

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und  
Psychotherapie**

**der Universität Würzburg**

**Direktor: Professor Dr. med. Jürgen Deckert**

**Einfluss des Rauchens und Körpergewichts auf die Pharmakokinetik der  
Antidepressiva und Antipsychotika**

**Inauguraldissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

Lydia Samanski, geb. Brimer

aus Berg bei Neumarkt

**Würzburg, August 2020**

**Referent: Priv.- Doz. Dr. med. Dipl.- Psych. Stefan Unterecker**

**Korreferent: Priv.- Doz. Dr. med. Daniel Zeller**

**Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch**

**Tag der mündlichen Prüfung: 07. Mai 2021**

**Die Promovendin ist Zahnärztin**

**Meinen Eltern, meinem Ehemann und meiner Tochter**

# Inhaltsverzeichnis

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>1</b> | <b>Einleitung</b>  | <b>1</b>  |
| 1.1      | Therapeutisches Drug Monitoring in der Psychiatrie . . . . .       | 1         |
| 1.2      | Grundlagen der Pharmakokinetik . . . . .                           | 2         |
| 1.3      | Cytochrom- P450- Enzymsystem . . . . .                             | 4         |
| 1.4      | Ökonomische Vorteile von Therapeutischem Drug Monitoring . . . . . | 5         |
| 1.5      | Problematik der Serumspiegelbestimmungen . . . . .                 | 5         |
| 1.6      | Einfluss von Geschlecht auf die Pharmakokinteik . . . . .          | 7         |
| 1.7      | Einfluss von Alter auf die Pharmakokinetik . . . . .               | 8         |
| 1.8      | Pharmakokinetischer Einfluss von Rauchen . . . . .                 | 9         |
| 1.9      | Einfluss des Gewichts auf die Pharmakokinetik . . . . .            | 14        |
| 1.10     | Fragestellung und Hypothese . . . . .                              | 17        |
| <b>2</b> | <b>Patienten und Methodik</b>                                      | <b>20</b> |
| 2.1      | Patientenkollektiv . . . . .                                       | 20        |
| 2.2      | Durchführung des Therapeutischen Drug Monitorings . . . . .        | 20        |
| 2.3      | Erhebung der Daten . . . . .                                       | 22        |
| 2.3.1    | Verwendete Materialien . . . . .                                   | 22        |
| 2.3.2    | Raucherstatus und Gewichtsangaben . . . . .                        | 22        |
| 2.4      | Statistische Auswertung . . . . .                                  | 22        |
| <b>3</b> | <b>Ergebnisse</b>  | <b>24</b> |
| 3.1      | Antidepressiva . . . . .   | 24        |
| 3.1.1    | Amitriptylin . . . . .   | 24        |
| 3.1.1.1  | Deskriptive Statistik der Stichprobe . . . . .                     | 24        |
| 3.1.1.2  | Serumkonzentrationen und verabreichte Tagesdosen . . . . .         | 24        |
| 3.1.1.3  | Einfluss des Rauchens auf die Serumkonzentrationen . . . . .       | 25        |
| 3.1.1.4  | Einfluss des Körpergewichts auf die Serumkonzentrationen . . . . . | 26        |
| 3.1.2    | Doxepin . . . . .  | 28        |
| 3.1.2.1  | Deskriptive Statistik der Stichprobe . . . . .                     | 28        |

|         |  |    |
|---------|--|----|
| 3.1.2.2 | Serumkonzentrationen und verabreichte Tagesdosen .                 | 28 |
| 3.1.2.3 | Einfluss des Rauchens auf die Serumkonzentrationen                 | 29 |
| 3.1.2.4 | Einfluss des Körpergewichts auf die Serumkonzentrationen . . . . . | 30 |
| 3.1.3   | Es-Citalopram . . . . .  | 32 |
| 3.1.3.1 | Deskriptive Statistik der Stichprobe . . . . .                     | 32 |
| 3.1.3.2 | Serumkonzentrationen und verabreichte Tagesdosen .                 | 32 |
| 3.1.3.3 | Einfluss des Rauchens auf die Serumkonzentrationen                 | 33 |
| 3.1.3.4 | Einfluss des Körpergewichts auf die Serumkonzentrationen . . . . . | 33 |
| 3.1.4   | Mirtazapin . . . . .   | 34 |
| 3.1.4.1 | Deskriptive Statistik der Stichprobe . . . . .                     | 34 |
| 3.1.4.2 | Serumkonzentrationen und verabreichte Tagesdosen .                 | 34 |
| 3.1.4.3 | Einfluss des Rauchens auf die Serumkonzentrationen                 | 35 |
| 3.1.4.4 | Einfluss des Körpergewichts auf die Serumkonzentrationen . . . . . | 35 |
| 3.1.5   | Venlafaxin . . . . .   | 36 |
| 3.1.5.1 | Deskriptive Statistik der Stichprobe . . . . .                     | 36 |
| 3.1.5.2 | Serumkonzentrationen und verabreichte Tagesdosen .                 | 36 |
| 3.1.5.3 | Einfluss des Rauchens auf die Serumkonzentrationen                 | 37 |
| 3.1.5.4 | Einfluss des Körpergewichts auf die Serumkonzentrationen . . . . . | 38 |
| 3.2     | Antipsychotika . . . . .   | 40 |
| 3.2.1   | Clozapin . . . . .   | 40 |
| 3.2.1.1 | Deskriptive Statistik der Stichprobe . . . . .                     | 40 |
| 3.2.1.2 | Serumkonzentrationen und verabreichte Tagesdosen .                 | 40 |
| 3.2.1.3 | Einfluss des Rauchens auf die Serumkonzentrationen                 | 41 |
| 3.2.1.4 | Einfluss des Körpergewichts auf die Serumkonzentrationen . . . . . | 41 |
| 3.2.2   | Quetiapin . . . . .  | 42 |
| 3.2.2.1 | Deskriptive Statistik der Stichprobe . . . . .                     | 42 |
| 3.2.2.2 | Serumkonzentrationen und verabreichte Tagesdosen .                 | 42 |
| 3.2.2.3 | Einfluss des Rauchens auf die Serumkonzentrationen                 | 43 |
| 3.2.2.4 | Einfluss des Körpergewichts auf die Serumkonzentrationen . . . . . | 43 |
| 3.2.3   | Risperidon . . . . .   | 44 |
| 3.2.3.1 | Deskriptive Statistik der Stichprobe . . . . .                     | 44 |

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| 3.2.3.2  | Serumkonzentrationen und verabreichte Tagesdosen .                 | 44        |
| 3.2.3.3  | Einfluss des Rauchens auf die Serumkonzentrationen                 | 45        |
| 3.2.3.4  | Einfluss des Körpergewichts auf die Serumkonzentrationen . . . . . | 46        |
| <b>4</b> | <b>Diskussion</b>  | <b>49</b> |
| 4.1      | Einfluss von Rauchen auf die Serumspiegel . . . . .                | 49        |
| 4.2      | Einfluss von Gewicht auf die Serumspiegel . . . . .                | 52        |
| 4.3      | Einschränkungen . . . . .  | 55        |
| <b>5</b> | <b>Zusammenfassung</b>   | <b>57</b> |
| <b>6</b> | <b>Literaturverzeichnis</b>  | <b>59</b> |

