis wahrscheinlich eingestuft.

e) Vergleich der mittleren Tagesdosis von Clozapin bei Patienten mit und ohne UAW

In der Teilstichprobe der Patienten mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter Clozapin-Therapie (n=27) lag der Mittelwert der verabreichten Clozapin-Dosis bei $339,4 \pm 146,8$ mg/d (Median 300 mg/d, Spannweite 100-600 mg/d). In der Vergleichsgruppe der Patienten ohne UAW (n = 4) lag die durchschnittliche Clozapin-Dosis bei $212,5 \pm 131,5$ mg/d (Median 175 mg/d, Spannweite 100-400 mg/d) und war somit niedriger. Der Unterschied in der mittleren verabreichten Clozapin-Dosis erwies sich als nicht signifikant ($t=-1,63$ und $df=29$, $p=0,114$).

Hypothese 9 – es besteht eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Dosierung von Clozapin und dem Auftreten von UAW – konnte nicht bestätigt werden.

f) Vergleich der Häufigkeit, des Schweregrades sowie der beeinträchtigenden Wirkung der UAW bei unterschiedlich hohen Dosierungen

Unterteilt man die Probanden in drei Teilstichproben abhängig von der Höhe der Clozapin-Dosis zum Zeitpunkt der Messung (Gruppe 1: Oberhalb der empfohlenen Dosierungshöhe für Erwachsene (>450 mg/d), Gruppe 2: Innerhalb der empfohlenen Dosierungshöhe (200-450 mg/d), Gruppe 3: Unterhalb der empfohlenen Dosierungshöhe (<200 mg/d)), so litt in allen drei Gruppen die Mehrheit der Patienten unter UAW (Gruppe 1: 100%, Gruppe 2: 88,2%, Gruppe 3: 71,4%). In der Stichprobe mit hoher Dosierung (n=7) wurde der Schweregrad der UAW in keinem Fall als schwer, sondern ähnlich den anderen untersuchten Gruppen überwiegend als leicht (71,4%) eingestuft. EPMS traten in drei der

vier Fälle bei einer Dosierung zwischen 200 und 450 mg/d auf. Einer dieser Patienten nahm weniger als 200 mg Clozapin pro Tag ein. Die Patientin, bei der im Verlauf der Therapie epileptische Krampfanfälle auftraten, bekam eine Dosierung zwischen 200 und 450 mg/d. Die Beeinträchtigung durch die unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurde in allen Gruppen überwiegend als unwesentlich oder nicht beeinträchtigend bewertet.

g) Vergleich der mittleren Serumkonzentration von Clozapin bei Patienten mit und ohne UAW

Bei den untersuchten Proben der Patienten mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen (n=27) wurde eine mittlere Konzentration von $435 \pm 285,2$ ng Clozapin pro ml Serum (Median 379 ng/ml, Spannweite 32-1205 ng/ml) gemessen. Bei den Patienten ohne unerwünschte Arzneimittelwirkungen (n=4) lag der Mittelwert der Serumkonzentration mit $415 \pm 386,3$ ng/ml (Median 241,5 ng/ml, Spannweite 185-992 ng/ml) geringfügig niedriger. Der Unterschied in der Höhe der mittleren Serumkonzentration beider Gruppen erwies sich als nicht signifikant ($t=-0,126$ und $df=29$, $p=0,901$). In beiden untersuchten Gruppen lag die durchschnittlich gemessene Clozapinkonzentration innerhalb des empfohlenen Zielbereichs für Erwachsene (350-600 ng/ml). Abbildung 7 stellt die gemessenen Serumkonzentrationen von Clozapin bei Patienten mit und ohne UAW graphisch gegenüber.

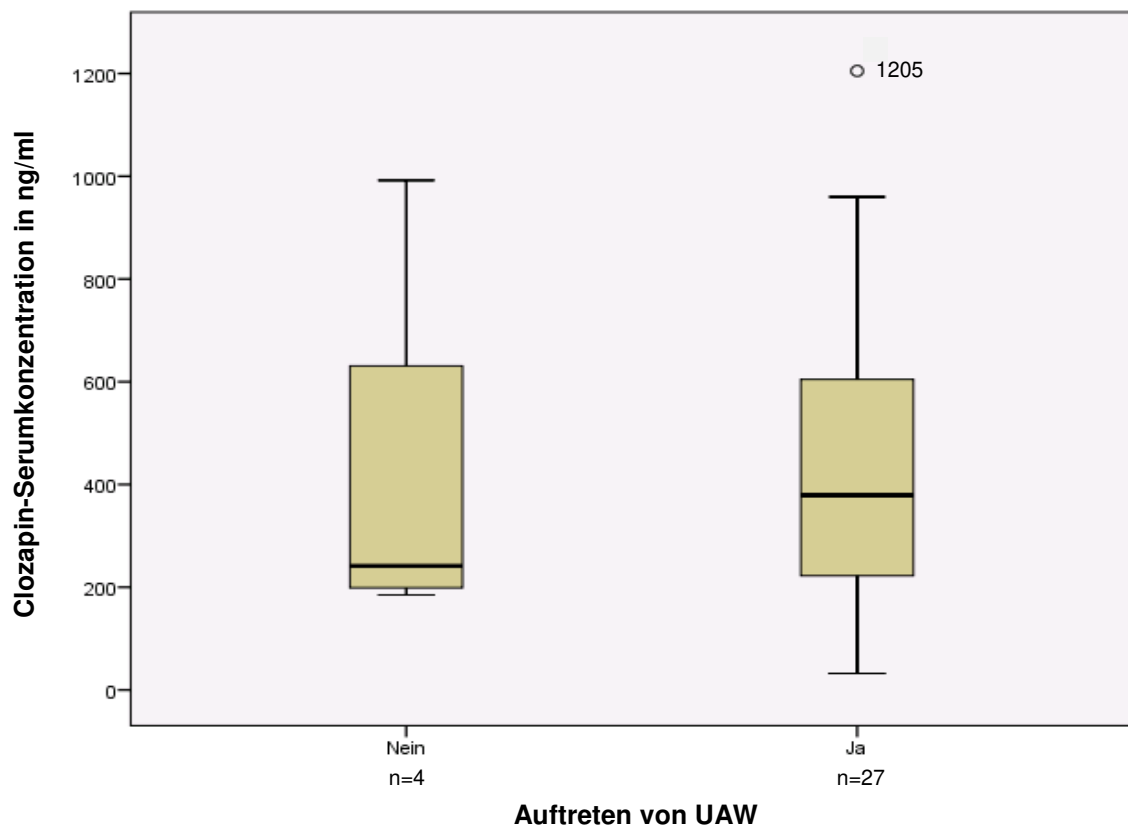


Abbildung 7: Gegenüberstellung der Serumkonzentrationen von Clozapin bei Patienten mit und ohne UAW (Die schwarze Linie markiert den Median, die farbige Box repräsentiert die Quartile. Die Whiskers erstrecken sich bis zum Minimum bzw. Maximum. Kreise markieren Ausreißer.)

Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von Clozapin und dem Auftreten von UAW

Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von Clozapin und dem Auftreten von UAW (Asymptotische Signifikanz (2-seitig) $p=0,637$).

Hypothese 10 – es besteht eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Serumkonzentration von Clozapin und dem Auftreten von UAW – konnte nicht bestätigt werden.

h) Vergleich der Häufigkeit, des Schweregrades sowie der beeinträchtigenden Wirkung der UAW bei unterschiedlich hohen Serumkonzentrationen

Unterteilt man die Probanden in drei Teilstichproben abhängig von der Höhe der Clozapin-Serumkonzentration zum Zeitpunkt der Messung (Gruppe 1: Oberhalb des empfohlenen Zielbereichs für Erwachsene (>600 ng/ml), Gruppe 2: Innerhalb des empfohlenen Zielbereiches (350-600 ng/ml), Gruppe 3: Unterhalb des empfohlenen Zielbereichs (<350 ng/ml)), so litt in allen drei Gruppen die Mehrheit der Patienten unter UAW (Gruppe 1: 87,5%, Gruppe 2: 100%, Gruppe 3: 78,6%). Bei drei der vier Probanden mit EPMS konnte eine Serumkonzentration oberhalb des empfohlenen Zielbereichs für Erwachsene gemessen werden. Bei der Patientin, bei der im Verlauf der Therapie Krampfanfälle auftraten, konnte zum Zeitpunkt des ersten Grand-Mol Anfalls eine Clozapin-Serumkonzentration von 567 ng/ml nachgewiesen werden. Weitere Krampfanfälle traten bei Serumkonzentrationen <350 ng/ml auf. Die Patientin, bei der eine Serumkonzentration >1000 ng/ml („laboratory alert level“, vgl. Kapitel 2.1) nachgewiesen wurde, litt unter Schläfrigkeit/Sedierung und übermäßigem Speichelfluss. Die Stärke der UAW wurde hier als mittel und die Beeinträchtigung durch die UAW als wesentlich vom Behandler eingestuft.

In der Stichprobe der Patienten, die eine Serumkonzentration innerhalb des empfohlenen Zielbereiches aufwiesen, wurde der Schweregrad der UAW bei vier (57,1%) der sieben dokumentierten Fälle als mittel eingestuft. In der Gruppe mit einer Serumkonzentration <350 ng/ml wurde der Schweregrad in 80%, in der Gruppe mit einer Konzentration >600 ng/ml in 57,1% der dokumentierten Fälle als leicht bewertet. Die Beeinträchtigung durch UAW wurde bei Patienten mit hoher Serumkonzentration in drei von fünf dokumentierten Fällen als wesentlich, in den anderen Gruppen überwiegend als unwesentlich oder nicht beeinträchtigend eingestuft.

i) Vergleich der Häufigkeit, des Schweregrades sowie der beeinträchtigenden Wirkung der UAW bei Patienten mit und ohne psychiatrischer Komedikation

Sowohl in der Teilstichprobe der Patienten mit Monotherapie (n=12) als auch in der Gruppe der Patienten, die eine psychiatrische Kombinationstherapie erhielten (n=19), traten bei der Mehrheit der Patienten (91,7% und 84,2%) UAW auf. In der erstgenannten

Gruppe wurde der Schweregrad der unerwünschten Arzneimittelwirkungen überwiegend als leicht und in keinem Fall als schwer eingestuft, während dieser unter Kombinationstherapie häufiger als mittel bewertet wurde. Die Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen wurde in beiden Patientengruppen mehrheitlich als unwesentlich oder nicht beeinträchtigend eingestuft. Das unterschiedlich häufige Auftreten von UAW in den oben verglichenen Gruppen erwies sich als nicht signifikant (exakter Test nach Fisher: p (2-seitig)=1,000).

5.4 Therapieeffekt unter Clozapin

Bei der Auswertung des Therapieeffektes seit Behandlungsbeginn mittels der Clinical Global Impression-Improvement Scale wurden die Daten von 31 Patienten berücksichtigt, da in einem Fall die Angabe zum Therapieeffekt fehlte.

Der Großteil der Patienten ($n=28$) zeigte eine Verbesserung der Symptomatik unter der Therapie mit Clozapin (90,3%). Unterteilt in einen deutlich (Bewertungen: „gut“, „sehr gut“, „viel besser“ und „sehr viel besser“) und einen leicht (Bewertungen: „mäßig“, „gering“ oder „nur wenig besser“) positiven Therapieeffekt, verbesserte sich die Symptomatik von 22 Patienten (71%) der 31 Patienten deutlich und von 19,4% der Patienten ($n=6$) leicht.

Hypothese 11 – die Therapie mit Clozapin führt bei der Mehrheit der Kinder und Jugendlichen mit einer schizophrenen Psychose zur Verbesserung der Symptomatik – konnte bestätigt werden.

Die mittlere Serumkonzentration von Clozapin betrug in der Teilstichprobe mit leicht positivem Therapieeffekt ($n=6$) $504,8 \pm 334,6$ ng/ml (Median 530,5 ng/ml, Spannweite 37-960 ng/ml). In der Teilstichprobe mit deutlich positivem Therapieeffekt ($n=22$) war

die mittlere Clozapin-Serumkonzentration niedriger mit $375,4 \pm 235,1$ ng/ml (Median 345,5 ng/ml, Spannweite 32-992 ng/ml). In beiden Gruppen lag die durchschnittliche Clozapinkonzentration im Serum innerhalb des empfohlenen Zielbereiches für Erwachsene (350-600 ng/ml). Bei sechs (21,4%) der 28 Probanden mit positivem Therapieeffekt (leicht und deutlich) wurde eine Clozapin-Serumkonzentration >600 ng/ml, bei 13 Patienten (46,4%) ein Spiegel <350 ng/ml und bei neun Patienten (32,1%) eine Serumkonzentration innerhalb des definierten Zielbereiches gemessen.

Bei 9,7% (n=3) der mit Clozapin behandelten Patienten kam es im Laufe der Therapie zu keiner Veränderung in der Ausprägung ihrer Erkrankung. Die mittlere Serumkonzentration von Clozapin betrug in dieser Teilstichprobe $706 \pm 508,2$ ng/ml (Median 724 ng/ml, Spannweite 189-1205 ng/ml). Bei zwei der drei Patienten wurde eine Clozapin-Serumkonzentration >600 ng/ml und bei einem Patienten eine Konzentration <350 ng/ml gemessen.

Die Verteilung der Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von den ermittelten Therapieeffekten (deutlich positiv, leicht positiv, unverändert) ist in Abbildung 8 graphisch dargestellt.

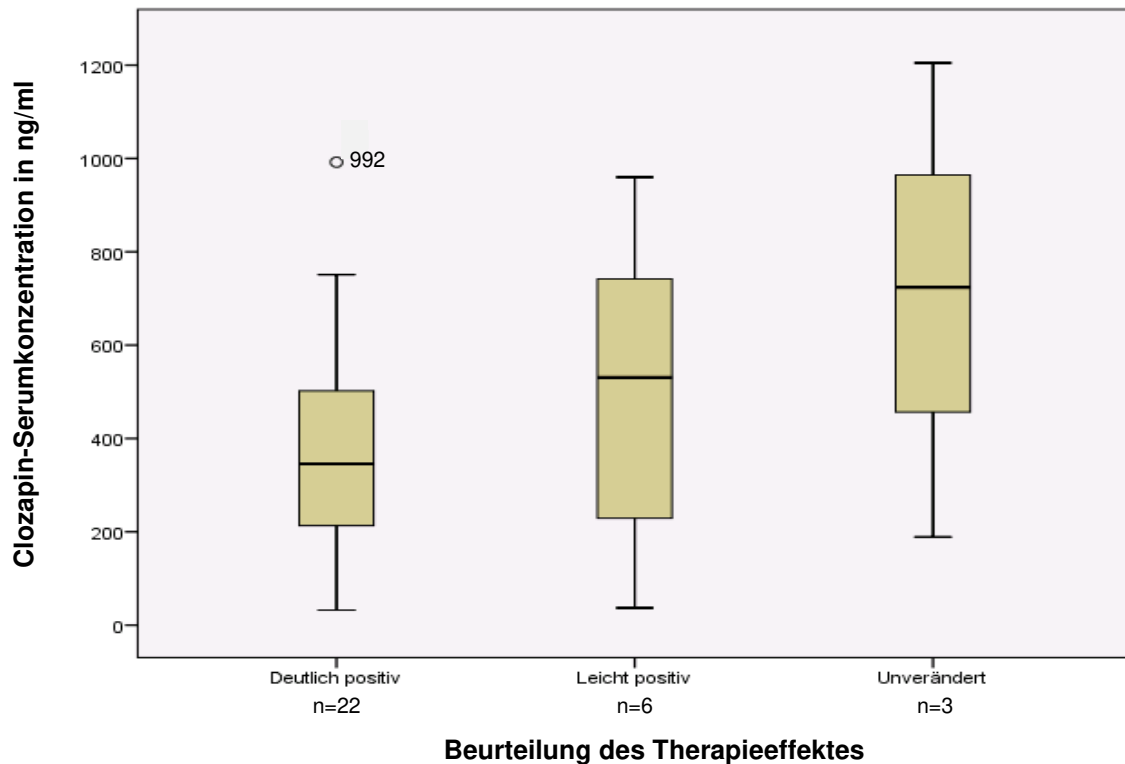


Abbildung 8: Verteilung der Serumkonzentrationen von Clozapin in Abhängigkeit von den ermittelten Therapieeffekten (Die schwarze Linie markiert den Median, die farbige Box repräsentiert die Quartile. Die Whiskers erstrecken sich bis zum Minimum bzw. Maximum. Kreise markieren Ausreißer.)

Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von Clozapin und der Beurteilung des Therapieeffektes

Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von Clozapin und der Beurteilung des Therapieeffektes (leicht positiv, deutlich positiv, unverändert) (Chi-Quadrat-Test: Asymptotische Signifikanz $p=0,365$).

Hypothese 12 – es besteht eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Serumkonzentration von Clozapin und der Beurteilung des Therapieeffektes – konnte nicht bestätigt werden.

Fasste man den Therapieeffekt nicht in Stufen zusammen, sondern korrelierte seine einzelnen Variablen (vgl. Kapitel 4.1.2) mit der Serumkonzentration von Clozapin bestand

ein signifikanter geringer, positiver Zusammenhang zwischen beiden Parametern (Spearman-Korrelationskoeffizient: $r=0,430$; zweiseitiger Signifikanztest: $p=0,016$). Dabei war der Therapieeffekt in der untersuchten Stichprobe unter niedrigeren besser als unter hohen Clozapin-Serumkonzentrationen. Rund 18% der Therapieeffekte ließen sich auf die ermittelten Serumkonzentrationen zurückführen.

6. ERGEBNISSE DES TDM VON CLOZAPIN - INTRAINDIVIDUELLE ANALYSE

6.1 Gewichtsdifferenzen der Patienten im Beobachtungszeitraum

Für diesen Ergebnisteil wurden die Verlaufsdaten von 30 Patienten ausgewertet, zu denen mindestens zwei verschiedene Messzeitpunkte vorlagen. Von zwei Probanden lag nur eine Messung vor. Die Veränderungen des Körpergewichtes wurden im Mittel über einen Zeitraum von $136,2 \pm 135,3$ Tagen (Median 71,5 Tage, Spannweite 7-576 Tage) beobachtet. Die durchschnittliche Gewichtsänderung während dieser Zeit lag bei einer Zunahme von $5,6 \pm 5,9$ kg (Median 3,1 kg, Spannweite -3,0 bis +23,1 kg).

In Prozent des Körpergewichtes ausgedrückt wurde bei den Patienten ein durchschnittlicher Anstieg um $9,5 \pm 11,2\%$ (Median 5,7%, Spannweite -4,6 bis +39,1%) ihres Ausgangsgewichtes dokumentiert. Fast die Hälfte (46,7%, sieben Jungen und sieben Mädchen) der 30 hier untersuchten Patienten wiesen im Beobachtungszeitraum eine extreme Gewichtszunahme von mehr als 7% ihres Ausgangsgewichtes auf (Fleischhaker et al. 2007).

Hypothese 13 – es wird sehr häufig ($\geq 1/10$, definiert nach Fachinformation Leponex® 50 mg, Stand Januar 2015) eine extreme Gewichtszunahme bei Kindern und Jugendlichen unter Psychopharmakotherapie mit Clozapin beobachtet – konnte bestätigt werden.

Die Analyse der mittleren Gewichtszunahme nach Geschlechtern getrennt ergab bei den Jungen (n=14) eine durchschnittliche Zunahme des Körpergewichtes um $5,5 \pm 5,1$ kg (Median 4,6 kg, Spannweite 0,1-15,8 kg). Die mittlere Gewichtszunahme der Mädchen lag bei $5,6 \pm 6,7$ kg (Median 3, Spannweite -3 bis + 23,1 kg).

6.2 Responder / Nonresponder

Es standen für diesen Ergebnisteil die Daten von 30 Patienten zur Verfügung. Bei zwei Patienten war die Auswertung durch das Vorliegen nur eines Messzeitpunktes nicht möglich.

Die Definition Responder erforderte eine Reduktion des letzten vorhandenen BPRS-Wertes verglichen mit dem initialen bzw. dem ersten vorhandenen BPRS-Wert um mindestens 20% sowie letzter BPRS-Wert ≤ 35 oder letzter CGI-S ≤ 3 (Kane et al. 1988).

Elf (36,7%) der 30 Patienten erfüllten die definierten Kriterien und galten somit als Responder. Die Mehrheit der Patienten (n=19, 63,3%) erfüllten die erforderlichen Kriterien nicht.

Im Rahmen der interindividuellen Analyse wurde der Therapieeffekt mit Bewertungen nach CGI-I von „gut“, „viel besser“ und „sehr viel besser“ bei 13 dieser 19 Nonresponder als deutlich und bei vier dieser Patienten mit Einstufungen wie „mäßig“, „nur wenig besser“ und „gering“ als leicht beurteilt. Bei zwei der 19 Nonresponder wurde die Ausprägung der Erkrankung als „unverändert“ bewertet.

6.3 Vergleich des Therapieeffektes bei Patienten mit und ohne psychiatrischer Komedikation

Für diese Auswertung wurden alle zusätzlich verabreichten Psychopharmaka, unabhängig von der Länge der Einnahmedauer, berücksichtigt, die der Patient im Beobachtungszeitraum erhalten hat.

Als Parameter zur Beurteilung des Therapieeffektes dienten der CGI-S (Abnahme = Verbesserung; Zunahme = Verschlechterung) und die Response (vgl. Kapitel 4.3.3).

Es standen die Daten von 30 Patienten zur Verfügung. Von zwei Patienten lag nur ein Messzeitpunkt vor, so dass eine Auswertung des Krankheitsverlaufes nicht möglich war.

a) Vergleich des Therapieeffektes (erfasst mit CGI-S) bei Patienten mit und ohne psychiatrischer Komedikation

Sechs (20%) der 30 Patienten erhielten während der gesamten Beobachtungszeit eine Monotherapie mit Clozapin.

In dieser Teilstichprobe verschlechterte sich der Gesundheitszustand eines Patienten. Drei (50%) dieser Patienten zeigten keine Veränderung ihres Krankheitsbildes. Eine Verbesserung der Symptomatik wurde bei zwei Patienten (33,3%) diagnostiziert.

24 (80%) der 30 Kinder und Jugendlichen nahmen während der Beobachtungszeit zusätzlich zum Clozapin andere Psychopharmaka ein. Bei zwei (8,3%) dieser Patienten nahm die Schwere der Erkrankung zu. Zu keiner Veränderung in der Schwere des psychischen Störungsbildes kam es bei sechs (25%) Patienten. Bei 66,7% (n=16) der Probanden kam es unter der kombinierten Einnahme von Clozapin und psychiatrischen Begleitmedikamenten zu einer Verbesserung ihrer Symptomatik. Diese Unterschiede im Krankheitsverlauf (Parameter: CGI-S) der beiden untersuchten Gruppen erwiesen sich als nicht signifikant (exakter Test nach Fisher: p (2-seitig)=0,282). In Abbildung 9 sind die Krankheitsverläufe unter Monotherapie und unter Kombinationstherapie graphisch gegenübergestellt.

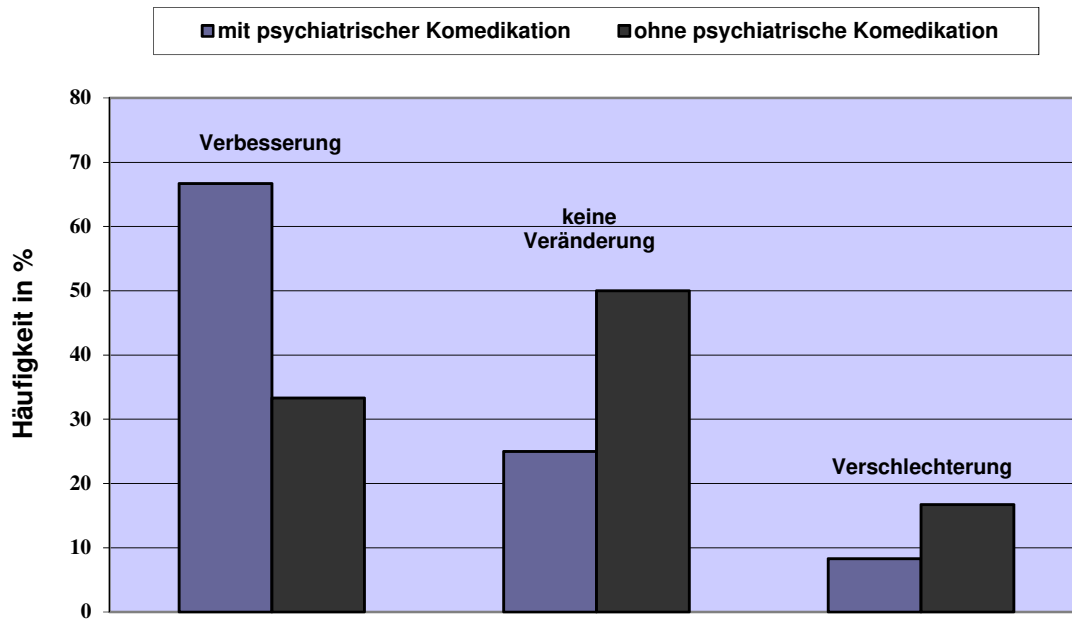


Abbildung 9: Gegenüberstellung des Krankheitsverlaufes (nach CGI-S) unter Mono- und unter Kombinationstherapie

b) Vergleich des Krankheitsverlaufes (erfasst mit Response) bei Patienten mit und ohne psychiatrischer Komedikation

Insgesamt elf Patienten zeigten eine Verbesserung ihrer Symptomatik gemessen an den erforderlichen Kriterien eines Responders (vgl. Kapitel 6.2). Zwei (18,2%) dieser elf Patienten bekamen eine Monotherapie mit Clozapin. Neun (81,8%) der Probanden waren zusätzliche Psychopharmaka verordnet worden.

Die unterschiedliche Anzahl der Responder in den beiden untersuchten Gruppen erwies sich als nicht signifikant (exakter Test nach Fisher: p (2-seitig)=1,000).

6.4 Vergleich der mittleren Gewichtszunahme bei Patienten mit und ohne psychiatrischer Komedikation

Es standen die Daten von 30 Patienten zur Verfügung. Berücksichtigt wurden alle zusätzlich verabreichten Psychopharmaka, unabhängig von der Länge der Einnahmedauer, die der Patient im Beobachtungszeitraum erhalten hat.

Bei den sechs (20%) der 30 Patienten, die eine Monotherapie mit Clozapin erhielten, betrug der Beobachtungszeitraum durchschnittlich $247,2 \pm 221,1$ Tage (Median 237 Tage, Spannweite 8 bis 576 Tage). In dieser Teilstichprobe nahmen 50% (n=3) der Probanden mehr und 50% (n=3) weniger als 7% ihres Ausgangsgewichtes zu. Die durchschnittliche Gewichtszunahme lag in dieser Gruppe bei $7,0 \pm 8,3$ kg (Median 4,4 kg, Spannweite +0,5 bis +23,1 kg).

Der Verlauf des Körpergewichtes der 24 Probanden (80%), die eine Kombinationstherapie erhielten, wurde durchschnittlich $108,5 \pm 91,8$ Tage (Median 70 Tage, Spannweite 7 bis 280 Tage) dokumentiert. Bei einer Patientin (4,2%) dieser Gruppe war im Verlauf der Therapie eine Abnahme zu verzeichnen. 12 (50%) der 24 Patienten nahmen weniger als 7% ihres Ausgangsgewichtes zu. Eine Gewichtszunahme von mehr als 7% des Ausgangsgewichtes konnte bei elf Patienten (45,8%) festgestellt werden. Die durchschnittliche Gewichtszunahme betrug in dieser Teilstichprobe $5,2 \pm 5,3$ kg (Median 3,1 kg, Spannweite -3 bis +16,5 kg).

Der Unterschied in der mittleren Gewichtszunahme erwies sich in den untersuchten Stichproben als nicht signifikant ($t=0,662$ und $df=28$, $p=0,513$).

6.5 Vergleich des Therapieeffektes bei unterschiedlich langen Behandlungszeiträumen

Für diesen Teil der Auswertung standen die Daten von 30 Patienten zur Verfügung. Als Parameter zur Beurteilung des Therapieeffektes wurden wie in Kapitel 6.3 die Differenz des CGI-S (Abnahme = Verbesserung; Zunahme = Verschlechterung) und die Response (vergleiche Kapitel 6.2) eingesetzt.

a) Vergleich des Therapieeffektes (erfasst mit CGI-S) bei unterschiedlich langen Behandlungszeiträumen

Bei 17 (56,7%) der 30 Patienten betrug der dokumentierte Behandlungszeitraum mit Clozapin weniger als 100 Tage. Bei acht (47,1%) dieser 17 Probanden zeigte sich unter der Therapie eine Abnahme in der Schwere der Erkrankung. Bei sieben (41,2%) dieser Patienten wurde die Schwere der Erkrankung wie zu Beginn der Therapie eingestuft. Eine Verschlechterung des Krankheitsbildes zeigte sich bei zwei Patienten (11,8%) dieser Gruppe.

Drei (10%) der 30 Studienteilnehmer wurden über einen Zeitraum zwischen 100 und 200 Tagen behandelt. Bei allen (100%) verbesserte sich der Gesundheitszustand.

Bei sieben (23,3%) der 30 Probanden lag die Behandlungsdauer zwischen 200 und 300 Tagen. Aus dieser Gruppe wurde bei sechs (85,7%) Patienten eine Verbesserung des Krankheitsbildes durch die Therapie erreicht. Keine Veränderung des Krankheitsbildes wurde bei einem Patienten (14,3%) diagnostiziert.

Die einzige Patientin (3,3%) aus der untersuchten Stichprobe von 30 Patienten, deren Behandlungsdauer zwischen 300 und 400 Tagen lag, zeigte eine Verschlechterung ihrer Symptomatik.

Ein Patient (3,3%) wurde über einen Zeitraum zwischen 400 und 450 Tagen mit Clozapin therapiert. Die Schwere seiner Erkrankung hatte sich nach der Therapie nicht verändert.

Bei einem Probanden (3,3%) dauerte die Behandlung mit Clozapin zwischen 500 und 600 Tagen. Es kam hier zu einer Abnahme in der Schwere in seiner Erkrankung verglichen mit dem Ausgangszustand zu Therapiebeginn.

b) Anzahl der Responder bei unterschiedlich langen Behandlungszeiträumen

Elf (36,7%) der 30 Patienten galten als Responder.

Vier (36,4%) dieser elf Probanden wurden weniger als 100 Tage mit Clozapin behandelt.

Bei zwei (18,2%) Patienten lag die Behandlungsdauer über 100 Tage.

Drei (27,3%) der Studienteilnehmer nahmen Clozapin mehr als 250 Tage lang ein.

Außerdem erfüllten ein Patient (9,1%), der den Wirkstoff seit circa 400 Tagen einnahm, und ein Proband (9,1%), dem Clozapin vor mehr als 570 Tagen verordnet worden war, die Kriterien als Responder.

7. ERGEBNISSE DES TDM VON OLANZAPIN – INTERINDIVIDUELLE ANALYSE

7.1 Beschreibung der Stichprobe

7.1.1 Demographische Angaben

Für Olanzapin wurden die Daten von 17 Patienten mit 52 TDM-Messungen ausgewertet. Durchschnittlich lagen pro Patient $3,1 \pm 2,1$ Serumspiegelbestimmungen (Median 2, Spannweite 1-8) vor.

Der überwiegende Anteil der Kinder und Jugendlichen, $n=10$ (58,8%), stammte aus dem Patientenkollektiv der KJPP des Universitätsklinikums Ulm. Die Behandlung eines Patienten fand in der Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie am Lehrklinikum für Psychiatrie und Psychotherapie Weissenau statt. Vier Patienten (23,5%) waren in der Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie der Kliniken der Stadt Köln GmbH, drei Patienten (17,7%) in der KJPPP des Universitätsklinikums Würzburg in Behandlung. Im Rahmen der interindividuellen Analyse wurden 14 Messungen aus einer stationären, zwei Messungen aus einer teilstationären und eine Messung aus einer ambulanten Behandlung ausgewertet.

Die Geschlechterverteilung war annähernd gleich mit neun Jungen (52,9%) im Verhältnis zu acht Mädchen (47,1%). Die Patienten waren durchschnittlich $16,6 \pm 1,2$ Jahre alt (Spannweite 14,2-18,3 Jahre). Somit setzte sich die Stichprobe nur aus Jugendlichen (>14 Jahre) zusammen. Die Verteilung des Alters war symmetrisch, da sich der Median mit 16,6 Jahren nicht vom Mittelwert unterschied.

Die Körpergröße der untersuchten Personen betrug im Durchschnitt $166,4 \pm 9,5$ cm (Median 166 cm, Spannweite 153-184 cm). Das Körpergewicht lag im Mittel bei $61,2 \pm 10,9$ kg (Median 61,2 kg, Spannweite 46,5-86,6 kg). Der mittlere Body Mass Index (= Körpergewicht (kg)/(Körpergröße (m)²) der Probanden lag bei $22,1 \pm 3,6$ (Median 21,7, Spannweite 15,6-30). Die Stichprobe setzte sich aus drei Rauchern und elf Nichtrauchern zusammen. Bei drei Patienten fehlte eine Angabe zum Raucherstatus.

7.1.2 Diagnosen

70,6% (n=12) der Jugendlichen der untersuchten Stichprobe waren an einer paranoiden Schizophrenie erkrankt. Tabelle 16 zeigt die Verteilung der Hauptdiagnosen sowie das Vorliegen komorbider Störungen.

Tabelle 16: Häufigkeiten der Diagnosen (n=17) nach ICD-10 sowie komorbide Störungen

Diagnose	ICD-10 Klassifikation	N	%	Komorbide Störung
Paranoide Schizophrenie	F20.0	12	70,6	Diabetes mellitus (n=1) Geistige Behinderung (n=1)
Katatone Schizophrenie	F20.2	2	11,8	Abhängigkeitssyndrom und schädlicher Gebrauch von Sedativa/Hypnotika (n=1)
Undifferenzierte Schizophrenie	F20.3	1	5,9	
Akute schizophreniforme psychotische Störung	F23.2	1	5,9	
Schizoaffective Störung	F25	1	5,9	

7.1.3 Klinische Symptomatik

a) Schweregrad der Erkrankung: Clinical Global Impression-Scale – Severity of Illness

Der Mittelwert des Schweregrades nach CGI-S konnte nur mit den Daten von 16 Patienten ermittelt werden, da in einem Fall die notwendige Angabe fehlte.

Der Schweregrad der Erkrankung wurde im Mittel mit $4,1 \pm 1,6$ (Median 4,5) angegeben. Damit waren die Patienten nach Definition der CGI-S mäßig krank. Die Spannweite der Schweregrade reichte von 0 bis 6 (nicht beurteilbar bis schwer krank).

b) Brief Psychiatric Rating Scale

Hier standen zur Berechnung nur die Daten von 14 Patienten zur Verfügung, da in zwei Fällen die Angabe des BPRS-Wertes fehlte und bei einem Patienten dieser Wert nicht beurteilbar war („vor dem Entnehmen nicht gut beurteilbar“).

Der mittlere BPRS-Wert betrug $47,1 \pm 17,1$ (Median 50, Spannweite 20-77). Nach Leucht et al. (2005, 2006) entspricht ein BPRS-Wert von 47,1 ungefähr einem CGI-S von 5. Demnach waren die Patienten deutlich krank. Die Spannweite der BPRS-Werte reichte nach ihrer Definition von Grenzfall (CGI-S 2) bis schwer (CGI-S 6) bzw. extrem schwer krank (CGI-S 7).

7.1.4 Komedikation

Es lagen für diese Analyse die Daten von 16 Patienten vor. In einem Fall fehlte die Angabe zur Komedikation.

a) Psychiatrische Komedikation

Sieben (43,8%) der 16 Probanden bekamen zum Zeitpunkt der TDM-Bestimmung eine Kombinationstherapie aus verschiedenen Psychopharmaka. Als Begleitmedikamente wurden in drei Fällen andere Antipsychotika (Seroquel, Haloperidol, Chlorprothixen), in zwei Fällen β -Blocker (Metoprolol) sowie bei drei Patienten Benzodiazepine eingesetzt. Ein Patient erhielt Olanzapin in einer Kombination aus drei Psychopharmaka (Benzodiazepin + β -Blocker).

Neun (56,3%) der 16 Probanden erhielten eine Monotherapie mit Olanzapin.

b) Andere Begleitmedikamente

Drei (18,8%) der 16 Patienten nahmen andere Begleitmedikamente ein. Als Komedikation wurden in jeweils einem Fall das Laxantium Lactulose, Insulin zur Behandlung eines Diabetes mellitus, der ACE-Hemmer Enalapril und Biperiden als Antidot gegen EPMS eingesetzt.

7.2 Dosierung und Serumkonzentrationen von Olanzapin

7.2.1 Dosierung des Olanzapins

Die Patienten erhielten im Mittel $14,3 \pm 6$ mg (Median 15 mg, Spannweite 2,5-20 mg/d) Olanzapin pro Tag. Der Mittelwert der gewichtskorrigierten Olanzapin-Tagesdosis lag bei $0,2 \pm 0,1$ mg/kg Körpergewicht (Median 0,3 mg/kg Körpergewicht, Spannweite 0-0,4 mg/kg Körpergewicht). Bei 16 (94,1%) der 17 Jugendlichen lag die verabreichte Dosierung innerhalb der oben genannten empfohlenen Dosierungshöhe. Kein Patient erhielt eine Dosis oberhalb von 20 mg/d. In einem Fall wurde eine niedrigere Dosierung als 5 mg/d verabreicht.

Die Tagesdosis Olanzapin wurde in zehn Fällen (58,8%) als einmalige Gabe und in sieben Fällen (42,2%) verteilt auf zwei Einzeldosen verabreicht.

Hypothese 1 – die Dosierungen von Kindern und Jugendlichen liegen mehrheitlich nicht im für Erwachsene empfohlenen Dosisbereich (Literaturvergleich) – konnte nicht bestätigt werden.

Die Analyse der verabreichten mittleren Dosierungen nach Geschlechtern getrennt ergab bei den Mädchen eine durchschnittliche Olanzapin-Dosis von $15 \pm 5,5$ mg/d (Median 16,3 mg/d, Spannweite 7,5-20 mg/d). Bei den Jungen lag der Mittelwert etwas niedriger mit $13,6 \pm 6,6$ mg/d (Median 15 mg/d, Spannweite 2,5-20mg/d). Dieser Unterschied in der verabreichten mittleren Tagesdosis zwischen den Geschlechtern erwies sich als nicht signifikant ($t = -0,5$ und $df = 15$, $p = 0,648$). Sowohl bei den Jungen als auch bei den Mädchen lag die durchschnittlich verabreichte Olanzapin-Dosis innerhalb der empfohlenen Dosierungshöhe für Erwachsene (5-20 mg/d) für die Indikation Schizophrenie (Fachinformation Zyprexa®, Stand April 2014). Die gewichtsadaptierte mittlere Olanzapin-Tagesdosis betrug bei den Mädchen $0,3 \pm 0,1$ mg/kg Körpergewicht (Median 0,3 mg/kg Körpergewicht, Spannweite 0,1-0,4 mg/kg Körpergewicht). Bei den Jungen lag die mittlere gewichtskorrigierte Olanzapin-Tagesdosis bei $0,2 \pm 0,1$ mg/kg Körpergewicht (Median 0,3 mg/kg Körpergewicht, Spannweite 0-0,3 mg/kg Körpergewicht).