# 1 Einleitung

## 1.1 Therapeutisches Drug Monitoring in der Psychiatrie

Im psychiatrischen Alltag sind die zur Verfügung stehenden Psychopharmaka sehr wichtig für die Behandlung psychiatrischer Erkrankungen. Über 130 Psychopharmaka wurden in den letzten sechs Jahrzehnten entwickelt, die in der Psychiatrie, in der Allgemeinmedizin und zum Teil auch in anderen medizinischen Bereichen eingesetzt werden (Bazire 2010). Psychopharmaka unterscheiden sich in ihren pharmakologischen Eigenschaften und Wirkungen bei der Behandlung. Jedoch sind sie wie alle anderen Medikamente bei bestimmten Patienten nicht ausreichend wirksam oder nicht gut verträglich. Trotz des erheblichen, mittlerweile über 50 Jahre langen Fortschritts auf dem Gebiet der Psychopharmaka, versagt bei vielen Patienten mit psychischen Erkrankungen die medikamentöse Behandlung (Hiemke 2008). Um mehr Sicherheit bei der Psychopharmakotherapie zu erlangen und eine Optimierung der Anwendung dieser Arzneimitteln zu erreichen, sollte eine individualisierte Medikamentenauswahl stattfinden. Vor Beginn jeder Therapie sollte nach Möglichkeit eine umfangreiche Untersuchung des Patienten erfolgen, bei der EKG, Blutbild, Leber- und Nieren- sowie Schilddrüsenwerte erfasst werden. Für einige Patienten ist die Therapie trotz der vorher stattgefundenen Diagnostik unzureichend. Die Problematik liegt häufig in der interindividuellen Variabilität der Pharmakokinetik und -dynamik, die die Bestimmung der optimalen Dosis und das Vorhersagen der Wirkstoffwirkung vor dem Behandlungsbeginn erschweren. Des Weiteren sind Alter, Geschlecht, Gewicht, Lebensgewohnheiten, Begleitmedikation und Komorbidität bei den pharmakokinetischen und -dynamischen Prozessen von Bedeutung. Um die medikamentöse Therapie zu individualisieren und zu optimieren, wird das Therapeutische Drug Monitoring (TDM) in der Psychopharmakotherapie angewandt (Hiemke et al 2017). Im Rahmen von TDM werden Blutspiegelmessungen durchgeführt, bei denen Medikamentenkonzentrationen im Blutplasma bzw. -serum bestimmt werden. Ohne Überwachung der Blutspiegel besteht die Gefahr der Über- oder Underdosierung eines Arzneimittels, ein Umstand, der Intoxikation bzw. fehlen-

de Wirksamkeit des Medikaments zur Folge haben kann. Ziel ist es in erster Linie, den therapeutischen Effekt zu maximieren. Dazu soll der Wirkstoffspiegel innerhalb eines empfohlenen Konzentrationsbereichs liegen (Pfuhlmann et al. 2009). Daher ist es von großer Bedeutung die minimal und die maximal wirksame Konzentration und somit den therapeutischen Bereich eines Pharmakons zu definieren. In diesem Zusammenhang muss man das Prinzip des therapeutischen Fensters erwähnen. Darunter versteht man den Bereich zwischen der minimalen therapeutischen und der minimalen toxischen Serumkonzentration (Hiemke und Baumann 2008). Ein Medikament ist somit sicherer, je größer seine therapeutische Breite ist. Bei Arzneimitteln mit kleiner therapeutischer Breite sollten die Blutspiegel regelmäßig kontrolliert werden, damit diese nicht in den toxischen Bereich gelangen. In humanexperimentellen Studien wurde mit Hilfe von bildgebenden Verfahren an Probanden, die Antipsychotika (Hiemke et al. 2004) und Antidepressiva (Meyer et al. 2004) eingenommen haben, gezeigt, dass die Besetzung von Dopaminrezeptoren bzw. Serotonintransportern besser mit den Psychopharmakaspiegeln im Blut übereinstimmen als mit den Dosen. Dies unterstreicht die Tatsache, dass die Therapie neben demografischen und klinischen Parametern begleitend durch die Messung der Blutspiegel gesteuert werden sollte (Brandt et al. 2008). Die Aufgabe von TDM besteht nicht nur darin, die Menge des Wirkstoffes im Blutserum zu bestimmen, sondern auch diese richtig klinisch zu interpretieren (Pfuhlmann et al. 2009).

## **1.2 Grundlagen der Pharmakokinetik**

1953 führte F.H. Dost den Begriff „Pharmakokinetik“ in die medizinische Terminologie ein. Seitdem ist dieses Teilgebiet der Pharmakologie zu einem wichtigen Bestandteil der heutigen Pharmakotherapie geworden. Neben den Kenntnissen der Pharmakokinetik setzt optimale Pharmakotherapie die Berücksichtigung der pharmakodynamischen Komponenten voraus (Laux et al 2000). Die Pharmakodynamik im Körper beschreibt die therapeutische Wirksamkeit und Nebenwirkungen eines Pharmakons bei bestimmten Konzentrationen am Wirkort. Die Pharmakokinetik dagegen beschreibt, wie lange und in welcher Menge diese Konzentration am Wirkort bleibt. Während die pharmakodynamischen Prozesse nicht überwacht und kontrolliert werden können, können die pharmakokinetischen Prozesse teilweise überwacht werden. Zum Beispiel kann der erreichte Blutspiegel des eingenommenen Medikaments mit Hilfe von TDM erfasst werden (Pfuhlmann et al. 2009). Die Arzneimittelwirkung hängt von der Konzentration ab, die den „Bestimmungsort“ im Körper erreicht. Es wäre von Vorteil die Menge des Wirkstoffes direkt am Wirkort (im Falle

der Psychopharmaka im zentralen Nervensystem) zu messen. Im klinischen Alltag stellt jedoch die tägliche Dosis die grobe Orientierungsgröße für die Kliniker dar, um erwünschte Medikamenteneffekte zu erzielen. Für einen sicheren Therapieerfolg ist diese jedoch ein ungenaues Maß. Pharmakokinetische Parameter wie Resorption, Transport, Metabolisierung und Ausscheidung sorgen trotz der gleichen Tagesdosen für eine hohe interindividuelle Variabilität der Wirkstoffkonzentrationen am Wirkort (Hiemke et al. 2000). Somit ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Medikamentenwirkung eintritt, von Patient zu Patient unterschiedlich, selbst wenn die Diagnose und der Schweregrad der Erkrankung vergleichbar sind. Bei 30-50% der Patienten werden Psychopharmaka im klinischen Alltag sogar trotz der richtigen Dosierungsempfehlungen unter- oder überdosiert (Hiemke et al. 2000 ). Alle Medikamente werden vom Körper als Giftstoffe bzw. Fremdstoffe erkannt, gegen die ein Abwehrmechanismus im Verlauf der Evolution entwickelt wurde. Die Pharmakokinetik eines Arzneimittels hängt einerseits von dessen Eigenschaften wie Fettlöslichkeit oder Ionisierbarkeit ab, andererseits spielen die individuellen Gegebenheiten, wie z.B. Leberfunktion und Enzymausstattung, Aufbau der Darmmukosa oder der Blut-Hirn-Schranke, eine Rolle. Demzufolge sind der pharmakokinetische Phänotyp und seine Abweichungen von der Norm bei der Verabreichung eines Arzneimittels zu berücksichtigen (Pfuhlmann et al. 2009). Das Zusammenwirken der pharmakokinetischen Phasen Absorption, Distribution, Metabolisierung und Exkretion stellt Abb. 1.1 dar.

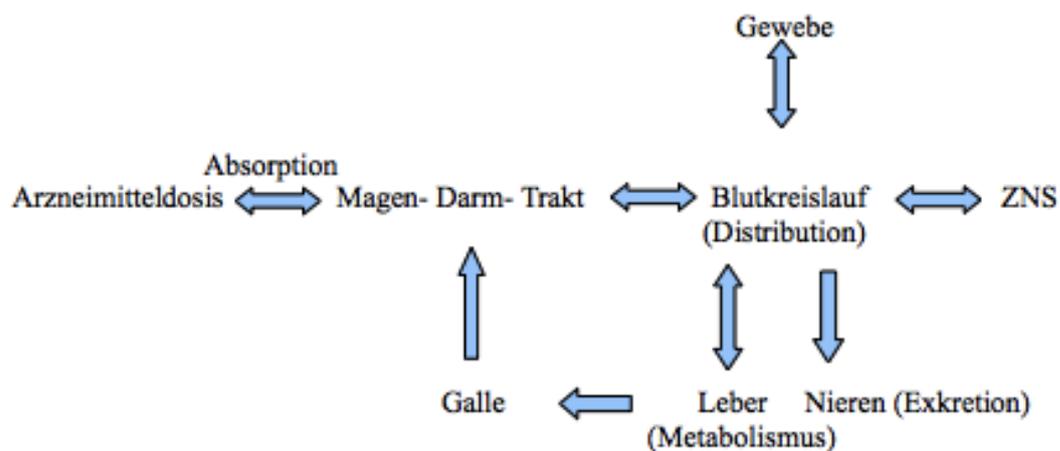


Abbildung 1.1: Phasen der Pharmakokinetik von der oralen Aufnahme bis zum Wirkungsort im ZNS (in Anlehnung an Pfuhlmann et al. 2009)

## 1.3 Cytochrom- P450- Enzymsystem

Das Cytochrom-P450-Enzymsystem stellt eine Gruppe von Isoenzymen dar (CYP-Enzyme), die durch eine Supergenfamilie kodiert wird (Ingelman- Sundberg 2004). Mehr als 200 Isoenzyme gehören zu CYP- Familien und -Unterfamilien. Neben dem Ab- und Umbau von Fremdstoffen sind die CYP-Enzyme an Verwertung und Metabolismus von Lipiden und Steroiden beteiligt. Die wichtigsten für die Neuropsychopharmaka sind dabei CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 (Hiemke et al. 2017). CYP- Enzyme verfügen über eine breite Substratspezifität, eine Tatsache, die den Abbau des Großteils der Psychopharmaka von mehreren Isoenzymen erklärt. Bis heute ist das Enzym CYP2D6 am besten untersucht (Hiemke et al. 2008). Einige der CYP-Enzyme unterliegen genetischen Polymorphismen, die die Enzymaktivität unterschiedlich beeinflusst. Genetische Variabilität und Mutationen führen dazu, dass es bei den Isoenzymen genotypisch langsame, intermediäre, extensive und ultraschnelle Metabolisierer gibt. Somit resultieren hohe Plasmakonzentrationen eines Arzneimittels bei langsamen Metabolisierern und niedrige Serumspiegel bei ultra-schnellen Metabolisierern, während bei Prodrugs genau der umgekehrte Fall ist (Brøsen K 1996). In der Studie von Dalén und seiner Mitarbeiter 1998 wurde Nortriptylin 21 schwedischen Probanden mit unterschiedlichen CYP2D6 Genotypen verabreicht. Die gemessenen Serumkonzentrationen der Patienten waren sehr unterschiedlich. Die Schlussfolgerung dieser Ergebnisse war die Erkenntnis, dass der genetische Polymorphismus der Enzyme einen großen Einfluss auf die Pharmakokinetik der Psychopharmaka hat. Wenn der Genotyp des entsprechenden Enzyms bestimmt wird (Genotypisierung), könnte jede Therapie mit entsprechendem Substrat des jeweiligen Isoenzym durch entsprechende Anpassung der Dosis optimiert werden (Dalén et al 1998). Die Variabilität der Enzyme hängt aber nicht nur von genetischen Faktoren ab. Auch Geschlecht, Gewicht, Alter, Leberfunktion, Begleitmedikation und Rauchen können die Enzymaktivität beeinflussen (Hiemke et al. 2008). Eine Wirkung auf Cytochrom 450- Isoenzyme haben sogar gewisse Nahrungsmittel. Beispielsweise hemmt Grapefruitsaft die Wirkung vom Enzym CYP3A4 (Dahan und Altman 2004; Kiani und Imam 2007). Auch mehrere Psychopharmaka sind potentielle Inhibitoren einzelner CYP-Enzyme. Somit können zum Beispiel Antidepressiva aus der Gruppe der Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) wie Fluvoxamin, das CYP1A2 und CYP2C19 hemmt oder Fluoxetin und Paroxetin, die CYP2D6 inhibieren, bei der gleichzeitigen Einnahme entsprechender Substrate Nebenwirkungen durch Arzneimittelinteraktionen verursachen (Hiemke und Baumann 2008).

Aufgrund all dieser erwähnten Einflussgrößen ist es schwer, von der verabreichten

Dosis ausgehend, die Konzentration am Wirkort vorherzusagen. Die Bestimmung der Konzentration des Medikamentes im Blut führt zu besseren Therapieergebnissen als die Orientierung an der Standarddosis. Besonders sinnvoll ist dieses Verfahren bei Pharmaka mit einer engen therapeutischen Breite, bei der die therapeutisch wirksamen und toxischen Konzentrationen nicht weit voneinander entfernt sind (Hiemke et al. 2018).

## **1.4 Ökonomische Vorteile von Therapeutischem Drug Monitoring**

Neben den therapeutischen Vorteilen bei der Therapie psychischer Erkrankungen muss man auch den potenziellen ökonomischen Nutzen von TDM beachten. 1985 konnten Simmon und Mitarbeiter mit der Untersuchung des Antidepressivums Nortriptylin zum ersten Mal zeigen, dass durch die Durchführung von TDM die stationären Krankenhausaufenthalte verkürzt und die Arbeitsfähigkeit dadurch rascher wiedererlangt werden konnten. Eine Kostenersparnis durch die TDM- gesteuerte Dosisanpassung bei älteren Patienten konnte auch Reis und ihre Mitarbeiter nachweisen. In der Studie von Lundmark wurden weitere Kosteneinsparungen durch Dosisanpassungen bei 127 mit SSRIs behandelten Patienten höheren Alters ermittelt (Lundmark et al. 2000a) . Gaertner und ihre Mitarbeiter (2001) haben ihrerseits am Beispiel von Clozapin gezeigt, dass dank der Rückfallprophylaxe mit Hilfe von TDM und somit reduzierte Krankenhausaufenthalte innerhalb von fünf Wochen enorme Ersparnisse erzielt wurden. Diese Kosteneinsparungen würden TDM für mehr als 40 Patienten jeden Monat im Laufe eines Jahres ermöglichen (Hiemke 2008). Außerdem muss man Arbeitsunfähigkeit oder Leistungsausfall als indirekte Kosten auch berücksichtigen. Insgesamt konnte inzwischen in mehreren Studien ein ökonomischer Nutzen von TDM ermittelt werden (Preskorn 1989; Burke und Preskorn 1999; Touw et al. 2005; Laux et al.2007).

## **1.5 Problematik der Serumspiegelbestimmungen**

Die Qualität von TDM bezüglich der Therapieoptimierung hängt vom Einhalten bestimmter Regeln sowohl im Labor als auch in der Klinik ab. Der Einsatz von TDM setzt eine valide Messmethodik voraus. Es fängt allerdings bereits bei Blutspiegelanforderung an und endet mit der Dosisanpassung. (Hiemke et al 2011).