Hypothese 2 – Mädchen werden mit statistisch signifikant niedrigeren Dosierungen als Jungen behandelt – konnte nicht bestätigt werden.

Die Patienten (n=9), die ausschließlich Olanzapin als Psychopharmakon einnahmen, erhielten im Durchschnitt $12,5 \pm 5,4$ mg Olanzapin pro Tag (Median 12,5 mg/d, Spannweite 2,5-20 mg/d). Mit $15,7 \pm 6,6$ mg/d (Median 20 mg/d, Spannweite 5-20 mg/d) lag die Olanzapin-Dosis bei den Kindern und Jugendlichen, die eine Kombinationstherapie aus verschiedenen Psychopharmaka erhielten (n=7), höher. Dieser Unterschied in der mittleren verabreichten Tagesdosis von Olanzapin erwies sich in den untersuchten Gruppen als nicht signifikant (p (2-seitig)=0,300). In beiden untersuchten Teilstichproben lag die durchschnittlich verabreichte Olanzapin-Dosis innerhalb der empfohlenen Dosierungshöhe für Erwachsene (5-20 mg/d) zur Behandlung einer Schizophrenie (Fachinformation Zyprexa®, Stand April 2014).

7.2.2 Serumkonzentrationen von Olanzapin

Die Indikationen zur Bestimmung der Serumkonzentration waren „Kontrolle bei unveränderter Dosierung“ (n=6), „Ersteinstellung“ (n=5) und „Einstellung im Steady State“ (n=3). In drei Fällen fehlte die Angabe der Indikation.

Im Durchschnitt wurde bei den Kindern und Jugendlichen (n=17) eine Olanzapin-Serumkonzentration von $43,6 \pm 22,7$ ng/ml (Median 50 ng/ml, Spannweite 6-81 ng/ml) gemessen. Damit lag die mittlere Serumkonzentration der untersuchten Stichprobe innerhalb des empfohlenen Zielbereiches für Erwachsene (20-80 ng/ml) (Baumann et al. 2004, Update Hiemke et al. 2011). Vergleicht man die gemessenen Olanzapin-Konzentrationen der Kinder und Jugendlichen mit dem empfohlenen therapeutischen Zielbereich für Erwachsene (20-80 ng/ml), dann lagen 5,9% (n=1) der Konzentrationen oberhalb, zwölf gemessene Spiegel (70,6%) innerhalb und vier (23,5%) der ermittelten Serumkonzentrationen unterhalb des definierten Bereiches (vgl. Abbildung 10).

Hypothese 3 – die Serumkonzentrationen von Olanzapin liegen unter klinischer Dosierung bei Kindern und Jugendlichen mehrheitlich nicht im für Erwachsene empfohlenen therapeutischen Bereich (Literaturvergleich) – konnte nicht bestätigt werden.

Die Analyse der Serumkonzentration nach Geschlechtern getrennt ergab bei den Proben der Mädchen (n=8) einen mittleren Wert von $55,1 \pm 19,6$ ng Olanzapin pro ml Serum (Median 57 ng/ml, Spannweite 16-81 ng/ml). Mit $33,4 \pm 21$ ng/ml Serum (Median 34 ng/ml, Spannweite 6-59 ng/ml) lag die mittlere Olanzapinkonzentration bei den Jungen (n=9) deutlich niedriger. Dieser Unterschied erwies sich als signifikant ($t=-2,187$ und $df=15$, $p=0,045$). Bei beiden Geschlechtern lag die mittlere Serumkonzentration innerhalb des empfohlenen therapeutischen Zielbereiches für Erwachsene (20-80 ng/ml) (Baumann et al. 2004, Update Hiemke et al. 2011).

Hypothese 4 – Jungen und Mädchen bauen bei nicht signifikant verschiedener mittlerer (gewichtskorrigierter) Dosierung statistisch signifikant unterschiedliche durchschnittliche Olanzapin-Serumkonzentrationen auf – konnte bestätigt werden.

Zusammenhang zwischen der Gesamttagesdosis und der Serumkonzentration von Olanzapin

Zwischen der Tagesdosis von Olanzapin und der Serumkonzentration bestand eine signifikante hohe positive Korrelation (Pearson-Korrelationskoeffizient: $r=0,762$, zweiseitiger Signifikanztest: $p=0,000$) (vgl. Abbildung 10). Demnach waren etwa 58% ($r^2=0,581$) der Variabilität der Serumkonzentrationen durch die verabreichte Dosierung bestimmt.

Es bestand eine große interindividuelle Variabilität der Serumkonzentrationen bei gleicher Dosierung (vgl. Abbildung 10).

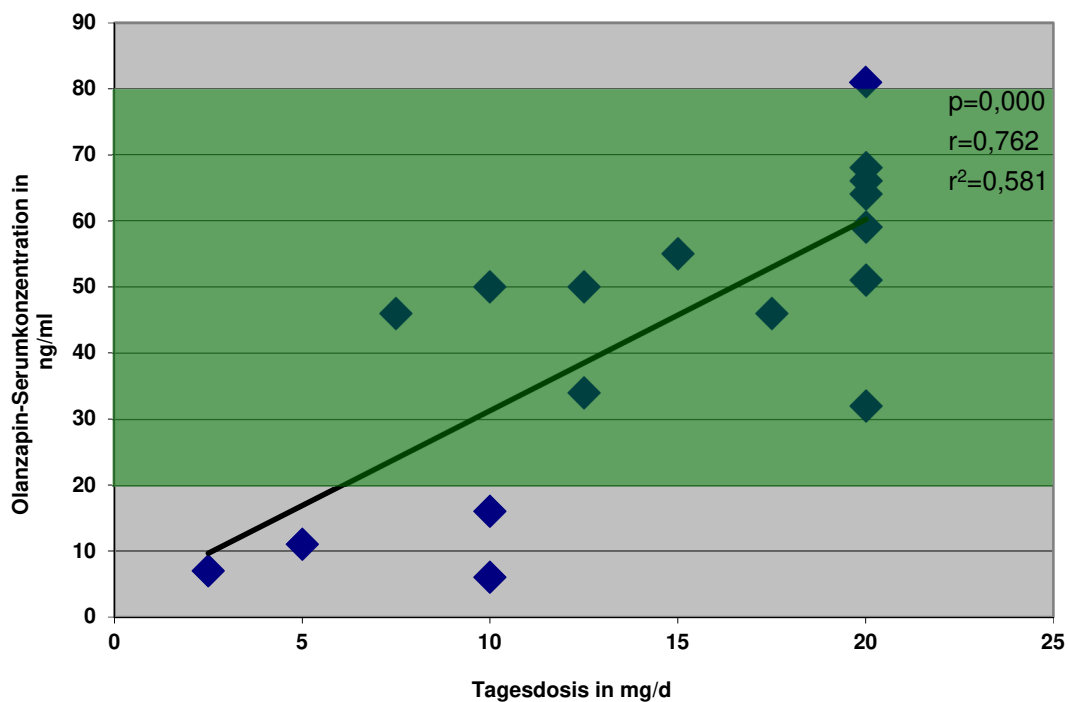


Abbildung 10: Zusammenhang zwischen Tagesdosis (mg/d) und Serumkonzentration (ng/ml) von Olanzapin (n=17) (Der grüne Balken markiert den empfohlenen therapeutischen Konzentrationsbereich der Serumkonzentration für Erwachsene. Die schwarze Linie zeigt die Regressionsgerade.)

Zusammenhang zwischen der gewichtskorrigierten Tagesdosis und der Serumkonzentration von Olanzapin

Zwischen der gewichtskorrigierten Tagesdosis von Olanzapin und der Serumkonzentration bestand eine signifikante hohe positive Korrelation (Spearman-Korrelationskoeffizient: $r=0,813$, zweiseitiger Signifikanztest: $p=0,000$) (vgl. Abbildung 11). Demnach waren rund 66% ($r^2=0,661$) der Variabilität der Serumkonzentrationen auf die verabreichte gewichtskorrigierte Tagesdosis zurückzuführen.

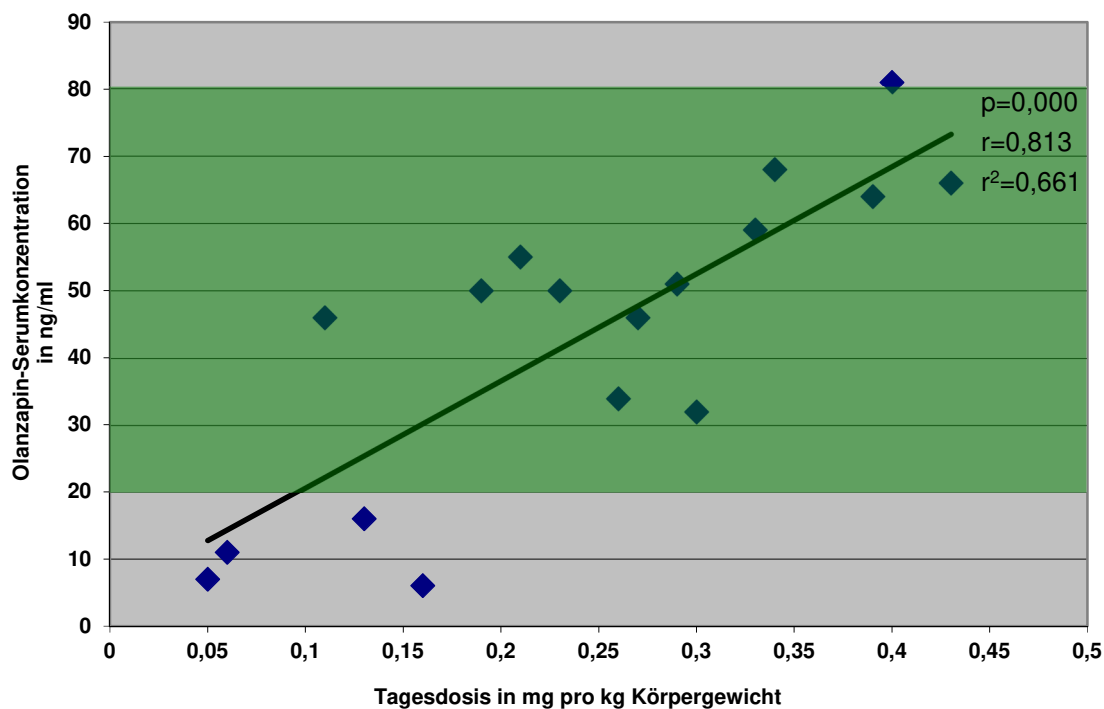


Abbildung 11: Zusammenhang zwischen gewichtskorrigierter Tagesdosis (mg pro Kilogramm Körpergewicht) und Serumkonzentration (ng/ml) von Olanzapin (n=17) (Der grüne Balken markiert den empfohlenen therapeutischen Konzentrationsbereich der Serumkonzentration für Erwachsene. Die schwarze Linie zeigt die Regressionsgerade.)

Hypothese 5 – es besteht eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen gewichtskorrigierter Dosis und Serumkonzentration von Olanzapin bei Minderjährigen – konnte bestätigt werden.

Die mittlere Serumkonzentration von Patienten unter Olanzapin-Mono- bzw. Kombinationstherapie verschiedener Psychopharmaka konnte nur bei 16 Probanden verglichen werden, da in einem Fall die Angabe der Begleitmedikation fehlte. Bei den Kindern und Jugendlichen (n=9), die ausschließlich Olanzapin als Psychopharmakon erhielten, betrug die durchschnittliche Serumkonzentration $33,4 \pm 19,6$ ng Olanzapin pro ml Serum (Median 34 ng/ml, Spannweite 6-55 ng/ml). Mit $53,3 \pm 22,3$ ng/ml (Median 59 ng/ml, Spann-

weite 11-81 ng/ml) lag die Serumkonzentration bei den Patienten unter Kombinations-therapie (n=7) höher. Diese Differenz der gemessenen Serumkonzentrationen war nicht signifikant (p (2-seitig)=0,080).

Zwischen dem Body Mass Index der Patienten und der Serumkonzentration von Olanzapin bestand eine sehr geringe negative Korrelation (r= -0,163), die sich jedoch als nicht signifikant erwies (zweiseitiger Signifikanztest: p=0,531).

Der Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und der Serumkonzentration von Olanzapin war aufgrund der ungleichen Stichprobengröße (drei Raucher vs. elf Nichtraucher) nicht ermittelbar.

Hypothese 6 – ähnlich wie bei Erwachsenen besteht bei Minderjährigen eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Serumkonzentration von Olanzapin und den Faktoren vorhandene Komedikation, Geschlecht, Nikotinkonsum und BMI – konnte für die Variable Geschlecht bestätigt werden, nicht jedoch für die Variablen Komedikation, Nikotinkonsum und Body Mass Index.

7.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) unter Olanzapin-Therapie

In diese Auswertung wurden die Angaben von 15 Patienten einbezogen, da in zwei Fällen die Angabe der UAW fehlte.

a) Art und Häufigkeit der UAW (erfasst mit der Dose Record and Treatment Emergent Symptom Scale bzw. der Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale)

Zwölf (80%) der 15 Patienten mit vollständigen Angaben litten unter unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Bei drei Patienten (20%) wurden keine UAW dokumentiert.

Abbildung 12 zeigt die unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter Olanzapin-Therapie sowie deren Häufigkeiten. Unter der Variable „andere Nebenwirkungen“ wurden Appetitsteigerung und Gewichtszunahme aufgeführt.

Die Gewichtszunahme unter Olanzapin-Therapie wurde nicht als eigene Variable in der Dose Record and Treatment Emergent Symptom Scale bzw. in der skandinavischen Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effekt Rating Scale erfasst, konnte jedoch bei den meisten Patienten in der intraindividuellen Analyse im Verlauf beobachtet werden. Deshalb wird diese UAW in Kapitel 8 gesondert erläutert.

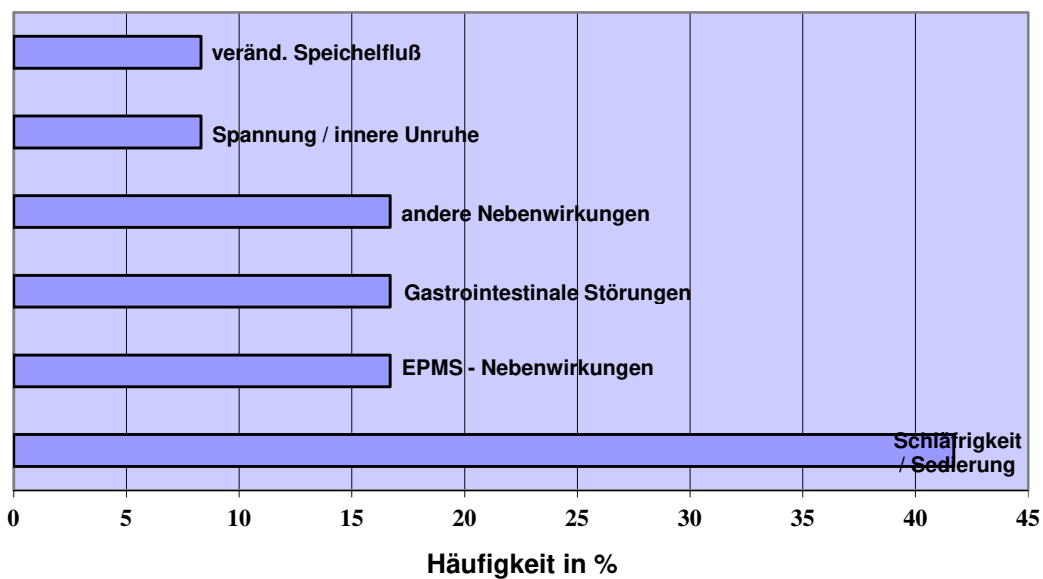


Abbildung 12: Art und Häufigkeit (in %) der dokumentierten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Mehrfachnennungen waren möglich)

Hypothese 7 – die Psychopharmakotherapie mit Olanzapin führt bei Kindern und Jugendlichen zu UAW, die in Art und Häufigkeit denen von Erwachsenen vergleichbar sind (Literaturvergleich) – konnte bestätigt werden.

b) Schweregrad der UAW (erfasst mit der Dose Record and Treatment Emergent Symptom Scale bzw. der Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale)

Die Ausprägung des Schweregrads der UAW wurde bei zehn der zwölf betroffenen Patienten beurteilt. In zwei Fällen fehlte die notwendige Angabe.

Bei fünf (50%) dieser zehn Patienten stuften die Ärzte die Stärke der UAW als leicht, bei einem Patienten (10%) als leicht bis mittel und in vier Fällen (40%) als mittel ein. In keinem Fall wurden die UAW als schwer angegeben. Abbildung 13 zeigt die Verteilung der Serumkonzentrationen von Olanzapin in Abhängigkeit von den ermittelten Schweregraden der UAW sowie bei Patienten ohne UAW.

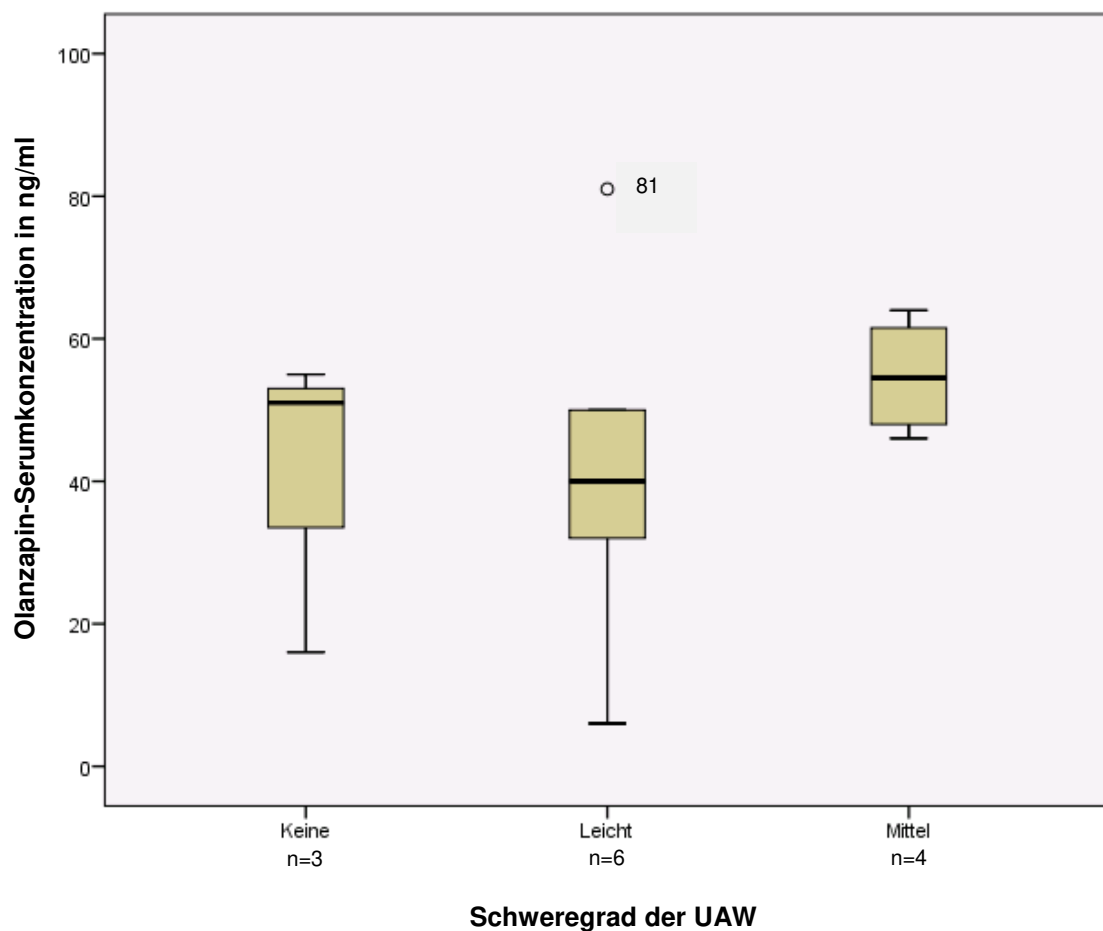


Abbildung 13: Verteilung der Serumkonzentrationen von Olanzapin in Abhängigkeit von den ermittelten Schweregraden der UAW sowie bei Patienten ohne UAW (Die schwarze Linie markiert den Median, die farbige Box repräsentiert die Quartile. Die Whiskers erstrecken sich bis zum Minimum bzw. Maximum. Kreise markieren Ausreißer)

Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von Olanzapin und dem Schweregrad der UAW

Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von Olanzapin und dem Schweregrad der UAW (Chi-Quadrat-Test: Asymptotische Signifikanz $p=0,413$).

Hypothese 8 – es besteht eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Serumkonzentration von Olanzapin und dem Schweregrad der UAW – konnte nicht bestätigt werden.

c) Beeinträchtigung durch UAW (erfasst mit dem CGI-Efficacy Index)

Die Beeinträchtigung durch UAW wurde bei elf der zwölf betroffenen Patienten bewertet. Ein Studienteilnehmer hatte trotz vorhandener unerwünschter Arzneimittelwirkungen keine Beeinträchtigung. Bei dem überwiegenden Anteil der Patienten, $n=5$ (45,5%), wurde die Beeinträchtigung als unwesentlich beurteilt. Die Behandler stuften die UAW (Gewichtszunahme, EPMS, Spannung / innere Unruhe) bei drei Probanden (27,3%) als wesentlich beeinträchtigend ein. Bei zwei Patienten (18,2%) war die Beeinträchtigung durch UAW nicht beurteilbar.

d) Zusammenhang der UAW mit der Einnahme von Olanzapin

Der Zusammenhang der diagnostizierten UAW mit der Einnahme von Olanzapin wurde bei elf der zwölf betroffenen Patienten bewertet. In einem Fall fehlte die Angabe. Bei fünf (45,5%) der elf Patienten wurde der Zusammenhang als möglich, bei sechs Patienten (54,5%) als wahrscheinlich eingestuft.

e) Vergleich der mittleren Tagesdosis von Olanzapin bei Patienten mit und ohne UAW

Die Patienten ($n=3$) ohne UAW bekamen pro Tag durchschnittlich 15 ± 5 mg Olanzapin (Median 15 mg/d, Spannweite 10-20 mg/d). Mit $14,4 \pm 6$ mg Olanzapin (Median 15 mg/d,

Spannweite 2,5-20 mg/d) nahmen die Patienten (n=12), die unter unerwünschten Arzneimittelwirkungen litten, eine geringfügig niedrigere mittlere Tagesdosis des atypischen Antipsychotikums ein. Diese geringe Differenz in der mittleren Tagesdosis Olanzapin erwies sich als nicht signifikant ($t=-0,164$ und $df=13$, $p=0,872$).

Hypothese 9 – es besteht eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Dosierung von Olanzapin und dem Auftreten von UAW – konnte nicht bestätigt werden.

f) Vergleich der Häufigkeit, des Schweregrades sowie der beeinträchtigenden Wirkung der UAW bei unterschiedlich hohen Dosierungen

Der überwiegende Anteil der Patienten (78,6%, n=11), die eine **Dosierung zwischen 5 und 20 mg Olanzapin pro Tag** einnahmen (n=14), litten unter UAW. Die Patienten waren überwiegend unwesentlich (n=5) oder gar nicht (n=1) durch die unerwünschten Begleiterscheinungen beeinträchtigt. Sowohl Stärke als auch Beeinträchtigung durch die UAW waren nur bei zehn der elf Patienten dokumentiert worden.

Beim einzigen Patienten, der **weniger als 5 mg Olanzapin pro Tag** einnahm, wurden gastrointestinale Störungen dokumentiert. Hier fehlte jedoch die Einstufung des Schweregrades der UAW. Die Beeinträchtigung durch die unerwünschte Begleiterscheinung war nicht beurteilbar.

g) Vergleich der mittleren Serumkonzentration von Olanzapin bei Patienten mit und ohne UAW

Bei den Patienten ohne UAW (n=3) konnte ein mittlerer Olanzapin-Spiegel von $40,7 \pm 21,5$ ng pro ml Serum (Median 51 ng/ml, Spannweite 16-55 ng/ml) gemessen werden. Bei den Kindern und Jugendlichen, die unter UAW litten (n=12), lag die mittlere Olanzapin-Konzentration mit $45,1 \pm 22,6$ ng pro ml Serum (Median 48 ng/ml, Spannweite 6-81 ng/ml) etwas höher. Diese Differenz in der Höhe der mittleren Olanzapin-Serumkonzentration erwies sich als nicht signifikant ($t=-0,305$ und $df=13$, $p=0,765$). Bei beiden

untersuchten Gruppen lag die mittlere Serumkonzentration innerhalb des empfohlenen Zielbereichs für Erwachsene (20-80 ng/ml) (Baumann et al. 2004, Update Hiemke et al. 2011). Abbildung 14 stellt die gemessenen Serumkonzentrationen von Olanzapin bei Patienten mit und ohne UAW graphisch gegenüber.

Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von Olanzapin und dem Auftreten von UAW

Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von Olanzapin und dem Auftreten von UAW (asymptotische Signifikanz (2-seitig) $p=1,000$).

Hypothese 10 – es besteht eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Serumkonzentration von Olanzapin und dem Auftreten von UAW – konnte nicht bestätigt werden.

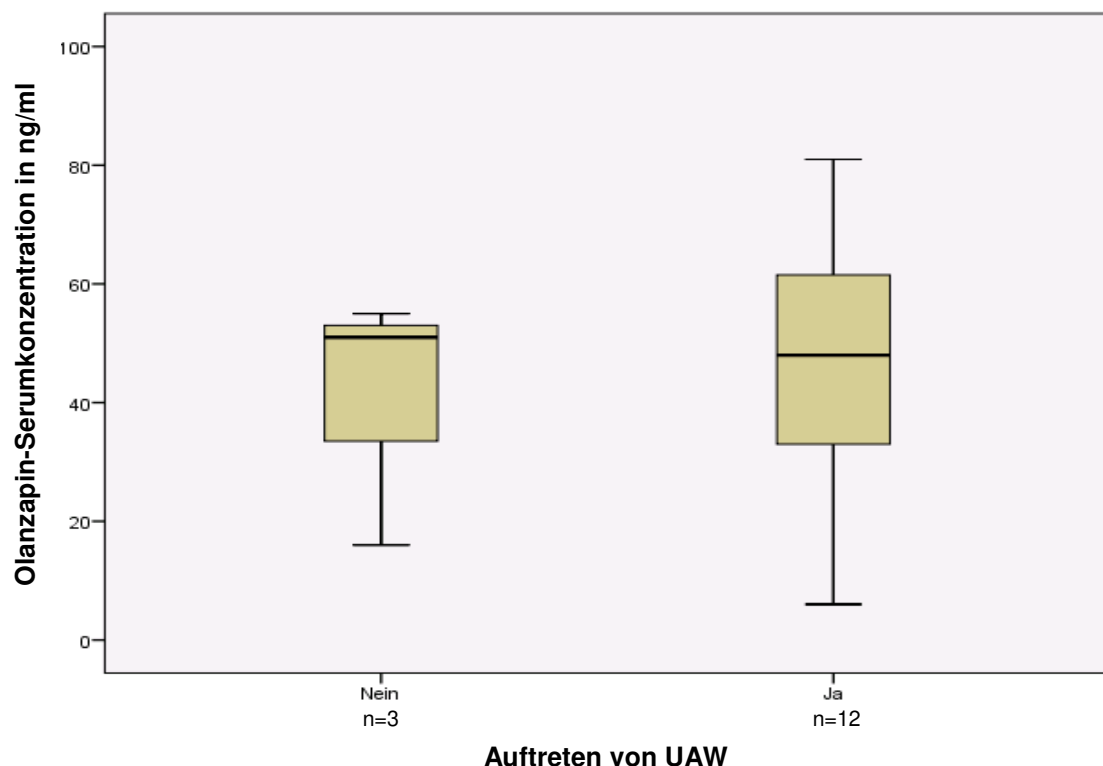


Abbildung 14: Gegenüberstellung der Serumkonzentrationen von Olanzapin bei Patienten mit und ohne UAW (Die schwarze Linie markiert den Median, die farbige Box repräsentiert die Quartile. Die Whiskers erstrecken sich bis zum Minimum bzw. Maximum.)

h) Vergleich der Häufigkeit, des Schweregrades sowie der beeinträchtigenden Wirkung der UAW bei unterschiedlich hohen Serumkonzentrationen

Der einzige Patient mit einer ermittelten Olanzapin-Serumkonzentration **>80 ng/ml** litt unter gastrointestinalen Störungen, deren Stärke als leicht eingestuft wurde. Die Beeinträchtigung durch UAW war nicht beurteilbar.

Bei dem überwiegenden Anteil (81,8%, n=9) der Patienten mit einer gemessenen Olanzapin-Serumkonzentration **zwischen 20 und 80 ng/ml** (n=11) wurden unerwünschte Begleiterscheinungen dokumentiert. Bei einem Patienten fehlten die notwendigen Daten. Mehr als die Hälfte der Patienten waren durch die UAW nicht (n=1) oder unwesentlich (n=4) beeinträchtigt.

Die Mehrheit (66,7%, n=2) der Kinder und Jugendlichen mit einer ermittelten Olanzapin-Serumkonzentration **<20 ng** (n=3) litt unter UAW. Deren Stärke, die nur in einem Fall dokumentiert war, wurde als leicht eingestuft. Die Beeinträchtigungen der unerwünschten Begleiterscheinungen waren nicht beurteilbar (n=1) und unwesentlich (n=1).

i) Vergleich der Häufigkeit, des Schweregrades sowie der beeinträchtigenden Wirkung der UAW bei Patienten mit und ohne psychiatrischer Komedikation

Bei allen Patienten unter Komedikation (n=6) sowie bei der Mehrheit (66,7%) der Patienten unter Olanzapin-Monotherapie (n=9) traten UAW auf. Bei 33,3% der Kinder und Jugendlichen (n=3) unter Monotherapie wurden keine Begleiterscheinungen diagnostiziert. In der Teilstichprobe der Patienten mit Komedikation waren zwei Patienten, in der Teilstichprobe mit Monotherapie war ein Patient wesentlich durch die unerwünschten Arzneimittelwirkungen beeinträchtigt.

Das unterschiedliche Auftreten von UAW in den verglichenen Gruppen erwies sich als nicht signifikant (exakter Test nach Fisher: p (2-seitig)=0,229).

7.4 Therapieeffekt unter Olanzapin

Für die Auswertung des Therapieeffektes seit Behandlungsbeginn mittels der Clinical Global Impression-Improvement Scale standen die Daten von 14 Patienten zur Verfügung. In drei Fällen war keine Angabe zum Therapieeffekt gemacht worden.

Bei allen 14 Probanden (100%) kam es zu einer Verbesserung der Symptomatik unter Olanzapin-Therapie. Unterteilt in einen leicht (Bewertungen: „nur wenig besser“ oder „gering“) und einen deutlich positiven Therapieeffekt (Bewertungen: „sehr viel besser“, „viel besser“ oder „gut“) verbesserte sich das Krankheitsbild von acht (57,1%) Patienten deutlich und von sechs (42,9%) Patienten leicht.

Hypothese 11 – die Therapie mit Olanzapin führt bei der Mehrheit der Kinder und Jugendlichen mit einer schizophrenen Psychose zur Verbesserung der Symptomatik – konnte bestätigt werden.

Die mittlere Serumkonzentration von Olanzapin betrug in der Teilstichprobe mit leicht positivem Therapieeffekt (n=6) $54,7 \pm 22,3$ ng/ml (Median 59,5 ng/ml, Spannweite 16-81 ng/ml) und lag somit innerhalb des empfohlenen Zielbereiches für Erwachsene (20-80 ng/ml). In der Teilstichprobe mit deutlich positivem Therapieeffekt (n=8) war die mittlere Olanzapin-Serumkonzentration niedriger mit $36 \pm 19,1$ ng/ml (Median 40 ng/ml, Spannweite 6-59 ng/ml). Bei drei (21,4%) der 14 Patienten mit positivem (leicht und deutlich) Therapieeffekt wurde eine Olanzapin-Serumkonzentration <20 ng/ml, bei einem Patienten (7,1 %) ein Spiegel >80 ng/ml und bei zehn Patienten (71,4 %) eine Serumkonzentration innerhalb des definierten Zielbereiches gemessen.

Die Verteilung der Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von den ermittelten Therapieeffekten (leicht positiv, deutlich positiv) ist in Abbildung 15 graphisch dargestellt.

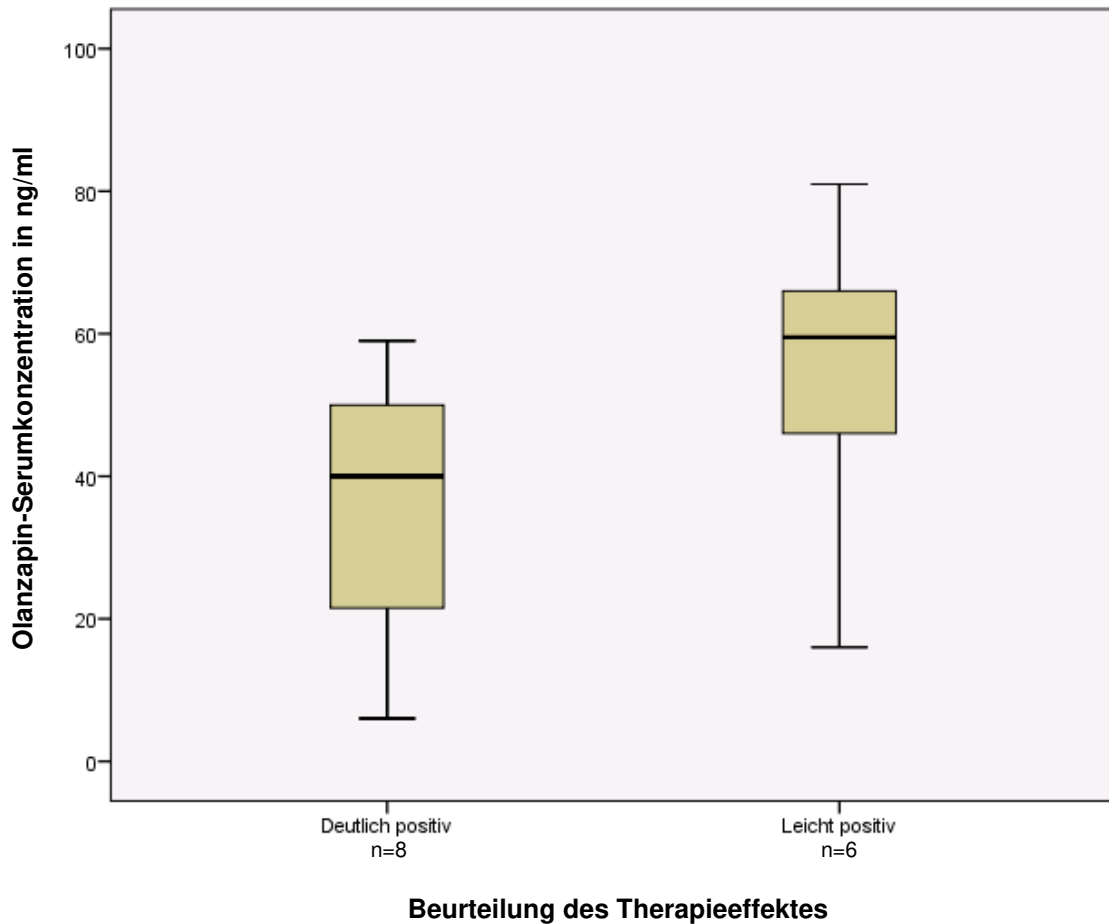


Abbildung 15: Verteilung der Serumkonzentrationen von Olanzapin in Abhängigkeit von den ermittelten Therapieeffekten (Die schwarze Linie markiert den Median, die farbige Box repräsentiert die Quartile. Die Whiskers erstrecken sich bis zum Minimum bzw. Maximum.)

Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von Olanzapin und der Beurteilung des Therapieeffektes

Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von Olanzapin und der Beurteilung des Therapieeffektes (leicht positiv, deutlich positiv) (Chi-Quadrat-Test: Asymptotische Signifikanz $p=0,081$).

Hypothese 12 – es besteht eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Serumkonzentration von Olanzapin und der Beurteilung des Therapieeffektes – konnte nicht bestätigt werden.

8. ERGEBNISSE DES TDM VON OLANZAPIN – INTRAINDIVIDUELLE ANALYSE

8.1 Gewichtsdifferenzen der Patienten im Beobachtungszeitraum

Für diesen Teil der Auswertung standen die Verlaufsdaten von zwölf Patienten zur Verfügung, da von vier Patienten nur eine Messung vorlag und von einer Patientin die notwendigen Daten fehlten.

Die Schwankungen des Körpergewichtes wurden im Mittel über einen Zeitraum von $115,2 \pm 141,1$ Tage (Median 60 Tage, Spannweite 13-503 Tage) beobachtet. Die Patienten nahmen durchschnittlich $5 \pm 5,8$ kg (Median 3,5 kg, Spannweite -1,75 bis +16 kg) während der Behandlung mit Olanzapin zu. Zwei Patienten (16,7%) wiesen eine Abnahme unter Olanzapin-Therapie auf. In Prozent des Körpergewichtes ausgedrückt kam es im Verlauf der Olanzapin-Therapie bei den Patienten zu einer Zunahme um durchschnittlich $8,3 \pm 9,7\%$ (Median 5,9%, Spannweite -3,3 bis +30,8%) ihres Ausgangsgewichtes. Bei 50% (n=6, zwei Mädchen und vier Jungen) der 12 Probanden kam es im Beobachtungszeitraum zu einer extremen Gewichtszunahme um mehr als 7% ihres initialen Körpergewichtes (Fleischhaker et al. 2007).

Hypothese 13 – es wird sehr häufig ($\geq 1/10$, definiert nach Fachinformation Leponex® 50 mg, Stand Januar 2015) eine extreme Gewichtszunahme bei Kindern und Jugendlichen unter Psychopharmakotherapie mit Olanzapin beobachtet – konnte bestätigt werden.

Die Analyse der mittleren Gewichtszunahme nach Geschlechtern getrennt ergab bei den Jungen (n=7) eine durchschnittliche Zunahme des Körpergewichtes um $6,9 \pm 6,7$ kg (Median 6,7 kg, Spannweite -0,5 bis + 16 kg). Die mittlere Gewichtszunahme der Mädchen (n=5) war niedriger mit $2,3 \pm 3$ kg (Median 1,4 kg, Spannweite -1,75 bis +5,4 kg).