Bei zahlreichen untersuchten Psychopharmaka konnte bis dato keine überzeugende Korrelation zwischen der Konzentration und Wirkung nachgewiesen werden. Ein

möglicher Grund dafür ist, dass in vielen Studien Dosierungen der verabreichten Psychopharmaka variabel waren und Patienten gleichzeitig andere Medikamente erhalten haben (Hiemke 2019). Darüber hinaus waren die Ergebnisse der retrospektiven Analyse möglicherweise eher auf Non-Respondern basiert, da TDM hauptsächlich bei Patienten mit schlechtem Ansprechen durchgeführt wurde (Schoretsantis et al. 2019). Ein weiteres Problem besteht darin, dass die Blutspiegelmessungen in vielen Fällen nicht vorschriftsgemäß durchgeführt werden. Die Durchführung von TDM ist in der Psychiatrie unzureichend (Vuille et al. 1991). Für TDM sollten die gleichen Voraussetzungen und Regeln wie für andere Laboruntersuchungen gelten. Höchste Präzision sollte bei allen Verfahren im Labor an erster Stelle stehen. Ein falscher Einsatz von TDM kann zur Verschwendung von Laborressourcen führen und die klinische Entscheidung negativ beeinflussen. Vuille und Mitarbeiter haben in ihrer Studie unter Berücksichtigung von TDM bei den trizyklischen Antidepressiva in der Praxis folgende Ergebnisse erreicht: 25% bis 40% der Anforderungen für TDM waren nicht begründet und 19% der daraus folgenden klinischen Entscheidungen waren falsch. Weitere oft vorkommende Fehler sind Blutentnahmen zum falschen Zeitpunkt (nicht unter der steady-state Bedingung) oder Übertragungsfehler auf den Anforderungsscheinen (Zernig und Hiemke 2007). Aufgrund der methodischen Schwächen der klinischen Untersuchungen haben Ulrich und Mitarbeiter Kriterien für eine qualitative Bewertung von TDM-Studien erarbeitet. Folgende Voraussetzungen wurden von ihnen aufgelistet (Pfuhlmann et al. 2009):

- Valide chemisch-analytische Methode
- Ausreichender Schweregrad der Erkrankung bei Behandlungsbeginn
- Bericht über Einschlusskriterien für das Patientenkollektiv
- Ausschluss bekannter Non-Responder
- Bericht über Ausschlusskriterien
- Adäquater Bereich der untersuchten Plasmakonzentration
- Korrekter Zeitpunkt der Blutentnahme
- Adäquate Registrierung der Symptomatik der Erkrankung vor Beginn der Behandlung und im Verlauf
- Mitteilung des Dosisregimes
- Angabe der Vor- und Zusatzmedikation

- Ausreichende Anzahl an Patienten
- Ausreichend lange Auswaschphase vor der Randomisierung

Anhand dieser Kriterien fanden Ulrich und Mitarbeiter in einer Metaanalyse einen Zusammenhang zwischen der Plasmakonzentration und dem Therapieeffekt für Haloperidol (1998) und Amitriptylin (2002). Außerdem ist die Kommunikation zwischen Arzt und Labor für einen optimalen Erfolg von TDM unentbehrlich. Zwar ist die Mitteilung der Serumspiegel des Medikaments an den behandelnden Arzt die wesentliche Angabe des Labors, aber pharmakologische Kommentare zu den Laborergebnissen und Beratung zur weiteren Therapie sind wesentliche Bestandteile von TDM. Demzufolge muss das Laborteam über das psychopharmakologische und pharmakokinetische Wissen verfügen (Hiemke und Baumann 2008).

## 1.6 Einfluss von Geschlecht auf die Pharmakokinteik

Die Variabilität der Arzneimittelwirkungen bei Frauen und Männer wurde wiederholt in diversen Studien demonstriert (Klotz 2009; Soldin und Mattison 2009; Mangoni und Jackson 2004; Jin et al. 2010). Eine umfangreiche norwegische Studie (Reis et al 2009) hat anhand der 15 untersuchten Antidepressiva (Amitriptylin, Citalopram, Clomipramin, Es-Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Mianserin, Mirtazapin, Moclobemid, Nortriptylin, Paroxetin, Reboxetin, Sertalin, Trimipramin und Venlafaxin) gezeigt, dass Frauen signifikant höhere dosiskorrigierte Serumkonzentrationen für Citalopram, Es-Citalopram, Mianserin, Mirtazapine und Venlafaxin als Männer aufweisen. Die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Pharmakokinetik werden von einer Reihe von Faktoren beeinflusst (Greiner 2008):

- physiologische Parameter: Absorption, Distribution, Elimination und Proteinbindung
- Hormonelle Besonderheiten: Schwangerschaft, Menopause, Menstruationszyklus, Hormontherapie
- Medikamenteneinnahme (orale Kontrazeptiva)

Während der gebärfähigen Phase beeinflussen die Steroidhormone Plasmavolumen, Verteilungsvolumen der Medikamente und Enzymaktivität bei der Frau. Auch orale Kontrazeptiva sowie Langzeitbehandlung mit einem Östrogen- oder Progesteronpräparat können die Metabolisierung der Psychopharmaka sowohl induzieren als auch inhibieren. Somit muss man immer die möglichen Wechselwirkungen zwischen

verabreichten Psychopharmaka und gleichzeitig eingenommener Hormonpräparate in Erwägung ziehen (Greiner 2008). Bei der Dosierung muss auch die Tatsache beachtet werden, dass Frauen im Durchschnitt ein geringeres Körpergewicht haben. Das Verhältnis von Körperwasser zu Körperfett ist beim weiblichen Geschlecht zugunsten des Fettanteils verschoben. Dies führt zum veränderten Verteilungsvolumen für wasserlösliche und fettlösliche Substanzen. Auf das geringere Gewicht ist eine um 10% verminderte glomeruläre Filtrationsrate teilweise zurückzuführen, was eine unterschiedliche renale Clearance bei Männern und Frauen verursacht (Schlegel et al. 2014). Bei einer großen Anzahl von untersuchten Medikamenten zeigten auch CYP - Enzyme unterschiedliche Aktivitäten bei beiden Geschlechtern. So ist CYP3A4 bei Frauen aktiver als bei Männern. Dieser Unterschied steht in Beziehung zu weiblichen Steroidhormonen, die möglicherweise Einfluss auf eine Genexpression der Enzyme haben. Auch eine deutliche Verminderung der CYP2C19 -Aktivität wurde bei den Frauen festgestellt, die Kontrazeptiva einnehmen (Greiner 2008). Diese Unterschiede zwischen den Geschlechtern unterstreichen die Bedeutung von TDM, um eine angemessene und individuelle Dosierung bei Patienten zu bestimmen.

## **1.7 Einfluss von Alter auf die Pharmakokinetik**

Die Veränderungen des Körpers mit zunehmendem Alter werden durch intrinsische und extrinsische Faktoren während der gesamten Lebensdauer verursacht. Die intrinsischen Faktoren sind als physiologischer Alterungsprozess zu kennzeichnen. Die extrinsischen Einflüsse wie z.B. Menge der eingenommenen Medikamente oder Begleiterkrankungen beeinflussen den natürlichen Alterungsprozess. Den klinischen Daten zufolge leiden Patienten zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr an drei bis sechs Krankheiten (Schlegel et al. 2014). Viele der Erkrankungen werden medikamentös behandelt, wodurch die Medikamenteneinnahme mit steigendem Alter kontinuierlich zunimmt. Bei einer Einnahme von mehreren Arzneimitteln gleichzeitig ist eine sichere Vorhersagbarkeit bezüglich der Interaktion von Medikamenten schwierig. Weiterhin wird die korrekte Einschätzung der pharmakologischen Wirksamkeit der Arzneimittel durch die physiologischen Veränderungen im Alter negativ beeinflusst (Schlegel et al. 2014). Mit zunehmendem physiologischem Alter entwickeln sich Veränderungen der Pharmakokinetik und- dynamik (Müller und Eckert 2007). Von Relevanz sind vor allem altersbedingte verlängerte Eliminationshalbwertszeiten der Psychopharmaka. Dies gilt sowohl für primär renal (Lithium) als auch für hepatisch eliminierte Medikamente. Hauptsächlich sind diejenigen Wirkstoffe betroffen, die in der Phase- I metabolisch verändert werden. Die pharmakokinetischen

Veränderungen wie reduzierte hepatische Metabolisierung und abnehmende Enzymaktivität erklären letztendlich, warum bei einer konstanten Dosis die Plasmaspiegel bei älteren Patienten deutlich höher als bei jungen Patienten sind, ein Umstand, der zu gefährlichen Nebenwirkungen führen kann (Müller und Eckert 2007).

Darüber hinaus nimmt der Fettanteil des Körpers mit dem Alter zu und das gesamte Körperwasser verringert sich. Folglich erhöht sich das Verteilungsvolumen für lipophile Arzneimittel und hydrophile Medikamente haben demzufolge ein kleineres Verteilungsvolumen (Shi und Klotz 2011). Am Beispiel von Venlafaxin (VEN) zeigten Unterecker et al. in ihrer Studie den Einfluss von Alter (neben Geschlecht und Co-Medikation) auf die Serumspiegel von Venlafaxin und seines Metaboliten O-Desmethylvenlafaxin (ODVEN) bei Patienten, die unter naturalistischen Bedingungen mit VEN behandelt wurden. Patienten älter als 60 Jahre zeigten etwa 46 % höhere Konzentrationen beider Verbindungen als jüngere (Unterecker et al. 2012). Diese Ergebnisse zeigen, dass das physiologische Alter die pharmakokinetischen Eigenschaften von Arzneimitteln beeinflussen kann. Außerdem muss man eine veränderte Pharmakodynamik im Alter, eine verminderte Absorption durch altersassoziierte Veränderungen im Magen-Darmtrakt, eine veränderte Lebergröße sowie Leberdurchblutung und Multimorbidität berücksichtigen. Aufgrund dessen muss die Dosis entsprechend angepasst werden (Müller und Eckert 2007). Die verminderte Funktion der Leber und Nieren im Alter kann weiterhin zur Akkumulation eines Medikaments führen und somit wiederum den Abbau anderer Arzneimittel verhindern, wodurch diese unerwünschte Konzentrationen erreichen (Schlegel et al. 2014). Um Nebenwirkungen und weitere Komplikationen aufgrund dieser altersbedingten Einschränkungen zu vermeiden, wird die Eingangs- oder Initialdosis bei älteren Patienten normalerweise niedriger als bei jüngeren Patienten angesetzt (Müller und Eckert 2007). Man sollte jedoch den Umstand berücksichtigen, dass durch die Dosisreduktion beim älteren Patienten zwar die Höhe des Serumspiegels im Fließgleichgewicht angepasst werden kann, nicht jedoch das verlängerte Zeitintervall, bis das Fließgleichgewicht erreicht wird. Somit bedeutet das, dass Veränderung der Dosis beim älteren Patienten erst nach längeren Zeitintervallen durchgeführt werden sollte (Müller et al. 2009).

## **1.8 Pharmakokinetischer Einfluss von Rauchen**

In Deutschland sind Tabakwaren neben Alkohol die am meisten konsumierten Suchtmittel. Über 170.000 Menschen sterben jährlich in Deutschland an Folgen des Rauchens. 23,8% Frauen und Männer ab 18 Jahren rauchen in Deutschland, wobei

Männer (27%) häufiger als Frauen (20,8%) rauchen. Jedoch geht der Zigarettenkonsum seit den 1980er Jahren unter den Erwachsenen stetig zurück. Vor allem bei jungen Menschen im Alter von 18 bis 25 Jahren ist ein deutlicher Rückgang zu beobachten (Bundesgesundheitsministerium 2020). In Deutschland wurden in den letzten Jahren mehrere Maßnahmen zur Reduzierung des Tabakkonsums durchgeführt. Maßnahmen zur gesundheitlichen Aufklärung in Form von Broschüren, Internetinformation, Beratungshotlines für Raucher zum Rauchstopp und einzelnen kleinen Projekten, Rauchverbot im öffentlichen Raum und schulische Tabakpräventionsmaßnahmen zeigen einen geringeren Einfluss auf das Rauchverhalten (Schaller et al. 2014). Im Gegensatz dazu haben die Tabaksteuererhöhungen und Nichtraucherschutzgesetze zum Rückgang der Anzahl besonders jugendlicher Raucher beigetragen (Schaller et al. 2014). Nichtsdestotrotz weisen die durchgeführten Präventionsmaßnahmen Lücken auf. Um Raucher, vor allem junge Menschen, vom Zigarettenkonsum abzuhalten, sind weitere gesetzliche Maßnahmen wie weitere deutliche Tabaksteuererhöhungen, ein Nichtraucherschutzgesetz ohne Ausnahmen und die Einführung großer bildgestützter Warnhinweise notwendig (Schaller et al. 2014). Neben dem Nikotin sind fast 4000 Inhaltsstoffe im Tabak und Tabakrauch nachgewiesen, die teratogene, karzinogene und gefässaktivierende Effekte haben (Cramer, 2002). Der Tabakkonsum von 5-20 Zigaretten pro Tag führt zu erhöhter Herzfrequenz, Anhebung des Blutdrucks, Erhöhung der Magensaftproduktion und Darmtätigkeit. Weiterhin hat Nikotin einen antidiuretischen und appetitzügelnden Effekt (Smith et al. 1980). Die Körpertemperatur verringert sich unter der Nikotinzufuhr, vor allem an den Extremitäten, ein Effekt, der durch die Vasokonstriktion der peripheren Gefäße verursacht wird (Saumet et al. 1985). Rauchen verursacht 90-95% aller Lungenkarzinome, 75% der chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, 40-45% aller Karzinom- Mortalitätsfälle und 35% aller kardiovaskulären Erkrankungen. Weiterhin begünstigt Tabak Thromboseneigung, Vasokonstriktion der Coronarien und Schädigungen der Gefässendothelien (Cramer 2002). Der Tabakkonsum hat neben dem physischen auch einen psychischen Einfluss. Vorwiegend Nikotin führt zu einem erhöhten Umsatz von Katecholaminen in unterschiedlichen Regionen des Gehirn (Kubo et al., 1989). Somit werden durch Rauchen kurzfristige psychostimulierende Wirkungen wie Verbesserung kognitiver Fähigkeiten, erhöhte Leistungsfähigkeit und Stimmungsaufhellung verursacht (Stolerman et al. 1991). In den Zigarettenpausen erleben Raucher jedoch negative Stimmungen, ein Umstand, der dazu beiträgt, dass Raucher ein hohes tägliches Stressniveau haben (Parrott 2006). Das Verlangen nach dem „Belohnungseffekt“ durch Nikotin führt zu erhöhtem Zigarettenkonsum. Die Euphorisierung wird auf die Dopaminausschüttung im Ge-

hirn zurückgeführt (Wise et al. 1987). In stressreichen Situationen sind Raucher der Meinung, dass sie eine beruhigende Wirkung durch Rauchen erleben (Pomerleau et al. 1987). Andererseits ist die „Belohnungshypothese“ von Nikotin in der Literatur umstritten. Parrott beschrieb in seiner Studie im Jahr 2006 die Gegenhypothese, die besagt, dass Rauchen zu depressiven Gefühlen und das Aufgeben dieser Gewohnheit zu einer verbesserten Stimmungslage führt (Parrott 2006). Besonders starke Raucher leiden häufiger unter Angstzuständen und Depressionen (Billing und Moos 1983). Andererseits ist die Anzahl der Raucher unter Patienten mit depressiven Erkrankungen im Vergleich zur gesunden Bevölkerung deutlich erhöht (Breslau et al. 1993). Vor allem Patienten, die an Schizophrenie leiden, zeigen die höchste Nikotinabhängigkeit (Šagud et al. 2018). Diese hohe Prävalenz des Rauchens konnten auch Dickerson und seine Mitarbeiter in ihrer Studie zeigen. Sie untersuchten die Verbreitung des Rauchens unter Personen mit Schizophrenie und bipolarer Störung sowie Personen ohne psychiatrische Störung im Zeitraum 1999-2016. Insgesamt rauchten 62% der Personen mit Schizophrenie, 37% mit bipolarer Störung und nur 17% der gesunden Teilnehmer gaben an, derzeit zu rauchen (Dickerson et al. 2018). Darüber hinaus fällt den Rauchern die dauerhafte Raucherentwöhnung umso schwerer, wenn diese eine Depression aufweisen (Glassman 1993). Die Veränderungen im Gehirn sind für die Aufrechterhaltung der Nikotinsucht verantwortlich. Im Falle der Entwöhnung des Rauchens könnten depressive Symptome ausgelöst werden, ein Umstand, der zur verstärkten Nikotinabhängigkeit führt (Russel 1990; Hughes et al. 1994). Umso schwerer scheint die in diesem Zusammenhang auftretende Dysphorie bei Menschen mit Depressionen, die aufhören wollen zu rauchen (Carmody 1989). Beim Rückfall kommt es zur Verbesserung der Stimmung (Anda 1990). Neben Depressionen korreliert Rauchen auch mit Angststörungen. In der Studie von Breslau et al. 1991 an 1007 Patienten zwischen 21 und 30 Jahren wurde gezeigt, dass Raucher erhöhte Raten für Angststörungen, Depressionen Alkohol- und Drogenabhängigkeit aufwiesen (Breslau et al. 1991). Weiterhin konnte ein Zusammenhang zwischen Suizidalität und Rauchen hergestellt werden. Tanskanen und seine Mitarbeiter (1998) untersuchten in ihrer Studie 1217 depressive Patienten und konnten feststellen, dass die Wahrscheinlichkeit einen Suizidversuch zu begehen bei Rauchern um 100 % höher als bei Nichtrauchern lag (Tanskanen et al. 1998). Die Behandlung der Depression mit Antidepressiva führt zur verbesserten Abstinenzrate bei Rauchern. Hurt et al. zeigten in ihrer Studie 1997, dass die Anzahl der Raucher (615 Studienteilnehmer) durch die sechswöchige Therapie mit dem Antidepressivum Bupropion, das zur Raucherentwöhnung eingesetzt wurde, deutlich gesunken ist (um 44,2%). Nach Verabreichung von Placebo war die Abstinenzrate deutlich niedriger (19%) (Hurt et al. 1997).