8.2 Responder / Nonresponder

Es standen die Daten von 12 Patienten zur Verfügung, da bei fünf Patienten die Auswertung wegen fehlender Angaben oder dem Vorliegen von nur einer Messung nicht möglich war.

Die Definition Responder erforderte eine Reduktion des letzten vorhandenen BPRS-Wertes verglichen mit dem initialen bzw. dem ersten vorhandenen BPRS-Wert um mindestens 20% sowie letzter BPRS-Wert ≤ 35 oder letzter CGI-S ≤ 3 (Kane et al. 1988). Fünf (41,7%) der 12 Probanden erfüllten die erforderlichen Kriterien und galten somit als Responder. 58,3% konnten die notwendigen Kriterien nicht erfüllen. Im Rahmen der interindividuellen Analyse wurde der Therapieeffekt bei drei dieser sieben Nonresponder mit Bewertungen nach CGI-I von „gut“, „sehr viel besser“ und „viel besser“ als deutlich und bei vier dieser Patienten mit Einstufungen wie „nur wenig besser“ und „gering“ als leicht eingestuft.

8.3 Vergleich des Therapieeffektes bei Patienten mit und ohne psychiatrischer Komedikation

Für diese Auswertung wurden alle zusätzlichen Psychopharmaka berücksichtigt, die der Patient im Beobachtungszeitraum erhalten hat unabhängig davon, wie lange er sie eingenommen hat. Als Parameter zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs dienten die Differenz des CGI-S (Abnahme = Verbesserung; Zunahme = Verschlechterung) und die Response (vgl. Kapitel 8.2).

a) Vergleich des Therapieeffektes (erfasst mit CGI-S) bei Patienten mit und ohne psychiatrischer Komedikation

Für diese Auswertung standen die Daten von 13 Patienten zur Verfügung, da von vier Patienten nur eine Messung zur Auswertung vorlag und deshalb der Verlauf der Erkrankung mittels der Differenz des Schweregrades nicht beurteilt werden konnte.

Fünf (38,5%) dieser 13 Probanden erhielten während der gesamten Beobachtungszeit eine Monotherapie mit Olanzapin. In dieser Gruppe zeigten drei (60%) Patienten eine Verbesserung ihrer Symptomatik, zwei (40%) Patienten wiesen keine Veränderung des Krankheitsbildes auf. Unter Monotherapie kam es bei keinem Erkrankten zu einer Verschlechterung seines Gesundheitszustandes.

Acht (61,5%) der 13 Kinder und Jugendlichen wurden im Laufe der Beobachtungszeit zusätzliche Psychopharmaka verordnet. In dieser Teilstichprobe nahm die Schwere der Erkrankung bei 50% (n=4) der Patienten ab. Bei drei (37,5%) Patienten veränderte sich das Krankheitsbild nicht. Eine Verschlechterung der Erkrankung wurde bei einem (12,5%) Patienten unter Kombinationstherapie festgestellt.

Abbildung 16 stellt die Krankheitsverläufe unter Mono- und unter Kombinationstherapie graphisch gegenüber. Der unterschiedliche Krankheitsverlauf, beurteilt durch den Vergleich des CGI-S zu Beginn und Ende des Beobachtungszeitraumes, in beiden untersuchten Gruppen erwies sich als nicht signifikant (exakter Test nach Fisher p (2-seitig)=1).

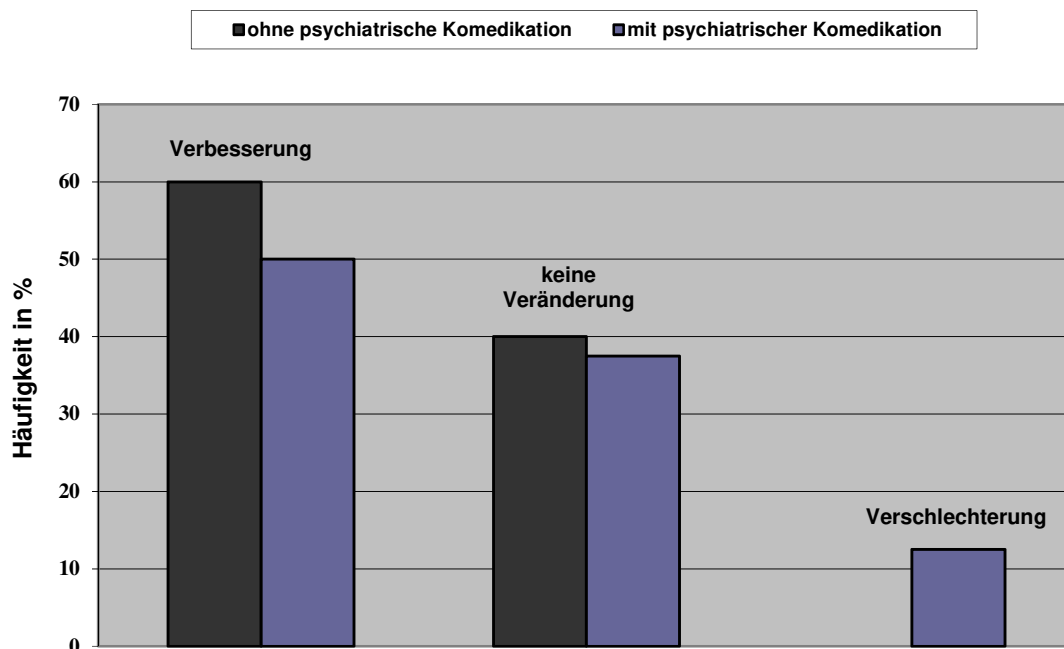


Abbildung 16: Gegenüberstellung des Krankheitsverlaufes unter Mono- und unter Kombinationstherapie (Parameter CGI-S)

b) Vergleich des Krankheitsverlaufes (erfasst mit Response) bei Patienten mit und ohne psychiatrischer Komedikation

Insgesamt fünf Patienten zeigten eine Verbesserung ihrer Symptomatik gemessen an den erforderlichen Kriterien eines Responders (vgl. Kapitel 8.2). Zwei (40%) dieser fünf Patienten bekamen eine Monotherapie mit Olanzapin. Drei (60%) der Probanden waren zusätzliche psychiatrische Medikamente verordnet worden.

Diese unterschiedliche Anzahl an Respondern in den untersuchten Gruppen erwies sich als nicht signifikant (exakter Test nach Fisher: p (2-seitig)=1).

8.4 Vergleich der mittleren Gewichtszunahme bei Patienten mit und ohne psychiatrischer Komedikation

Es standen die Daten von zwölf Patienten für die Auswertung zur Verfügung, da von vier Patienten nur eine Messung vorlag und in einem Fall die Angabe der notwendigen Daten fehlte. Berücksichtigt wurden alle zusätzlichen Psychopharmaka, die der Patient im Beobachtungszeitraum erhalten hat unabhängig davon, wie lange er sie eingenommen hat. Von den vier Patienten (33,3%), die in dieser Teilstichprobe eine Monotherapie erhielten, nahmen zwei Probanden (50%) weniger als 7% ihres Ausgangsgewichtes zu und ein Patient (25%) verlor während der Therapie an Körpergewicht. Eine Zunahme um mehr als 7% des initialen Körpergewichtes konnte bei einem Patienten beobachtet werden. Die durchschnittliche Gewichtszunahme im Beobachtungszeitraum, der im Mittel bei $115,8 \pm 103,5$ Tagen (Median 100 Tage, Spannweite 14-249 Tage) lag, betrug $4,0 \pm 8,1$ kg (Median 0,9 kg, Spannweite -1,75 bis +16 kg).

Unter Kombinationstherapie, die bei acht (66,7%) der 12 untersuchten Probanden angewandt wurde, konnte bei fünf Patienten (62,5%) eine Zunahme um mehr als 7% ihres Ausgangsgewichtes beobachtet werden. Ein Patient (12,5%) verlor im Laufe der Therapie an Körpergewicht und bei zwei Probanden (25%) wurde eine Zunahme von weniger als 7% des initialen Gewichtes dokumentiert. Hier betrug die mittlere Gewichtszunahme im Beobachtungszeitraum, der durchschnittlich $114,9 \pm 163,3$ Tage (Median 56 Tage,

Spannweite 13-503 Tage) umfasste, $5,5 \pm 4,8$ kg (Median 5,4 kg, Spannweite -0,5 bis +13,2 kg).

Dieser Unterschied in der mittleren Gewichtszunahme erwies sich in den untersuchten Gruppen als nicht signifikant ($t = -0,399$ und $df = 10$, $p = 0,699$).

8.5 Vergleich des Therapieeffektes bei unterschiedlich langen Behandlungszeiträumen

Als Parameter zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes dienten die Differenz des CGI-S (Abnahme = Verbesserung; Zunahme = Verschlechterung) und die Response (vgl. Kapitel 6.2).

a) Vergleich des Therapieeffektes (erfasst mit CGI-S) bei unterschiedlich langen Behandlungszeiträumen

Für diesen Teil der Auswertung standen die Daten von 13 Patienten zur Verfügung.

Bei neun (69,2%) der 13 Patienten betrug die beobachtete Behandlungszeit mit Olanzapin <100 Tage. In dieser Gruppe kam es bei 44,4% ($n = 4$) zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes. Vier Patienten (44,4%) zeigten unter der Therapie mit Olanzapin keine Veränderung in der Schwere ihrer Erkrankung. Bei einem Patienten (11,1%) verschlechterte sich der Zustand.

Bei zwei (15,4%) der 13 Patienten lag die beobachtete Behandlungsdauer mit Olanzapin zwischen 100 und 200 Tagen. Hier zeigte ein Proband (50%) eine Verbesserung seines Krankheitsbildes und bei einem Probanden (50%) gab es keine Veränderung in der Schwere der Erkrankung.

Der Patient der Teilstichprobe, der Olanzapin über einen Zeitraum von 250 Tagen einnahm, zeigte eine Verbesserung hinsichtlich seiner Erkrankung.

Die längste Einnahmedauer lag bei ca. 500 Tagen. Bei diesem Probanden konnte ebenfalls eine Abnahme in der Schwere der Erkrankung diagnostiziert werden.

b) Anzahl der Responder bei unterschiedlich langen Behandlungszeiträumen

Es standen die Daten von zwölf Patienten zur Verfügung.

Fünf Patienten erfüllten die Kriterien des Responders. Zwei (40%) dieser Patienten wurden <100 Tage mit Olanzapin behandelt. Bei zwei (40%) Probanden lag die Behandlungsdauer zwischen 100 und 200 Tagen. Ein Patient (20%), der die notwendigen Kriterien erfüllte, wurde über einen Zeitraum von ca. 500 Tagen mit Olanzapin therapiert.

9. DISKUSSION

In dieser Pilotstudie wurden retrospektiv die Zusammenhänge von Dosis und Serumkonzentration, Serumkonzentration und Therapieeffekt sowie Serumkonzentration und UAW bei Kindern und Jugendlichen untersucht, die wegen einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis mit Clozapin oder Olanzapin behandelt wurden. In diesem Kapitel werden die wichtigsten Ergebnisse interpretiert und mit dem aktuellen Wissenstand in der Literatur aus der Erwachsenenpsychiatrie sowie der Kinder- und Jugendpsychiatrie verglichen, z.B. mit Untersuchungen größerer Stichproben, in die Teile der Daten der Patienten aus der vorliegenden Arbeit mit eingeflossen sind (Wohkittel et al. 2016, Fekete et al. 2017).

9.1 Diskussion Clozapin

Die wichtigsten Ergebnisse der Clozapin-Studie lauten: 1) Es zeigte sich eine große interindividuelle Variabilität der Serumkonzentrationen bei gleicher Dosierung. 2) Es bestand eine signifikante mittlere, positive Korrelation zwischen der verabreichten (gewichtskorrigierten) Clozapin-Tagesdosis und der gemessenen Serumkonzentration. 3) Im Gegensatz zu den Dosierungen, die überwiegend im empfohlenen Dosisbereich für Erwachsene lagen, wurden mehrheitlich Serumkonzentrationen außerhalb (46,9% unterhalb, 25% oberhalb) des empfohlenen Zielbereiches für Erwachsene (350-600 ng/ml) gemessen. Bei weniger als einem Drittel (28,1%) der Proben wurde eine Serumkonzentration innerhalb des empfohlenen Zielbereiches ermittelt. 4) Es gab keine signifikanten Unterschiede in der mittleren Dosierungshöhe bzw. in der Höhe der mittleren Serumkonzentration zwischen den Geschlechtern oder zwischen Patienten mit und ohne UAW. 5) Es gab eine hohe Rate dokumentierter UAW unter Clozapin-Therapie in dieser Altersklasse, wobei kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten bzw. dem Schweregrad von UAW und der Serumkonzentration gezeigt werden konnte. 6) Es bestand eine signifikante geringe, positive Korrelation zwischen der ermittelten Serumkonzentration von Clozapin und dem Therapieeffekt. 7) Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Beurteilung des Therapieeffektes (leicht positiv, deutlich positiv, unverändert) und der

Serumkonzentration. 8) Die Ergebnisse weisen auf einen niedrigeren unteren Schwellenwert eines empfohlenen therapeutischen Zielbereiches der Clozapin-Serumkonzentration für Kinder und Jugendliche verglichen mit Erwachsenen hin.

Dosierung des Clozapins

In der vorliegenden Arbeit wurden Kinder und Jugendliche mit ähnlichen Dosierungen wie Erwachsenen behandelt, denn sowohl die mittlere Tagesdosis ($322,3 \pm 146,9$ mg/d) als auch der überwiegende Anteil (56,3%) der verabreichten Dosierungen von Clozapin lagen innerhalb der empfohlenen Dosierungshöhe (200-450 mg/d) für Erwachsene (Fachinformation Leponex® 50 mg, Stand Januar 2015). Auch in der größten bislang veröffentlichten pädiatrischen TDM-Studie von Couchman et al. (2012), die retrospektiv 1408 Messungen von 454 Kindern und Jugendlichen zwischen 8 und 17 Jahren auswerten, wurde ebenfalls eine mediane Clozapin-Dosis (300 mg/d) innerhalb der empfohlenen Dosierungshöhe für Erwachsene ermittelt. In der retrospektiven, naturalistischen TDM-Studie von Wokkittel et al. (2016) an der erweiterten eigenen Stichprobe wurden Routine-TDM-Daten von 68 Kindern und Jugendlichen (mittleres Alter: $16,7 \pm 1,5$ Jahre, Spannweite 11,7-18,1 Jahre) analysiert und eine vergleichbare mittlere Tagesdosis ($318,8 \pm 141,2$ mg/d) ermittelt. Auch in zahlreichen weiteren Untersuchungen zum Clozapin aus der Kinder- und Jugendpsychiatrie mit unterschiedlichen Fragestellungen und verschiedenen Studiendesigns (Sporn et al. 2007, Alfaro et al. 2002, Blanz et al. 1993, Frazier et al. 1994, 2003, Kumra et al. 2008, Levkovitch et al. 1994, Piscitelli et al. 1994, Schulz et al. 1995, Turetz et al. 1997) kamen durchschnittliche Clozapin-Dosierungen innerhalb des oben aufgeführten empfohlenen Dosierungsbereiches zum Einsatz und erwiesen sich als effektiv in der Reduzierung psychotischer Symptome. Zusammenfassend kann daher festgestellt werden, dass sich die mittlere Dosierung in den KJP-Studien nicht von den verwendeten Dosierungen in Studien der Erwachsenenpsychiatrie unterscheidet.

Fleischhaker et al. (1999) analysierten TDM-Daten von Clozapin bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen (n=214). 34 der 100 untersuchten Patienten unter Clozapin-Monotherapie (mittleres Alter: $27,5 \pm 11,4$ Jahre, Spannweite 8,7-68,3 Jahre) hatten ein mit unserer Stichprobe annähernd vergleichbares Alter (<15 Jahre: n=4; 15-20 Jahre: n=30).

Auch wenn in dieser Untersuchung sowohl die unter 15-jährigen ($231,25 \pm 146,31$ mg/d) als auch die 15- bis 20jährigen ($287,12 \pm 135,08$ mg/d) Probanden eine Dosis innerhalb des empfohlenen Dosisbereiches für Erwachsene erhielten, konnte dennoch ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,0065$) zwischen den Altersgruppen und der verabreichten täglichen Clozapin-Dosis mit einer geringeren Dosierung bei Kindern und Jugendlichen verglichen mit Erwachsenen ermittelt werden. Die in einem weiteren Schritt überprüfte Beziehung der gewichtskorrigierten Tagesdosis und der verschiedenen Altersgruppen war jedoch nicht signifikant ($p=0,2729$). Damit übereinstimmend beschreiben Couchman et al. (2012) eine Tendenz zu höheren Dosen mit zunehmenden Alter. Die Autoren schließen jedoch nicht aus, dass diese Beobachtung auf die wachsende Anzahl an Rauchern in den höheren Altersklassen ihrer Stichprobe zurückzuführen ist, da die nachgewiesene Induktion der CYP1A2-Aktivität (vgl. Kapitel 2.2.6) eine Dosisanpassung von Clozapin erfordert. Auch in unserer Stichprobe zeigte sich ein Trend zu höherer Dosierung bei höherem Alter, denn sowohl die verabreichte mittlere ($337,5 \pm 139$ mg/d) als auch die mittlere gewichtskorrigierte Clozapin-Tagesdosis ($5,1 \pm 2,3$ mg/kg Körpergewicht) der Jugendlichen war höher als die der Kinder ($215,6 \pm 177,8$ mg/d bzw. $4 \pm 3,1$ mg/kg Körpergewicht). Eine Signifikanz der Ergebnisse wurde aufgrund der ungleichen Stichprobengröße (28 Jugendliche vs. vier Kinder) nicht berechnet. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten <14 Jahre ($n=4$) und der hohen Standardabweichung, die sowohl bei unserem als auch bei dem Ergebnis von Fleischhaker et al. (1999) auf eine starke Streuung der Daten um den Mittelwert hindeutet, sollten die Ergebnisse für Kinder noch an einer größeren Stichprobe repliziert werden.

In der vorliegenden Studie beeinflussten weder Geschlecht noch Komedikation die Höhe der Dosierung. Damit übereinstimmend fanden Alfaro et al. (2002) in ihrer klinischen Studie bei Kindern und Jugendlichen unter Clozapin-Therapie ($n= 30$, mittleres Alter $14,2 \pm 2,3$ Jahre, Spannweite 9,4-19 Jahre) ebenfalls keine signifikanten Geschlechtsunterschiede in der Dosierung von Clozapin ($t = 1,05$, $df = 28$, $p = 0,30$). Im Gegensatz zu den eigenen und den Ergebnissen von Alfaro et al. (2002), fanden Wohkittel et al. (2016) in ihrer retrospektiven, naturalistischen TDM-Studie einen signifikanten Geschlechtsunterschied in der Höhe der Dosierung mit niedrigeren Dosierungen bei den Mädchen ($280,0 \pm 130,9$ vs. $359,8 \pm 144,0$ mg/d, $p=0,018$), wobei diese Ergebnisse auf der Untersuchung einer mehr als doppelt so großen Stichprobe ($n=68$, 33 Jungen, 35 Mädchen) basieren als

die eigenen (n=32, 16, Jungen, 16 Mädchen) bzw. die von Alfaro et al. (2002, n=30, 19 Jungen, 11 Mädchen). Hinsichtlich des Einflusses von Komedikationen auf die Dosierung kommen Wolkittel et al. (2016) zum gleichen Ergebnis wie die vorliegende Studie.

Polypharmazie

Der häufige Einsatz (62,5%) einer Kombinationstherapie aus Clozapin und weiteren Psychopharmaka legt die Vermutung nahe, dass bei den schwer erkrankten Kindern und Jugendlichen durch die alleinige Gabe von einem psychotrop wirksamen Medikament in vielen Fällen kein ausreichender Therapieeffekt erzielt werden konnte. Sechs Patienten unserer Studie erhielten sogar mehr als ein zusätzliches psychotropes Medikament. Die geringe Anzahl an Patienten mit komorbiden Störungen (n=4, vgl. Tabelle 14) in der untersuchten Stichprobe spricht gegen Ko- bzw. Multimorbidität als Ursache für die häufige Verordnung einer Kombinationstherapie.

In anderen Studien konnten ähnliche hohe Zahlen zum Einsatz von Begleitmedikamenten gefunden werden. So nahmen in einer Untersuchung von Fleischhaker et al. (1999) 53,3% aller Patienten mehrere Psychopharmaka ein. Bei Siefen & Renschmidt (1986) bekamen elf (52,4%) der 21 Patienten Clozapin in Kombination mit weiteren Psychopharmaka, fünf (23,8%) der 21 Patienten nahmen mehr als ein psychotropes Medikament zusätzlich ein. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass gemäß der Leitlinie Schizophrenie der DGKJPP 2007 zunächst eine antipsychotische Monotherapie angestrebt werden sollte. Erst wenn der Therapieeffekt nach ausreichend langer Dauer und ausreichend hoher Dosierung unzureichend ist, wird eine Kombinationstherapie eingeleitet. Wolkowitz (1993) empfiehlt vor Beginn einer Kombinationstherapie zunächst die Richtigkeit der Diagnose, die Compliance des Patienten, die Dosierung und Serumkonzentration des Wirkstoffes und die Dauer der bisherigen Therapie zu überprüfen. Genau hier kann die Überwachung der Arzneimitteltherapie mittels TDM hilfreich sein. Fehler in diesen Bereichen führen häufig dazu, dass ein Patient irrtümlicherweise als therapieresistent eingestuft wird, und die Behandlung deshalb umgestellt wird. Nachteile der Kom-

binationstherapie bzw. der Augmentation sind vor allem die hohen Kosten, das gesteigerte Risiko von UAW sowie die Möglichkeit gefährlicher Arzneimittelinteraktionen (Stahl & Grady 2004, Chan & Sweeting 2007). Auch zur Minimierung dieser Risiken und Nachteile empfiehlt sich eine Überwachung der Arzneimitteltherapie mittels TDM (vgl. Tabelle 3).

Berücksichtigt man diese Vorgehensweise, kann man aus den oben aufgeführten Ergebnissen schließen, dass zur Behandlung schizophrener Störungen im Kindes- und Jugendalter häufig eine Kombinationstherapie mehrerer Psychopharmaka notwendig ist, um einen ausreichenden Therapieeffekt zu erzielen. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass für unsere Analyse mehrheitlich Daten von Patienten aus Universitätsfachkliniken (Ulm, Würzburg) ausgewertet wurden. Da Patienten mit einem besonders schweren Krankheitsverlauf vorzugsweise in akademischen Zentren behandelt werden, handelt es sich möglicherweise um eine selektierte Stichprobe.

Serumkonzentration von Clozapin

Zusammenhang Dosis und Serumkonzentration von Clozapin

Es konnte eine signifikante mittlere, positive Korrelation zwischen der Clozapin-Serumkonzentration und der Dosis als auch der gewichtskorrigierten Dosis nachgewiesen werden. Auch dieses Ergebnis ließ sich anhand der erweiterten Stichprobe von Wohkittel et al. (2016, vgl. Tabelle 5) replizieren, in der ebenfalls eine signifikante positive Korrelation beider Parameter ($r_s = 0,548$, $p < 0,001$) gefunden wurde. In der prospektiven klinischen Studie von Schulz et al. (1995) zur Serumkonzentrationsbestimmung von Clozapin und seiner Hauptmetaboliten bei Adoleszenten mit schizophrener Erkrankung ($n=20$, mittleres Alter: $19,5 \pm 2,1$ Jahre) korrelierten sowohl die Clozapinkonzentration ($r=0,82$, $p=0,0001$) als auch die N-Desmethyl-Clozapin- ($r=0,81$, $p=0,0001$) und die Clozapin-N-Oxid-Konzentration ($r=0,91$, $p=0,0001$) signifikant mit der verabreichten Dosis. Diese Ergebnisse decken sich mit weiteren Studien aus der Kinder- und Jugendpsychiatrie: In einer ersten offenen prospektiven Studie von Fleischhaker et al. (1998) zur Untersuchung der biogenen Amine als mögliche Prädiktoren für einen Therapieeffekt unter Clozapin-

Therapie bei juveniler Schizophrenie an 15 Kindern und Jugendlichen (mittleres Alter: $17,3 \pm 2,2$ Jahre, Spannweite 11-20 Jahre) korrelierten in Woche elf und zwölf der Clozapin-Therapie sowohl die Clozapin- ($r=0,78$, $p=0,001$), die Norclozapin- ($r=0,72$, $p=0,003$) als auch die Clozapin-N-Oxid-Konzentration ($r=0,53$, $p=0,05$) signifikant positiv mit der Clozapin-Dosis (100-600 mg/d). In einer später durchgeführten TDM-Studie mit Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ermittelten Fleischhaker et al. (1999) ebenfalls einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen der Desmethylclozapin- ($r=0,67$, $p=0,0001$) sowie der Clozapin-N-Oxid-Konzentration und der verabreichten Dosis ($r=0,51$, $p=0,0001$). Auch in der Studie zur Pharmakokinetik von Clozapin bei Kindern und Jugendlichen mit juveniler Schizophrenie ($n=6$, mittleres Alter $13,3 \pm 2,7$ Jahre, Spannweite 9-16 Jahre) von Frazier et al. (2003) korrelierte die Steady State Konzentration von Clozapin ((CLZ): $r=0,79$, $p=0,02$), von seinen Metaboliten (Norclozapin (NOR): $r=0,82$, $p=0,01$, Clozapin-N-Oxid (NOX): $r=0,91$, $p=0,004$) sowie von ihrer Summe (NOR+NOX): $r=0,8$, $p=0,005$, (CLZ+NOR+NOX): $r=0,90$, $p=0,004$) signifikant positiv mit der gewichtskorrigierten Dosis von Clozapin. Sporn et al. (2007, vgl. Tabelle 5) fanden bei Kindern und Jugendlichen ($n=54$, mittleres Alter: $13,5 \pm 2,5$ Jahre, Spannweite 7-19,1 Jahre) einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen der N-Desmethylclozapin-Konzentration und der Clozapin-Dosis ($r=0,37$, $p \leq 0,01$) sowie der gewichtskorrigierten Clozapin-Dosis ($r=0,31$, $p \leq 0,05$), nicht aber zwischen der Clozapin-Plasmakonzentration und der Clozapin-Dosis ($r=0,2$) bzw. der gewichtskorrigierten Clozapin-Dosis ($r=0,14$). Diese Ergebnisse aus Studien der Kinder- und Jugendpsychiatrie decken sich mit denen aus der Erwachsenenpsychiatrie, die ebenfalls einen Zusammenhang zwischen der Clozapinkonzentration und der (gewichtskorrigierten) Dosis ermittelten (vgl. Kapitel 2.2.6, Haring et al. 1989, 1990, Olesen et al. 1995, Van der Zwaag et al. 1996).

Untersuchung möglicher pharmakokinetischer Einflussfaktoren

Die große **interindividuelle Variabilität** der Serumkonzentrationen bei gleicher Dosierung, die in Studien der Erwachsenenpsychiatrie beobachtet werden konnte (vgl. Kapitel 2.2.4, Tang et al. 2007, Thorup & Fog 1977), zeigte sich sowohl in der vorliegenden Studie (vgl. Abbildung 3) als auch bei weiteren Studien aus der Kinder- und Jugendpsychiatrie (Couchman et al. 2012, Schulz et al. 1995, Wohkittel et al. 2016). Sie legt neben

der Dosis den Einfluss weiterer individueller Faktoren auf die Serumkonzentration von Clozapin nahe. Im Rahmen unserer Datenanalyse wurden möglichen Einflussvariablen untersucht, doch es konnte weder ein signifikanter Zusammenhang zwischen **Body Mass Index** und der Serumkonzentration noch ein signifikanter Einfluss des **Geschlechts** bzw. der **Komedikationen** auf die Serumkonzentration ermittelt werden. In der eigenen Untersuchung bauten Mädchen und Jungen unter klinischer Dosierung ähnliche Clozapin-Serumkonzentrationen auf. Damit übereinstimmend errechneten auch Alfaro et al. (2002) keinen signifikanten Geschlechtsunterschied in der Höhe der mittleren Clozapinkonzentration (Jungen: $318,2 \pm 139,8$ ng/ml; Mädchen: $360 \pm 164,5$ ng/ml; $t=-0,74$, $df=28$, $p=0,46$). In der Stichprobe von Fleischhaker et al. (1999), die Kinder, Jugendliche und Erwachsene einschloss, konnte ebenfalls kein Einfluss des Geschlechts auf die Serumspiegel nachgewiesen werden. Nach Ergebnissen von Couchman et al. (2012) haben das Alter, das Körpergewicht, das Geschlecht, die Dosis, die Rauchgewohnheiten und die Plasma-Clozapin/Norclozapin-Ratio Einfluss auf die Plasmakonzentration bei Patienten im Alter von 16 bis 17 Jahren. Sie ermittelten eine höhere mediane Plasmakonzentration bei Mädchen verglichen mit Jungen. Mädchen benötigten niedrigere Dosen, um gleiche Konzentrationen aufzubauen wie Jungen. Wohkittel et al. (2016) fanden bei statistisch nicht signifikant unterschiedlicher (gewichtskorrigierter) Dosierung ebenfalls eine 60% höhere mittlere Serumkonzentration von Clozapin bei Mädchen verglichen mit Jungen unter Monotherapie ($p=0,023$). Dass Wohkittel in der erweiterten Stichprobe im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung einen signifikanten Geschlechtsunterschied in der Höhe der Serumkonzentration ermittelten, ist möglicherweise auf methodische Unterschiede zurückzuführen: So untersuchten Wohkittel et al. (2016) den Geschlechtsunterschied nur bei Patienten unter Monotherapie, während in der eigenen Untersuchung die Daten von Patienten unter Mono- und psychiatrischer Kombinationstherapie analysiert wurden.

Zum Einfluss des **Alters** beobachteten Couchman et al. (2012) einen Anstieg der medianen Plasmakonzentration bis zum Alter von 13 Jahren. Danach blieb der Wert relativ stabil. Fleischhaker et al. (1999) ermittelten einen deutlichen Trend zu höheren Stoffwechselraten von Clozapin zu seinen beiden Hauptmetaboliten bei Patienten <15 Jahren. Bei Jugendlichen und Erwachsenen unterschieden sich die Stoffwechselraten für den Me-

tabolismus von Clozapin nicht. Die Ergebnisse deuten auf eine Beeinflussung der Serumkonzentration durch das Alter hin, die eine altersentsprechenden Anpassung der Dosierung von Clozapin erfordern würde (Fleischhaker et al. 1999). Fleischhaker et al. (1999) empfehlen diese Ergebnisse an einer größeren Stichprobe zu kontrollieren. In unserer Untersuchung bauten die Kinder (n=4) eine deutlich niedrigere mediane Clozapinkonzentration auf als die Jugendlichen (n=28) unserer Stichprobe (187 ng/ml vs. 374 ng/ml), was einen Einfluss des Alters auf die der Serumkonzentration unterstützen würde. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Kinder eine deutlich niedrigere mittlere sowie mediane Clozapin-Tagesdosis erhielten als die Jugendlichen unserer Stichprobe ($215,6 \pm 177,8$ mg/d, $143,8$ mg/d vs. $337,5 \pm 139$ mg/d, 300 mg/d), wobei die Signifikanzen unserer Ergebnisse aufgrund der kleinen bzw. ungleichen Stichprobengröße nicht berechnet wurden. Andere Autoren (Frazier et al. 2003, Wohkittel et al. 2016) konnten hingegen keinen Einfluss des Alters auf die Clozapin-Serumkonzentration nachweisen. Die Aussagekraft der genannten Untersuchungen wird jedoch durch die Größe der untersuchten Stichproben (n=6 bzw. n=68) im Vergleich mit den untersuchten Fallzahlen von Couchmann et al. (2012, n=454) und Fleischhaker (1999, n=100) eingeschränkt. Die mögliche Altersabhängigkeit der Serumkonzentrationen von Clozapin sollte daher noch in weiteren pädiatrischen Studien mit größeren Stichproben untersucht werden.

Auch Studien aus der Erwachsenenpsychiatrie kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich des Einflusses des Geschlechtes, des Alters und des Körpergewichtes (vgl. Kapitel 2.2.6, Haring et al. 1989, Hasegawa et al. 1993, Lane et al. 1999, Palego et al. 2002, Perry et al. 1991, Tang et al. 2007). Die kontroversen Aussagen sind zum einen auf die verschiedenen Studiendesigns (retrospektive TDM-Datenauswertung, z.B. Tang et al. 2007 oder klinische Studien, z.B. Haring et al 1989) als auch auf die unterschiedlichen Studienpopulationen und unterschiedlich definierte Ein- und Ausschlusskriterien zurückzuführen, so dass zum Teil sehr heterogene Stichproben untersucht wurden. Diese setzten sich z.B. aus Rauchern und Nichtrauchern, Patienten mit unterschiedlichen Krankheitsbildern und Komedikationen oder auch Patienten mit sehr großer Altersspanne zusammen.

Die Einnahme bestimmter Wirkstoffe kann den Abbau des Clozapins im Körper verlangsamen oder beschleunigen (vgl. Kapitel 2.2.6). Gerade diese **Arzneimittelinteraktionen**

bilden eine wichtige Indikation für TDM (vgl. Tabelle 3). Fleischhaker et al. (1999) konnten Arzneimittelinteraktionen in Richtung einer Serumspiegelerhöhung von Clozapin bei konstanter Dosierung für die Wirkstoffe Valproinsäure, Fluvoxamin, Fluoxetin und Ranitidin sowie eine Erniedrigung von Clozapin für die Komedikation mit Carbamazepin, Paroxetin und Lithium beobachten. Damit übereinstimmend ermittelten Gaertner et al. (1999) in ihrer retrospektiven Auswertung von TDM-Daten erwachsener Patienten eine Serumspiegelerhöhung bei Patienten unter Komedikation mit Fluvoxamin (n=19) verglichen mit Patienten unter Clozapin-Monotherapie (n=233). Sie fanden einen deutlichen Hemmeffekt des Clozapin-Abbaus (vgl. Kapitel 2.2.6) bei niedrigen Clozapin-Dosen. Centorrino et al. (1994) untersuchten in einer klinischen Studie die Effekte der Komedikation von Fluoxetin oder Valproinsäure auf die Serumkonzentration von Clozapin und seiner Hauptmetaboliten von erwachsenen Patienten (n=34, 34,4 ± 7,8 Jahre). Die Serumkonzentration von Clozapin unterschied sich in den drei untersuchten Gruppen (Clozapin, Clozapin plus Fluoxetin, Clozapin und Valproinsäure) signifikant mit höheren Clozapin-Konzentrationen bei Kombinationstherapie. Speziell bei hohen Clozapin-Dosen in Kombination mit Fluoxetin empfehlen die Autoren die Durchführung von TDM. Nach ihren Ergebnissen ist die Auswirkung von Valproinsäure auf die Clozapin-Serumkonzentration geringer als die von Fluoxetin.

In der vorliegenden Untersuchung wirkte sich das allgemeine Vorhandensein einer **Komedikation** nicht auf die Höhe der Serumkonzentration von Clozapin aus. Verglichen mit der von Fleischhaker et al. (1999) einbezogenen Patientenzahl (mit Komedikationen n=114, mit Monotherapie n=100) fehlt der hier vorgestellten Studie aufgrund der untersuchten Stichprobengröße (mit psychiatrischer Komedikation n=20, mit Monotherapie n=12), die keinen Vergleich des Einflusses verschiedener Wirkstoffe auf die Serumkonzentration von Clozapin zuließ, die Aussagekraft. Zusammenfassend bleibt anzunehmen, dass bei Kindern und Jugendlichen genau wie bei Erwachsenen (vgl. Kapitel 2.2.6) Arzneimittelwechselwirkungen mit Einfluss auf die Serumkonzentration auftreten, welche bei der optimalen Dosisfindung berücksichtigt werden müssen. Weiterführende Untersuchungen mit mehr spezifischen Designs zur Bestimmung möglicher Interaktionen von Clozapin mit anderen Arzneimitteln im Kindes- und Jugendalter sind wünschenswert.

Der Einfluss des **Rauchens** auf die Serumkonzentration von Clozapin war aufgrund der ungleichen und kleinen Stichprobengröße (27 Nichtraucher vs. fünf Raucher) in der eigenen Untersuchung ebenfalls nicht ermittelbar. Die Ergebnisse bisher durchgeführter Studien der Kinder- und Jugendpsychiatrie zu dieser Fragestellung decken sich mit denen der Erwachsenenpsychiatrie (vgl. Kapitel 2.2.6).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) unter Clozapin-Therapie

In der vorliegenden Studie wurde bei der weit überwiegenden Mehrzahl (n=27 von 31) der Kinder und Jugendlichen (87,1%) unter der Einnahme von Clozapin mindestens eine UAW dokumentiert. Auch andere Autoren berichten über eine hohe Anzahl von UAW: So wurden in der von Sporn et al. (2007) durchgeführten Wirksamkeitsstudie zu Clozapin bei 64% der untersuchten Probanden mindestens eine, bei 43% zwei oder mehr UAW diagnostiziert. In der TDM-Studie von Wolkittel et al. (2016) mit erweiterter Stichprobe litten 80,6% der Kinder und Jugendlichen (n=67 mit dokumentierten Angaben) unter UAW. Die Stärke der UAW (n=44 mit dokumentierten Angaben) wurde in 59,1% der Fälle als leicht, in 38,6% als moderat und in einem Fall (2,3%) als schwer eingestuft.

Diese Raten sind höher als die normalerweise in Studien an Erwachsenen gefundenen Raten (vgl. Sporn et al. 2007). Frazier et al. (2003) ermittelten im Durchschnitt (mean/SD) knapp vier (3,8/0,75) UAW pro pädiatrischem Patient, davon waren im Mittel (mean/SD) zwei bis drei Begleiterscheinungen (2,5/1) moderat oder schwer. Sowohl in der eigenen als auch in anderen Untersuchungen konnten schwerwiegende UAW wie Krampfanfälle (Siefen & Remschmidt 1986, Kumra et al. 1996, Shaw et al. 2006, Sporn et al. 2007) oder EPMS (Remschmidt et al. 1992, Turetz 1997) unter Clozapin beobachtet werden. Einige Probanden dieser Untersuchungen waren aufgrund der UAW zu einem vorzeitigen Abbruch der Studien bzw. der Therapie gezwungen (Remschmidt 1992, Kumra et al. 1996, Sporn et al. 2007, Kumra et al. 2008). Dass auch in unserer Stichprobe die UAW häufig so stark ausgeprägt waren, dass sie eine medikamentöse Therapie erforderten, bestätigt die hohe Anzahl an Begleitmedikamenten, die zur Therapie von UAW eingesetzt worden

sind (in 53,1% der Fälle). Dies scheint unserem Ergebnis zur Stärke der UAW, die überwiegend als leicht (in 62,5% der Fälle) eingestuft wurden, zu widersprechen. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass der Untersuchungszeitpunkt unserer Patienten kurz vor der Entlassung aus der stationären Behandlung stattfand. Es ist daher anzunehmen, dass UAW in vielen Fällen schon therapiert worden sind bzw. dass diese zu einem früheren Zeitpunkt der Therapie möglicherweise stärker ausgeprägt waren. Auch in anderen Untersuchungen wurden häufig Wirkstoffe wie Pirenzepin, Lactulose oder Biperiden zur Therapie von UAW unter Clozapin-Therapie eingesetzt (Fleischhaker et al. 2006).

Die Arten der UAW, die bei den Kindern und Jugendlichen der hier untersuchten Stichprobe aufgetreten sind, entsprechen denen, die auch bei Erwachsenen beobachtet werden bzw. auf die in der Fachinformation Leponex® hingewiesen wird. Neue, unbekannte UAW wurden nicht dokumentiert.

Zusammenhang zwischen UAW und Serumkonzentration

In der vorliegenden Arbeit konnte kein Schwellenwert der Serumkonzentration von Clozapin für das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen definiert werden, da sich keine signifikante Korrelation zwischen der Serumkonzentration des Clozapins und dem Auftreten von UAW zeigen ließ. UAW traten bei Patienten auf, deren Clozapin-Serumkonzentration sowohl ober-, inner- als auch unterhalb des Referenzbereiches für Erwachsene lag. Es bestand auch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration und der Schwere der UAW. Auffallend war, dass die Serumkonzentration bei drei der vier unter EPMS leidenden Patienten >600 ng/ml und damit über dem therapeutischen Bereich für Erwachsene lag. Damit zeigte sich in unserer Studie der eindeutige Trend, dass das Risiko für EPMS unter Clozapin mit höheren Konzentrationen steigt.

Andere Untersuchungsergebnisse zu dieser Thematik sind kontrovers: Sporn et al. (2007) fanden ebenfalls keine direkte Verbindung zwischen der Rate an UAW und der Serumkonzentration von Clozapin bzw. seiner Metabolite oder deren Verhältnis untereinander. Bei Frazier et al. (2003) korrelierte die Anzahl an moderaten bis schweren Begleitsymptomen jedoch mit der Serumkonzentration von Clozapin + Nor-Clozapin ($r=0,4$, $p=0,002$), von Nor-Clozapin ($r=0,6$, $p=0,002$) und mit der Gesamtserumkonzentration von Clozapin + Nor-Clozapin + N-Ox-Clozapin ($r=0,4$, $p=0,03$). Wohkittel et al. (2016,

vgl. Tabelle 5) ermittelten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von UAW und der Serumkonzentration von Clozapin. In ihrer untersuchten Stichprobe hatten Patienten ohne UAW signifikant niedrigere Serumkonzentrationen als Patienten mit milden (261,4 vs. 407,3 ng/ml, $p=0,018$) und moderaten UAW (261,4 vs. 416,3 ng/ml, $p=0,028$). Ähnliches zeigte sich auch in der Teilstichprobe der Patienten unter Clozapin-Monotherapie. Piscitelli et al. (1994) bringen eine hohe Bildung von Desmethyl-Clozapin bei Kindern und Jugendlichen mit der erhöhten Inzidenz von Agranulozytose in dieser Altersgruppe in Verbindung.

Die Konzentrations- bzw. Dosisabhängigkeit bestimmter UAW sowie Zusammenhänge zwischen der Schwere der UAW und der Dosierungshöhe oder der Serumkonzentration von Clozapin konnte in zahlreichen Studien mit erwachsenen Probanden nachgewiesen werden (vgl. Kapitel 2.2.7, Devinsky et al. 1991, Haring et al. 1994, Liu et al. 1996, Olesen et al. 1995, Olesen et al. 1998, Spina et al. 2000, Van der Zwaag et al. 1996, Wong & Delva 2007, Yusufi et al. 2007).

In der vorliegenden Untersuchung konnte weiterhin nicht gezeigt werden, dass die Kombination von Clozapin mit anderen Wirkstoffen das Auftreten von UAW erhöht. Das erhöhte Risiko des Auftretens von UAW bzw. die Zunahme der Schwere unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei Kombination von Clozapin mit bestimmten Wirkstoffen ist jedoch allgemein bekannt (vgl. Tabelle 8, Kapitel 2.2.7). Dass in der vorgestellten Untersuchung die Stärke der UAW unter Kombinationstherapie im Gegensatz zu denen unter Monotherapie häufiger als „mittel“ bewertet wurde, deutet jedoch auf eine zunehmende Schwere der UAW unter Kombinationstherapie auch in der vorliegenden Stichprobe hin. Die nähere Untersuchung des Zusammenhanges Serumkonzentration bzw. Dosierungshöhe von Clozapin und UAW bei Kindern und Jugendlichen sollte ein wichtiger Aspekt nachfolgender TDM-Studien sein, um Rückschlüsse für die Praxis zur Verbesserung der Sicherheit unter der Pharmakotherapie mit Clozapin ziehen zu können.

Therapieeffekt unter Clozapin

Mehr als ein Drittel der untersuchten Patienten erfüllten die definierten Kriterien eines Responders (20%ige Reduktion des BPRS-Wertes (Brief Psychiatric Rating Scale von Overall and Gorham 1962) und CGI-S Grad <3 oder letzter BPRS-Wert ≤ 35 , Kane et al. 1988). Auch beurteilt nach CGI-I kam es bei einem Großteil der Patienten durch die Einnahme von Clozapin zu einem positiven Therapieeffekt. In der erweiterten Studie von Wohkittel et al. (2016) zeigten 90,8% der Patienten (n=65 mit dokumentierten Angaben) einen positiven Therapieeffekt unter Einnahme von Clozapin (beurteilt nach CGI-I): Bei 61,6% der Patienten wurde der Gesundheitszustand als deutlich besser („very much better“/„much better“), bei 29,2% als leicht verbessert („moderately better“) eingestuft. Bei fünf Patienten (7,7%) war das Krankheitsbild unverändert („unchanged“) und bei einem Patienten war der klinische Effekt nicht feststellbar. Ähnlich hohe Zahlen zur Verbesserung des Gesundheitszustandes findet man auch bei Kumra et al. (1996, 9,5% „very much improved“, 52,4% „much improved“, 33% „minimally improved“) und Fleischhaker et al. (1998). In dessen sechswöchigen Untersuchung galten 46,7% der Patienten als Responder. In der randomisierten, doppelt-blind Studie zum Vergleich der Effektivität und Sicherheit von Olanzapin und Clozapin der Therapie der juvenilen Schizophrenie (Dauer 8 Wochen, n=12 unter Clozapin-Therapie, mittleres Alter: $11,7 \pm 2,3$ Jahre) von Shaw et al. (2006) galten 33,3% (n=4) der zwölf Patienten als partielle Responder, da sie die erste der erforderlichen Kriterien (20%ige Reduktion des BPRS-Wertes + CGI-S Grad <3 oder letzter BPRS-Wert ≤ 35) erfüllten. Die Ausgangswerte stammten bei dieser Analyse vom Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Clozapin. Ein Vergleich der Befunde zu Beginn der ein- bis dreiwöchiger medikamentenfreier Zeit vor der Clozapin-Behandlung mit denen nach der Studie zeigte eine noch kleinere Anzahl an Non-Respondern (42%, n=5). Bei der Interpretation dieser divergenten Ergebnisse ist jedoch zu berücksichtigen, dass sich die Behandlungsdauer mit Clozapin zwischen den einzelnen Studien bzw. in unserer Analyse auch zwischen den individuellen Patienten stark unterschied.

Interpretiert man die oben aufgeführten eigenen Ergebnisse unter Berücksichtigung der Indikationen einer Clozapin-Therapie (vgl. Kapitel 2.2.1) scheint Clozapin eine effektive Behandlungsalternative für Kinder und Jugendliche sowie für Patienten dieser Altersklasse mit einer therapieresistenten Schizophrenie-Form zu sein. In vielen Fällen scheint

mit Clozapin als Mittel der dritten Wahl zumindest ein partieller Therapieerfolg einzutreten. Zahlreiche Autoren stimmen mit dieser Schlussfolgerung überein (Siefen & Remschmidt 1986, Birmaher et al. 1992, Blanz & Schmidt 1993, Levkovitch et al. 1994, Turetz et al. 1997, Gogtay & Rapoport 2008).

Zusammenhang Therapieeffekt und Serumkonzentration

In der vorliegenden Untersuchung konnte ein signifikanter geringer, positiver Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration und dem Therapieeffekt (beurteilt nach CGI-I) ermittelt werden. Demnach war der Therapieeffekt in unserer untersuchten Stichprobe unter niedrigeren besser als unter hohen Clozapin-Serumkonzentrationen. Beim Vergleich der Serumkonzentrationen von Patienten mit unterschiedlichem Therapieeffekt zeigte sich eine niedrigere mittlere Serumkonzentration bei Patienten mit deutlich positivem verglichen mit leicht positivem Therapieeffekt ($375,4 \pm 235,1$ vs. $504,8 \pm 334,6$ ng/ml) bzw. unverändertem Krankheitsbild ($706 \pm 508,2$ ng/ml). Es konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von Clozapin und der Beurteilung des Therapieeffektes (deutlich positiv, leicht positiv, unverändert) nachgewiesen werden. Auch in der Stichprobe von Wohkittel et al. (2016) fand sich eine Tendenz ($p=0,052$) zu niedrigeren Serumkonzentrationen bei Patienten, die als „very much improved“ verglichen mit Patienten, die als „much improved“ eingestuft wurden ($312,3$ vs. $399,9$ ng/ml). Den insgesamt fehlenden statistischen Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration und dem Therapieeffekt führen die Autoren darauf zurück, dass in ihrer Stichprobe keine standardisierten Diagnose- oder altersspezifischen Instrumente zur Festlegung des Therapieeffektes eingesetzt wurden. Zudem wurden die Konzentrationsmessungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Therapie, zumeist kurz vor Entlassung aus dem stationären Aufenthalt, vorgenommen. Die Autoren schätzen, dass ein Zusammenhang zwischen Therapieeffekt und Serumkonzentration direkt am Ende der Titrationsphase deutlicher in Erscheinung treten würde. Auch Sporn et al. (2007) fanden weder einen Zusammenhang zwischen dem Therapieeffekt und der Plasmakonzentration von Clozapin bzw. Desmethylclozapin oder der (gewichtskorrigierten) Clozapin-Dosis. Sie ermittelten jedoch einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen der N-Desmethyl-Clozapin/Clozapin-Ratio und dem Therapieeffekt, gemessen an der prozentualen

Verbesserung auf der BPRS ($r=0,41$, $p<0,01$) und der Scale for the Assessment of Positive Symptoms (Andreasen 1984) ($r=0,43$, $p<0,01$), in der Akutphase der Erkrankung. Sporn et al. (2007) schlussfolgerten aus den Resultaten der Follow-up Untersuchungen ihrer Studie, dass die Schwere der Erkrankung (Ausgangszustand) sowie der Therapieeffekt in den ersten Behandlungswochen mit Clozapin Prädiktoren für die Langzeit-Response auf Clozapin seien. Fleischhaker et al. (1998) führten eine offene, klinische Studie zur Untersuchung der Beziehung zwischen Plasma-Monoamin-Spiegeln und Veränderungen der Psychopathologie bei 15 Kindern und Jugendlichen (mittleres Alter: $17,3 \pm 2,2$ Jahre) mit Schizophrenie während der Therapie mit konventionellen Antipsychotika und Clozapin durch. Sie ermittelten keine signifikanten Unterschiede in der Serumkonzentration von Clozapin bzw. Norclozapin zwischen Respondern und Nonrespondern. Bei den Respondern konnte jedoch in dieser Stichprobe ein signifikant höherer ($p=0,037$) N-Oxid-Spiegel nachgewiesen werden. Bei der Interpretation der divergenten Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass in den einzelnen Studien der Therapieeffekt anhand unterschiedlicher Parameter und Skalen zu unterschiedlichen Therapiezeitpunkten beurteilt wurde.

In der eigenen Studie konnte kein Schwellenwert der Clozapin-Serumkonzentration für das Auftreten eines positiven Therapieeffektes definiert werden, da positive Therapieeffekte sowohl bei Serumkonzentrationen oberhalb, innerhalb und unterhalb des empfohlenen Referenzbereiches von 350-600 ng/ml auftraten. Der Mittelwert der Serumkonzentration der Patienten mit deutlich positivem Therapieeffekt ($375,4 \pm 235,1$ ng/ml, Median 345,5 ng/ml) lag nur geringfügig oberhalb des unteren Schwellenwertes ($=350$ ng/ml) für den therapeutischen Wirkungsbereich, der in der Erwachsenenpsychiatrie (vgl. Kapitel 2.2.6) für einen positiven Therapieeffekt angegeben wird. Die Mehrzahl ($n=13$) unserer Patienten mit (deutlich und leicht) positivem Therapieeffekt ($n=22$) hatte einen Serumspiegel <350 ng/ml.

Evaluation des therapeutischen Bereichs von Clozapin für Kinder und Jugendliche

Im Gegensatz zu den Dosierungen, die mehrheitlich im empfohlenen Dosisbereich für Erwachsene lagen, wurde bei der Mehrzahl der ausgewerteten Proben (46,9% <350

ng/ml, 25% >600 ng/ml) Serumkonzentrationen außerhalb des therapeutischen Zielbereiches für Erwachsene (350-600 ng/ml) gemessen. Bei der Mehrzahl der Patienten mit positivem Therapieeffekt konnte eine Serumkonzentration <350 ng/ml nachgewiesen werden (siehe obiger Abschnitt). Der therapeutische Zielbereich für Erwachsene (350-600 ng/ml) scheint daher nur bedingt für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen geeignet. Dieses Ergebnis könnte auf einer unterschiedlichen Pharmakokinetik des Clozapins bei Kindern und Jugendlichen basieren und deutet darauf hin, dass möglicherweise die Definition eines altersspezifischen therapeutischen Zielbereiches der Clozapin-Serumkonzentration für diese Altersklasse erforderlich ist. Ein vergleichbares Verteilungsmuster der Serumkonzentrationen konnte auch bei Wohkittel et al. (2016, vgl. Tabelle 5) in der erweiterten Stichprobe gefunden werden: In ihrer Untersuchung lagen ebenfalls bei der Mehrzahl der ausgewerteten Proben (51,5% <350 ng/ml, 14,7% >600 ng/ml) die Serumkonzentrationen außerhalb des therapeutischen Zielbereiches für Erwachsene (350-600 ng/ml) bei gleichzeitig nachgewiesenem guten Therapieansprechen. Nur 33,8% der Patienten hatten eine Serumkonzentration innerhalb des empfohlenen therapeutischen Zielbereiches für Erwachsene. Nach Wohkittel et al. (2016) deuten die Ergebnisse auf einen niedrigeren unteren Schwellenwert eines empfohlenen therapeutischen Bereiches der Clozapin-Serumkonzentration für Kinder und Jugendliche verglichen mit Erwachsenen hin. Als möglichen oberen Schwellenwert definieren sie eine Clozapin-Serumkonzentration von 317 ng/ml, die sie als Grenzwert für das Auftreten von keinen bzw. moderaten UAW ermitteln konnten. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten <14 Jahre (n=4) der eigenen und der Wohkittelstudie, muss das Ergebnis für Kinder noch an größeren Patientenpopulationen gezeigt werden.

Im Widerspruch dazu errechneten Piscitelli et al. (1994), Sporn et al. (2007), Kumra et al. (2008a) sowie Couchman et al. (2012) analog zu der vorgestellten Studie mittlere bzw. mediane Serumspiegel innerhalb des therapeutischen Zielbereichs für Erwachsene. Bei der Interpretation der eigenen Ergebnisse muss jedoch berücksichtigt werden, dass die mediane Clozapin-Serumkonzentration mit 364,5 ng/ml eher an der Untergrenze des empfohlenen Zielbereiches für Erwachsene lag und der mittlere Serumspiegel ($426,8 \pm 289,4$ ng/ml) demnach durch hohe Ausreißerspiegel in Richtung eines höheren Wertes verschoben wurde. Zudem bedeutet die hohe Standardabweichung unseres Ergebnisses,

dass die gemessenen Serumspiegel weit um den Mittelwert gestreut waren, wodurch seine Repräsentativität einschränkt wird.

Das Ergebnis der eigenen sowie der Wohkittel-Studie unterstreicht das Ergebnis der retrospektiven TDM-Studie von Fleischhaker et al. (1999, vgl. Tabelle 6 und 7) sowie verschiedener weiterer Untersuchungen aus der Kinder- und Jugendpsychiatrie (Alfaro et al. 2002, Frazier et al. 2003, Schulz et al. 1995), in denen unter empfohlener klinischer Dosierung ebenfalls eine mittlere Clozapin-Serumkonzentration <350 ng/ml ermittelt wurde. So hatten in der klinischen Studie von Frazier et al. (2003) zur Pharmakokinetik von Clozapin bei Kindern und Jugendlichen mit juveniler Schizophrenie nur zwei der Responder eine Clozapin-Serumkonzentration >350 ng/ml. Die durchschnittliche Serumkonzentration (289 ± 116 ng/ml) der untersuchten Stichprobe dieser Autoren lag unterhalb des genannten Schwellenwertes. Zusammenfassend weisen die Ergebnisse der Studien aus der Kinder- und Jugendpsychiatrie darauf hin, dass der untere Schwellenwert eines empfohlenen therapeutischen Bereiches der Clozapin-Serumkonzentration für Kinder und Jugendlichen niedriger definiert werden sollte als bei Erwachsenen.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist jedoch zu berücksichtigen, dass es durch Patienten, die aus pharmakodynamischen Aspekten nicht auf niedrige Dosierungen ansprechen bzw. niedrige Serumkonzentrationen haben und bei denen dann die Dosis und damit der Serumspiegel erhöht wird, oder durch Patienten, die Placeboresponder sind, und bei niedrigen Dosen und Spiegeln ein „gutes Ansprechen“ zeigen, zu Verschiebungen im Kollektiv kommen kann. Dieser methodische Fehler führt dazu, dass z.B. niedrige Spiegel besser wirksam scheinen als hohe. Wohkittel et al. (2016) weisen darauf hin, ihre Ergebnisse unter Vorbehalt zu interpretieren, da in ihrer Studie Non-Responder weder von der Analyse noch von der Interpretation der Ergebnisse ausgeschlossen waren. Nach AGNP-Richtlinien (Baumann et al. 2004, Update von Hiemke et al. 2011) sei deren Ausschluss eines der Qualitätsmerkmale von TDM-Studien, die zu Festlegung eines therapeutischen Konzentrationsbereiches herangezogen werden. Da diese Aspekte auch die Aussagekraft der eigenen Studie limitieren, sind weitere Studien mit größerer Stichprobe und kontrollierterem Design notwendig, um die Ergebnisse zu replizieren. Die Richtlinien der AGNP (Baumann et al. 2004, Update Hiemke et al. 2011) empfehlen als optimales Studiendesign zur Festlegung des unteren Schwellenwertes eines empfohlenen therapeutischen Zielbereiches der Wirkstoffkonzentration prospektive doppelt-blind Studien mit Dosierungen,

die zu einer definierten Spanne der Wirkstoffkonzentration führen, wie z.B. die Studie von Van der Zwaag et al. (1996, vgl. Kapitel 2.2.6).

Gewichtsdifferenzen der Patienten im Beobachtungszeitraum

Bei fast allen Patienten kam es im Verlauf der Therapie zu einer Gewichtszunahme von durchschnittlich 5,6 kg bis maximal 23,1 kg. Knapp die Hälfte der Probanden erfüllten die Kriterien einer extremen Gewichtszunahme ($>7\%$ des Ausgangsgewichtes, Definition nach Fleischhaker et al. 2007). In anderen Studien schwankten die mittleren Gewichts-differenzen unter Clozapin-Therapie in Abhängigkeit von der Dauer der Studie zwischen $0,9 \pm 6,47$ kg (6 Wochen; Kumra et al. 1996) und $9,5 \pm 10,4$ kg (45 Wochen, Fleischhaker et al. 2008). In einer Untersuchung von Kumra et al. (2008a) kam es bei 16,7% der Patienten im Laufe von zwölf Wochen zu einer extremen Gewichtszunahme. Fleischhaker et al. (2007) untersuchten die Gewichtszunahme unter verschiedenen atypischen Antipsy- chotika bei Kindern und Jugendlichen: 33,3% der Probanden unter Clozapin-Therapie nahmen in sechs Wochen mehr als 7% des Ausgangsgewichtes zu. Die ermittelte Ge- wichtszunahme nach sechs Wochen im Vergleich zum Ausgangsgewicht erwies sich in der genannten Studie unter Einnahme von Clozapin ($p < 0,005$) als signifikant. Zudem er- mittelten die Autoren unter Einnahme von Clozapin eine signifikante negative Korrela- tion zwischen prozentualer Gewichtsveränderung und dem Ausgangsgewicht. Nach die- sem Ergebnis kommt es bei Patienten mit einem niedrigen Ausgangsgewicht zu einer prozentual höheren Gewichtszunahme unter Clozapin-Therapie als bei Patienten mit ei- nem hohen Ausgangsgewicht. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass neben der Behandlungsdauer weitere Variablen, die in der Literatur als Ein- flussfaktoren auf die Gewichtszunahme diskutiert werden (u.a. Geschlecht, vgl. Kapitel 2.2.7), zwischen den genannten Studien nicht identisch waren. Diese Differenzen stellen eine mögliche Erklärung für die unterschiedlich hohen Gewichtszunahmen in den einzel- nen Studien dar. Fleischhaker et al. (2008) empfehlen deshalb zukünftige Studien mit großen, homogenen (in Bezug auf Diagnose, Komorbiditäten, Altersspanne etc.) Stich- proben, so wenig Komedikationen wie nötig und definierten Instrumenten zur Festlegung

der Gewichtsveränderung sowie der Kontrolle anderer Interventionen mit Einfluss auf die Gewichtsveränderung (z.B. Kalorienaufnahme, Bewegung) durchzuführen.

Im Gegensatz zu den aufgeführten Studien dokumentierten Wohkittel et al. (2016) in ihrer retrospektiven, naturalistischen TDM-Studie nur bei vier Probanden (6%) eine Gewichtszunahme. Sie führen diese große Differenz in der Anzahl der betroffenen Patienten verglichen mit anderen Studien auf einen methodischen Fehler zurück. In ihrer Analyse wurde zur Festlegung der UAW sowie deren Stärke wie in der eigenen Untersuchung die Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale (UKU) (Lingjaerde et al. 1987) verwendet. Die Gewichtszunahme ist dort nicht als eigene Variable aufgeführt, sondern muss durch den Behandler unter dem Punkt „andere UAW“ eigenständig aufgeführt werden. Wohkittel et al. (2016) halten die Rate der Gewichtszunahme in ihrer Stichprobe für unterschätzt und vermuten, dass die dokumentierten Fälle lediglich die schwersten Fälle widerspiegeln.

Die hohe Anzahl an Probanden mit extremer Gewichtszunahme (>7% des Ausgangsgewichtes) in der eigenen Untersuchung verdeutlicht die große Relevanz dieses Themas im klinischen Alltag. Es ist allgemein bekannt, dass unter Therapie mit Antipsychotika das Risiko einer Adipositas, die wiederum mit einer erhöhten Mortalität und Komorbidität assoziiert ist, steigt (Theisen et al. 2004). In einer Studie von Theisen et al. (2001) war die Prävalenz einer Adipositas bei Patienten mit einer Schizophrenie im Vergleich zu einer deutschen Referenzpopulation 5,1 bis 6,4-fach erhöht. Die Rate an adipösen Jugendlichen und jungen Erwachsenen (durchschnittliches Alter der untersuchten Stichprobe: $19,5 \pm 2,5$ Jahre) betrug bei Patienten unter Clozapin-Therapie 64%. Im Vergleich dazu betrug sie in der Gruppe der Patienten unter klassischer Antipsychotika-Behandlung 30%. Neben den gesundheitlichen Folgen hat die Gewichtszunahme häufig auch negative Auswirkungen auf die Compliance der Patienten hinsichtlich der Pharmakotherapie, was wiederum Auswirkungen auf den Verlauf der Psychose hat (Ratzoni et al. 2002, Theisen et al. 2004). Ein möglicher Parameter, der die Gewichtszunahme oder -abnahme unter Clozapin-Therapie beeinflusst, ist die Dosierungshöhe des Clozapins. In einer Untersuchung von Frazier et al. (2003) korrelierte sowohl die absolute als auch die prozentuale Gewichtsänderung mit der verabreichten Clozapin-Dosis in mg ($r=0,7$, $p=0,03$; $r=0,9$, $p=0,005$). Fleischhaker et al. (2007) errechneten in der oben aufgeführten Studie eine

signifikante positive Korrelation zwischen der Clozapin-Dosis und der BMI-Veränderung sowie der absoluten und prozentualen Gewichtsveränderung. Als Ursache für die Appetitsteigerung und die daraus folgende Gewichtszunahme wird die Affinität der atypischen Antipsychotika zu den 5-HT_{2c}- und den H₁-Rezeptoren diskutiert (Mehler-Wex 2005, Mehler-Wex & Warnke 2004). Aber auch regulatorische Aspekte wie z.B. Veränderungen in der Energieaufnahme durch Appetitsteigerung, Verminderung des Sättigungsgefühls, Kohlenhydrateißhunger, „compulsive-eating“ werden als Ursachen in Betracht gezogen (Theisen et al. 2004). Die breite interindividuelle Variabilität der Gewichtszunahme unter Antipsychotika-Therapie lässt sich laut Theisen et al. (2004) durch genetische Faktoren erklären. Weitere mögliche Einflussfaktoren auf die Antipsychotika-induzierte Gewichtszunahme werden in Kapitel 9.4 (Abschnitt Gewichtsdimensionen der Patienten im Beobachtungszeitraum) diskutiert. Bei Patienten unter Antipsychotika-Therapie empfiehlt sich deshalb im Rahmen des Monitorings auch eine regelmäßige Kontrolle des Körpergewichtes zur Vorbeugung einer Antipsychotika-induzierten Adipositas sowie deren Folgeerkrankungen.

Vergleich der mittleren Gewichtszunahme bei Patienten mit und ohne psychiatrischer Komedikation

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie erhöht eine Kombination von Clozapin mit anderen Psychopharmaka das Ausmaß der Gewichtszunahme im Vergleich zur Monotherapie nicht. Bei der Interpretation ist jedoch zu beachten, dass die Aussagekraft des Ergebnisses durch die geringen Stichprobengrößen der verglichenen Gruppen (sechs Patienten unter Monotherapie vs. 24 Patienten unter Kombinationstherapie) limitiert wird. Beim Vergleich der mittleren Gewichtszunahmen beider Therapieformen fällt auf, dass die Zunahme unter Kombinationstherapie trotz eines erheblich kürzeren Beobachtungszeitraumes (Median 237 vs. 70 Tage) nur geringfügig kleiner ist als unter Monotherapie. Zusätzlich kam es in der kürzeren Zeit bei fast genauso vielen Patienten unter Kombinationstherapie (45,8%) zu einer extremen Gewichtszunahme wie unter Monotherapie

(50%). In weiteren Studien ist zu prüfen, ob das Körpergewicht unter Kombinationstherapie tatsächlich schneller ansteigt als unter Monotherapie.

Ein Vergleich mit anderen Studien ist nicht möglich, da Ergebnisse hier nie getrennt für Mono- bzw. Kombinationstherapie aufgeführt wurden.

Vergleich des Therapieeffektes bei unterschiedlich langen Behandlungszeiträumen

In der untersuchten Stichprobe konnte kein Zusammenhang zwischen der Behandlungsdauer mit Clozapin und dem Therapieeffekt festgestellt werden, da sowohl bei den kürzeren (<100 Tage, 100-200 Tage), mittleren (200-300 Tage) als auch bei den längeren Behandlungszeiten (500-600 Tage) Verbesserungen des Gesundheitszustandes gemessen am CGI-S diagnostiziert werden konnten. Auch die Kriterien des Responders wurden nach unterschiedlich langen Behandlungszeiträumen erfüllt. Der Vergleich mit anderen Studien unterschiedlicher Dauer zeigt, dass auch hier Verbesserungen des Krankheitsbildes sowohl nach kürzeren Behandlungszeiten (sechs Wochen; Kumra et al. 1996) als auch nach längeren Behandlungszeiten mit Clozapin (durchschnittlich 311 Tage (1-75 Monate); Blanz et al. 1993) festgestellt werden konnten. Hier muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Verbesserung der Symptomatik in den verschiedenen Untersuchungen mit unterschiedlichen Parametern bewertet wurden.

Zu der gleichen Schlussfolgerung kam auch Schulte (2003), nachdem er die Ergebnisse verschiedener Clozapin-Studien zu dieser Thematik miteinander verglichen hatte. Nach Stahl & Grady (2004) kann es zwischen 16 und 20 Wochen dauern ehe ein Patient auf eine antipsychotische Monotherapie anspricht. Ein Medikament sollte deshalb ausreichend lange und in ausreichend hoher Dosierung eingesetzt worden sein, ehe man aufgrund eines mangelnden Therapieerfolges die Behandlung umstellt. Sie verweisen in Ihrer Übersichtsarbeit auf Studien nach deren Ergebnissen die Rate erfolgreicher Therapien nach einer Behandlungsdauer von mehr als acht Wochen merkbar ansteigt. Auch die DGKJPP (2007) empfiehlt eine Verabreichungsdauer eines Medikamentes von drei bis sechs Wochen ehe eine Therapie als erfolglos bezeichnet und die Behandlung geändert wird. Einige Autoren postulieren sogar eine noch kürzere Wartezeit von zwei Wochen.

9.2 Diskussion Olanzapin

Die wichtigsten Ergebnisse der Olanzapin-Studie lauten: 1) Es zeigte sich eine große interindividuelle Variabilität der Serumkonzentrationen bei gleicher Dosierung. 2) Es bestand eine signifikante hohe positive Korrelation zwischen verabreichter (gewichtskorrigierter) Olanzapin-Tagesdosis und gemessener Serumkonzentration. 3) Es lagen sowohl die verabreichten Dosierungen (94,1%) als auch die ermittelten Serumkonzentrationen (70,6%) mehrheitlich innerhalb des für Erwachsene empfohlenen Dosis- (5-20mg/d) bzw. Zielbereiches (20-80 ng/ml). 4) Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Höhe der mittleren Dosierung, wohl aber in der Höhe der mittleren Serumkonzentration zwischen Mädchen und Jungen, mit höherer mittlerer Serumkonzentration bei den Mädchen. 5) UAW unter Olanzapin-Therapie wurden in dieser Altersklasse sehr häufig (in 80% der Fälle) dokumentiert, wobei kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten bzw. dem Schweregrad der UAW und der Serumkonzentration gezeigt werden konnte. 6) Es gab weder einen signifikanten Unterschied in der mittleren Dosierungshöhe noch in der Höhe der mittleren Serumkonzentration zwischen Patienten mit und ohne UAW. 7) Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen der ermittelten Serumkonzentration und der Beurteilung des Therapieeffektes (leicht positiv, deutlich positiv).

Dosierung des Olanzapins

In der vorgestellten Studie lagen sowohl die mittlere Tagesdosis von Olanzapin ($14,3 \pm 6$ mg/d) als auch der überwiegende Anteil (94,1%) der verabreichten Dosierungen innerhalb der für Erwachsene empfohlenen Dosierungshöhe (5-20 mg/d, Fachinformation Zyprexa®, Stand April 2014). Dieses Ergebnis verweist darauf, dass man sich in der Klinik hinsichtlich der Dosierung von Olanzapin bei Kindern und Jugendlichen an den Empfehlungen für Erwachsene orientiert. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Theisen et al. (2006, vgl. Tabelle 10), die retrospektiv TDM-Daten zur Bestimmung dosisabhängiger Steady State Serumkonzentrationen von Olanzapin und seinen Metaboliten bei Kindern und Jugendlichen (n=122, mittleres Alter: $16,9 \pm 2,2$ Jahre, Spannweite 10-21 Jahre) mit

unterschiedlichen Krankheitsbildern ausgewertet. Die mediane Olanzapin-Tagesdosis der an Schizophrenie erkrankten Patienten (n=80) lag mit 12,5 mg/d (Spannweite 2,5-40 mg/d) ebenfalls innerhalb der empfohlenen Dosierungshöhe für Erwachsene und etwas niedriger als die mediane Dosis (15 mg/d) der von uns untersuchten Stichprobe. Auch in der retrospektiven TDM-Studie zur intraindividuellen Variabilität der Olanzapin-Konzentrationen von Bachmann et al. (2008a, vgl. Tabelle 10) erhielten die 85 Kinder und Jugendlichen (mittleres Alter: $16,7 \pm 2,0$ Jahre, Spannweite 10,3-20,6 Jahre, n=62 mit einer schizophrenen Störung) mit $15,8 \pm 7,4$ mg/d eine vergleichbar hohe mittlere Dosis. Aichhorn et al. (2007, vgl. Tabelle 10) analysierten retrospektiv Routine-TDM-Daten von Kindern und Jugendlichen zum möglichen Einfluss des Alters und des Geschlechtes auf die Plasmakonzentration von Olanzapin und Risperidon. Auch sie ermittelten eine mittlere Olanzapin-Tagesdosis ($15,2 \pm 9,2$ mg/d) bei den 10-18jährigen Patienten (n=26, davon n=7 mit Schizophrenie) innerhalb der für Erwachsene empfohlenen Dosierungshöhe. Es zeigte sich in dieser Studie aber eine Tendenz zu durchschnittlich 22,5% niedrigeren Olanzapin-Dosen für Jugendliche verglichen mit Erwachsenen (p=0,057). Die Ergebnisse der älteren Studien zur mittleren Dosierung von Olanzapin stimmen nahezu überein mit dem Ergebnis einer jüngeren Untersuchung von Fekete et al. (2017), in der u.a. auch Daten von Patienten der vorliegenden Arbeit eingeflossen sind. Sie werteten in ihrer naturalistischen Studie retrospektiv Routine-TDM-Daten von 115 Kindern und Jugendlichen (mittleres Alter: $15,9 \pm 1,8$ Jahre, Spannweite 10,4-18,8 Jahre) zum Zusammenhang der Olanzapin-Dosis, der Serumkonzentration und dem klinischen Effekt aus und ermittelten eine durchschnittliche Olanzapin-Dosis von $11,64 \pm 5,76$ mg/d.

Auch in zahlreichen randomisierten kontrollierten klinischen Studien (Arango et al. 2009, Kryzhanovskaya et al. 2009b, Sikich et al. 2004) kamen vergleichbare Dosen innerhalb der empfohlenen Dosierungshöhe für Erwachsene (5-20 mg/d) zur Anwendung und erwiesen sich als effektiv in der Reduzierung psychotischer Symptome. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass diesen Studien unterschiedliche Designs und Fragestellungen zugrunde liegen und die verabreichten mittleren Dosierungen nicht immer - wie in der vorgestellten Studie mehrheitlich der Fall - die Erhaltungsdosis widerspiegeln.

In der vorliegenden Studie zeigte sich weder ein signifikanter Unterschied in der Höhe der mittleren Dosierung von Olanzapin zwischen Jungen und Mädchen, noch zwischen

Patienten mit und ohne psychiatrischer Komedikation. Damit übereinstimmend ermittelten auch Fekete et al. (2017), Bachmann et al. (2008a) und Alfaro et al. (2002) (nähere Angaben zu den Studien vgl. Tabelle 10) keinen signifikanten Unterschied in der Dosierungshöhe bei Jungen und Mädchen. In der retrospektiven, naturalistischen TDM-Studie von Theisen et al. (2006, vgl. Tabelle 10) hingegen wurden die Jungen mit einer signifikant höheren Tagesdosis als die Mädchen behandelt ($p=0,046$). Die Autoren führten dieses Ergebnis auf den hohen Anteil an Anorexia nervosa-Patientinnen zurück, die in der Studie eine niedrigere mediane Tagesdosis als die Schizophrenie-Patienten erhielten (7,5 vs. 12,5 mg/d). Einen Einfluss der Diagnose auf die verabreichte Dosierung fanden auch Fekete et al. (2017): In ihrer Untersuchung erhielten Patienten mit psychotischen Erkrankungen eine signifikant höhere Olanzapin-Dosis als Patienten mit Ess-Störungen. Beim Vergleich der gewichtskorrigierten Dosis erwies sich der Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen jedoch als nicht mehr signifikant ($F=1,98$, $df=3$, $p=0,12$). Ein ähnliches Ergebnis konnte in der Studie auch zum Einfluss des Alters auf die Dosierungshöhe gefunden werden: Während Jugendliche >14 Jahre eine signifikant höhere Olanzapin-Tagesdosis verglichen mit Kindern <14 Jahre erhielten (12,29 vs. 8,47 mg/d), unterschied sich die gewichtsadaptierte Tagesdosis in beiden Altersklassen nicht signifikant voneinander ($t=0,12$, $p=0,90$). In der eigenen Untersuchung konnte ein Einfluss des Alters und der Diagnose auf die Dosierungshöhe nicht analysiert werden, da sich die Stichprobe ausschließlich aus Jugendlichen (>14 Jahre) mit schizophrenen Störungen zusammensetzte und somit keine Vergleichsgruppen gebildet werden konnten.

Hinsichtlich des Einflusses von Komedikationen auf die Olanzapin-Dosierung kommen Theisen et al. (2006) zum selben Ergebnis wie die vorliegende Studie.

Polypharmazie

Unter Berücksichtigung der Indikation (vgl. Kapitel 9.1) deutet die hohe Anzahl der Patienten unter Kombinationstherapie ($n=7$, 43,8%) von mindestens zwei Psychopharmaka in der vorliegenden Untersuchung daraufhin, dass eine Monotherapie in diesen Fällen zu

keinem ausreichenden Therapieeffekt führte. Die geringe Anzahl an Patienten mit komorbiden Störungen (n=3, vgl. Tabelle 16) in der untersuchten Stichprobe spricht gegen Ko- bzw. Multimorbidität als Ursache für die häufige Verordnung einer Kombinationstherapie.

Bestätigt wird das Ergebnis durch andere Studien mit ähnlich hohen Zahlen zum Einsatz von Polypharmazie. In der retrospektiven TDM-Studie von Theisen et al. (2006) erhielten ebenfalls 70% der Patienten in der Teilstichprobe der an Schizophrenie erkrankten Patienten (n=80) eine Kombinationstherapie. 35% dieser Patienten erhielten sogar mehr als ein zusätzliches psychotropes Medikament. Bei Dittmann et al. (2008) bekamen 88,5% der 88 Studienteilnehmer mit dokumentierten Begleitmedikamenten eine psychiatrische Kombinationstherapie mit Benzodiazepinen (Lorazepam oder Diazepam). Weitere Begleitmedikamente waren Biperiden (n=13, 13,5%) und Acetaminophen (n=11, 11,5%). Alle genannten Wirkstoffe waren im entsprechenden Studiendesign kurzzeitig als Bedarfsmedikation gestattet. Fekete et al. (2017) dokumentierten in ihrer retrospektiven naturalistischen TDM-Studie bei 83 Probanden (72,2%) mindestens ein psychotropes Begleitmedikament (andere Antipsychotika (n=32), Antidepressiva (n=27), Tranquilizer (n=8), Antikonvulsiva (n=8) und Methylphenidat (n=2)), ermittelten aber keinen signifikanten Unterschied im Therapieeffekt von Olanzapin bei Patienten mit und ohne Komedikation (t=0,84; p=0,40).