Rauchen kann des Weiteren die Wirksamkeit von Arzneimitteln beeinträchtigen. Vor allem karzinogen wirkende polyzyklisch aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) sind für Interaktionen mit Arzneimitteln verantwortlich (Zagermann- Muncke 2004). PAK induzieren vorwiegend Cytochrom-P-450 Isoenzyme 1A1, 1A2 und 2E1 (Kroon 2007). Vor allem CYP1A2 ist ein Leberenzym, das für den Metabolismus einer Reihe von Psychopharmka und anderen Arzneimitteln wie Opioden, Schmerzmitteln, Blutgerinnungshemmern, Alzheimer- Therapeutika (Zagermann-Muncke 2004) verantwortlich ist. Das Ausmaß der Wirkung des Nikotins wird weitgehend durch individuelle Unterschiede in der CYP- Aktivität bestimmt, die durch die genetischen Faktoren und die Umwelt beeinflusst wird (Backman et al 2008). Die genetischen Mutationen von CYP1A2 kommen in verschiedenen Bevölkerungsgruppen häufig vor (Zhou et al. 2010). Etwa 20% der weißen Bevölkerung haben eine geringere CYP1A2- Aktivität als die Mehrheit. Das Ausmaß der Induktion ist gewebespezifisch und von der Tabakart abhängig (Zagermann-Muncke 2004). Die Studie von Haslemo und seiner Mitarbeiter hat gezeigt, dass der tägliche Konsum von 7-12 Zigaretten ausreichend für eine maximale Induktion des Metabolismus von Clozapin und Olanzapin ist (Haslemo et al. 2006). Raucher, die weniger als vier Zigaretten konsumieren, haben die gleiche Enzymaktivität wie Nichtraucher (Carrillo 2003). Darüber hinaus ist die Induktion auch von der chemischen Zusammensetzung des Rauchs und der Tiefe der Inhalation abhängig (Desai et al. 2001). In der Literatur wird weiterhin über die Wirkung des Rauchens auf andere CYP Isoenzyme, wie CYP3A4, berichtet (Rahmioglu et al. 2011). Kang und seine Mitarbeiter beschrieben die erhöhte Clearance von Verapamil, das durch CYP3A4/5 metabolisiert wird, bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern (Kang et al. 2003). Die Studie von Benowitz und seinen Kollegen lieferte Hinweise darauf, dass Tabak für die Induktion der CYP2E1- Aktivität verantwortlich ist (Benowitz et al. 2003). Washio et al. zeigten, dass Rauchen die Aktivität des Enzyms CYP2B6 erhöht (Washio et al. 2011). Des Weiteren werden einige Uridin-5'-Diphosphat-Glucuronyltransferasen (UDP-Glucuronyltransferasen) durch PAK ebenfalls induziert. Einige Arzneistoffe und deren Metabolite werden mit Glucuronsäure durch diese Enzyme konjugiert und eliminiert (Zagermann- Muncke 2004). Reinsberger et al. untersuchten in ihrer Studie den Einfluss des Rauchens auf die Serumspiegel von Lamotrigin (LTG) bei Patienten mit Epilepsie, die in Monotherapie mit LTG behandelt wurden. Bei der Analyse der Blutproben hatten Raucher signifikant niedrigere dosiskorrigierte Serumkonzentrationen von Lamotrigin als Nichtraucher. Diese Ergebnisse zeigen, dass der nachgewiesene Einfluss von Rauchen auf den Metabolismus von LTG höchstwahrscheinlich über UDP- Glucuronyltransferasen vermittelt wird, da LTG

kein Substrat für Cytochrom P450-Isoenzyme ist (Reinsberger et al. 2008). Bei Risperidon konnten Schoretsanitis und seine Mitarbeiter auch einen Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern vorlegen. Dosiskorrigierte Konzentrationen des Metaboliten von Risperidon 9-OH-RIS unterschieden sich signifikant zwischen den beiden Gruppen. Bei Rauchern waren diese höher als bei Nichtrauchern. Als Erklärung schlagen die Autoren eine leichte induzierende Wirkung des Rauchens auf den Risperidonstoffwechsel vor, am wahrscheinlichsten über CYP3A4 (Schoretsanitis et al. 2017). Die Enzyminduktion durch PAK des Tabakrauchs führen zur schnelleren Elimination der betroffenen Arzneimittel und dementsprechend niedrigeren Konzentrationen im Blut. Das Rauchverhalten der Patienten soll bei der Verordnung dieser Arzneimittel unbedingt berücksichtigt werden. Bei Clozapin und Olanzapin sollte zum Beispiel eine um 50 % niedrigere Anfangsdosis bei Nichtrauchern angestrebt werden, um Nebenwirkungen zu vermeiden (Haslemo et al. 2006). Bei Raucherinnen, die hormonelle Kontrazeptiva einnehmen, ist das Thromboserisiko erhöht. Welcher Inhaltsstoff für diesen Effekt verantwortlich ist, ist ungeklärt. Die Einnahme der Kontrazeptiva erhöht per se das Thromboserisiko. Die Gefahr, einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall zu erleiden, steigt mit dem Lebensalter und der Anzahl der gerauchten Zigaretten am Tag, Dauer des Rauchens sowie mit dem Östrogengehalt des Kontrazeptivums (Zagermann- Muncke 2004). Eine Wirkungsverminderung durch Tabak wurde auch bei Coffein, Heparin, Insulin, Beta-Blockern und inhalativen Steroiden festgestellt (Zevin et al. 1999). Oliveira et al. präsentierten eine Übersicht über klinische Studien, in denen die Serumspiegel von Antidepressiva der neuen Generation bei Rauchern und Nichtrauchern verglichen werden. Es wurde für Fluvoxamin, Duloxetin, Mirtazapin und Trazodon schon früher gezeigt, dass die Serumspiegel bei Nichtrauchern signifikant höher als bei Rauchern waren (Oliveira et al. 2017). Alle durch das Rauchverhalten beeinflusste Arzneimittel sollen individuell dosiert und nach der klinischen Wirksamkeit angepasst werden. Rauchende Patienten benötigen erhöhte Dosen. Bei Nikotinkarenz müssen die Dosierungen allmählich gesenkt werden. Die Induktion der Enzyme durch den Tabak geht nur langsam über Wochen und Monate nach Beendigung des Rauchens zurück (Zagermann- Muncke 2004). Darüber hinaus sollten multimorbide Raucher besonders überwacht werden, wenn sie mehrere Medikamente einnehmen, die zu Arzneimittelinteraktionen führen und die Enzymaktivität hemmen oder induzieren können. Aufgrund der enormen Verbreitung des Tabakkonsums in unserer Gesellschaft und der damit verbundenen Arzneimittel- Wechselwirkungen sollten die Ärzte die Rauchgewohnheit der Patienten während der Therapie rechtzeitig feststellen, um Nebenwirkungen zu vermeiden (Laki et al 2013).