Serumkonzentrationen von Olanzapin

Zusammenhang Dosis und Serumkonzentration von Olanzapin

In der vorliegenden Untersuchung konnte sowohl eine signifikante positive Korrelation zwischen der **Wirkstoff-Dosis** als auch zwischen der gewichtskorrigierten Wirkstoff-Dosis und der Olanzapin-Serumkonzentration nachgewiesen werden. Theisen et al. (2006) ermittelten in der Teilstichprobe von Patienten mit Schizophrenie (n=80) ebenfalls eine signifikante positive Korrelation beider Parameter (r=0,542 (mittlere Korrelation), p<0,001). Gleichzeitig legt die in unserer Untersuchung vorliegende breite interindividuelle

elle Variabilität der Serumspiegel bei gleicher Dosierung (vgl. Abbildung 10) den Einfluss weiterer Faktoren auf die Höhe der Serumkonzentration nahe. Übereinstimmend damit fanden Patel et al. (2011) und Fekete et al. (2017) ($r=0,62$, $p<0,001$) in ihren retrospektiven TDM-Studien (vgl. Tabelle 10) ebenfalls eine Abhängigkeit der medianen bzw. mittleren Plasmakonzentration von der Dosierung bei gleichzeitig großer Variabilität der Plasmakonzentrationen. In der offenen, klinischen Untersuchung von Grothe et al. (2000) konnte bei identischer Dosierung ebenfalls eine große interindividuelle Variabilität der Serumspiegel (Spannweite 63,8-144,2 ng/ml) beobachtet werden. Das deckt sich mit Ergebnissen aus der Erwachsenenpsychiatrie (Rao et al. 2001).

Untersuchung möglicher pharmakokinetischer Einflussfaktoren

Als weitere Einflussfaktoren (neben der Dosis) auf die Serumkonzentration von Olanzapin werden in der Literatur unter anderem Geschlecht, Körpergewicht, Begleitmedikamente, Rauchen und das Alter zum Teil kontrovers diskutiert (vgl. Kapitel 2.3.5). Im Rahmen der eigenen Datenanalyse wurde ein signifikanter Einfluss des **Geschlechts** auf die Höhe der Olanzapin-Serumkonzentration nachgewiesen, indem Mädchen bei gleicher mittlerer Tagesdosis eine höhere mittlere Serumkonzentration aufwiesen (mittlere Serumkonzentration der Jungen: $33,4 \pm 21$ ng/ml, mittlere Serumkonzentration der Mädchen: $55,1 \pm 19,6$ ng/ml). Alfaro et al. (2002), Theisen et al. (2006), Fekete et al. (2017) und Aichhorn et al. (2007) konnten in ihren Stichproben hingegen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern ermitteln. Bei der Interpretation unseres Ergebnisses ist die geringe Größe der untersuchten Stichprobe als limitierender Faktor zu berücksichtigen. Theisen et al. (2006) untersuchten zu dieser Fragestellung eine relativ große Stichprobe von 80 Patienten mit schizophrenen Störungen (54 Jungen und 26 Mädchen), wodurch sich die Aussagekraft ihrer Studie erhöht. Allerdings beschreiben sowohl Theisen et al. (2006) als auch Aichhorn et al. (2007) eine Tendenz zu höheren Serumkonzentrationen bei weiblichen verglichen mit männlichen Probanden (Aichhorn et al. 2007: $p=0,059$), was sich sowohl mit unseren als auch mit Ergebnissen aus der Erwachsenenpsychiatrie (Lu et al. 2016, Patel et al. 2011, Weiss et al. 2005, vgl. Kapitel 2.3.5) deckt. Aichhorn et al. (2007) führen den Unterschied in der Höhe der Plasmakonzentration auf

eine niedrigere Aktivität des Abbauenzym CYP1A2 der Leber bei Frauen bzw. Mädchen zurück.

Ein möglicher Einfluss des **Alters** auf die resultierende Plasmakonzentration konnte in der eigenen Stichprobe nicht untersucht werden, da sich die Stichprobe nur aus Jugendlichen zusammensetzte und somit keine Vergleichsgruppe mit Kindern gebildet werden konnte. In der Literatur wird ein Einfluss des Alters kontrovers diskutiert (vgl. Kapitel 2.3.5). Ähnlich wie Patel et al. (2011) fanden auch Lobo et al. (2010, vgl. Tabelle 10) in ihrer pharmakokinetischen Studie zur oralen Olanzapin-Disposition in Jugendlichen mit Schizophrenie oder Bipolar-I-Störung bei vergleichbarer Dosierung eine höhere (27%) Olanzapin-Exposition bei Jugendlichen (n=116, mittleres Alter $16,0 \pm 1,4$ Jahre, Spannweite 13-18 Jahre) verglichen mit den Daten von 912 Erwachsenen. Bei Aichhorn et al. (2007) hingegen war die durchschnittliche Plasmakonzentration bei den jüngeren (10-18 Jahre) verglichen mit älteren Patienten ($34,9 \pm 30,7$ vs. $26,5 \pm 14,1$ ng/ml) nicht signifikant erhöht, wohl aber die Konzentration/Dosis-Ratio. Sie begründen das mit einer vermutlich niedrigeren CYP 1A2-Aktivität in jüngeren Patienten.

Die Einnahme bestimmter pharmakologischer Wirkstoffe kann den Abbau des Olanzapins im Körper verlangsamen oder beschleunigen (vgl. Kapitel 2.3.5). Gerade diese **Arzneimittelinteraktionen** bilden eine wichtige Indikation für TDM (vgl. Tabelle 3). Nach den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung beeinflussen weder der Body Mass Index noch das Vorhandensein einer Komedikation die Höhe der Serumkonzentration von Olanzapin. Verglichen mit Patienten unter Monotherapie beobachteten Theisen et al. (2006, vgl. Tabelle 10) einen signifikanten Anstieg der medianen Konzentration/Dosis-Ratio bei Patienten, die Olanzapin ausschließlich kombiniert mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer einnahmen. Zusätzlich fanden sie einen signifikanten Unterschied der Olanzapinkonzentration bei Patienten, die Olanzapin kombiniert mit Induktoren oder Inhibitoren des CYP450-Enzymsystems erhielten, verglichen mit Patienten unter Monotherapie. Übereinstimmend mit der eigenen Untersuchung fanden Fekete et al. (2017) keinen signifikanten Unterschied in der Höhe der Serumkonzentration bei Patienten mit und ohne Komedikationen. Bei sechs Patienten, die Olanzapin kombiniert mit Fluoxetin (CYP1A2-Induktor, vgl. Kapitel 2.3.5) einnahmen, ermittelten sie unter klini-

scher Dosierung Serumkonzentrationen innerhalb des empfohlenen Zielbereiches. Bei einem Patienten unter Komedikation mit Fluvoxamin (CYP1A2-Inhibitor, vgl. Kapitel 2.3.5) konnte jedoch eine Serumkonzentration oberhalb (110 ng/ml) des empfohlenen Zielbereiches für Erwachsene (20-80 ng/ml) gefunden werden. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass die Aussagekraft des eigenen Ergebnisses durch die geringe Anzahl der Probanden (sieben Patienten mit psychiatrischer Komedikation) verglichen mit der Stichprobe von Theisen et al. (2006, 87 Patienten mit Komedikation, 35 Probanden mit Monotherapie) limitiert wird.

Der Einfluss des **Rauchens** auf die Serumkonzentration von Olanzapin war aufgrund der ungleichen Stichprobengröße (drei Raucher vs. elf Nichtraucher) in der eigenen Untersuchung nicht ermittelbar. Die Ergebnisse bisher durchgeführter Studien der Kinder- und Jugendpsychiatrie zu dieser Fragestellung decken sich mit Ergebnissen aus der Erwachsenenpsychiatrie (vgl. Kapitel 2.3.5). So hatten in der Studie von Theisen et al. (2006) Raucher niedrigere Serumkonzentrationen als Nichtraucher.

Fekete et al. (2017) ermittelten weder einen signifikanten Einfluss der **Diagnose**, noch eines **niedrigen oder hohen Körpergewichtes** auf die resultierende Serumkonzentration. Ergänzend dazu konnte in der eigenen Untersuchung auch kein Einfluss des **BMI** auf die Serumkonzentration gefunden werden. Ein Einfluss der Diagnose auf die Serumkonzentration war nicht ermittelbar, da sich die Stichprobe nur aus Patienten mit schizophrenen Störungen zusammensetzte.

In der Literatur wird neben der breiten interindividuellen auch die **intraindividuelle Variabilität der Serumkonzentration** bei gleicher Dosierung diskutiert. Bachmann et al. (2008a) ermittelten diesbezüglich in ihrer retrospektiven TDM-Studie keinen signifikanten Einfluss des Raucherstatus sowie enzyminduktiver oder -inhibierender Komedikation, wohl aber von Alter, Body Mass Index, Tagesdosis, Anzahl der Komedikationen sowie Abstand der letzten Medikamenteneinnahme zur Serumspiegelmessung. Jüngerer Alter, höherer Body Mass Index und höhere Tagesdosis korrelierten mit höherer intraindividuelle Variabilität. Den fehlenden nachgewiesenen Einfluss des Tabakkonsums auf die Serumkonzentration begründen sie mit methodischen Ungenauigkeiten. Nach einer

Untersuchung von Haslemo et al. (2006) zur Wechselwirkung zwischen Rauchen und der Clozapin- bzw. Olanzapinkonzentration scheint erst der Konsum von sieben bis zwölf Zigaretten pro Tag zur maximalen Induktion des Clozapin- bzw. Olanzapin-Metabolismus zu führen. Bachmann et al. (2008) unterteilten ihre Stichprobe in Raucher und Nichtraucher, ohne die Anzahl der Zigaretten zu berücksichtigen. Es ist deshalb nicht auszuschließen, dass der tägliche Tabakkonsum bei einigen Probanden zu niedrig war, um einen Einfluss auf die Serumkonzentration auszuüben. Fekete et al. (2017) fanden in ihrer retrospektiven TDM-Datenanalyse ebenfalls keinen Unterschied in der Höhe der Serumkonzentrationen zwischen Rauchern und Nichtrauchern. Auch sie betonen dieses Ergebnis aufgrund der geringen Stichprobengröße der Raucher (n=11) sowie des vermutlich geringen Zigarettenkonsums der Probanden während der Hospitalisierung unter Vorbehalt zu interpretieren.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) unter Olanzapin-Therapie

Die hohe Prozentzahl der Patienten (80%) unserer Studie für die mindestens eine unerwünschte Arzneimittelwirkung dokumentiert wurde, weist darauf hin, dass bei Jugendlichen unter der Pharmakotherapie mit Olanzapin mit einem gehäuftem Auftreten von UAW gerechnet werden muss. Eine ähnlich hohe Prozentzahl der Patienten mit UAW unter Olanzapin-Therapie im Kindes- und Jugendalter findet man auch in anderen Untersuchungen: So wurden in einer Studie von Dittmann et al. (2008) zur Effektivität und Tolerabilität von Olanzapin in der Behandlung von Jugendlichen (n=96) mit schizophrenen Störungen bei 92,7% der Patienten UAW beobachtet, die in 65,6% der Fälle vom Behandler auf die Einnahme von Olanzapin zurückgeführt wurden. Bei der Interpretation des Ergebnisses ist zu berücksichtigen, dass die Patienten zu Beginn eine Einstiegsdosis von 10 mg/d erhielten und dass diese Dosis innerhalb der ersten sechs Behandlungswochen abhängig vom Krankheitsverlauf angepasst werden konnte. Demnach ist es möglich, dass Patienten anfangs eine für sie inadäquate Olanzapin-Dosis erhielten unter der verstärkt UAW auftraten. Zudem können bei Ersteinstellung von Patienten auf ein neues

Medikament häufig unerwünschte Arzneimittelwirkungen beobachtet werden, die nur vorübergehend auftreten und dann wieder abklingen (vgl. Kapitel 2.3.6). Diese passageren UAW können bei dem hohen Untersuchungsergebnis von Dittmann et al. (2008) eine Rolle gespielt haben.

In der vorliegenden Studie wurden bei zwei Patienten (16,7%) extrapyramidale motorische Störungen (EPMS) notiert. Die Angabe zur Häufigkeit von EPMS variierte in der Literatur stark: Einige Studien, die überwiegend Kinder untersuchten, berichten nur von wenig bis gar keinen Fällen (Mozes et al. (2003), mittleres Alter: $12,6 \pm 1,1$ Jahre, Spannweite 11-14 Jahre; Shaw et al. (2006), mittleres Alter: $12,8 \pm 2,4$ Jahre), während in einer weiteren Untersuchung von Mozes et al. (2006, mittleres Alter: $11,05 \pm 1,64$ Jahre, Spannweite 8,5-14 Jahre) zum Vergleich der Tolerabilität und Effektivität von Risperidon und Olanzapin in der Behandlung der juvenilen Schizophrenie sieben der zwölf untersuchten Kinder unter der Einnahme von Olanzapin an EPMS litten. Ähnliches zeigte sich auch in Untersuchungen mit überwiegend jugendlichen Probanden: Während bei Dittmann et al. (2008, mittleres Alter der untersuchten Stichprobe: $15,9 \pm 1,4$ Jahre) 21 der 96 Probanden (21,9%) unter EPMS (hauptsächlich Tremor) litten, die auf die Einnahme von Olanzapin zurückgeführt wurden, wurden in der Studie von Gothelf et al. (2003, mittleres Alter: $16,8 \pm 1,6$ Jahren) bei drei der 19 Patienten (15,8%) EPMS diagnostiziert. Im Vergleich mit Erwachsenen scheinen Kinder und Jugendliche ein erhöhtes Risiko für EPMS zu haben (Correll 2008), das in der Literatur auf die erhöhte Dichte an D₂-Rezeptoren in dieser Altersklasse zurückgeführt wird (McConville & Sorter 2004).

Die Stärke der unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurde in dem von uns analysierten Datensatz in keinem Fall als schwer eingestuft und nur wenigen Probanden (n=3) erhielten Begleitmedikamente zur Therapie der UAW. In anderen observationalen Studien hingegen kamen Medikamente zur Therapie von UAW weitaus häufiger zum Einsatz. So nahmen in einer Stichprobe von Theisen et al. (2006) 19% der Patienten mit Schizophrenie unter Pharmakotherapie mit Olanzapin zusätzlich Biperiden ein. Des Weiteren traten in anderen Studien mitunter schwerwiegende UAW (z.B. Neutropenie) auf, die den Abbruch der Therapie erforderten (Dittmann et al. 2008 (in 3,1% der Fälle), Kumra et al. 2008 (in 4,8% der Fälle)). Eine mögliche Ursache der milden Ausprägung der UAW in der vorliegenden Studie ist, dass die Patienten zum zur Analyse ausgewählten Beobachtungszeitpunkt eher am Ende der stationären Therapie standen. Es ist anzunehmen, dass

sie zu diesem Zeitpunkt im Hinblick auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis möglichst optimal eingestellt waren und eventuelle passager im Verlauf vorher vorhandene UAW abgeklungen bzw. erfolgreich behandelt worden waren. Durch das häufige sowie das mögliche Auftreten gefährlicher UAW in Einzelfällen und die in Studien nachgewiesene erhöhte Vulnerabilität bei Kindern und Jugendlichen (vgl. Kapitel 2.3.1 und 2.3.6) ist die Indikation einer engmaschigen Beobachtung der Patienten inklusive Serumkonzentrationsbestimmungen im Rahmen des TDM während einer Therapie mit Olanzapin gegeben. Zahlreiche Autoren empfehlen die Anwendung von Olanzapin aufgrund seiner UAW nicht als Mittel der ersten Wahl bei Erstausschub einer Psychose (Maloney & Sikich 2010, NICE 2013, vgl. Kapitel 2.3.1).

Die Arten der unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die bei den Kindern und Jugendlichen der hier untersuchten Stichprobe aufgetreten sind, entsprechen denen, die auch bei Erwachsenen beobachtet werden bzw. auf die in der Fachinformation hingewiesen wird (vgl. Kapitel 2.3.6). Neue, unbekannte UAW wurden nicht dokumentiert. Das Ergebnis der eigenen Analyse deckt sich mit dem von Fekete et al. (2017), die in ihrer Stichprobe aus Kindern und Jugendlichen ebenfalls die gleichen Arten von UAW wie bei Erwachsenen beobachteten.

Zusammenhang zwischen UAW und Serumkonzentration

In der vorliegenden Studie konnte kein Schwellenwert der Serumkonzentration für das Auftreten von UAW definiert werden, da sich keine signifikante Korrelation zwischen der Serumkonzentration des Olanzapins und dem Auftreten von UAW zeigen ließ. UAW traten bei Patienten auf, deren Olanzapin-Serumkonzentration sowohl ober-, inner- als auch unterhalb des Referenzbereiches für Erwachsene lag. Es bestand auch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration und der Schwere der UAW. Übereinstimmend damit fanden Fekete et al. (2017) in ihrer retrospektiven Analyse der TDM-Daten von 115 Kindern und Jugendlichen ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration und dem Auftreten von UAW ($r=0,12$, $p=0,21$). Sie ermittelten weder einen signifikanten Unterschied in der Höhe der Serumkonzentration bei Patienten mit und ohne UAW ($F=1,67$, $p=0,18$) noch einen signifikan-

ten Unterschied zwischen Patienten mit niedrigen, mittleren und hohen Serumkonzentrationen sowie der Anzahl dokumentierter UAW ($F=0,33$, $df=2$, $p=0,72$). Damit übereinstimmend fanden auch Grothe et al. (2000) in ihrer sehr kleinen Stichprobe von acht Patienten keinen Zusammenhang zwischen UAW und Plasmakonzentration. In mehreren kontrollierten Studien der Erwachsenenpsychiatrie hingegen konnte eine Dosis- bzw. Konzentrationsabhängigkeit einzelner UAW wie EPMS, anticholinergische Effekte, Obstipation, Gewichtszunahme und Veränderung des Prolaktinspiegels beobachtet werden sowie als Schwellenwert für eine erhöhte Wahrscheinlichkeit des Auftretens von UAW 80 ng Olanzapin pro ml Plasma definiert werden (Rao et al. 2001, Kelly et al. 2006, Crawford et al. 1997, Citrome et al. 2009, vgl. Kapitel 2.3.6). Da in diesen Studien größere Stichproben untersucht (Citrome et al. 2009, Anzahl der Patienten: $n=380$; Crawford et al. 1997, Anzahl der Patienten: $n=69$) und ein kontrolliertes Studiendesign angewandt wurde (Citrome et al. 2009, randomisierte, doppelt-blind Studie; Kelly et al. 2006, doppelt-blind, cross-over Studie), ist die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Untersuchungen entsprechend hoch zu bewerten. Um nachzuweisen, ob auch in der Altersklasse der Kinder und Jugendlichen ein Zusammenhang zwischen Serumkonzentration und UAW besteht, sind weitere Studien mit einem besser kontrollierteren Design und größeren Stichproben notwendig.

Fekete et al. (2017) ermittelten in ihrer TDM-Studie keinen signifikanten Einfluss von Komedikationen auf das Auftreten von UAW ($t=-0,34$, $p=0,73$). Das stimmt mit der hier vorgestellten Untersuchung überein, in der ebenfalls die Kombination von Olanzapin mit anderen Wirkstoffen das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen nicht beeinflusste. Nach Literaturangaben ist z.B. für die Kombination von Olanzapin mit Valproinsäure oder Lithium eine stärkere Ausprägung einzelner UAW gut dokumentiert (vgl. Kapitel 2.3.4). Keine dieser Kombinationen wurde in der vorliegenden Studie verabreicht. Zudem limitieren die oben genannten Faktoren (kleine Stichprobe, offenes-naturalistisches Design) die Gültigkeit der Ergebnisse. In der retrospektiven Kohortenstudie ($n=4140$, mittleres Alter: $10,4 \pm 3,6$ Jahre) von McIntyre & Jerrell (2008) zur Identifizierung von Faktoren die mit kardiovaskulären oder metabolischen UAW assoziiert sind, wurde eine höhere Prävalenz von Adipositas (odds ratio (OR) 2,13), Diabetes mellitus Typ II (OR 3,23), kardiovaskulären UAW (OR 2,70) und orthostatischer Hypotension

(OR 1,64) bei Patienten unter Antipsychotika-Therapie verglichen mit der unbehandelten Kontrollgruppe (n=4500) gefunden. Innerhalb der Stichprobe unter Pharmakotherapie war das Risiko der Adipositas/Gewichtszunahme (OR 2,28), des Diabetes mellitus Typ II (OR 2,36) sowie der Dyslipidämie (OR 5,26) unter Kombinationstherapie aus multip-len Antipsychotika verglichen mit Monotherapie signifikant erhöht.

Als mögliche Einflussfaktoren auf das Auftreten von UAW unter Olanzapin-Therapie konnten in der Analyse von Fekete et al. (2017) das Geschlecht sowie die Diagnose er-mittelt werden: In ihrer Studie hatten Jungen signifikant mehr UAW verglichen mit Mäd-chen ($t=2,57$, $p=0,01$). Patienten mit Schizophrenie, schizophreniformer und schizoaffek-tiver Störung hatten signifikant mehr UAW als andere Patienten ($t=-2,86$, $p=0,01$).

Da gerade bei Kindern und Jugendlichen eine erhöhte Vulnerabilität für einzelne UAW gezeigt werden konnte, sind weitere kontrollierte Studien zur Erfassung einer möglichen Konzentrationsabhängigkeit sowie eventuellen Einflussfaktoren für das Auftreten von UAW notwendig, um so die Pharmakotherapie mit Olanzapin in dieser Altersklasse si-cherer zu machen.

Therapieeffekt unter Olanzapin

Fast die Hälfte (41,7%) der untersuchten Patienten erfüllten die definierten Kriterien eines Responders (20%ige Reduktion des BPRS-Wertes und CGI-S Grad <3 oder letzter BPRS-Wert ≤ 35 , Kane et al. 1988) während der intraindividuellen Verlaufsbeobachtung. Beurteilt nach CGI-I durch die Behandler kam es bei allen Patienten zu einer Verbesse-rung ihres Gesundheitszustandes. Hiermit übereinstimmend berichten andere Studien aus der Kinder- und Jugendpsychiatrie mit ähnlichen Patientenzahlen von einer deutlichen oder zumindest leichten Verbesserung der psychotischen Symptomatik unter Olanzapin-Therapie gemessen am CGI-I. Junghanß & Dittmann (1999) berichten retrospektiv von 24 Kindern und Jugendlichen (mittleres Alter: $17,2 \pm 1,5$ Jahre, Spannweite 13-19,5 Jahre), die aufgrund von schizophrenen Störungen oder anderen psychotischen Erkran-kungen stationär mit Olanzapin behandelt wurden. Der Gesundheitszustand bei 83,3%

der Patienten wurde als deutlich besser („very much“/„much improved“), bei 12,5% als leicht verbessert („minimally improved“) und bei 4,2% als verschlechtert eingestuft. In einer großen multizentrischen prospektiven Studie an Kindern und Jugendlichen zwischen 12 und 19 Jahren mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis (Dittmann et al. 2008) wurde das Krankheitsbild bei 59,4% der Patienten nach sechs Wochen als deutlich besser, bei 25% als leicht verbessert und bei 15,6% der Patienten als unverändert oder verschlechtert eingestuft. 60 der 96 Patienten erfüllten die erforderlichen Kriterien eines Responders (definiert als Reduktion des BPRS-Wertes $\geq 30\%$) und wurden weitere 18 Wochen mit Olanzapin behandelt. Für 31 dieser Patienten wurde weiterhin eine deutliche und für einen Patienten eine leichte Verbesserung dokumentiert. Von 28 Patienten lag keine Beurteilung vor, da sie die Studie aus unterschiedlichen Gründen vorzeitig abbrachen oder die Daten fehlten. In der retrospektiven TDM-Datenanalyse von Fekete et al. (2017) wurde der Therapieeffekt nach CGI-I bei 48 Patienten (41,7%) als deutlich besser („very much better“/„much better“), bei 44 Patienten (38,3%) als leicht verbessert („moderately better“) und bei elf Patienten (9,6%) als unverändert („unchanged“) eingestuft. Bei drei Patienten wurde der Gesundheitszustand als verschlechtert („minimally or much worse“) bewertet. Patienten mit psychotischen Krankheitsbildern zeigten einen signifikant positiveren Therapieeffekt unter der Behandlung mit Olanzapin als Patienten mit Ess-Störungen ($t=2,34$; $p=0,022$).

Ein Vergleich der Anzahl an Respondern mit anderen Studien ist schwierig, da sich sowohl die erforderlichen Kriterien als auch die Behandlungsdauer in den Studien unterschieden. In der randomisierten, doppelt-blind Studie zum Vergleich von Clozapin und hochdosiertem Olanzapin von Kumra et al. (2008) waren die Kriterien, um als Responder zu gelten, eine mindestens 30%ige Reduktion des BPRS-Wertes und eine Besserung nach CGI-I mit Score 1 oder 2. Nach der zwölfwöchigen Studie erfüllten 33% der 21 Patienten (mittleres Alter: $15,5 \pm 2,1$ Jahre) diese Kriterien. In einer früheren offenen Studie zur Effektivität von Olanzapin bei Jugendlichen ($n=8$, mittleres Alter: $15,25 \pm 2,31$ Jahre) mit therapieresistenter juveniler Schizophrenie von Kumra et al. (1998) waren die gleichen Kriterien für die Definition eines Responders erforderlich wie in der vorliegenden Studie. Während nach sechs Wochen niemand die Voraussetzungen erfüllte, konnten nach acht Wochen 25% der Patienten als Responder bezeichnet werden. 12,5% der Patienten galten als partielle Responder. Die Aussagekraft der Ergebnisse der jüngeren Untersuchung von

Kumra et al. (2008) ist aufgrund der größeren Stichprobe (n=12 vs. n=8) sowie dem kontrollierterem Studiendesign (randomisierte doppelt-blinde Vergleichsstudie vs. offene Studie) entsprechend höher zu bewerten als die der älteren Studie (Kumra et al. 1998). In der prospektiven, offenen Untersuchung zur Effektivität von Olanzapin bei Kindern von Ross et al. (2003) musste mindestens eine 20%ige Reduktion des BPRS-Wertes sowie BPRS-Wert (child version) ≤ 35 oder Clinical Global Assessment Scale >60 vorliegen. Nach sechs Wochen waren in dieser Untersuchung 37% der 19 Patienten (mittleres Alter: $10,5 \pm 2,4$ Jahre, Spannweite 6-15 Jahre) Responder. 32% der Patienten waren partielle Responder, das heißt sie erfüllten eines der genannten Kriterien. Nach einem Jahr galten in dieser Untersuchung 74% der Patienten als Responder.

Oben aufgeführte Ergebnisse werden von den Autoren dahingehend interpretiert, dass viele Kinder und Jugendliche mit juveniler Schizophrenie auf eine Behandlung mit Olanzapin positiv ansprechen und von einer (off-label) Olanzapin-Therapie bei gegebener Indikationsstellung profitieren können. Trotz der nachgewiesenen Effektivität wird die Anwendung von Olanzapin als Mittel der ersten Wahl bei Erstausbruch einer Psychose aufgrund möglicher schwerwiegender UAW in der Literatur nicht (mehr) empfohlen (NICE 2013, Maloney & Sikich 2010, vgl. Kapitel 2.3.1). Bei der Interpretation der eigenen Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass Olanzapin bei 43,8% der Patienten in Kombination mit anderen Psychopharmaka verabreicht wurde und so in diesen Fällen nicht beurteilt werden kann, ob der positive Therapieeffekt einzig auf die Wirkung des Olanzapins zurückzuführen ist. Die vorliegenden naturalistischen Daten eines nicht selektierten Patientenguts können in Bezug auf die Effektivität lediglich eine Ergänzung zu den Ergebnissen randomisiert kontrollierter Wirksamkeitsstudien darstellen.

Zusammenhang Therapieeffekt und Serumkonzentration

So konnte möglicherweise aufgrund der Limitationen des offenen Studiendesigns (vgl. obiger Abschnitt) in der vorliegenden Untersuchung kein Schwellenwert für einen zu empfehlenden Konzentrationsbereich definiert werden, da positive Therapieeffekte sowohl bei Serumkonzentrationen unterhalb, innerhalb und oberhalb des für Erwachsene empfohlenen Zielbereichs (20-80 ng/ml) auftraten. Die Mehrzahl der Serumkonzentrationen (71,4%) der Patienten mit positivem Therapieeffekt (leicht und deutlich) lag jedoch

innerhalb des empfohlenen Zielbereichs von 20-80 ng/ml. Beim Vergleich der Serumkonzentrationen von Patienten mit unterschiedlichem Therapieeffekt zeigte sich eine Tendenz zu einer niedrigeren mittleren Serumkonzentration von Olanzapin bei Patienten mit deutlich positivem verglichen mit leicht positivem Therapieeffekt ($36 \pm 19,1$ vs. $54,7 \pm 22,3$ ng/ml) ($p=0,081$). Damit übereinstimmend ermittelten auch Fekete et al. (2017) in der erweiterten Stichprobe bei Patienten mit psychotischen Erkrankungen und Ess-Störungen keinen signifikanten Unterschied in der Höhe der Serumkonzentration von Olanzapin bei Respondern und Nonrespondern (nach CGI-I) ($t=1,66$; $p=0,12$).

Evaluation des therapeutischen Bereichs von Olanzapin für Kinder und Jugendliche

Sowohl die mittlere Olanzapin-Serumkonzentration ($43,6 \pm 22,7$ ng/ml) als auch der Großteil der gemessenen Serumspiegel (70,6%) lagen in der vorgestellten Studie innerhalb des empfohlenen Referenzbereiches für Erwachsene (20-80 ng/ml). Bei der Mehrzahl der Patienten mit positivem Therapieeffekt konnte eine Serumkonzentration zwischen 20 und 80 ng/ml nachgewiesen werden (vgl. obiger Abschnitt). Dieses Ergebnis könnte darauf hindeuten, dass Jugendliche unter für Erwachsene üblichen klinischen Dosierungen vergleichbare Olanzapin-Serumkonzentrationen aufbauen wie Erwachsene. Der empfohlene Konzentrationsbereich für Erwachsene könnte sich mit dem für Jugendliche überschneiden. Ob eine vollständige Übertragung auf minderjährige Patienten möglich ist, muss an größeren Stichproben, die sich aus Kindern und Jugendlichen zusammensetzen, mit mehr kontrolliertem Design (z.B. festen Dosisintervallen und diagnose- sowie altersspezifischen psychometrischen Skalen zur Erfassung der klinischen Wirksamkeit) geprüft werden.

In den retrospektiven TDM-Studien von Bachmann et al. (2008a, mittlere Olanzapin-Serumkonzentration: $46,0 \pm 24,0$ ng/ml, Spannweite 1,9-110,9 ng/ml), Fekete et al. (2017, mittlere Serumkonzentration: $35,7 \pm 23,9$ ng/ml, Spannweite 4,0-111,0 ng/ml), Theisen et al. (2006, mediane Olanzapin-Serumkonzentration der Teilstichprobe von Patienten mit Schizophrenie: 37,7 ng/ml, Spannweite 1,9-114,6 ng/ml) und Aichhorn et al. (2007, mittlere Olanzapin-Serumkonzentration der 10-18jährigen Patienten: $34,9 \pm 30,7$ ng/ml) wurden vergleichbare mittlere bzw. mediane Serumkonzentrationen im unteren bis mittleren Referenzbereich für Erwachsene vorbeschrieben. Übereinstimmend mit der eigenen

Untersuchung lagen bei Fekete et al. (2017) die Serumkonzentrationen der Patienten mit psychotischen Erkrankungen (n=48) mehrheitlich (68,8%) im für Erwachsene empfohlenen Zielbereich (20-80 ng/ml). Eine Ausnahme bildeten die klinischen Studien von Alfaro et al. (2002) zum Zusammenhang zwischen der Haloperidol-, Clozapin- bzw. Olanzapinkonzentration und der Prolaktinkonzentration in der die mittlere Serumkonzentration ($89,5 \pm 44,7$ ng/ml, Median nicht angegeben) für zwölf Kinder und Jugendliche (mittleres Alter: $14,5 \pm 3,2$ Jahre, Spannweite 9,1-18,6 Jahre) oberhalb des empfohlenen therapeutischen Zielbereiches für Erwachsene lag. Beim Vergleich der Ergebnisse muss jedoch berücksichtigt werden, dass in diesen Studien die mittlere verabreichte Olanzapin-Dosis mit $17,5 \pm 2,8$ mg/d höher war als in den anderen genannten Untersuchungen mit mittleren oder medianen Olanzapin-Dosen zwischen 11,64 und 15,8 mg/d. In der randomisierten doppelt-blind Studie von Kumra et al. (2008) zum Vergleich von Clozapin und hochdosiertem Olanzapin in der Behandlung therapieresistenter juveniler Schizophrenie, lag die durchschnittliche Olanzapin-Serumkonzentration der 14 minderjährigen Patienten, die die zwölfwöchige Studie beendeten, mit $89,3 \pm 35,5$ ng/ml (Spannweite 22-155 ng/ml) ebenfalls höher als die obere Grenze des empfohlenen Konzentrationsbereiches für Erwachsene. Zu berücksichtigen ist hier, dass auch die mittlere Tagesdosis mit $26,2 \pm 6,7$ mg/d deutlich oberhalb der empfohlenen Dosierungshöhe für Erwachsene lag. Ähnliches war auch in der offenen klinischen Studie von Grothe et al. (2000) zur Pharmakokinetik von Olanzapin bei Kindern und Jugendlichen (n=8, Altersspanne 10-18 Jahre) zu beobachten: Die durchschnittliche Steady State Plasmakonzentration ihrer acht untersuchten Kinder und Jugendlichen (10-18 Jahren) am Ende der achtwöchigen Studie lag mit $92,6 \pm 27,0$ ng/ml ebenfalls oberhalb des empfohlenen Zielbereiches für Erwachsene. Auch hier erhielten viele Patienten Olanzapin in einer relativ hohen Dosierung (20 mg/d: n=7, 15 mg/d: n=1).

Die Ergebnisse der eigenen sowie der Studie von Fekete et al. (2017) an der erweiterten Stichprobe könnten auf ein erhöhtes Auftreten von positiven Therapieeffekten bei Serumkonzentrationen zwischen 20-80 ng/ml hindeuten und würden sich somit mit den Untersuchungsergebnissen aus der Erwachsenenpsychiatrie decken (vgl. Kapitel 2.3.3). Fekete et al. (2017) schlussfolgern aus ihren Ergebnissen, dass sich der therapeutische Zielbereich für Erwachsene möglicherweise auf die Altersklasse der Kinder und Jugendliche

übertragen lässt. Die geringe Anzahl an schwerwiegenden UAW in ihrer untersuchten Stichprobe könnte darauf hindeuten, dass ein ähnlicher oberer Schwellwert eines therapeutischen Zielbereiches bei Kindern und Jugendlichen verglichen mit Erwachsenen definiert werden kann. Da die Aussagekraft der vorliegenden Studie durch die Stichprobengröße sowie das offene-naturalistische Design begrenzt ist, sind weitere, größere Untersuchungen mit kontrollierterem Design erforderlich, um die vorliegenden Ergebnisse zu überprüfen.

Gewichtsdifferenzen der Patienten im Beobachtungszeitraum

Bei einem Großteil der Jugendlichen kam es unter Olanzapin-Einnahme (mittlerer Beobachtungszeitraum $115,2 \pm 141,1$ Tage) zu einer Körpergewichtszunahme. In 50% der Fälle wurde eine extreme Zunahme ($>7\%$ des Ausgangsgewichtes, Definition nach Fleischhaker et al. 2007) im Verlauf des Beobachtungszeitraums verzeichnet.

Unser Ergebnis deckt sich mit denen zahlreicher anderer Studien, in denen die Gewichtszunahme unter Olanzapin häufig beobachtet werden konnte (Kumra et al. 2008, Mozes et al. 2003, Quintana et al. 2007, Dittmann et al. 2008, Fleischhaker et al. 2007). Es wurden bereits viele Arbeiten veröffentlicht, die sich speziell mit der Fragestellung Gewichtszunahme unter Olanzapin-Therapie im Kindes- und Jugendalter auseinandersetzten (Gothelf et al. 2002, Graovac et al. 2011, Haapasolo-Pesu & Saarijärvi 2001, Ratzoni et al. 2002, Fleischhaker et al. 2007). Die Angaben zur Höhe der durchschnittlichen Gewichtszunahme schwankten in Abhängigkeit von der Studiendauer. Dittmann et al. (2008) fanden in ihrer offenen Behandlungsstudie nach sechs Wochen eine Gewichtszunahme von $5,1 \pm 3,7$ kg. In der offenen Studie von Quintana et al. (2007) betrug die durchschnittliche Zunahme nach sechs Wochen 6,2 kg, bei Mozes et al. (2003) nahmen die Patienten der offenen Studie innerhalb von zwölf Wochen im Mittel $6,1 \pm 3,25$ kg zu. Dittmann et al. (2008) errechneten 24 Wochen nach Therapiebeginn eine durchschnittliche Gewichtszunahme von $11,7 \pm 7,9$ kg, was auf einen weiteren Gewichtsanstieg bei fortgesetzter Behandlungsdauer verweist. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt wer-

den, dass neben der Behandlungsdauer weitere Variablen, die in der Literatur als Einflussfaktoren auf die Gewichtszunahme diskutiert werden (u.a. Geschlecht, Dosierung, vgl. Kapitel 2.3.6), zwischen den genannten Studien nicht identisch waren. Diese Differenzen zwischen den Studien stellen eine mögliche Erklärung für die unterschiedlich hohen mittleren Gewichtszunahmen in den einzelnen Studien dar.