## 1.9 Einfluss des Gewichts auf die Pharmakokinetik

Die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas hat in den letzten Jahren dramatisch zugenommen und umfasst weltweit einen bedeutenden Anteil der Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen (Hanley et al. 2010). Immer mehr Frauen und Männer werden fettleibiger in Industrieländern und Staaten, deren Wohlstand wächst. Innerhalb der letzten 40 Jahre hat die Menschheit durchschnittlich 1,5 kg an Körpergewicht pro Jahrzehnt zugelegt (Stockrahm 2016). Majid Ezzati hat in seiner Studie die Gewichtsentwicklung bei Männern und Frauen ab 18 Jahren in 200 Ländern von 1975 bis 2014 untersucht. 10,8 Prozent aller Männer und 14,9 Prozent aller Frauen waren im Jahr 2014 übergewichtig. Im Jahr 1975 waren nur 3,2 Prozent der Männer und 6,4 Prozent der Frauen betroffen (Ezzati 2014). Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) warnt vor einer weiteren Zunahme von Übergewicht bis zum Jahr 2030. Die WHO-Experten sprachen von einer Übergewichtskrise bzw. Epidemie der Fettleibigkeit auf dem European Congress on Obesity in Prag (Brickman 2015). Nach ihrer Aussage ist Adipositas für viele chronische Erkrankungen verantwortlich und stellt ein Risiko für Herzinfarkt, Diabetes, Depression und Schlaganfall dar. Das Übergewicht führt zu verschiedenen Funktionsstörungen, hormonellen und metabolischen Veränderungen (Brickman 2015). In diesem Zusammenhang ist der Einfluss des Gewichts auf die Pharmakokinetik zu berücksichtigen. Das Körpergewicht eines Patienten und die Pharmakotherapie stehen in einer engen Beziehung zu einander. Einerseits haben viele Psychopharmaka eine Gewichtszunahme als Nebenwirkung (Torrent et al. 2008). Besonders einige atypische Antipsychotika müssen mit Vorsicht verordnet werden. Es gibt zwar deutliche Hinweise, dass bestimmte Psychopharmaka für eine erhöhte Prävalenz von Übergewicht und Adipositas verantwortlich sind (Schanze 2013). Gewichtszunahme als Nebenwirkungen ist bei bestimmten Substanzen (Tab.1.1) innerhalb der ersten 2-3 Monate der Verordnung dieser Medikamente häufig vorkommend (Schanze 2013).

Tabelle 1.1: Gewichtszunahme unter Antipsychotika (Schanze 2013)

| Antipsychotikum bzw. Plazebo         | Mittlere Gewichtszunahme in 2-3 Monaten (kg) | Risiko für Gewichtszunahme      |
|--------------------------------------|--|---------------------------------|
| Plazebo/<br>Aripiprazol              | 0-0,5  | kein wesentlich erhöhtes Risiko |
| Haloperidol/<br>Amisulprid           | 0,5-1,5                                      | leicht erhöhtes Risiko          |
| Risperidon/<br>Quetiapin/<br>Zotepin | 1,5-3,0                                      | deutlich erhöhtes Risiko        |
| Olanzapin/<br>Clozapin               | 3,0-5,0                                      | stark erhöhtes Risiko           |

Andererseits muss man den Umstand erwähnen, dass auch ein Zusammenhang zwischen der psychischen Erkrankung und dem Auftreten von Übergewicht besteht. Patienten mit einer Depression leiden häufig unter einem höheren BMI (body mass index) und ihr Ansprechen auf eine Therapie ist meistens geringer als bei Patienten mit einem durchschnittlichen Gewicht (Kloiber et al. 2007). Papakostas und seine Mitarbeiter zeigten in ihrer Studie, dass mehr als 50% der Patienten, die unter Depression litten, übergewichtig ( $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) und 20% fettleibig waren ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ). Übergewichtige Patienten hatten ein schlechteres somatisches Wohlbefinden als nicht Übergewichtige mit dem gleichen Krankheitsbild (Papakostas et al. 2005). Mit der zunehmenden Körpermasse verändert sich nicht nur der Fettanteil. Die Masse der inneren Organe und das Blutvolumen nehmen zu. Die veränderte Plasmaeiweißbindung und Neubildung bzw. Volumenzunahme der Zellen führen zum veränderten Verteilungsvolumen der Medikamente (May et al 2014). Das Verteilungsvolumen eines Wirkstoffs wird hauptsächlich durch seine chemischen Eigenschaften beeinflusst. Darüber hinaus wird das Verteilungsgleichgewicht von der Gewebegröße, -permeabilität und -affinität sowie Plasmaproteinbindung bestimmt (Hanley 2010). Somit reichern sich Arzneimittel mit lipophilen Eigenschaften überwiegend im Fettgewebe an. Bei übergewichtigen Patienten führt dies zu niedrigeren Wirkstoffkonzentrationen im Blut bei verabreichter Standarddosis. Die hydrophilen Substanzen verteilen sich hingegen in wässrigen Kompartimenten. Der erhöhte Körperwasseranteil bei Fettleibigen führt dazu, dass bei Dosierungen Normalgewichtiger die Blutkonzentration der Wirkstoffe mit hydrophilen Eigenschaften im subtherapeutischen Bereich liegt. Somit steigt die Gefahr der unzureichenden Wirkung der Arzneimittel

mit zunehmendem Ausmaß der Adipositas (Paasch 2014). Ein weiterer Unterschied liegt in Phase II der Biotransformation, vor allem bei der Glucuronidierung und Sulfatierung, die bei Adipösen erhöht sind (Blouin et al. 1999). Die Clearance von Arzneimitteln, die hauptsächlich durch Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT), glomeruläre Filtration und /oder tubuläre Mechanismen, Xanthinoxidase, N-Acetyltransferase oder CYP2E1 metabolisiert werden, scheint bei adipösen Patienten höher zu sein als bei nicht adipösen Patienten. Darüber hinaus wurden bei adipösen Patienten Tendenzen beobachtet, die auf höhere Clearance-Werte für Arzneimittel hinweisen, die über CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 metabolisiert werden (Brill et al. 2012). Eine Tendenz einer geringeren CYP3A4- Aktivität und somit niedrigerer Clearance- Werte wurde im Zusammenhang mit Adipositas in einigen Studien beobachtet (Brill et al. 2012). In der genetischen epidemiologischen Studie aus dem Jahr 2011 konnten Rahmioglu et al. dagegen zeigen, dass der BMI signifikant mit der induzierten CYP3A4-Aktivität assoziiert war (Rahmioglu et al., 2011). Somit sind Befunde bezüglich der Aktivität des Enzyms CYP3A4 uneindeutig. Khan und seine Mitarbeiter zeigten in ihrer Studie, dass übergewichtige Männer ein geringes Ansprechen auf die Behandlung mit Nortriptylin hatten. Bei der Behandlung mit den Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI = Selective Serotonin Reuptake Inhibitor) gab es bei der Stichprobe übergewichtiger Männer entweder einen geringeren oder keinen Therapieeffekt (Khan et al. 2007). Somit könnte die Korrelation zwischen Adipositas und Behandlung der Depression geschlechtsspezifisch sein. Aufgrund der unzureichenden Berichte zum Geschlechtsunterschied in der Literatur, sollte die Rolle des Geschlechts mit Vorsicht interpretiert werden und nicht zu einer unterschiedlichen Behandlung von Depressionen bei Männern und Frauen führen (Uher et al. 2009). Weiterhin zeigten Bries et al., dass das Gewicht einen signifikanten Einfluss auf die Clearance und das Verteilungsvolumen von Citalopram hat. Beide Größen nahmen mit dem zunehmenden Körpergewicht zu (Bies et al. 2004). Eine ähnliche Korrelation konnten auch Jin et al. für Escitalopram feststellen (Jin et al. 2010). Patienten mit einem höheren Körpergewicht scheiden somit Escitalopram und Citalopram schneller aus als Patienten mit einem niedrigeren Körpergewicht. Paulzen et al. konnten ihrerseits zeigen, dass der BMI im Gegensatz zum Körpergewicht positiv mit den Plasmakonzentrationen des aktiven Metaboliten von Risperidon 9-OH-RIS korreliert. Der Vergleich pharmakokinetischer Parameter zwischen verschiedenen BMI-Gruppen ergab niedrigere Plasmakonzentrationen von 9-OH-RIS bei Patienten mit niedrigem BMI ( $< 20 \text{ kg/m}^2$ ) und höhere Plasmakonzentrationen des Metaboliten bei adipösen Patienten ( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) im Vergleich zur Kontrollgruppe