Ratzoni et al. (2002) untersuchten in einer prospektiven Vergleichsstudie zwölf Wochen lang die Gewichtszunahme bei Jugendlichen unter Olanzapin-, Risperidon- und Haloperidol-Therapie. In der Olanzapin-Teilstichprobe (n=21, mittleres Alter: $17,0 \pm 1,6$ Jahre, Spannweite 14-19) betrug die durchschnittliche Gewichtszunahme $7,2 \pm 6,3$ kg. Die Einnahme von Olanzapin führte sowohl zu einer signifikant höheren Zunahme des Körpergewichtes und des BMI verglichen mit der Haloperidol-Stichprobe (n=8, mittleres Alter: $17,3 \pm 1,3$ Jahre, Spannweite 15-19 Jahre) ($p < 0,01$ für beide), als auch zu einem signifikant höheren Anstieg des BMI verglichen mit der Risperidongruppe (n=21, mittleres Alter: $17,1 \pm 2,1$ Jahre, Spannweite 13-20,5 Jahre) ($p < 0,05$). Eine Zunahme von mehr als 7% des Ausgangsgewichtes gab es bei 90,5% der mit Olanzapin behandelten Probanden. Fleischhaker et al. (2007) untersuchten die Gewichtszunahme unter Einnahme von Olanzapin, Clozapin und Risperidon bei 45 Kindern und Jugendlichen (Olanzapin: n=15, mittleres Alter: $15,7 \pm 1,3$ Jahre, Spannweite 12,8-17,8 Jahre; Clozapin n=15, mittleres Alter: $17,4 \pm 1,7$ Jahre, Spannweite 14,4-21,3 Jahre; Risperidon n=15, mittleres Alter: $15,2 \pm 2,8$ Jahre, Spannweite 9,7-19 Jahre) über eine Dauer von sechs Wochen. Sie fanden eine signifikante Gewichtszunahme bei allen untersuchten Gruppen. Die mittlere Gewichtszunahme unter Olanzapin-Therapie betrug $4,6 \pm 1,9$ kg und erwies sich auch hier als signifikant höher verglichen mit der Clozapin- und Risperidongruppe ($F=4,11$, $df=2,42$, $p < 0,03$). 60% der Probanden unter Olanzapin-Therapie nahmen mehr als 7% ihres Ausgangsgewichtes zu. Sowohl De Hert et al. (2011) als auch Martínez-Ortega et al. (2013) kommen in ihren Übersichtsarbeiten aus der Kinder- und Jugendpsychiatrie zu der Schlussfolgerung, dass die Pharmakotherapie mit Olanzapin das höchste Risiko für eine Gewichtszunahme unter den atypischen Antipsychotika birgt. In ihrer Publikation zur Pharmakokinetik und therapeutischem Drug Monitoring von Olanzapin berichten Rao et al. (2001), dass bei erwachsenen Patienten eine Zunahme des Körpergewichtes bis zur 36. Woche nach Therapiebeginn beobachtet wird, die von den Autoren auf eine Besetzung von serotonergen und histaminergen Rezeptoren zurückgeführt wird (Jones et al.

2001). Das deckt sich mit Ergebnissen von Ross et al. (2003), welche Daten von 19 Kindern und Jugendlichen (mittleres Alter: $10,5 \pm 2,4$ Jahre, Spannweite 6-15 Jahre) auswerten, die über einen Zeitraum von einem Jahr mit Olanzapin behandelt wurden. Sie ermittelten eine signifikante Erhöhung des BMI bis zum sechsten Monat nach Therapiebeginn, danach wurde keine signifikante Änderung mehr festgestellt. Nach diesen sechs Monaten wurden 33% der Probanden als fettleibig eingestuft, weitere 33% hatten ein erhöhtes Risiko für Fettleibigkeit. Verglichen mit den Ausgangswerten vor Therapiebeginn hatte sich die Anzahl der Probanden mit erhöhtem BMI verdoppelt.

Die Faktoren, die als Ursache für die Gewichtszunahme diskutiert werden, wurden bereits in den Kapiteln 2.2.5, 2.3.6 und 9.1 erläutert. Nach Theisen et al. (2004) spielt möglicherweise auch eine Abnahme des Energieverbrauchs unter Olanzapin-Therapie eine Rolle. In einer Metaanalyse zu Antipsychotika-induzierten Gewichtszunahme werden als Prädiktoren für eine Körpergewichtszunahme unter Olanzapin ein niedrigerer Ausgangs-BMI sowie ein gutes Therapieansprechen genannt (Allison et al. 1999). Daneben werden in Publikationen aus der Kinder- und Jugendpsychiatrie das Alter, eine Kombinationstherapie aus mehreren Antipsychotika und das weibliche Geschlecht als weitere Risikofaktoren für die Gewichtszunahme diskutiert. In ihrer retrospektiven Kohortenstudie ($n=4140$, mittleres Alter: $10,4 \pm 3,6$ Jahre) fanden McIntyre & Jerrell (2008) unter anderem eine höhere Prävalenz von Adipositas bei Patienten unter Antipsychotika-Therapie verglichen mit der unbehandelten Kontrollgruppe. Innerhalb der Stichprobe unter Pharmakotherapie war das Risiko der Adipositas/Gewichtszunahme und anderen metabolischen UAW unter Kombinationstherapie aus multiplen Antipsychotika verglichen mit Monotherapie signifikant erhöht (vgl. Abschnitt Unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter Olanzapin-Therapie). Die Odds Ratio für das Auftreten von Adipositas/extremer Gewichtszunahme war höher bei Mädchen (OR 1,75; 95% Konfidenzintervall 1,43-2,17), Kindern und Jugendlichen ≥ 13 Jahren (1,34, 1,09-1,66), bei Patienten unter Kombinationstherapie aus mehreren Antipsychotika (2,28, 1,43-3,65), bei Einnahme bestimmter Antidepressiva (1,66, 1,22-2,26) sowie bestimmter Mood-Stabilizer (1,78, 1,44-2,20). Martínez-Ortega et al. (2013) schlussfolgern in ihrem Review zur Gewichts- und BMI-Zunahme bei Kindern und Jugendlichen unter Antipsychotika-Therapie, dass das Risiko einer Antipsychotika-induzierten Gewichtszunahme bei Kindern und Jugendlichen verglichen mit Erwachsenen erhöht ist, mit einem höheren Risiko je jünger das Kind ist.

Arango et al. (2009) verglichen in einer sechsmonatigen, randomisierten, offenen Studie Quetiapin und Olanzapin in der Behandlung von Jugendlichen ($n=50$, mittleres Alter $16 \pm 1,25$ Jahre) mit Erstmanifestation einer Psychose und ermittelten eine höhere Gewichtszunahme in ihrer Stichprobe verglichen mit den Ergebnissen aus anderen Studien der Kinder- und Jugendpsychiatrie. Sie schlussfolgerten daraus, dass bei Antipsychotika-naiven Kindern und Jugendlichen das Risiko einer Gewichtszunahme im Vergleich zu chronisch erkrankten Kindern und Jugendlichen mit bereits zuvor erfolgter Antipsychotika-Therapie erhöht ist. Das deckt sich mit Ergebnissen aus der Erwachsenenpsychiatrie: Bak et al. (2014) kamen in ihrer Meta-Analyse ebenfalls zu dem Erkenntnis, dass Antipsychotika-naive Patienten eine erhöhte Vulnerabilität für eine Gewichtszunahme haben. Übereinstimmend mit Allison et al. (1999) fanden sie einen Einfluss des initialen BMI auf das Ausmaß der Gewichtszunahme. Ein initialer niedriger BMI $\leq 27,5$ führt nach ihrer Analyse zu einer höheren Gewichtszunahme als ein BMI $>27,5$. Des Weiteren ermittelten Bak et al. (2014) die Behandlungsdauer als modifizierenden Faktor der Antipsychotika-induzierten Gewichtszunahme: In ihrer Meta-Analyse war die Gewichtszunahme unter Olanzapin und klassischen Antipsychotika nach >38 Wochen Therapie signifikant höher, verglichen mit einer Therapiedauer von bis zu sechs Wochen.

In der offenen Studie von Quintana et al. (2007) zum Einsatz von Olanzapin bei Kindern und Jugendlichen mit Schizophrenie kam es bei Jungen zu einer höheren Gewichtszunahme als bei Mädchen. Das deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung, in der sich ebenfalls ein Trend zur höheren Gewichtszunahme unter Olanzapin bei Jungen verglichen mit Mädchen zeigte ($6,9 \pm 6,7$ kg vs. $2,3 \pm 3$ kg). Zudem kam es bei den Jungen häufiger zu einer extremen Gewichtszunahme ($>7\%$ des Ausgangsgewichtes) als bei den Mädchen ($n=4$ vs. $n=2$). In der Analyse von Quintana et al. (2007) war außerdem ein Trend zur höheren Gewichtszunahme bei höherer Dosis erkennbar. Crawford et al. (1997) ermittelten bei erwachsenen Probanden keine Korrelation zwischen Gewichtszunahme und Höhe des Olanzapin-Serumkonzentration. Weiterführende Untersuchungen scheinen notwendig, um die Bedeutung der potentiellen Einflussfaktoren bzw. prädiktiven Parameter in Bezug auf die unterschiedliche Gewichtszunahme (z.B. Geschlecht, Behandlungsdauer, Komedikation, Dosis, Serumkonzentration) näher zu erhellen.

Die Ergebnisse bestätigen erneut die große klinische Relevanz der Gewichtszunahme unter Therapie mit Olanzapin bzw. anderen atypischen Antipsychotika und dem damit verbundenen Risiko einer Adipositas bzw. weiterer assoziierter metabolischer Veränderungen (Theisen et al. 2004). Dem Anstieg des Körpergewichts wird negativer Einfluss auf die Compliance der Patienten hinsichtlich der Medikation zugeschrieben sowie entsprechend negative Auswirkungen auf den Verlauf der Psychose (Ratzoni et al. 2002, Theisen et al. 2004) (vgl. Kapitel 9.1). Einige Autoren berichten von einem vorzeitigen Abbruch der Studien durch Probanden wegen einer für sie nicht tolerierbaren Gewichtszunahme (Dittmann et al. 2008: n=1, Ross et al. 2003: n=4 (21,1%)). Als unmittelbare klinische Konsequenz der in dieser Altersklasse erhöhten Vulnerabilität für eine Gewichtszunahme unter Olanzapin-Therapie (vgl. Kapitel 2.3.6), ergibt sich die Notwendigkeit einer regelmäßigen Kontrolle des Körpergewichtes im Rahmen des Patienten-Monitorings, um einer Antipsychotika-induzierten Adipositas sowie deren möglichen Folgeerkrankungen vorzubeugen.

Vergleich der mittleren Gewichtszunahme bei Patienten mit und ohne psychiatrischer Komedikation

In der vorgestellten Studie konnte kein signifikanter Unterschied in der Höhe der mittleren Gewichtszunahme bei Patienten mit und ohne psychiatrische Komedikation ermittelt werden. Es zeigte sich aber eine Tendenz zu einer schnelleren Gewichtszunahme als auch zum häufigeren Auftreten einer extremen Gewichtszunahme unter Kombinationstherapie. Beim Vergleich der medianen Gewichtszunahmen beider Therapieformen (Monotherapie: Median 0,9 kg; Kombinationstherapie: Median 5,4 kg) unter Berücksichtigung der medianen Zeiträume in denen das Körpergewicht dokumentiert wurde, trat unter Kombinationstherapie innerhalb eines deutlich kürzeren Beobachtungszeitraumes (56 Tage vs. 100 Tage) eine höhere Zunahme des Körpergewichtes auf als unter Monotherapie. Des Weiteren kam es trotz des kürzeren Zeitraumes bei deutlich mehr Patienten unter Kombinationstherapie zu einer extremen Zunahme (>7% des Ausgangsgewichtes,

Fleischhaker et al. 2007) als unter Monotherapie (62,5% vs. 25%). Ähnliche Beobachtungen konnten auch in der Clozapin-Stichprobe gemacht werden (vgl. Kapitel 9.1). In der Literatur gibt es keine Studien zum Vergleich der Gewichtszunahme bei Kindern und Jugendlichen unter Mono- und unter Kombinationstherapie. Da die Aussagekraft des oben aufgeführten Ergebnisses durch die geringe Stichprobengröße der untersuchten Gruppen (Monotherapie n=4; Kombinationstherapie n=8) limitiert wird, sollte in weiteren Untersuchungen überprüft werden, ob sich die beschriebenen Beobachtungen, schnellere und häufigere extreme Gewichtszunahme unter Kombinationstherapie, bestätigen lassen.

Vergleich des Therapieeffektes bei unterschiedlich langen Behandlungszeiträumen

Ähnlich wie in der Clozapin-Stichprobe konnte auch in der Olanzapin-Stichprobe kein Zusammenhang zwischen der Behandlungsdauer und der Effektivität der Behandlung festgestellt werden, da sowohl nach kürzeren (<100 Tage), mittleren (100-200 Tagen; ca. 250 Tage), als auch nach längeren Einnahmezeiten (ca. 500 Tage) positive Therapieeffekte beurteilt nach CGI-S diagnostiziert wurden. Auch bei Patienten, die die Kriterien des Responders erfüllten, variierte die Dauer der Behandlung. Andere Studien nutzten zum Teil andere Instrumente zur Beurteilung des Therapieerfolgs, trotzdem traten auch hier positive Therapieeffekte nach unterschiedlich langen Behandlungszeiten auf. So konnten sowohl in der kurzen, klinischen Beobachtungsstudie von Sholevar et al. (2000) (durchschnittliche Behandlungsdauer: 11,3 Tage), in der prospektiven, offenen Untersuchung von Findling et al (2003b) (Dauer 8 Wochen) als auch in der retrospektiven, offenen Studie von Maagensen & Aarkrog (1999) (Behandlungsdauer durchschnittlich 7,5 Monate) Behandlungserfolge durch die Olanzapin-Therapie festgestellt werden. Ross et al. (2003) fanden in ihrer offenen, klinischen Studie einen initialen Peak hinsichtlich der Anzahl an Respondern nach sechswöchiger Behandlung. Im Verlauf der weiteren Therapie nahm die Anzahl an Respondern bis zum dritten Monat nach Behandlungsbeginn ab. Danach stieg die Anzahl an Respondern kontinuierlich bis zur Follow-up Untersuchung nach einem Jahr an.

9.3 Aussagekraft der Ergebnisse

Die Aussagekraft der Ergebnisse wird durch das offen-naturalistische, retrospektive Studiendesign ohne festes Dosis-Zeitschema sowie durch verschiedene weitere methodische Faktoren limitiert: Anhand der zur Auswertung vorhandenen, aus der klinischen Alltagsroutine stammenden Quelldaten kann nicht sicher garantiert werden, dass die Blutentnahmen zur Bestimmung der Serumkonzentration in allen Fällen unter den postulierten, identischen Abnahme-Bedingungen erfolgten. So ließ sich bei Patienten aus den Ambulanzen oder Tageskliniken nicht immer sicher nachvollziehen, ob der erforderliche Mindestabstand von zwölf Stunden zwischen letzter Medikamentengabe und Blutentnahme zur Bestimmung des Talspiegels eingehalten wurde. Zusätzlich variierte die Transportdauer der Blutproben in das TDM-Labor nach Würzburg zwischen einen bis mehrere Tage, so dass eine falsche Handhabung der Proben oder Lagerungsartefakte während dieser Zeit nicht völlig ausgeschlossen werden konnten. Um diesen möglichen Fehler zu minimieren, kamen TDM-Bögen mit offensichtlichen Abnahmefehlern bzw. Unstimmigkeiten bei der Dokumentation nicht zur Auswertung (siehe Kapitel 4 Methodik). Die Aussagekraft der vorliegenden Studie in Bezug auf die Einschätzung des Schweregrades der UAW oder des Therapieeffekts wird möglicherweise auch durch eine geringe Interraterreliabilität im Rahmen des naturalistischen Designs sowie durch den Einsatz nicht alters- bzw. symptom-spezifischer Erfassungsinstrumente (vgl. Kapitel 4.1.2) eingeschränkt.

Als weiterer limitierender Faktor ist neben der geringen Stichprobengröße auch die Zusammensetzung der Stichproben zu sehen. In Universitätskliniken werden in der Regel Patienten mit schweren oder untypischen Krankheitsverläufen behandelt, so dass es sich wahrscheinlich um eine selektierte Stichprobe mit einem hohen Anteil besonders schwer erkrankter bzw. therapieresistenter Patienten handelt. Zudem wurden für die Studie keine Ein- und Ausschlusskriterien definiert, so dass die Daten eines sehr heterogenen Patientenguts (Kinder und Jugendliche mit komorbiden Störungen und/oder Begleitmedikamenten, Non-Respondern, Placebo-Respondern, Ersterkrankten sowie chronisch Kranken) ausgewertet wurden. Die Variablen Rauchen, komorbider Infekt, Leber- bzw. Nierenerkrankung, die in der Literatur als mögliche Einflussfaktoren auf die Dosis-Konzentrationsbeziehung der Wirkstoffe diskutiert werden, wurden wegen zu kleiner Stichprobengrößen der Untergruppen nicht in die Auswertung einbezogen.

Neben der Zusammensetzung spielt v.a. die Größe der Stichprobe bei der Gewichtung der Ergebnisse eine Rolle. Aufgrund von mit der Zeitdauer der Studie adaptierten verschiedenen Versionen der TDM-Bögen sowie teilweise fehlenden, retrospektiv nicht mehr erhältlichen Daten, konnten zahlreiche Auswertungen unserer Studie nur mit kleineren Teilstichproben berechnet werden. Für die Analyse des TDM von Patienten und Patientinnen unter Olanzapin-Therapie lag mit 52 Serumkonzentrationsbestimmungen von 17 Patienten ein relativ kleiner Datensatz vor. Für die Auswertung der TDM-Daten von Clozapin stand eine größere Stichprobe mit 301 Blutproben von 32 Patienten zur Verfügung. In die Stichproben waren wenige bzw. keine Kinder eingeschlossen, so dass die Ergebnisse nicht ohne Weiteres auf diese Altersklasse übertragbar sind, sondern noch an größeren Stichproben gezeigt werden müssen. Da es sich bei der juvenilen Schizophrenie jedoch um ein seltenes Erkrankungsbild handelt, sind die vorgelegten Zahlen im Rahmen einer multizentrischen Auswertung aus kinder- und jugendpsychiatrischer Sicht durchaus erfreulich.

Die Schwäche des offenen-naturalistischen Designs dieser Studie im Vergleich zu mehr kontrollierten klinischen Studien ist auch gleichzeitig seine Stärke: Egberts et al. (2015) weisen in ihrer Übersichtsarbeit zur Stärkung der Pharmakovigilanz auf die Notwendigkeit einer systemischen Überwachung eines Arzneimittels auch nach der Markteinführung hin und sehen TDM als wichtiges Instrument dafür. Da Kinder und Jugendliche meist von klinischen Studien ausgeschlossen seien, decke erst der längerfristige Einsatz im Praxisalltag eventuelle Sicherheitsprobleme von Medikamenten in dieser Altersklasse auf. Die im Rahmen dieser Dissertation ausgewerteten Daten spiegeln in diesem Sinne sowohl die Behandlungsrealität als auch die klinische Anwendung von TDM im Alltag der Kinder- und Jugendpsychiatrie wider. Sie liefern so einen ergänzenden Beitrag zu den Ergebnissen kontrollierter klinischer Studien in der Anwendung von Olanzapin und Clozapin bei Kindern und Jugendlichen.

Die interindividuelle Analyse beider Medikamente wurde überwiegend mit Daten von Patienten, die sich in stationärer Behandlung und somit unter ständiger Kontrolle befanden, durchgeführt. Deshalb kann bei dem Großteil der hier untersuchten Patienten eine durch Non-Compliance verursachte Ungenauigkeit der Daten ausgeschlossen werden.

10. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Im Rahmen dieser Promotionsarbeit wurden Daten von Kindern und Jugendlichen untersucht, die wegen einer schizophrenen Störung mit den atypischen Antipsychotika Clozapin oder Olanzapin behandelt wurden. Analysiert wurden routinemäßig durchgeführte TDM-Messungen aus dem Zeitraum Februar 2004 bis einschließlich Dezember 2007 aus den kinder- und jugendpsychiatrischen Abteilungen der Universitätskliniken Ulm und Würzburg sowie der Kliniken der Stadt Köln gGmbH. Beide Stichproben setzten sich überwiegend aus Jugendlichen zusammen. Die Bestimmung der Psychopathologie der Patienten erfolgte unter Anwendung des BPRS und der CGI. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden zu Beginn anhand der DOTES und später mittels der UKU Side Effect Rating Scale festgelegt. Die Bestimmung der Serumkonzentrationen unter Steady State Konditionen erfolgte gemäß den Konsensus-Richtlinien der AGNP (Baumann et al. 2004, Update von Hiemke et al. 2011) unter Anwendung der HPLC-Methode mit UV-Detektor.

Beide Medikamente wurden überwiegend in Dosierungshöhen eingesetzt wie sie für Erwachsene empfohlen werden. Der überwiegende Anteil der gemessenen Olanzapin-Serumspiegel befand sich innerhalb des für Erwachsene empfohlenen Konzentrationsbereiches, während beim Clozapin der Großteil der Serumkonzentrationen unterhalb des definierten therapeutischen Bereiches für Erwachsene lag. Sowohl beim Clozapin als auch beim Olanzapin konnte eine signifikante positive Korrelation zwischen verabreichter (gewichtskorrigierter) Tagesdosis und Serumkonzentration festgestellt werden. Die nachgewiesene große interindividuelle Variabilität der Serumspiegel bei gleicher Dosierung bestätigt den Einfluss weiterer Parameter auf die Höhe der Serumkonzentrationen beider Wirkstoffe.

Viele der Patienten profitierten von der Behandlung mit Clozapin bzw. Olanzapin mit einer Verbesserung ihrer psychopathologischen Befunde. In der Clozapin-Stichprobe gab es eine signifikante geringe, positive Korrelation zwischen der Serumkonzentration und dem Therapieeffekt: Patienten mit niedriger Clozapin-Serumkonzentration zeigten einen besseren Therapieeffekt als Patienten mit hoher Serumkonzentration. Zudem zeigte sich

eine Tendenz zu einem niedrigeren unteren Schwellenwert für einen empfohlenen therapeutischen Bereich der Serumkonzentration, unter dem bereits ein positiver Therapieeffekt beobachtet werden konnte, verglichen mit dem Bereich, der für Erwachsene definiert wurde. In der Olanzapin-Stichprobe ließ sich mit dem gewählten Studiendesign keine signifikante Korrelation zwischen der Serumkonzentration und dem Therapieeffekt nachweisen. Die Mehrheit der pädiatrischen Patienten mit positivem Therapieeffekt hatte eine Serumkonzentration innerhalb des empfohlenen Zielbereiches für Erwachsene. Dieses Ergebnis weist auf eine Übereinstimmung des empfohlenen Zielbereiches der Serumkonzentration in beiden Altersklassen hin.

Nachteilig in der Behandlung mit Olanzapin und Clozapin waren die häufigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen, speziell eine starke Gewichtszunahme, die bei der Mehrheit der Probanden auftrat. In der Olanzapin-Stichprobe kam es im Beobachtungszeitraum bei 50%, in der Clozapin-Stichprobe bei 46,7% der untersuchten Patienten sogar zu einer extremen Gewichtszunahme von mehr als 7% ihres Ausgangsgewichtes (definiert nach Fleischhaker et al. 2007). Krampfanfälle wurden in einem Fall unter Clozapin-Therapie beobachtet. Nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit scheint das Risiko von EPMS unter hohen Clozapin-Serumkonzentrationen zu steigen. Es konnte jedoch keine signifikante Assoziation zwischen der Dosierungs- bzw. Serumspiegelhöhe und dem Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen allgemein gefunden werden. Bei den Kindern und Jugendlichen wurden die gleichen UAW beobachtet, die für Erwachsene beschrieben werden.

Übereinstimmend mit den Ergebnissen von Couchman et al. (2012), Wohkittel et al. (2016) und Fekete et al. (2017) verdeutlichen die eigenen Ergebnisse die Notwendigkeit sowie den großen individuellen Nutzen eines routinemäßig durchgeführten Therapeutischen Drug Monitorings in der Psychopharmakotherapie von Kindern und Jugendlichen. Unter Berücksichtigung der nachgewiesenen hohen interindividuellen Variabilität der Serumkonzentrationen von Olanzapin und Clozapin bei gleicher Dosierung, einer erhöhten Vulnerabilität für UAW in dieser Altersklasse sowie eines möglichen Zusammenhanges von UAW und höheren Serumkonzentrationen, kann TDM durch eine individuelle Dosisanpassung und Vermeidung toxischer Serumkonzentrationen wesentlich zur Qualitätssicherung der Psychopharmakotherapie in der Altersklasse der Kinder und Jugendlichen

beitragen. Da mehrere Parameter (u.a. das retrospektive Studiendesign, methodische Faktoren, Zusammensetzung der Stichproben) die Aussagekraft unserer Studie limitieren, sind die Ergebnisse unter Vorbehalt zu interpretieren.

Im Rahmen des Forschungsverbundes „Kompetenznetz TDM KJP e.V.“ (<http://tdm-kjp.de>) sollen zukünftig multizentrische TDM-Studien von Kindern und Jugendlichen unter Therapie mit Psychopharmaka mit einem mehr kontrollierterem Design und größeren Stichproben durchgeführt werden. Ziele dieser Studien sollten dann u.a. eine Überprüfung der Anwendbarkeit therapeutisch empfohlener Bereiche für Clozapin und Olanzapin für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen sein.

11. LITERATURVERZEICHNIS

Aichhorn W, Marksteiner J, Walch T, Zernig G, Hinterhuber H, Stuppaeck C, Kemmler G. Age and gender effects on olanzapine and risperidone plasma concentrations in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007 Oct; 17(5): 665-74

Aklillu E, Carillo JA, Makonnen E, Hellman K, Pitarque M, Bertilsson L, Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphism of CYP1A2 in Ethiopians affecting induction and expression: characterization of novel haplotypes with single-nucleotide polymorphisms in intron 1. *Mol Pharmacol*. 2003 Sep; 64(3): 659-69

Aleman A, Kahn RS, Selten JP. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Jun; 60(6): 565-71

Alexander GC, Gallagher SA, Mascola A, Moloney RM, Stafford RS. Increasing off-label use of antipsychotic medications in the United States, 1995-2008. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011 Feb; 20(2): 177-84

Alfaro CL, Wudarsky M, Nicolson R, Gochmann P, Sporn A, Lenane M, Rapoport JL. Correlation of antipsychotics and prolactin concentrations in children and adolescents acutely treated with haloperidol, clozapine or olanzapine. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2002 Summer; 12(2): 83-91

Allison DB, Casey DE. Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62 Suppl 7: 22-31

Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*. 1999 Nov; 156(11): 1686-96

Aman MG, Vinks AA, Remmerie B, Mannaert E, Ramadan Y, Masty J, Lindsay RL, Malone K. Plasma pharmacokinetic characteristics of risperidone and their relationship

to saliva concentrations in children with psychiatric or neurodevelopmental disorders. *Clin Ther.* 2007 Jul; 29(7): 1476-86

American Psychiatric Association (Ed). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th edition). Washington DC: American Psychiatric Association 2013

Amminger GP, Henry LP, Harrigan SM, Harris MG, Alvarez-Jimenez M, Herrman H, Jackson HJ, McGorry PD. Outcome in early-onset schizophrenia revisited: findings from the Early Psychosis Prevention and Intervention Centre long-term follow-up study. *Schizophr Res.* 2011 Sep; 131(1-3): 112-9

Andreasen NC: *Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)*. Iowa City, University of Iowa, 1984

Arango C, Robles O, Parellada M, Fraguas D, Ruiz-Sancho A, Medina O, Zabala A, Bombín I, Moreno D. Olanzapine compared to quetiapine in adolescents with a first psychotic episode. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2009 Jul; 18(7): 418-28

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Blutbildveränderungen unter dem neuen atypischen Neuroleptikum Olanzapin. *Dtsch Arztebl* 2001 Jan; 98(3): A130

Bachmann CJ, Haberhausen M, Heinzl-Gutenbrunner M, Remschmidt H, Theisen FM. Large intraindividual variability of olanzapine serum concentrations in adolescent patients. *Ther Drug Monit.* 2008a Feb; 30(1): 108-12

Bachmann CJ, Lempp T, Glaeske G, Hoffmann F. Antipsychotic prescription in children and adolescents. an analysis of data from a German statutory health insurance company from 2005 to 2012. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 Jan 17; 111(3): 25-34

Bachmann CJ, Rieger-Gies A, Heinzl-Gutenbrunner M., Hiemke C, Remschmidt H, Theisen FM. Large variability of aripiprazole and dehydroaripiprazole serum concentrations in adolescent patients with schizophrenia. *Ther Drug Monit.* 2008b Aug; 30(4): 462-6

Bak M, Fransen A, Janssen J, Van Os J, Drukker M. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014 Apr 24; 9(4): e94112

Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gaertner G, Gerlach M, Kuss H-J, Laux G, Müller-Oerlinghausen B, Rao ML, Riederer P, Zernig G; Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry.* 2004 Nov; 37(6): 243-65

Beasley CM jr, Sanger T, Satterlee W, Tollefson G, Tran P, Hamilton S. Olanzapine versus placebo: results of a double-blind, fixed-dose olanzapine trial. *Psychopharmacology (Berl).* 1996 Mar; 124(1-2): 159-67

Beck AT, Rector NA, Stolar N, Grant P. Biological Contributions. In: *Schizophrenia: cognitive theory, research, and therapy.* Guilford Press New York, New York, 2009: 30-61

Benes FM, Kwok EW, Vincent SL, Todtenkopf MS. A reduction of nonpyramidal cells in sector CA2 of schizophrenics and manic depressives. *Biol Psychiatry.* 1998 Jul 15; 44(2): 88-97

Bergemann N, Frick A, Parzer P, Kopitz J. Olanzapine plasma concentration, average daily dose, and interaction with co-medication in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry.* 2004 Mar; 37(2): 63-8

Bersani FS, Capra E, Minichino A, Pannese R, Girardi N, Marini I, Delle CR, Biondi M. Factors affecting interindividual differences in clozapine response: a review and case report. *Hum Psychopharmacol*. 2011 Apr; 26(3): 177-87

Bilgen T, Tosun O, Luleci G, Keser I. Frequencies of four genetic polymorphisms in the CYP1A2 gene in Turkish population. *Genetika*. 2008 Aug; 44(8): 1133-6

Birmaher B, Baker R, Kapur S, Quintana H, Ganguli R. Clozapine for the treatment of adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1992 Jan; 31(1): 160-4

Blanz B, Schmidt MH. Clozapine for schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1993 Jan; 32(1): 223-4

Bloch Y, Vardi O, Mendlovic S, Levkovitz Y, Gothelf D, Ratzoni G. Hyperglycemia from olanzapine treatment in adolescents (case report). *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2003 Mar; 13(1): 97-102

Bo S, Haahr UH. Early-onset psychosis and child and adolescent schizophrenia. *Scand J Child Adolesc Psychiatr Psychol*. 2016 Feb; 4(1): 1-3 (Special Issue)

Bogerts B, Ashtari M, Degreef G, Alvir JM, Bilder RM, Lieberman JA. Reduced temporal limbic structure volumes on magnetic resonance images in first episode schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1990 Apr; 35(1): 1-13

Bowskill SV, Handley SA, Fisher DS, Flanagan RJ, Patel MX. Risperidone and total 9-hydroxyrisperidone in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 2002-2010. *Ther Drug Monit*. 2012 Jun; 34(3): 349-55

Briles JJ, Rosenberg DR, Brooks BA, Roberts MW, Diwadkar VA. Review of the safety of second-generation antipsychotics: are they really “atypically” safe for youth and adults. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2012; 14(3): PCC.11r01298

Broderick PA, Piercey MF. Clozapine, haloperidol, and the D4 antagonist PNU-101387G: in vivo effects on mesocortical, mesolimbic, and nigrostriatal dopamine and serotonin release. *J Neural Transm (Vienna)*. 1998 Feb; 105(6-7): 749-67

Brown AS. The environment and susceptibility to schizophrenia. *Prog Neurobiol*. 2011 Jan; 93(1): 23-58

Bühl A, Zöfel P. SPSS für Windows, Version 6: Praxisorientierte Einführung in die moderne Datenanalyse. Addison Wesley Verlag Bonn u.a., 1994

Bundesärztekammer. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. *Dtsch Arztebl*. 2014 Sep; 111(38): A1583-A1618

Burd L, Kerbeshian J. A North-Dacota prevalence study of schizophrenia presenting in childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1987 May; 26(3): 347-50

Burke MJ, Preskorn SH: Therapeutic drug monitoring of antidepressants. Cost implications and relevance to clinical practice. *Clin Pharmacokinet*. 1999 Aug; 37(2): 147-65

Caccia S. Safety and pharmacokinetics of atypical antipsychotics in children and adolescents. *Pediatr Drugs*. 2013 Jun; 15(3): 217-33

Cadeddu G, Deidda A, Stochino ME, Velluti N, Burrai C, Del Zompo M. Clozapine toxicity due to a multiple drug interaction. A case report. *J Med Case Rep*. 2015 Apr 2; 9: 77

Calarge CA, Miller del D. Predictors of risperidone and 9-hydroxyrisperidone serum concentrations in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2011 Apr; 21(2): 163-9

Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry*. 2005 Jan ; 162(1): 12-24

Cardno AG, Marshall EJ, Coid B, MacDonald AM, Ribchester TR, Davies NJ, Venturi P, Jones LA, Lewis SW, Sham PC, Gottesman II, Farmer AE, McGuffin P, Reveley AM, Murray RM. Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 Feb; 56(2): 162-8

Carlisle LL, McClellan J. Psychopharmacology of schizophrenia in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 2011 Feb; 58(1): 205-18

Casaer P, Walleggham D, Vandebussche I, Huang ML, De Smedt G. Pharmacokinetics and safety of risperidone in autistic children. *Pediatr Neurol*. 1994 Sept; 11(2): 89

Centorrino F, Baldessarini RJ, Kando J, Frankenburg FR, Volpicelliu SA, Puopolo PR, Flood JG. Serum concentrations of clozapine and its major metabolites: effects of cotreatment with fluoxetine or valproate. *Am J Psychiatry*. 1994 Jan; 151(1): 123-5

Chan J, Sweeting M. Combination therapy with nonclozapine atypical antipsychotic medication: a review of current evidence. *J Psychopharmacol*. 2007 Aug; 21(6): 657-64

Chida M, Yokoi T, Fukui T, Kinoshita M, Yokota J, Kamataki T. Detection of three genetic polymorphisms in the 5'-flanking region and intron 1 of human CYP1A2 in the Japanese population. *Jpn J Cancer Res*. 1999 Sep; 90(9): 899-902

Chiodo LA, Bunney BS. Typical and atypical neuroleptics: differential effects of chronic administration on the activity of A9 and A10 midbrain dopaminergic neurons. *J Neurosci*. 1983 Aug; 3(8): 1607-19

Citrome L, Stauffer VL, Chen L, Kinon BJ, Kurtz DL, Jacobsen JG, Bergstrom RF. Olanzapine plasma concentrations after treatment with 10, 20 and 40 mg/d in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2009 Jun; 29(3): 278-83

Clemmensen L, Lammers Vernal D, Steinhausen H-C. A systematic review of the long-term outcome of early onset schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2012 Sep 19;12: 150

Coccarello R, Moles A. Potential mechanisms of atypical antipsychotic-induced metabolic derangement: clues for understanding obesity and novel drug design. *Pharmacol Ther.* 2010 Sep; 127(3): 210-51

Correll CU. Antipsychotic use in children and adolescents: minimizing adverse effects to maximize outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008 Jan; 47(1): 9–20

Correll CU, Penzner JB, Parikh UH, Mughal T, Javed T, Carbon M, Malhotra AK. Recognizing and monitoring adverse events of second-generation antipsychotics in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2006 Jan; 15(1): 177-206

Couchman L, Bowskill SVJ, Handley S, Patel MX, Flanagan RJ . Plasma clozapine and norclozapine in relation to prescribed dose and other factors in patients aged <18 years: data from a therapeutic drug monitoring service, 1994-2010. *Early Interv Psychiatry.* 2012 (wileyonlinelibrary DOI:10.1111/j.1751-7893.2012.00374.x)

Couchman L, Morgan PE, Spencer EP, Flanagan RJ. Plasma clozapine, norclozapine, and the clozapine:norclozapine ratio in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 1993-2007. *Ther Drug Monit.* 2010 Aug; 32(4): 438-47

Coward D. Aktuelle Aspekte zum Wirkmechanismus von Clozapin (Leponex®). In: Naber D & Müller-Spahn F (Hrsg.). *Clozapin, Pharmakologie und Klinik eines atypischen Neuroleptikums. Eine kritische Bestandsaufnahme.* Schattauer Verlag Stuttgart Deutschland, 1992b: 11-8

Coward DM. General pharmacology of clozapine. *Br J Psychiatry.* 1992a May; 160 Suppl 17: 5-11

Crawford AM, Beasley CM, Tollefson GD. The acute and long – term effect of olanzapine compared with placebo and haloperidol on serum prolactin concentrations. *Schizophr Res.* 1997 Jul 25; 26(1): 41-54

Degreef G, Bogerts B, Falkai P, Greve B, Lantos G, Ashtari M, Lieberman J (1992). Increased prevalence of the cavum septum pellucidum in magnetic resonance scans and post-mortem brains of schizophrenic patients. *Psychiatry Res.* 1992 May; 45(1): 1-13

De Hert M, Correll CU, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Cohen D, Asai I, Detraux J, Gautam S, Möller HJ, Ndeti DM, Newcomer JW, Uwakwe R, Leucht S. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry.* 2011 Feb; 10(1): 52-77

De Hert M, Detraux J, Van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol.* 2012 Oct 18; 8(2): 114-26

DeLisi LE, Hoff AL, Kushner M, Degreef G. Increased prevalence of cavum septum pellucidum in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1993 Oct; 50(3): 193-9

Dettling M, Cascorbi I, Hellweg R, Deicke U, Weise L, Müller-Oerlinghausen B. Genetic determinants of drug-induced agranulocytosis: potential risk of olanzapine? *Pharmacopsychiatry.* 1999 May; 32(3): 110-2

Devinsky O, Honigfeld G, Patin J. Clozapine-related seizures. *Neurology.* 1991 Mar; 41(3): 369-71

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Bundesarbeitsgemeinschaft Leitender Klinikärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Berufsverband der Ärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (Hrsg.). Schizophrenie, schizotyp und wahnhaftige Störungen (F2). In: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. Deutscher Ärzte Verlag Köln, 3. überarbeitete und erweiterte Auflage 2007

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (Hrsg.). S3-Praxisleitlinien – Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Springer Verlag Berlin, 2006: 288 S.

Dittmann RW, Meyer E, Freisleder FJ, Remschmidt H, Mehler-Wex C, Junghanss J, Hagenah U, Schulte-Markwort M, Poustka F, Schmidt M.H., Schulz E, Mästele A, Wehmeier PM. Effectiveness and tolerability of olanzapine in the treatment of adolescents with schizophrenia and related psychotic disorders: results from a large, prospective, open-label study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2008 Feb; 18(1): 54-69

Driver DI, Gogtay N, Rapoport JL. Childhood-onset schizophrenia and early onset schizophrenia spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2013 Oct; 22(4): 539-55

Duval F, Guillon MS, Mokrani MC, Crocq MA, Garcia Duarte F. Relationship between prolactin secretion, and plasma risperidone and 9-hydroxyrisperidone concentrations in adolescents with schizophreniform disorders. *Psychoneuroendocrinology.* 2008 Feb; 33(2): 255-9

Egberts K, Karwautz A, Plener PL, Mehler-Wex C, Kölch M, Dang S-Y, Taurines R, Romanos M, Gerlach M. Pharmakovigilanz in der Kinder- und Jugendpsychiatrie. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* 2015 Jan; 43(1): 21-8

Ellinger T, Englert T, Freisleder FJ, Friedrich M, Gierow B, Holstein K, Linder M, Remschmidt H, Resch F, Schmidt MH, Schulz E, Trott GE, Warnke A. Zur Behandlung schizophrener Psychosen des Kindes- und Jugendalters mit Clozapin (Leponex). Konsensus-Konferenz vom 4. März 1994. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* 1994; 22: 325-7

Ercan ES, Kutlu A, Varan A, Cikoğlu S, Coskunol H, Bayraktar E. Olanzapine treatment of eight adolescents with psychosis. *Hum Psychopharmacol.* 2004 Jan, 19(1): 53-6

Fachinformation Dogmatil® (Stand Februar 2015), Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Fachinformation Leponex® 50 mg (Stand Januar 2015), Novartis Pharma GmbH

Fachinformation Zeldox® (Stand September 2009), Pfizer Pharma GmbH

Fachinformation Zyprexa® (Stand April 2014), Lilly Deutschland GmbH

Fakra E, Azorin JM. Clozapine for the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother.* 2012 Sep; 13(13): 1923-35

Falkai P, Wittchen H-U (Hrsg.). *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-5.* Hogrefe-Verlag, Göttingen, 2015: 1298 S.

Farah A. Atypicality of atypical antipsychotics. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2005; 7(6): 268-74

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

Fatemi SH, Folsom TD. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr Bull.* 2009 May; 35(3): 528-48

Fekete S, Wewetzer C, Mehler-Wex C, Holtkamp K, Burger R, Reichert S, Taurines R, Romanos M, Gerlach M, Egberts K. Therapeutic drug monitoring in children and adolescents under pharmacotherapy with olanzapine in daily clinical practise. *Ther Drug Monit.* 2017 June; 39(3): 273-81

Fellows L, Ahmad F, Castle DJ, Dusci LJ, Bulsara MK, Ilett KF. Investigation of target plasma concentration-effect relationships for olanzapine in schizophrenia. *Ther Drug Monit.* 2003 Dec; 25(6): 682-9

Findling R, Blumer JL, Kauffmann R, Batterson JR, Gilbert DL, Bramer S, Marcus R. Aripiprazole in pediatric conduct disorder: a pilot study. *Eur Neuropharmacol.* 2003a Oct;13 Suppl 4: 335

Findling RL, Kauffmann RE, Sallee FR, Carson WH, Nyilas M, Mallikarjun S, Shoaf SE, Forbes RA, Boulton DW, Pikalov A. Tolerability and pharmacokinetics of aripiprazole in children and adolescents with psychiatric disorders: an open-label, dose-escalation study. *J Clin Pharmacol.* 2008 Aug; 28(4): 441-6

Findling RL, Kauffmann RE, Sallee FR, Salazar DE, Sahasrabudhe V, Kollia G, Kornhauser DM, Vachharajani NN, Assuncao-Talbott S, Mallikarjun S, Iwamoto T, McQuade RD, Boulton DW, Blumer J. An open-label study of aripiprazole: pharmacokinetics, tolerability and effectiveness in children and adolescents with conduct disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009 Aug; 19(4): 431-9

Findling RL, McNamara NK, Youngstrom EA, Branicky LA, Demeter CA, Schulz SC. A prospective, open-label trial of olanzapine in adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2003b Feb; 42(2): 170-5

Findling RL, Reed MD, O'Riordan MA, Demeter CA, Stansbrey RJ, McNamara NK. Effectiveness safety and pharmacokinetics of quetiapine in aggressive children with conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006 Jul; 45(7): 792-800

Fleischhaker C, Heiser P, Hennighausen K, Herpertz-Dahlmann B, Holtkamp K, Mehler-Wex C, Rauh R, Remschmidt H, Schulz E, Warnke A. Clinical drug monitoring in child and adolescent psychiatry: side effects of atypical neuroleptics. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2006 Jun; 16(3): 308-16

Fleischhaker C, Heiser P, Hennighausen K, Herpertz-Dahlmann B, Holtkamp K, Mehler-Wex, Rauh R, Remschmidt H, Schulz E, Warnke A. Weight gain associated with clozapine, olanzapine and risperidone in children and adolescents. *J Neural Transm (Vienna).* 2007 Feb; 114(2): 273-80

Fleischhaker C, Heiser P, Hennighausen K, Herpertz-Dahlmann B, Holtkamp K, Mehler-Wex C, Rauh R, Remschmidt H, Schulz E, Warnke A. Weight gain in children and adolescents during 45 weeks treatment with clozapine, olanzapine and risperidone. *J Neural Transm (Vienna)*. 2008 Nov; 115(11): 1599-608

Fleischhaker C, Hennighausen K, Schulz E. Zum Stellenwert atypischer Neuroleptika bei der Behandlung von schizophrenen Psychosen im Kindes- und Jugendalter. In: Remschmidt H (Hrsg.). *Schizophrene Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter - Klinik, Ätiologie, Therapie und Rehabilitation*. Schattauer Verlag Stuttgart, 2004: 105-34

Fleischhaker C, Schulz E, Clement HW, Krieg C, Remschmidt H. Therapeutisches Drug-Monitoring von Clozapin bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit einer schizophrenen Psychose. *Psychopharmakotherapie*. 1999; 6(3): 102-4

Fleischhaker C, Schulz E, Remschmidt H. Biogenic amines as predictors of response to clozapine treatment in early-onset schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 1998 Sep-Oct; 32(5): 325-33

Fleischhaker C, Schulz E, Tepper K, Martin M, Hennighausen K, Remschmidt H. Long-term course of adolescent schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2005 Jul; 31(3): 769-80

Frazier JA, Cohen LG, Jacobsen L, Grothe D, Flood J, Baldessarini RJ, Piscitelli S, Kim GS, Rapoport JL. Clozapine pharmacokinetics in children and adolescents with childhood-onset schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2003 Feb; 23(1): 87-91

Frazier JA, Gordon CT, McKenna K, Lenane MC, Jih D, Rapoport JL. An open trial of clozapine in 11 adolescents with childhood-onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1994 Jun; 33(5): 658-63

Funderburg LG, Vertrees JE, True JE, Miller AL. Seizure following addition of erythromycin to clozapine treatment. *Am J Psychiatry*. 1994 Dec; 151(12): 1840-1

Gabbay V, O'Dowd MA, Mamamtavrishvili M, Asnis G. Clozapine and oral contraceptives: a possible drug interaction. *J Clin Psychopharmacol*. 2002 Dec; 22(6): 621-2

Gaertner I, Gaertner HJ, Lampe D. Therapeutisches Drug-Monitoring von Clozapin und Olanzapin. Ähnlichkeiten und Unterschiede. *Psychopharmakotherapie*. 1999; 6(3): 105-9

Gaertner I, Gaertner HG, Vontheim R, Dietz K. Therapeutic drug monitoring of clozapine in relapse prevention: a five-year prospective study. *J Clin Psychopharmacol*. 2001 Jun; 21(3): 305-10

Gagliano A, Germanò E, Pustorino G, Impallomeni C, D'Arrigo C, Calamoneri F, Spina E. Risperidone treatment of children with autistic disorder. Effectiveness, tolerability, and pharmacokinetic implications. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2004 Spring; 14(1): 39-47

Galling B, Roldán A, Nielsen RE, Nielsen J, Gerhard T, Carbon M, Stubbs B, Vancampfort D, De Hert M, Olfson M, Kahl KG, Martin A, Guo JJ, Lane HY, Sung FC, Liao CH, Arango C, Correll CU. Type 2 Diabetes mellitus in youth exposed to antipsychotics – a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2016 Mar; 73(3): 247-59

Gerbino-Rosen G, Roofeh D, Tompkins DA, Feryo D, Nusser L, Kranzler H, Napolitano B, Frederickson H, Henderson I, Rhinewine J, Kumra S. Hematological adverse events in clozapine-treated children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005 Oct; 44(10): 1024-31

Gerlach M, Hünnerkopf R, Rothenhöfer S, Libal G, Burger R, Clement HW, Fegert JM, Wewetzer Ch, Mehler-Wex C. Therapeutic drug monitoring of quetiapine in adolescents with psychotic disorders. *Pharmacopsychiatry*. 2007 Mar; 40(2): 72-6

Gerlach M, Klampfl K, Warnke A, Mehler-Wex C. Besonderheiten der Therapie mit Neuro-Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter. *Psychopharmakotherapie* 2010; 17(3): 118-24

Gerlach M, Rothenhöfer S, Mehler-Wex C, Fegert M, Schulz E, Wewetzer Ch, Warnke A. Therapeutisches Drug Monitoring in der Kinder- und Jugendpsychiatrie – Grundlagen und praktische Empfehlungen. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* 2006 Jan; 34(1): 5-13

Gerlach M, Warnke A. Allgemeine Aspekte und Besonderheiten der Neuro-Psychopharmakologie im Kindes- und Jugendalter. In: Gerlach M, Warnke A, Wewetzer Ch (Hrsg.): *Neuropsychopharmaka im Kindes- und Jugendalter – Grundlagen und Therapie.* Springer Wien New York, 2004: 50-60

Gerlach M, Warnke A, Greenhill L. Antipsychotics. In: Gerlach M, Warnke A, Greenhill L: *Psychiatric drugs in children and adolescents. Basic pharmacology and practical applications.* Springer Verlag Wien, 2014: 157-218

Gil-Ad I, Shtauf B, Shiloh R, Weizman A. Evaluation of the neurotoxic activity of typical and atypical neuroleptics: relevance to iatrogenic extrapyramidal symptoms. *Cell Mol Neurobiol.* 2001 Dec; 21(6): 705-16

Giusti-Rodriguez P, Sullivan PF. The genomics of schizophrenia: update and implications. *J Clin Invest* 2013 Nov; 123(11): 4557-63

Gogtay N, Rapoport J. Clozapine use in children and adolescents. *Expert Opin Pharmacother.* 2008 Feb; 9(3): 459-65

Gonzalez-Heydrich J, Raches D, Wilens TE, Leichtner A, Mezzacappa E. Retrospective study of hepatic enzyme elevations in children treated with olanzapine, divalproex, and their combination. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2003 Oct; 42(10): 1227-33

Gothelf D, Apter A, Reidman J, Brand-Gothelf A, Bloch Y, Gal G, Kikinzon L, Tyano S, Weizman R, Ratzoni G. Olanzapine, risperidone and haloperidol in the treatment of adolescent patients with schizophrenia. *J Neural Transm (Vienna)*. 2003 May; 110(5): 545-60

Gothelf D, Falk B, Singer P, Kairi M, Phillip M, Zigel L, Poraz I, Frishman S, Constantini N, Zalsman G, Weizman A, Apter A. Weight gain associated with increased food intake and low habitual activity levels in male adolescent schizophrenic inpatients treated with olanzapine. *Am J Psychiatry*. 2002 Jun; 159(6): 1055-7

Graovac M, Ružić K, Rebić J, Dadić-Hero E, Kaštelan A, Frančičković T. Weight gain induced with olanzapine in adolescent. *Psychiatr Danub*. 2011 Mar; 23(1): 101-4

Grothe DR, Calis KA, Jacobsen L, Kumra L, DeVane S, Lindsay C, Rapoport JL, Bergstrom RF, Kurtz DL. Olanzapine pharmacokinetics in pediatric and adolescent inpatients with childhood-onset schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2000 Apr; 20(2): 220-5

Grundmann M, Kacirova I, Urinovska R. Therapeutic drug monitoring of atypical antipsychotic drugs. *Acta Pharm* 2014 Dec; 64(4): 387-401

Guy, W (ed.). *ECDEU Assessment for Psychopharmacology, Revised Edition*. NIMH Publication: Rockville, MD. 1976

Haapasalo-Pesu KM, Saarijärvi S. Olanzapine induces remarkable weight gain in adolescent patients – case report. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2001 Sep; 10(3): 205-8

Häfner H, Hambrecht M, Löffler W, Munk-Jørgensen P, Riecker-Rössler A. Is schizophrenia a disorder of all age? A comparison of first episode and early course across the life-cycle. *Psychol Med*. 1998 Mar; 28(2): 351-65

Häfner H, Nowotny B. Epidemiology of early onset schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1995 Apr; 245(2): 80-92

Hamdy SI, Hiratsuka M, Narahara K, Endo N, El-Enany M, Moursi N, Ahmed MS, Mizugaki M. Genotyping of four genetic polymorphisms in the CYP1A2 gene in the Egyptian population. *Br J Clin Pharmacol*. 2003 Mar; 55(3): 321-4

Haring C, Fleischhacker WW, Schett P, Humpel C, Barnas C, Saria A. Influence of patient – related variables on clozapine plasma levels. *Am J Psychiatry*. 1990 Nov; 147(11): 1471-75

Haring C, Meise U, Humpel C, Saria A, Fleischhacker WW, Hinterhuber H. Dose-related plasma levels of clozapine: influence of smoking behaviour, sex and age. *Psychopharmacology (Berl)*. 1989 Mar; 99 Suppl: 38-40

Haring C, Neudorfer C, Schwitzer J, Hummer M, Saria A, Hinterhuber H, Fleischhacker WW. EEG alterations in patients treated with clozapine in relation to plasma levels. *Psychopharmacology (Berl)*. 1994 Feb; 114(1): 97-100

Harrison JN, Cluxton-Keller F, Gross D. Antipsychotic medication prescribing trends in children and adolescents. *J Pediatr Health Care*. 2012 Mar; 26(2): 139-45

Harrison PJ. Recent genetic findings in schizophrenia and their therapeutic relevance. *J Psychopharmacol*. 2015 Feb; 29(2): 85-96

Hasegawa M, Gutierrez-Esteinou R, Way L, Meltzer HY. Relationship between clinical efficacy and clozapine concentrations in plasma in schizophrenia: effect of smoking. *J Clin Psychopharmacol*. 1993 Dec; 13(6): 383-90

Haslemo T, Eikeseth PH, Tanum L, Molden E, Refsum H. The effect of variable cigarette consumption on the interaction with clozapine and olanzapine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006 Dec; 62(12): 1049-53

Haslemo T, Refsum H, Molden E. The effect of ethinylestradiol-containing contraceptives on the serum concentration of olanzapine and N-desmethyl olanzapine. *Br J Clin Pharmacol.* 2011 Apr; 71(4): 611-5

Heykants J, Huang ML, Mannens G, Meuldermans W, Snoeck E, Van Beijsterveldt L, Van Peer A, Woestenborghs R. The pharmacokinetics of risperidone in humans: a summary. *J Clin Psychiatry* 1994 May; 55 Suppl: 13-7

Hiemke C, 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, Schoppeck B, Stingl J, Uhr M, Ulrich S, Waschgler R, Zernig G. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry.* 2011 Sep; 44(6): 195-235

Hiemke C, Baumann P, Laux G, Kuss H-J. Therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie – Konsensus-Leitlinie der AGNP. *Psychopharmakotherapie.* 2005; 12(5): 166-82
Hiemke C, Dragicevic A, Gründer G, Hätter S, Sachse J, Vernaleken I, Müller MJ. Therapeutic drug monitoring of new antipsychotic drugs. *Ther Drug Monit.* 2004 Apr; 26(2): 156-60

Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry.* 2005 Dec; 162(12): 2233-45

Horacek J, Bubenikova-Valesova V, Kopecek M, Palenicek T, Dockery C, Mohr P, Höschl C. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. *CNS Drugs.* 2006 May; 20(5): 389-409

Hori H, Yoshimura R, Yamada Y, Ikenouchi A, Mitoma M, Ida Y, Nakamura J. Effects of olanzapine on plasma levels of catecholamine metabolites, cytokines, and brain-derived neurotrophic factor in schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007 Jan; 22(1): 21-7

<http://tdm-kjp.de>

<http://www.ppp.ukw.de/klinik/speziallabor-fuer-therapeutisches-drug-monitoring-tdm.html>

Javitt DC, Duncan L, Balla A, Sershen H. Inhibition of system A-mediated glycine transport in cortical synaptosomes by therapeutic concentrations of clozapine: implications for mechanisms of action. *Mol Psychiatry*. 2005 Mar; 10(3): 275-87

Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1991 Oct; 148(10): 1301-8

Jentsch JD, Roth RH. The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1999 Mar; 20(3): 201-25

Jones B, Basson BR, Walker DJ, Crawford AM, Kinon BJ. Weight change and atypical antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2001 Jan; 62 Suppl 2:41-4

Junghanß J, Dittmann RW. Olanzapine in the inpatient treatment of adolescents with schizophrenia and other psychotic disorders. *Schizophr Res*. 1999; 36: 83

Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, Gheorghe MD, Rybakowski JK, Galderisi S, Libiger J, Hummer M, Dollfus S, López-Ibor JJ, Hranov LG, Gaebel W, Peuskens J, Lindefors N, Riecher-Rössler A, Grobbee DE; EUFEST study group. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia

and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*. 2008 Mar 29; 371(9618): 1085-97

Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988, Sep; 45(9): 789-96

Kao Y-C, Liu Y-P. Effects of age of onset on clinical characteristics in schizophrenia spectrum disorders. *BMC Psychiatry*. 2010 Aug 18; 10: 63

Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine (d2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry*. 2001 Mar; 158(3): 360-9

Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D₂ occupancy, clinical response and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000 Apr; 157(4): 514-20

Kapur S, Zipursky RB, Remington G, Jones C, DaSilva J, Wilson AA, Houle S. 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: A PET investigation. *Am J Psychiatry*. 1998 Jul; 155(7): 921-8

Karwautz A, Bangratz S, Huemer J. Qualitätssicherung in der kinder- und jugendpsychiatrischen Psychopharmakotherapie – Einsatz von Therapeutic Drug Monitoring (TDM). *Paediatr Paedolog Austria*. 2011 Apr; 46(2): 10-13

Kelly DL, Richardson CM, Yu Y, Conley RR. Plasma concentrations of high-dose olanzapine in a double-blind crossover study. *Hum Psychopharmacol*. 2006 Aug; 21(6): 393-8

Keltner NL, Johnson V. Biological perspectives. Aripiprazole: a third generation of antipsychotics begins? *Perspect Psychiatr Care*. 2002 Oct - Dec; 38(4): 157-9

Kim NR, Park SW, Lee JG, Kim YH. Protective effects of olanzapine and haloperidol on serum withdrawal-induced apoptosis in SH-SY5Y cells. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 Apr; 32(3): 633-42

Kirkbride JB, Fearon P, Morgan C, Dazzan P, Morgan K, Tarrant J, Lloyd T, Holloway J, Hutchinson G, Leff JP, Mallett RM, Harrison GL, Murray RM, Jones PB. Heterogeneity in incidence rates of schizophrenia and other psychotic Syndromes. Findings from the 3-Center ÆSOP Study. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Mar; 63(3): 250-8

Klampfl K, Mehler-Wex C, Warnke A, Gerlach M. Therapeutisches Drug-Monitoring in der Kinder- und Jugendpsychiatrie. *Psychopharmakotherapie*. 2010a; 17 (4): 193-200

Klampfl K, Taurines R, Preuss A, Burger R, Rothenhöfer S, Wewetzer Ch, Pfuhlmann B, Fegert J, Gerlach M, Mehler-Wex C. Serum concentrations, therapeutic response and side effects in children and adolescents with impulsive-aggressive symptoms during risperidone therapy. *Pharmacopsychiatry*. 2010b Mar; 43(2): 58-65

Klimke A, Klieser E. Clozapin – Geschichtliche Entwicklung und aktuelle Fragen. In: Naber D & Müller-Spahn F (Hrsg.). Clozapin, Pharmakologie und Klinik eines atypischen Neuroleptikums. Eine kritische Bestandsaufnahme. Schattauer Verlag Stuttgart Deutschland, 1992:Seite 3 - 10

Koller EA, Doraiswamy PM. Olanzapine-associated diabetes mellitus. *Pharmacotherapy*. 2002 Jul; 22(7): 841-52

Krishnamoorthy J, King BH. Open-label olanzapine treatment in five preadolescent children. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1998 Jan; 8(2): 107-13

Kronig MH, Munne RA, Szymanski S, Safferman AZ, Pollack S, Cooper T, Kane JM, Lieberman JA. Plasma clozapine levels and clinical response for treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 1995 Feb; 152(2): 179-82

Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, Heninger GR, Bowers MB Jr, Charney DS. Subanesthetic effects of the non-competitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry*. 1994 Mar; 51(3): 199-214

Kryzhanovskaya L, Robertson-Plouch CK, Xu W, Carlson JL, Merida KM, Dittmann RW. The safety of olanzapine in adolescents with schizophrenia or bipolar I disorder: a pooled analysis of 4 clinical trials. *J Clin Psychiatry*. 2009a Feb; 70(2): 247-58

Kryzhanovskaya LA, Schulz SC, McDougle C, Frazier J, Dittmann RW, Robertson-Plouch CK, Bauer T, Xu W, Wang W, Carlson JL, Tohen M. Olanzapine versus placebo in adolescents with schizophrenia: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009b Jan; 48(1): 60-70

Kumra S, Frazier JA, Jacobsen LK, McKenna K, Gordon CT, Lenane MC, Hamburger SD, Smith AK, Albus KE, Alaghband-Rad J, Rapoport JL. Childhood-onset schizophrenia. A double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Arch Gen Psychiatry*. 1996 Dec; 53(12): 1090-7

Kumra S, Jacobsen LK, Lenane M, Karp BI, Frazier JA, Smith AK, Bedwell J, Lee P, Malanga CJ, Hamburger S, Rapoport JL. Childhood-onset schizophrenia: an open-label study of olanzapine in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998 Apr; 37(4): 377-85

Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G, Kester HM, DeThomas C, Kafantaris V, Correll CU, Kane JM. Clozapine and "high-dose" olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: a 12-week randomised and double-blind comparison. *Biol Psychiatry*. 2008a Mar 1; 63(5): 524-9

Kusumi I, Boku S, Takahashi Y. Psychopharmacology of atypical antipsychotic drugs: from the receptor binding profile to neuroprotection and neurogenesis. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015 May; 69(5): 243-58

Kwon JS, Shenton ME, Hirayasu Y, Salisbury DF, Fischer IA, Dickey CC, Yurgelun-Todd D, Tohen M, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW. MRI study of cavum septi pellucidum in schizophrenia, affective disorder, and schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry*. 1998 Apr; 155(4): 509-15

Lane HY, Chang YC, Chang WH, Lin SK, Tseng YT, Jann MW. Effects of gender and age on plasma levels of clozapine and its metabolites: analyzed by critical statistics. *J Clin Psychiatry*. 1999 Jan; 60(1): 36-40

Lane HY, Guo SC, Hwang TJ, Chen YS, Cheng JJ, Lee Yc, Hong CJ, Hwu HG, Chang WH. Effects of olanzapine plasma concentrations on depressive symptoms in schizophrenia: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol*. 2002 Oct; 22(5): 530-2

Laux G, Artmann S, Gerl S, Hiemke C. Therapeutisches Drug-Monitoring von Psychopharmaka in der forensischen Psychiatrie. *Psychopharmakotherapie*. 2009 Apr; 16(2): 48-51

Lavretsky H. History of schizophrenia as a psychiatric disorder. In: Mueser KT, Jeste DV. *Clinical handbook of schizophrenia*. Guilford Press New York, 2008: 3-12

Law S, Gudbrandsen M, Magill N, Sweetman DR, Landau S, Flanagan RJ, David AS, Patel MX. Olanzapine and risperidone plasma concentration therapeutic drug monitoring: a feasibility study. *J Psychopharmacol*. 2015 Aug; 29(8): 933-42

Lawrie SM, Abukmeil SS. Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry*. 1998 Feb; 172(2): 110-20

Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009 Jan 3; 373(9657): 31-41

Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel R. Clinical implications of Brief Psychiatric Rating Scale scores. *Br J Psychiatry*. 2005 Oct; 187(4): 366-71

Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel R. Linking the PANSS, BPRS and CGI: clinical implications. *Neuropsychopharmacology*. 2006 Oct; 31(10): 2318-25

Leung JG, Nelson S, Takala CR, Gören JL. Infection and inflammation leading to clozapine toxicity and intensive care: a case series. *Ann Pharmacother*. 2014 Jun; 48(6): 801-5

Levkovitch Y, Kaysar N, Kronenberg Y, Hagai H, Gaoni B. Clozapine for schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1994 Mar-Apr; 33(3): 431

Lewis DA, Levitt P. Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annu Rev Neurosci*. 2002 Mar; 25: 409-32

Li Z, Huang M, Ichikawa J, Dai J, Meltzer HY. N-Desmethylozapine, a major metabolite of clozapine, increases cortical acetylcholine and dopamine release in vivo via stimulation of M1 muscarinic receptors. *Neuropharmacology*. 2005 Nov; 30(11): 1986-95

Lin SK, Su SF, Pan CH. Higher plasma drug concentrations in clozapine-treated schizophrenic patients with side effects of obsessive/compulsive symptoms. *Ther Drug Monit*. 2006 Jun; 28(3): 303-7

Liu HC, Chang WH, Wei FC, Lin SK, Jann MW. Monitoring of plasma clozapine levels and its metabolites in refractory schizophrenic patients. *Ther Drug Monit*. 1996 Apr; 18(2): 200-7

Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale: a new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand*. 1987 Jun; 76 Suppl 334: 1-100

Lloyd T, Dazzan P, Dean K, Park SB, Fearon P, Doody GA, Tarrant J, Morgan KD, Morgan C, Hutchinson G, Leff J, Harrison G, Murray RM, Jones PB. Minor physical anomalies in patients with first-episode psychosis: their frequency and diagnostic specificity. *Psychol Med.* 2008 Jan; 38(1): 71-7

Lobo ED, Robertson-Plouch C, Quinlan T, Hong Q, Bergstrom RF. Oral olanzapine disposition in adolescents with schizophrenia or bipolar I disorder: a population pharmacokinetic model. *Pediatr Drugs.* 2010 Jun; 12(3): 201-11

Lu ML, Lin CH, Chen YC, Yang HC, Wu TH. Determination of olanzapine and N-desmethyl-olanzapine in plasma using a reversed-phase HPLC coupled with coulometric detection: correlation of olanzapine or N-desmethyl-olanzapine concentration with metabolic parameters. *PLoS One.* 2013 May 31; 8(5): e65719

Lu ML, Wu YX, Chen CH, Kuo PT, Chen YH, Lin CH, Wu TH. Application of plasma levels of olanzapine and N-desmethyl-olanzapine to monitor clinical efficacy in patients with schizophrenia. *PLoS One.* 2016 Feb 5; 11(2):e 0148539

Lundmark J, Bengtsson F, Nordin C, Reis M, Wålinder J. Therapeutic drug monitoring of selective serotonin reuptake inhibitors influences clinical dosing strategies and reduces drug costs in depressed elderly patients. *Acta Psychiatr Scand.* 2000 May; 101(5): 354-9

Lynch MR. Schizophrenia and the D1 receptor: focus on negative symptoms. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1992 Nov; 16(6): 797-832

Maagensen M, Aarkrog T. Treatment of adolescent psychoses with olanzapine. A preliminary report. *Nord J Psychiatry* 1999 Dec; 53(6): 435-8

Maayan L, Correll CU. Weight gain and metabolic risks associated with antipsychotic medications in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2011 Dec; 21(6): 517-35

Maher KN, Tan M, Tossel JW, Weisinger B, Gochman P, Miller R, Greenstein D, Overman GP, Rapoport JL, Gogtay N. Risk factors for neutropenia in clozapine-treated children and adolescents with childhood-onset schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013 Mar; 23(2): 110-6

Malhotra S, Kohli A, Kapoor M, Pradhan B. Incidence of childhood psychiatric disorders in India. *Indian J Psychiatry*. 2009 Apr; 51(2): 101-7

Mallikaarjun S, Salazar DE, Bramer SL. Pharmacokinetics, tolerability, and safety of aripiprazole following multiple oral dosing in normal healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2004 Feb; 44(2): 179-87

Maloney AE, Sikich L. Olanzapine approved for the acute treatment of schizophrenia or manic/mixed episodes associated with bipolar I disorder in adolescent patients. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010 Nov 10; 6(1): 749-66

Mandoki M. Olanzapine in the treatment of early onset schizophrenia in children and adolescents. *Biol Psychiatry*. 1997; 41: 15

Marcelis M, Navarro-Mateu F, Murray R, Selten JP, Van Os J. Urbanization and psychosis: a study of 1942-1978 birth cohorts in the Netherlands. *Psychol Med*. 1998 Jul; 28(4): 871-9

Marengo S, Weinberger DR. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: following a trail of evidence from cradle to grave. *Dev Psychopathol*. 2000 Summer; 12(3): 501-27

Marino MJ, Rouse ST, Levey AI, Potter LT, Conn PJ. Activation of the genetically defined m1 muscarinic receptor potentiates N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor currents in hippocampal pyramid cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 Sep 15; 95(19): 11465-70

Marshall CR, Howrigan DP, Merico D, Thiruvahindrapuram B, Wu W, Greer DS, Antaki D, Shetty A, Holmans PA, Pinto D, Gujral M, Brandler WM, Malhotra D, Wang Z, Fuentes Fajarado KV, Maile MS, Ripke S, Agartz I, Albus M, Alexander M, Amin F, Atkins J, Bacanu SA, Belliveau Jr RA, Bergen SE, Bertalan M, Bevilacqua E, et al.; CNV and Schizophrenia Working Groups of the Psychiatric Genomics Consortium. Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. *Nat Genet.* 2017 Jan; 49(1): 27-35

Martínez-Ortega JM, Funes-Godoy S, Díaz-Atienza F, Gutiérrez-Rojas L, Pérez-Costillas L, Gurpegui M. Weight gain and increase of body mass index among children and adolescents treated with antipsychotics: a critical review. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2013 Aug; 22(8): 457-79

Martin M. *Der Verlauf der Schizophrenie im Jugendalter unter Rehabilitationsbedingungen.* Enke-Verlag Stuttgart, 1991

Masi G, Milone A, Canepa G, Millepiedi S, Mucci M, Muratori F. Olanzapine treatment in adolescents with severe conduct disorder. *Eur Psychiatry.* 2006a Jan; 21(1):51-7

Masi G, Mucci M, Pari C. Children with schizophrenia: clinical picture and pharmacological treatment. *CNS Drugs* 2006b Oct; 20(10): 841-66

Mauri MC, Paletta S, Maffini M, Colasanti A, Dragogna F, Di Pace C, Altamura AC. Clinical pharmacology of atypical antipsychotics: an update. *EXCLI J* 2014 Oct 13; 13: 1163-91

Mauri MC, Steinhilber CPC, Marino R, Invernizzi E, Fiorentini A, Cerveri G, Baldi ML, Barale F. Clinical outcome and olanzapine levels in acute schizophrenia. *Eur Psychiatry.* 2005 Jan; 20(1): 55-60

McClellan J, Stock S; American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI). Practice parameter for the assessment and treatment

of children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013 Sep; 52(9): 976-90

McConville BJ, Arvanitis LA, Thyrum PT, Yeh C, Wilkinson LA, Chaney RO, Foster KD, Sorter MT, Friedman LM, Brown KL, Heubi JE. Pharmacokinetics tolerability and clinical effectiveness of quetiapine fumarate: an open-label trial in adolescents with psychotic disorders. *J Clin Psychiatry*. 2000 Apr; 61(4), 252-60

McConville BJ, Sorter MT. Treatment challenges and safety considerations for antipsychotic use in children and adolescents with psychoses. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65 Suppl 6: 20-9

McCracken JT, Suddath R, Chang S, Thakur S, Piacentini J. Effectiveness and tolerability of open label olanzapine in children and adolescents with Tourette syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008 Oct; 18(5): 501-8

McDonald C, Murphy KC. The new genetics of schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 2003 Mar; 26(1):41-63

McGrath J, El Saadi O, Grim V, Cardy S, Chapple B, Chant D, Lieberman D, Mowry B. Minor physical anomalies and quantitative measures of the head and face in patients with psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 2002 May; 59(5): 458-64

McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med*. 2004 Apr 28; 2: 13

McIntyre RS, Jerrell JM. Metabolic and cardiovascular adverse events associated with antipsychotic treatment in children and adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008 Oct; 162(10): 929-35

Mehler-Wex C. Neurobiologische und pharmakotherapeutische Aspekte der Schizophrenie mit Beginn im Kindes- und Jugendalter. Medizinische Habilitationsschrift 2005, Universität Würzburg

Mehler-Wex C. Therapie mit Antipsychotika im Kindes- und Jugendalter. *Psychopharmakotherapie*. 2010 Aug; 17(4): 175-82

Mehler-Wex C, Kölch M, Kirchheiner J, Antony G, Fegert JM, Gerlach M. Drug monitoring in child and adolescent psychiatry for improved efficacy and safety of psychopharmacotherapy. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2009 Apr 9; 3(1): 14

Mehler Wex C, Warnke A. Klinik und Verlauf schizophrener Erkrankungen mit Beginn im Kindes- und Jugendalter. In: Remschmidt H (Hrsg.). *Schizophrene Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter - Klinik, Ätiologie, Therapie und Rehabilitation*. Schattauer Verlag Stuttgart, 2004: 16-24

Mehler-Wex C, Martin M, Wewetzer C. Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen. In: Gerlach M, Warnke A, Wewetzer C. (Hrsg.). *Neuropsychopharmaka im Kindes- und Jugendalter – Grundlagen und Therapie*. Springer Wien New York, 2004a: 283-90

Mehler-Wex C, Wewetzer C, Gerlach M. Neuroleptika. In: Gerlach M, Warnke A, Wewetzer C. (Hrsg.). *Neuropsychopharmaka im Kindes- und Jugendalter – Grundlagen und Therapie*. Springer Wien New York, 2004b: 151-75

Meltzer HY. Pre-clinical pharmacology of atypical antipsychotic drugs: a selective review. *Br J Psychiatry*. 1996 May; 168 Suppl 29: 23-31

Millan MJ. Improving the treatment of schizophrenia: focus on serotonin (5-HT)_{1A} receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2000 Dec; 295(3): 853-61

Miller DD, Fleming F, Holmann TL, Perry PJ. Plasma clozapine concentrations as a predictor of clinical response: a follow-up study. *J Clin Psychiatry*. 1994 Sep; 55 Suppl B: 117-21

Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry*. 2005 Jan; 10(1): 79-104

Miyamoto S, Miyake N, Jarskog LF, Fleischhaker WW, Lieberman JA. Pharmacological treatment of schizophrenia: A critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. *Mol Psychiatry*. 2012 Dec; 17(12): 1206-27

Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T, Wohlfahrt J, Ewald H, Mors O, Andersen PK, Melbye M. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med*. 1999 Feb 25; 340(8): 603-8

Mowry BJ, Gratten J. The emerging spectrum of allelic variation in schizophrenia: current evidence and strategies for the identification and functional characterization of common and rare variants. *Mol Psychiatry* 2013 Jan; 18(1): 38-52

Mozes T, Ebert T, Michal SE, Spivak B, Weizman A. An open-label randomized comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of childhood-onset schizophrenia. *J Child Adolesc Pharmacol*. 2006 Aug; 16(4): 393-403

Mozes T, Greenberg Y, Spivak B, Tyano S, Weizmann A, Mester R. Olanzapine treatment in chronic drug-resistant childhood-onset schizophrenia: an open-label study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2003 Fall; 13(3): 311-17

Naheed M, Green B. Focus on clozapine. *Curr Med Res Opin*. 2001 Feb; 17(3): 223-9

Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding-profiles, *Mol Psychiatry*. 2008 Jan; 13(1): 27-35

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Psychosis and schizophrenia in children and young people (Evidence Update March 2015).

Nelson MD, Saykin AJ, Flashman LA, Riordan HJ. Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study. *Arch Gen Psychiatry*. 1998 May; 55(5): 433-40

Newman-Tancredi A, Chaput C, Verrielle L, Millan MJ. Clozapine is a partial agonist at cloned, human serotonin 5-HT_{1A} receptors. *Neuropharmacology*. 1996 Jan; 35(1): 119-21

Nopoulos P, Swayze V, Flaum M, Ehrhardt JC, Yuh WT, Andreasen NC. Cavum septi pellucidi in normals and patients with schizophrenia as detected by magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry*. 1997 Jun 1; 41(11): 1102-8

Nordström AL, Farde L, Wiesel FA, Forslund K, Pauli S, Halldin C, Uppfeldt G. Central D₂-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: a double blind PET study of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*. 1993 Feb 15; 33(4): 227-35

Northoff G, Waters H, Mooren I, Schlüter U, Diekamn S, Falkai P, Bogerts B. Cortical sulcal enlargement in catatonic schizophrenia: a planimetric CT study. *Psychiatric Res*. 1999 Jul 30; 91(1): 45-54

Nozawa M, Ohnuma T, Matsubara Y, Sakai Y, Hatano T, Hanzawa R, Shibata N, Arai H. The relationship between the response of clinical symptoms and plasma olanzapine concentration, based on pharmacogenetics: Juntendo University Schizophrenia Projects (JUSP). *Ther Drug Monit*. 2008 Feb; 30(1): 35-40

Nyberg S, Nordström AL, Halldin C, Farde L. Positron emission tomography studies on D₂ dopamine receptor occupancy and plasma antipsychotic drug levels in man. *Int Clin Psychopharmacol*. 1995 Sep; 10 Suppl 3: 81-5

Okkels N, Vernal DL, Jensen SO, McGrath JJ, Nielsen RE. Changes in the diagnosed incidence of early onset schizophrenia over four decades. *Acta Psychiatr Scand*. 2013 Jan; 127(1): 62-8

Olesen OV. Therapeutic drug monitoring of clozapine treatment. *Clin Pharmacokinet*. 1998 Jun; 34(6): 497-502

Olesen OV, Thomsen K, Jensen PN, Wulff CH, Rasmussen NA, Refshammer C, Sørensen J, Bysted M, Christensen J, Rosenberg R. Clozapine serum levels and side effects during steady state treatment of schizophrenic patients: a cross-sectional study. *Psychopharmacology (Berl)*. 1995 Feb; 117(3): 371-8

Olfson M. Epidemiologic and clinical perspectives on antipsychotic treatment of children and adolescents. *Can J Psychiatry*. 2012 Dec; 57(12): 715-6

Olsson E, Edman G, Bertilsson L, Hukic DS, Lavebratt C, Eriksson SV, Ösby U. Genetic and clinical factors affecting plasma clozapine concentration. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2015 Feb 19; 17(1). doi: 10.4088/PCC.14m01704

Ou-Yang DS, Huang SL, Wang W, Xie HG, Xu ZH, Shu Y, Zhou HH. Phenotypic polymorphism and gender-related differences of CYP1A2 activity in a Chinese population. *Br J Clin Pharmacol*. 2000 Feb; 49(2): 145-51

Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep*. 1962 Jun 1; 10(3): 799-812

Pacia SV, Devinsky O. Clozapine-related seizures: experience with 5629 patients. *Neurology*. 1994 Dec; 44(12): 2247-9

Palego L, Biondi L, Giannaccini G, Sarno N, Elmi S, Ciapparelli A, Cassano GB, Lucacchini A, Martini C, Dell'Osso L. Clozapine, norclozapine plasma levels, their sum and

ratio in 50 psychotic patients. Influence of patients-related variables. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002 Apr; 26(3): 473-80

Papanastasiou E. The prevalence and mechanisms of metabolic syndrome in schizophrenia: a review. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2013 Feb; 3(1): 33-51

Park S, Yi KK, Kim MS, Hong JP. Effects of ziprasidone and olanzapine on body composition and metabolic parameters: an open-label comparative pilot study. *Behav Brain Funct*. 2013 Jul 19; 9: 27

Patel KR, Cherian J, Gohil K, Atkinson D. Schizophrenia: overview and treatment options. *P T*. 2014 Sep; 39(9): 638-45

Patel MX, Bowskill S, Couchman L, Lay V, Taylor D, Spencer EP, Flanagan RJ. Plasma Olanzapine in relation to prescribed dose and other factors – Data from a therapeutic drug monitoring service, 1999-2009. *J Clin Psychopharmacol*. 2011 Aug; 31(4): 411-7

Pedersen CB, Mortensen PB. Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Arch Gen Psychiatry*. 2001 Nov; 58(11): 1039-46

Perry PJ, Lund BC, Sanger T, Beasley C. Olanzapine plasma concentrations and clinical response: acute phase results of the North American Olanzapine Trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2001 Feb; 21(1): 14-20

Perry PJ, Miller DD. The clinical utility of clozapine plasma concentrations. In: Marder SR, Davis JM, Janicak PM (editors). *Clinical use of neuroleptic plasma levels*. American Psychiatric Press Washington DC, 1993: 85-100

Perry PJ, Miller DD, Arndt SV, Cadoret RJ. Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 1991 Feb; 148(2): 231-5

Pfuhlmann B, Hiemke C, Unterecker S, Burger R, Schmidtke A, Riederer P, Deckert J, Jabs B. Toxic clozapine serum levels during inflammatory reactions. *J Clin Psychopharmacol*. 2009 Aug; 29(4): 392-4

Pichini S, Papaseit E, Joya X, Vall O, Farré M, Garcia-Algar O, de la Torre R. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs in pediatrics. *Ther Drug Monit*. 2009 Jun; 31(3): 283-318

Piscitelli SC, Frazier JA, McKenna K, Albus KE, Grothe D, Gordon CT, Rapoport JL. Plasma clozapine and haloperidol concentrations in adolescents with childhood-onset schizophrenia: association with response. *J Clin Psychiatry*. 1994 Sep; 55 Suppl B: 94-7

Potkin SG, Bera R, Gulasekaram B, Costa J, Hayes S, Jin Y, Richmond G, Carreon D, Sitanggan K, Gerber B. Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1994 Sep; 55 Suppl B: 133-6

Pozzi M, Cattaneo D, Baldelli S, Fucile S, Capuano A, Bravaccio C, Sportiello L, Bertella S, Auricchio F, Bernardini R, Ferrajolo C, Guastella G, Mani E, Carnovale C, Pisano S, Rafaniello C, Riccio MP, Rizzo R, Scuderi MG, Sperandeo S, Villa L, Pascotto A, Molteni M, Rossi F, Radice S, Clementi E. Therapeutic drug monitoring of second-generation antipsychotics in pediatric patients: an observational study in real-life settings. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016 Mar; 72(3): 285-93

Prescribing information Zyprexa®, Lilly USA, 2011

Qing H, Xu H, Wei Z, Gibson K, Li XM. The ability of atypical antipsychotic drugs vs. haloperidol to protect PC12 cells against MPP+-induced apoptosis. *Eur J Neurosci*. 2003 Apr; 17(8): 1563-70

Quintana H, Wilson MS 2nd, Purnell W, Laymann AK, Mercante D. An open-label study of olanzapine in children and adolescents with schizophrenia. *J Psychiatr Pract*. 2007 Mar; 13(2): 86-96

Rao ML, Hiemke C, Grasmäder K, Baumann P, TDM-Arbeitsgruppe der AGNP. Olanzapin: Pharmakologie, Pharmakokinetik und Therapeutisches Drug Monitoring. Fortschr Neurol Psychiatr. 2001; 69(11): 510-7

Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. Mol Psychiatry. 2012 Dec; 17(12): 1228-38

Ratzoni G, Gothelf D, Brand-Gothelf A, Reidmann J, Kikinzon L, Gilad G, Phillip M, Apter A, Weizman R. Weight gain associated with olanzapine and risperidone in adolescent patients: a comparative prospective study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2002 Mar; 41(3): 337-43

Reichert A, Kreiker S, Mehler-Wex C, Warnke A. The psychopathological and psychosocial outcome of early-onset schizophrenia: preliminary data of a 13-year follow-up. Child Adolesc Psychiatry Ment Health. 2008 Feb 27; 2(1): 6

Reif A, Fritzen S, Finger M, Strobel A, Lauer M, Schmitt A, Lesch KP. Neural stem cell proliferation is decreased in schizophrenia, but not in depression. Mol Psychiatry. 2006 May; 11(5): 514-22

Remschmidt H. Schizophrene Störungen. In: Remschmidt H, Quaschner K, Theisen FM (Hrsg.). Kinder- und Jugendpsychiatrie - Eine praktische Einführung. Thieme Verlag Stuttgart, 2005: 183-94

Remschmidt H, Fleischhaker C, Hennighausen K, Schulz E. Management of schizophrenia in children and adolescents. The role of clozapine. Pediatr Drugs. 2000a Jul - Aug; 2(4): 253-62

Remschmidt H, Hennighausen K, Clement HW, Heiser P, Schulz E. Atypical neuroleptics in child and adolescent psychiatry. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2000b Mar; 9 Suppl 1: I9-19

Remschmidt H, Martin M, Schulz E, Gutenbrunner C, Fleischhaker C. The concept of positive and negative schizophrenia in child and adolescent psychiatry. In: Marneros A, Andreasen NC, Tsuang MT (eds). Negative versus positive schizophrenia. Springer Berlin Heidelberg New York, 1991: 219-42

Remschmidt H, Schmidt M, Poustka F (eds.). Multiaxiales Klassifikationsschema für psychische Störungen des Kindes- und Jugendalters nach ICD-10 der WHO, 6th edition. Huber Bern, 2012

Remschmidt H, Schulz E, Martin M. Die Behandlung schizophrener Psychosen in der Adoleszenz mit Clozapin (Leponex). In: Naber D & Müller-Spahn F (Hrsg.). Clozapin, Pharmakologie und Klinik eines atypischen Neuroleptikums. Eine kritische Bestandsaufnahme. Schattauer Verlag Stuttgart Deutschland, 1992: 99-119

Remschmidt H, Schulz E, Martin M, Warnke A, Trott GE. Childhood onset schizophrenia: history of the concept and recent stories. *Schizophr Bull.* 1994 Jan; 20(4): 727-45

Remschmidt H, Theisen FM. Schizophrenia and related disorders in children and adolescents. *J Neural Transm Suppl.* 2005; (69): 121-41

Remschmidt H, Theisen FM. Early-onset Schizophrenia. *Neuropsychobiology.* 2012 Jul; 66(1): 63-9

Ross RG, Novins D, Farley GK, Adler LE. A 1-year open-label trial of olanzapine in school-age children with schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2003 Fall, 13(3): 301-9

Sachse C, Bhambra U, Smith G, Lightfoot TJ, Barrett JH, Scollay J, Garner RC, Boobis AR, Wolf CR, Gooderham NJ, Colorectal Cancer Study Group. Polymorphisms in the cytochrome P450 CYP1A2 gene (CYP1A2) in colorectal cancer patients and controls: allele frequencies, linkage disequilibrium and influence on caffeine metabolism. *Br J Clin Pharmacol.* 2003 Jan; 55(1): 68-76

Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Oct; 64(10): 1123-31

Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PloS Med*. 2005 May; 2(5): e141

Sallee FR, Miceli JJ, Tensfeldt T, Robarge L, Wilner K, Patel NC. Single-dose pharmacokinetics and safety of ziprasidone in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Jun; 45(6): 720-8

Sarkar S, Grover S. Antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Indian J Pharmacol*. 2013 Sep-Oct; 45(5): 439-46

Sawaguchi T, Goldman-Rakic PS. D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: involvement in working memory. *Science*. 1991 Feb 22; 251(4996): 947-50

Scarff JR, Casey DA. Newer oral atypical antipsychotic agents: a review. *P T*. 2011 Dec; 36(12): 832-8

Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds). *Essentials of clinical psychopharmacology*. 3rd Ed. American Psychiatric Pub. Arlington, VA, 2013

Schaeffer JL, Ross RG. Childhood-onset schizophrenia: premorbid and prodromal diagnostic and treatment histories. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002 May; 41(5): 538-45

Schmidt MJ, Mirnics K. Neurodevelopment, GABA system dysfunction, and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2015 Jan; 40(1): 190-206

Schneider S, Margraf J, Unnewehr S. Kinder-DIPS. Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter. Springer Verlag Berlin, 2. aktualisierte Auflage 2009: 348 Seiten

Schuld A, Kraus T, Hinze-Selch D, Haack M, Pollmächer T. Granulocyte colony-stimulating factor plasma levels during clozapine- and olanzapine-induced granulocytopenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2000 Aug; 102(2): 153-5

Schulte PFJ. What is an adequate trial with clozapine? Therapeutic drug monitoring and time to response in treatment-refractory schizophrenia. *Clin Pharmacokinet.* 2003 Jun; 42(7): 607-18

Schulz E, Fleischhaker C, Remschmidt H. Determination of clozapine and its major metabolites in serum samples of adolescent schizophrenic patients by high-performance liquid chromatography. Data from a prospective clinical trial. *Pharmacopsychiatry.* 1995 Jan; 28(1): 20-5

Schwartz JH, Javitsch JA. Neurotransmitters. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, et al. (eds.). *Principles of neural science.* 5th ed. Mc Graw-Hill New York, New York, 2013: 289-305

Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry.* 2002 Feb; 47(1): 27-38

Seeman P, Bzowej NH, Guan HC, Bergeron C, Becker LE, Reynolds GP, Bird ED, Riederer P, Jellinger K, Watanabe S, Tourtelotte WW. Human brain dopamine receptors in children and aging adults. *Synapse.* 1987; 1(5): 399-404

Seida JC, Schouten JR, Boylan K, Newton AS, Mousavi SS, Beath A, Vandermeer B, Dryden DM, Carrey N. Antipsychotics for children and young adults: a comparative effectiveness review. *Pediatrics.* 2012 Mar; 129(3): e771-84

Shaw P, Sporn A, Gogtay N, Overmann GP, Greenstein D, Gochmann P, Tossell JW, Lenane M, Rapoport JL. Childhood-onset schizophrenia: a double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. *Arch Gen Psychiatry* 2006 Jul; 63(7): 721-30

Shepherd AM, Laurens KR, Matheson SL, Carr VJ, Green MJ. Systematic meta-review and quality assessment of the structural brain alterations in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012 Apr; 36(4): 1342-56

Sherwin CM, Saldaña SN, Bies RR, Aman MG, Vinks AA. Population pharmacokinetic modelling of risperidone and 9-hydroxyrisperidone to estimate CYP2D6 subpopulations in children and adolescents. *Ther Drug Monit*. 2012 Oct; 34(5): 535-44

Sholevar EH, Baron DA, Hardie TL. Treatment of childhood-onset schizophrenia with olanzapine. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2000 Summer; 10(2): 69-78

Siefen G, Remschmidt H. Behandlungsergebnisse mit Clozapin bei schizophrenen Jugendlichen. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*. 1986; 14(3): 245-57

Siever LJ, Davis KL. The pathophysiology of schizophrenia disorders: perspectives from the spectrum. *Am J Psychiatry*. 2004 Mar; 161(3): 398-413

Sikich L, Hamer RM, Bashford RA, Sheitman BB, Lieberman JA. A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: a double-blind, randomized, 8-week trial. *Neuropsychopharmacology*. 2004 Jan; 29(1): 133-45

Simpson, GM, Cooper, TA. Clozapine plasma levels and convulsions. *Am J Psychiatry*. 1978 Jan; 135(1): 99-100

Singh AK, Agrawal PK, Ahmad J. Atypical antipsychotic olanzapine induced diabetic ketoacidosis. *J Diabetol*. 2013 Oct; 3(8): 1-3

Skarke C, Kirchhof A, Geisslinger G, Lötsch J. Rapid genotyping for relevant CYP1A2 alleles by pyrosequencing. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005 Dec; 61(12): 887-92

Skarsfeldt T. Electrophysiological profile of the new atypical neuroleptic, sertindole, on midbrain dopamine neurones in rats: acute and repeated treatment. *Synapse.* 1992 Jan; 10(1): 25-33

Skogh E., Reis M, Dahl ML, Lundmark J, Bengtsson F. Therapeutic drug monitoring data on olanzapine and its N-demethyl metabolite in the naturalistic clinical setting. *Ther Drug Monit.* 2002 Aug; 24(4): 518-26

Soderstrom H, Rastam M, Gillberg C. A clinical case series of six extremely aggressive youth treated with olanzapine. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2002 Jun; 11(3): 138-41

Spettigue W, Buchholz A, Henderson K, Feder S, Moher D, Kourad K, Gaboury I, Norris M, Ledoux S. Evaluation of the efficacy and safety of olanzapine as an adjunctive treatment for anorexia nervosa in adolescent females: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Pediatr.* 2008 Jan 31; 8: 4

Spina E, Avenoso A, Facciola G, Scordo MG, Ancione M, Madia AG, Ventimiglia A, Perucca E. Relationship between plasma concentrations of clozapine and norclozapine and therapeutic response in patients with schizophrenia resistant to conventional neuroleptics. *Psychopharmacology (Berl).* 2000 Jan; 148(1): 83-9

Sporn AL, Vermani A, Greenstein DK, Bobb AJ, Spencer EP, Clasen LS, Tossell JW, Stayer CC, Gochman PA, Lenane MC, Rapoport JL, Gogtay N. Clozapine treatment of childhood-onset schizophrenia: evaluation of effectiveness, adverse effects, and long-term outcome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007 Oct; 46(10): 1349-56

Stahl SM. Psychosis and Schizophrenia. In: Stahl S.M., ed.. *Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications.* 2nd ed. Cambridge University Press Cambridge United Kingdom, 2000: 365-99

Stahl SM, Grady MM. A critical review of atypical antipsychotic utilization: comparing monotherapy with polypharmacy and augmentation. *Curr Med Chem*. 2004 Feb; 11(3): 313-27

Stahl SM, Morrissette DA, Citrome L, Saklad SR, Cummings MA, Meyer JM, O'Day JA, Dardashti LJ, Warburton KD. "Meta-Guidelines" for the management of patients with schizophrenia. *CNS Spectr*. 2013 Jun; 18(3): 150-62

Steinhausen CH. *Psychische Störungen bei Kindern und Jugendlichen*. Urban & Fischer Verlag München Jena, 4. Auflage 2000: 63-72

Steinwachs A, Grohmann R, Pedrosa F, Rüter E, Schwerdtner I. Two cases of olanzapine-induced reversible neutropenia. *Pharmacopsychiatry*. 1999 Jul; 32(4): 154-6

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

Stilo SA, Murray RM. The epidemiology of schizophrenia: replacing dogma with knowledge. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010 Sep; 12(3): 305-15

Stockton ME, Rasmussen K. Electrophysiological effects of olanzapine, a novel atypical antipsychotic, on A9 and A10 dopamine neurons. *Neuropsychopharmacology*. 1996 Feb; 14(2): 97-105

Strange PG. Antipsychotic drugs: importance of dopamine receptors for mechanisms of therapeutic actions and side effects. *Pharmacol Rev*. 2001 Mar; 53(1): 119-33

Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Dec; 60(12): 1187-92

Sumiyoshi T, Matsui M, Nohara S, Yamashita I, Kurachi M, Sumiyoshi C, Jayathilake K, Meltzer HY. Enhancement of cognitive performance in schizophrenia by addition to tandospirone to neuroleptic treatment. *Am J Psychiatry*. 2001 Oct; 158(10): 1722-25

Sumiyoshi T, Park S, Jayathilake K, Roy A, Ertugrul A, Meltzer HY. Effect of buspirone, a serotonin_{1A} partial agonist, on cognitive function in schizophrenia: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr. Res.* 2007 Sep; 95(1-3): 158-68

Sur C, Mallorga PJ, Wittman M, Jacobson MA, Pascarella D, Williams JB, Brandish PE, Pettibone DJ, Scolnick EM, Conn PJ. N-Desmethylozapine, an allosteric agonist at muscarinic 1 receptor, potentiates N-methyl-D-aspartate receptor activity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003 Nov 11; 100(23): 13674-9

Taieb A, B`chir F, Molinié, Nava-Saucedo JE, Nakhli J, Fliniaux MA, Ali Hadj BB, Sa-guem. Relationships between clozapine and norclozapine plasma concentrations, clozapine dose, and clinical response in Tunisian patients with schizophrenia-treatment resistance. *OJPsych*. 2012 Oct; 2(4): 262-8

Tajima K, Fernández H, López-Ibor J, Carrasco JL, Díaz-Marsá M. Schizophrenia treatment. Critical review on the drugs and mechanisms of action of antipsychotics. *Actas Esp Psiquiatr*. 2009 Nov-Dec; 37(6): 330-42

Tan QR, Wang XZ, Wang CY, Liu XJ, Chen YC, Wang HH, Zhang RG, Zhen XC, Zhang ZJ. Differential effects of classical and atypical antipsychotic drugs on rotenone-induced neurotoxicity in PC12 cells. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007 Dec; 17(12): 768-73

Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S, Malaspina D, Owen MJ, Schultz S, Tsuang M, Van Os J, Carpenter W. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr Res*. 2013 Oct; 150(1): 3-10

Tang YL, Mao P, Li FM, Li W, Chen Q, Jiang F, Cai ZJ, Mitchell PB. Gender, age, smoking behaviour and plasma clozapine concentrations in 193 chinese inpatients with schizophrenia. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 Jul; 64(1): 49-56

Taylor D, Paton C, Kapur S. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*, 12th edition. Wiley-Blackwell, April 2015: 760 Seiten

Theisen FM, Gebhardt S, Haberhausen M, Hinney A, Heinzl-Gutenbrunner M, Krieg JC, Martin M, Remschmidt H, Hebebrand J. Gewichtsveränderungen und Gewichtsregulation unter neuroleptischer Behandlung. In: Remschmidt H (Hrsg.). *Schizophrene Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter: Klinik, Ätiologie, Therapie und Rehabilitation*, Schattauer Verlag Stuttgart, 2004: 146-162

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

Theisen FM, Linden A, Geller F, Schäfer H, Martin M, Remschmidt H, Hebebrand J. Prevalence of obesity in adolescent and young adult patients with and without schizophrenia and in relationship to antipsychotic medication. *J Psychiatr Res*. 2001 Nov-Dec; 35(6): 339-45

Thorup M, Fog R. Clozapine treatment of schizophrenic patients. Plasma concentration and coagulation factors. *Acta Psychiatr Scand*. 1977 Feb; 55(2): 123-6

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

Tollefson GD, Beasley CM jr, Tran PV, Street JS, Krueger JA, Tamura RN, Graffeo KA, Thieme ME. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizopreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry*. 1997 Apr; 154(4): 457-65

Toepfner N, Wohlfarth A, Naue J, Auwärter V, Berner R, Hermanns-Clausen M. Accidental clozapine intoxication in a toddler: clinical and pharmacokinetic lessons learnt. *J Clin Pharm Ther*. 2013 Apr; 38(2):165-8

Tolosa C, Ruiz A, Mari B, Naval E. Olanzapine-induced agranulocytosis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2000 Jan; 3 Suppl 1: 93

Tolosa-Vilella C, Ruiz-Ripoll A, Mari-Alfonso B, Naval-Sendra E. Olanzapine-induced agranulocytosis. a case report and review of the literature. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002 Feb; 26(2): 411-4

Torrey EF, Miller J, Rawlings R, Yolken RH. Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophr Res*. 1997 Nov 7; 28(1): 1-38

Torrey EF, Swalwell CI. Fatal olanzapine-induced ketoacidosis (Letter to the editor). *Am J Psychiatry*. 2003 Dec; 160(12): 2241

Troost PW, Lahuis BE, Hermans MH, Buitelaar JK, van Engeland H, Scahill L, Minderaa RB, Hoekstra PJ. Prolactin release in children treated with risperidone: impact and role of CYP2D6 metabolism. *J Clin Psychopharmacol*. 2007 Feb; 27(1): 52-7

Tsuang M. Schizophrenia: genes and environment. *Biol Psychiatry*. 2000 Feb 1; 47(3): 210-20

Tsuda Y, Saruwatari J, Yasui-Furukori N. Meta-analysis: the effects of smoking on the disposition of two commonly used antipsychotic agents, olanzapine and clozapine. *BMJ Open*. 2014 Mar 4; 4(3): e004216

Turetz M, Mozes T, Toren P, Chernauzan N, Yoran-Hegesh R, Mester R, Wittenberg N, Tyano S, Weizman A. An open trial of clozapine in neuroleptic-resistant childhood-onset schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1997 Jun; 170(6): 507-10

Uges DR, Boom K, Wientjes GD, Versteegge J. Therapeutic drug monitoring of clozapine: an unexpected outcome. *Ther Drug Monit*. 2000 Jun; 22(3): 323-4

Ujike H, Nomura A, Morita Y, Morio A, Okahisa Y, Kotaka T, Kodama M, Ishihara T, Kuroda S. Multiple genetic factors in olanzapine-induced weight gain in schizophrenia patients: a cohort study. *J Clin Psychiatry*. 2008 Sep; 69(9): 1416-22

Ukai W, Ozawa H, Tateno M, Hashimoto E, Saito T. Neurotoxic potential of haloperidol in comparison with risperidone: implication of Akt-mediated signal changes by haloperidol. *J Neural Transm (Vienna)*. 2004 Jun; 111(6): 667-81

Ulrich S, Baumann B, Wolf R, Lehmann D, Peters B, Bogerts B, Meyer FP. Therapeutic drug monitoring of clozapine and relapse – a retrospective study of routine clinical data. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2003a Jan; 41(1): 3-13

Ulrich S, Wolf R, Staedt J. Serum level of clozapine and relapse – case report. *Ther Drug Monit*. 2003b Apr; 25(2): 252-5

Van der Zwaag C, McGee M, McEvoy JP, Freudenreich O, Wilson WH, Cooper TB. Response of patients with treatment-refractory schizophrenia to clozapine within three serum level ranges. *Am J Psychiatry*. 1996 Dec; 153(12): 1579-84

Varma S., Bishara D., Besag F., Taylor D. Clozapine-related EEG changes and seizures: dose and plasma-level relationships. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2011 Apr; 1(2): 47-66.
Vita A, De Peri L, Silenzi C, Dieci M. Brain morphology in first-episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophr Res*. 2006 Feb 15; 82(1): 75-88

Vitiello B, Correll C, van Zwieten-Boot B, Zuddas A, Parellada M, Arango C. Antipsychotics in children and adolescents: increasing use, evidence for efficacy and safety concerns. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009 Sep; 19(9): 629-35

Vitiello B, Jensen PS. Developmental perspectives in pediatric psychopharmacology. *Psychopharmacol Bull*. 1995; 31(1): 75-81

Volpato AM, Zugno AI, Quevedo J. Recent evidence and potential mechanisms underlying weight gain and insulin resistance due to atypical antipsychotics. *Rev Bras Psiquiatr*. 2013 Jul-Sep; 35(3): 295-304

Waddington JL, Brown AS, Lane A, Schaefer CA, Goetz RR, Bresnahan M, Susser ES. Congenital anomalies and early functional impairment in a prospective birth cohort: risk of schizophrenia-spectrum disorder in adulthood. *Br J Psychiatry*. 2008 Apr; 192(4): 264-7

Waddington JL, Lane A, Larkin C, O'Callaghan E. The neurodevelopmental basis of schizophrenia: clinical clues from cerebro-craniofacial dysmorphogenesis, and the roots of a lifetime trajectory of disease. *Biol Psychiatry*. 1999 Jul; 46(1): 31-9

Ward KE, Friedman L, Wise A, Schulz SC. Meta-analysis of brain and cranial size in schizophrenia. *Schizophr Res*. 1996 Dec 15; 22(3): 197-213

Weigmann H, Gerek S, Zeisig A, Müller M, Härter S, Hiemke C. Fluvoxamin but not sertraline inhibits the metabolism of olanzapine: evidence from a therapeutic drug monitoring service. *Ther Drug Monit*. 2001 Aug; 23(4): 410-3

Weinberger DR. Implications of normal brain development for pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1987 Jul; 44(7): 660-9

Weiss U, Marksteiner J, Kemmler G, Saria A, Aichhorn W. Effects of age and sex on olanzapine plasma concentrations. *J Clin Pharmacol*. 2005 Dec; 25(6): 570-4

Weltgesundheitsorganisation (WHO). Internationale Klassifikation psychischer Störungen. Klinisch-Diagnostische Leitlinien. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH (Hrsg.). Huber Bern, 1992

Wenthur CJ, Lindsley CW. Classics in chemical neuroscience: clozapine. *ACS Chem Neurosci*. 2013 Jul 17; 4(7): 1018-25

Whitney Z, Boyda HN, Procyshyn RM, Elbe D, Black T, Eslami A, Barr AM. Therapeutic drug levels of second generation antipsychotics in youth: a systematic review. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015 Apr; 25(3): 234-45

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

Wohkittel C, Gerlach M, Taurines R, Wewetzer C, Unterecker S, Burger R, Schreck D, Mehler-Wex C, Romanos M, Egberts K. Relationship between clozapine dose, serum concentration, and clinical outcome in children and adolescents in clinical practice. *J Neural Transm (Vienna)*. 2016 Aug; 123(8): 1021-31

Wolkowitz OM. Rational polypharmacy in schizophrenia. *Ann Clin Psychiatry*. 1993 Jun; 5(2): 79-90

Wong AH, van Tol HH. The dopamine D4 receptors and mechanisms of antipsychotic atypicality. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003 Oct; 27(7): 1091-9

Wong J, Delva N. Clozapine-induced seizures: recognition and treatment. *Can J Psychiatry*. 2007 Jul; 52(7): 457-63

Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005 Sep; 8(3): 457-72

World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013 Nov 27; 310(20): 2191-4

Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000 Jan; 157(1): 16-25

Xiang YQ, Zhang ZJ, Weng YZ, Zhai YM, Li WB, Cai ZJ, Tan QR, Wang CY. Serum concentrations of clozapine and norclozapine in the prediction of relapse of patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2006 Apr; 83(2-3): 201-210

Yin A, Shang D, Wen Y, Li L, Zhou T, Lu W. Population pharmacokinetics analysis of olanzapine for Chinese psychotic patients based on clinical therapeutic drug monitoring data with assistance of meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016 Aug; 72(8): 933-44

Young CM, Findling RL. Pharmacologic treatment of adolescent and child schizophrenia. *Expert Rev Neurother*. 2004 Jan; 4(1): 53-60

Young CR, Bowers Jr MB, Mazure CM. Management of the adverse effects of clozapine. *Schizophr Bull*. 1998 Jan 1; 24(3): 381-90

Youngster I, Zachor DA; Gabis LV, Bar-Chaim A, Benveniste-Levkovitz, Britzi M, Soback S, Ziv-Baran T, Berkovitch M. CYP2D6 genotyping in paediatric patients with autism treated with risperidone: a preliminary cohort study. *Dev Med Child Neurol*. 2014 Oct; 56(10): 990-4

Yusufi B, Mukherjee S, Flanagan R, Paton C, Dunn G, Page E, Barnes TR. Prevalence and nature of side effects during clozapine maintenance treatment and the relationship with clozapine dose and plasma concentration. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007 Jul; 22(4): 238-43

12. ANHÄNGE

Anhang 1: TDM-Anforderungsschein

Universitätsklinikum Würzburg

ZEP
Zentrum für
Psychische
Gesundheit



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



LABOR FÜR THERAPEUTISCHES DRUG MONITORING VON PSYCHOPHARMAKA											
Margarete-Höppel-Platz 1, 97080 Würzburg											
ERWACHSENE: OA PD Dr. Menke Tel.: 0931-201 76590 OA PD Dr. DP Unterecker Tel.: 0931-201 77810		KINDER/JUGENDLICHE: OÄ Fr. PD Dr. Taurines Tel.: 0931-201 76474 OÄ Fr. Dr. Egberts		LABOR: Hr. Burger Tel.: 0931-201 77260 Fax: 0931-201 77262		LAURIS-ETIKETT DES TDM-LABORS					
PATIENTENETIKETT		EINSENDER									
		KLINIK/STATION/PRAXIS		TELEFONNUMMER							
GEBURTSDATUM		GESCHLECHT	GRÖÙE (cm)	GEWICHT (kg)	DIAGNOSE (ICD-)	ZIELSYMPTOMATIK					
VERSICHERUNG Gesetzlich <input type="checkbox"/> Privat <input type="checkbox"/>		W: <input type="checkbox"/> M: <input type="checkbox"/>									
ZIELMEDIKAMENT	TAGESDOSIS	STEADY STATE		INDIKATION							
WIRKSTOFF BITTE ZUSÄTZLICH UNTEN MARKIEREN!	mg	JA	NEIN	NEU- STELLUNG	DOSISÄN- DERUNG	NICHTAN- SPRECHEN	ADHER- ENCE	NEBEN- WIRKUNG	INTER- AKTION	INTOXI- KATION	ÄNDER 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"/>
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 (0)		<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	80-200	<input type="checkbox"/> Amisulprid	100-320	<input type="checkbox"/> Carbamazepin	4-10						
<input type="checkbox"/> Nortriptylin		<input type="checkbox"/> Aripiprazol	150-500	<input type="checkbox"/> Carba-Epoxid	0.2-2.0						
<input type="checkbox"/> Nortriptylin	70-170	<input type="checkbox"/> Clozapin	350-600	<input type="checkbox"/> Ethosuximid	40-100						
<input type="checkbox"/> Citalopram	50-110	<input type="checkbox"/> N-Clozapin	- - -	<input type="checkbox"/> Felbamat	30-60						
<input type="checkbox"/> Es-Citalopram	15-80	<input type="checkbox"/> Haloperidol	1-10	<input type="checkbox"/> Lacosamid	1-10						
<input type="checkbox"/> Clomipramin	230-450	<input type="checkbox"/> Melperon	30-100	<input type="checkbox"/> Lamotrigin	3-14						
<input type="checkbox"/> N-Clomipramin		<input type="checkbox"/> Olanzapin	20-80	<input type="checkbox"/> Levetiracetam	10-40						
<input type="checkbox"/> Doxepin	50-150	<input type="checkbox"/> Perazin	100-230	<input type="checkbox"/> Oxcarbazepin	10-35						
<input type="checkbox"/> N-Doxepin		<input type="checkbox"/> Pipamperon	100-400	<input type="checkbox"/> 10-OH-Carbazepin							
<input type="checkbox"/> Duloxetin	30-120	<input type="checkbox"/> Quetiapin	100-500	<input type="checkbox"/> Phenobarbital	10-40						
<input type="checkbox"/> Fluoxetin	120-500	<input type="checkbox"/> Risperidon	20-60	<input type="checkbox"/> Phenytoin	10-20						
<input type="checkbox"/> N-Fluoxetin		<input type="checkbox"/> 9-OH-Risperidon		<input type="checkbox"/> Primidon	5-10						
<input type="checkbox"/> Fluvoxamin	60-230	<input type="checkbox"/> Paliperidon	20-60	<input type="checkbox"/> Phenobarbital	10-40						
<input type="checkbox"/> Imipramin	175-300	<input type="checkbox"/> Sulpirid	200-1000	<input type="checkbox"/> Rufinamid	5-30						
<input type="checkbox"/> Desipramin		<input type="checkbox"/> Tiaprid	1000-2000	<input type="checkbox"/> Topiramat	2-8						
<input type="checkbox"/> Maprotilin	75-130	<input type="checkbox"/> Ziprasidon	50-200	<input type="checkbox"/> Valproinsäure	50-100						
<input type="checkbox"/> Milnacipran	50-110			<input type="checkbox"/> Zonisamid	10-40						
<input type="checkbox"/> Mirtazapin	30-80										
<input type="checkbox"/> Paroxetin	30-60										
<input type="checkbox"/> Sertralin	10-150										
<input type="checkbox"/> Trazodon	700-1000										
<input type="checkbox"/> Trimipramin	150-300										
<input type="checkbox"/> Venlafaxin	100-400										
<input type="checkbox"/> O-Desmethylvenlafaxin											
Serummonovette ohne Gel vor Gabe, min. 12h nach Gabe - außer ☉											
Therapeutische Bereiche (für Erwachsene) gemäß Konsensusleitlinien der AGNP-TDM-Arbeitsgruppe Hienke et. al. Pharmacopsychiatry 2011;44:195-235											
BLUTENTNAHME		DATUM		UHRZEIT		UNTERSCHRIFT					

Deckert/Menke 04/17

W-TDM-581-Anforderungsschein

Anhang 2: Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Strukturformel des Clozapins (z.B. Leponex®)
- Abbildung 2: Strukturformel des Olanzapins
- Abbildung 3: Zusammenhang zwischen Tagesdosis (mg/d) und Serumkonzentration (ng/ml) von Clozapin (n=32)
- Abbildung 4: Zusammenhang zwischen gewichtskorrigierter Tagesdosis (mg pro kg Körpergewicht) und Serumkonzentration (ng/ml) von Clozapin (n=32)
- Abbildung 5: Art und Häufigkeit (in %) der dokumentierten unerwünschten Arzneimittelwirkungen
- Abbildung 6: Verteilung der Serumkonzentrationen von Clozapin in Abhängigkeit von den ermittelten Schweregraden der UAW sowie bei Patienten ohne UAW
- Abbildung 7: Gegenüberstellung der Serumkonzentrationen von Clozapin bei Patienten mit und ohne UAW
- Abbildung 8: Verteilung der Serumkonzentrationen von Clozapin in Abhängigkeit von den ermittelten Therapieeffekten
- Abbildung 9: Gegenüberstellung des Krankheitsverlaufes (nach CGI-S) unter Mono- und unter Kombinationstherapie
- Abbildung 10: Zusammenhang zwischen Tagesdosis (mg/d) und Serumkonzentration (ng/ml) von Olanzapin (n=17)
- Abbildung 11: Zusammenhang zwischen gewichtskorrigierter Tagesdosis (mg pro kg Körpergewicht) und Serumkonzentration (ng/ml) von Olanzapin (n=17)

Abbildung 12: Art und Häufigkeit (in %) der dokumentierten unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Abbildung 13: Verteilung der Serumkonzentrationen von Olanzapin in Abhängigkeit von den ermittelten Schweregraden der UAW sowie bei Patienten ohne UAW

Abbildung 14: Gegenüberstellung der Serumkonzentrationen von Olanzapin bei Patienten mit und ohne UAW

Abbildung 15: Verteilung der Serumkonzentrationen von Olanzapin in Abhängigkeit von den ermittelten Therapieeffekten

Abbildung 16: Gegenüberstellung des Krankheitsverlaufes (nach CGI-S) unter Mono- und unter Kombinationstherapie

Anhang 3: Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Indikatoren für eine günstige/ungünstige Prognose der juvenilen Schizophrenie
- Tabelle 2: Indikationen für TDM von Psychopharmaka
- Tabelle 3: Einflüsse entwicklungsbedingter Faktoren bei Kindern und Jugendlichen auf die Pharmakokinetik und die Wirksamkeit von Psychopharmaka
- Tabelle 4: Affinität des Clozapins zu ausgewählten Rezeptor-Subtypen
- Tabelle 5: Wichtige TDM-/Pharmakokinetik-Studien bei Kindern und Jugendlichen unter Psychopharmakotherapie mit Clozapin
- Tabelle 6: Ausgewählte TDM-Studien bei Erwachsenen unter Psychopharmakotherapie mit Clozapin
- Tabelle 7: Sehr häufige und häufige UAW unter Clozapin-Therapie
- Tabelle 8: Die häufigsten Arzneimittelwechselwirkungen mit Leponex® (Clozapin)
- Tabelle 9: Affinität des Olanzapins zu ausgewählten Rezeptor-Subtypen
- Tabelle 10: Wichtige TDM-/Pharmakokinetik-Studien bei Kindern und Jugendlichen unter Psychopharmakotherapie mit Olanzapin
- Tabelle 11: Ausgewählte TDM-Studien bei Erwachsenen unter Psychopharmakotherapie mit Olanzapin

- Tabelle 12: Übersicht über die wichtigsten bisher durchgeführten TDM-/Pharmakokinetik-Studien bei Kindern und Jugendlichen mit Schizophrenie unter Psychopharmakotherapie mit atypischen Antipsychotika
- Tabelle 13: Abstufungen zur verbalen Beschreibung der Größe des Betrags des Korrelationskoeffizienten
- Tabelle 14: Häufigkeiten der Diagnosen (n=32) nach ICD-10 sowie komorbide Störungen
- Tabelle 15: Häufigkeiten der zusätzlich verabreichten Arzneimittelgruppen (n=20)
- Tabelle 16: Häufigkeiten der Diagnosen (n=17) nach ICD-10 sowie komorbide Störungen

Danksagung

Mein großer Dank gilt Herrn Professor Dr. Warnke für die Überlassung des Themas und das mir entgegengebrachte Vertrauen als Zahnmedizinerin in seiner Klinik eine Dissertation anfertigen zu dürfen. Des Weiteren möchte ich mich besonders bei Herrn Professor Dr. Romanos bedanken, der nach der Emeritierung von Herrn Professor Dr. Warnke die weitere Betreuung meiner Dissertation übernahm.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Karin Egberts, die mir bei fachlichen Fragen und mit konstruktiver Kritik stets unterstützend zur Seite stand.

Herrn Dr. Scheuerpflug und Herrn Wohkittel danke ich für die fachkundige Unterstützung bei der statistischen Auswertung. Zudem möchte ich Herrn Burger danken, der mir die Blutproben-Analyse im TDM-Labor Würzburg zeigte und erläuterte.

Ein herzlicher Dank gilt auch den Mitarbeitern der beteiligten Kliniken für ihre Hilfsbereitschaft bei der Recherche von fehlenden Daten, so dass für die vorliegende Dissertation ein großer Datensatz ausgewertet werden konnte.

Ferner bedanke ich mich bei Frau Dr. Preuß-Wiedenhoff für die zahlreichen fachlichen und motivierenden Gespräche während der gemeinsamen Zeit der Promotion.

Abschließend möchte ich meinen Eltern danken, dass sie mir das Studium ermöglicht und mich während der Zeit der Promotion in jeglicher Hinsicht unterstützt haben.

Zu guter Letzt möchte ich noch allen weiteren Personen, die zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben, meinen herzlichen Dank aussprechen.