( $20 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ ). Als plausible Erklärung für diese Ergebnisse schlagen die Autoren mögliche Veränderungen in der CYP2D6- oder CYP3A4-Aktivität oder Unterschiede in der P-Glykoprotein-Funktion bei adipösen Patienten mit einem höheren BMI vor (Paulzen et al. 2016). Aufgrund der zuvor beschriebenen physiologischen Veränderungen bei Übergewichtigen wäre es wichtig Variablen wie Gewicht und BMI in die Entscheidung in Bezug auf die Dosierung bestimmten Arzneimitteln miteinzubeziehen und möglicherweise somit übermäßig hohe Serumkonzentrationen vermeiden.

## 1.10 Fragestellung und Hypothese

Während der Einfluss von Gewicht und Alter auf die Pharmakokinetik weitestgehend gut untersucht ist, ist wenig darüber bekannt, wie Rauchen die pharmakokinetische Parameter und Behandlungsergebnisse beeinflusst. Es ist bekannt, dass inhalierte Stoffe des Tabakrauchs den Metabolismus bestimmter Arzneimittel verändern kann. Hauptsächlich werden die Cytochrome-450 1A1, 1A2 und 2E1 induziert (Kroon et al. 2007). Bei einigen Studien konnte für die Medikamente Clozapin und Olanzapin nachgewiesen werden, dass die Serumkonzentrationen dieser Medikamente viel niedriger bei Rauchern als bei Nichtrauchern waren (Zullino et al. 2002; Skogh et al. 1999). Umgekehrt wurde bei Patienten, die aufgehört haben zu rauchen, eine doppelt so hohe Serumkonzentration als vor der Raucherentwöhnung festgestellt. Somit soll die tägliche Dosierung von Clozapin um 40% reduziert werden, bevor man unter Behandlung mit Clozapin mit dem Rauchen aufhört (Skogh et al. 1999). Oliveira et al. erfassten im Jahr 2017 eine Übersicht über 21 klinische Studien, in denen die Serumspiegel von Antidepressiva der neuen Generation bei Rauchern und Nichtrauchern verglichen werden. Sieben Studien über Fluvoxamin, zwei über Fluoxetin, Sertralin, Venlafaxin, Duloxetin, Mirtazapin und jeweils eine über Escitalopram, Citalopram, Trazodon und Bupropion waren Gegenstand dieses Reviews. Bei den Antidepressiva Sertralin, Fluvoxamin, Duloxetin, Mirtazapin konnten signifikant niedrigere Serumspiegel bei Rauchern festgestellt werden. Bei den Substanzen Fluoxetin, Venlafaxin waren die Serumspiegel ihrer aktiven Metaboliten, Norfluoxetin und O-Desmethylenlafaxin, in der Gruppe der Raucher niedriger. Die Studien mit Fluoxetin, Escitalopram, Venlafaxin, Trazodon, Citalopram und Bupropion zeigten keinen Einfluss des Rauchens auf ihre Pharmakokinetik (Oliveira et al. 2017). Trotz der Hinweise und positiver Ergebnisse bezüglich der reduzierten Serumspiegel bei Rauchern bei einigen untersuchten Antidepressiva, sind die Beweise für andere häufig verwendete Antidepressiva knapp. Vor allem selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer,

außer Fluvoxamin, sind über die Auswirkungen des Tabakkonsums auf ihre Serumspiegel weniger untersucht (Oliveira et al. 2017). Dennoch sollte der Raucherstatus bei der Wahl eines Psychopharmakons angesichts des Risikos pharmakokinetischer Wechselwirkungen berücksichtigt werden.

Des Weiteren muss man das Gewicht als eine potentielle pharmakokinetische Einflussgröße betrachten. Übergewichtige Patienten haben einen höheren Anteil an Fettgewebe und eine vergrößerte Leber. Diese Faktoren beeinflussen das Verteilungsvolumen, die Durchblutung und den Metabolismus. Auch die Enzymaktivität ist dabei betroffen. So zeigt CYP3A4 bei Übergewichtigen eine verringerte Enzymaktivität (Kotlyar und Carson 1999). Bries und Mitarbeiter konnten im Jahr 2004 den Einfluss des Gewichts auf Clearance von Citalopram und sein Verteilungsvolumen in ihrer Studie zeigen. Jedoch konnten sie nicht nachweisen, ob die durch das Gewicht veränderte Clearance und das Verteilungsvolumen zu einer Veränderung der Serumspiegel führen (Bries et al., 2004). Uher et al. (2009) konnten ihrerseits eine negative Korrelation zwischen dem BMI und dem Plasmaspiegel von Nortriptylin und Es-Citalopram darstellen. Man nahm an, dass niedrigere Serumkonzentrationen der Antidepressiva für eine schwächere Wirkung bei den Patienten mit höherem Gewicht verantwortlich sind. Dabei wurde das Ansprechen auf die Therapie in Abhängigkeit vom Gewicht in den Vordergrund gestellt. Über den direkten Zusammenhang zwischen dem Gewicht und den Serumkonzentrationen der Antidepressiva wurde allerdings nicht berichtet (Uher et al., 2009). Weitere voneinander unabhängige Studien von Khan et al., Kloiber et al. (2007) und Papakostas et al. (2005) legten nahe, dass ein höheres Gewicht und Übergewicht für ein schlechtes Ansprechen auf Antidepressiva verantwortlich sind (Khan et al., 2007; Kloiber et al., 2007; Papakostas et al., 2005). Keine von diesen Studien untersuchte den direkten Einfluss des Körpergewichts auf die Serumkonzentrationen der Antidepressiva. Paulzen et al. untersuchten in ihrer Studie den Einfluss von Körpergewicht und Body-Mass-Index (BMI) auf den Metabolismus von Risperidon in einer naturalistischen Probe. Obwohl das Körpergewicht nicht mit den pharmakokinetischen Parametern korrelierte, korrelierte der BMI positiv mit den Plasmakonzentrationen des aktiven Metaboliten von Risperidon, 9-OH-RIS. Durch den Vergleich der Patienten mit niedrigem und hohem BMI zeigte die letztere Gruppe höhere 9-OH-RIS-Plasmakonzentrationen (Paulzen et al. 2016). Den direkten Einfluss des Körpergewichts auf den dosiskorrigierten Serumspiegel der Antidepressiva Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin, Es-Citalopram und Venlafaxin versuchten Unterecker et al. in ihrer Studie im Jahr 2011 nachzuweisen. In dieser Studie wurden die dosiskorrigierten Spiegel bei Patienten mit niedrigem und hohem Körpergewicht (erstes versus viertes Quartil) verglichen.

Bei den Substanzen Amitriptylin, Clomipramin und Doxepin gab es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der dosiskorrigierten Serumspiegel zwischen Patienten des ersten und vierten Quartils des Körpergewichts. Die Auswertung für Es-Citalopram und Venlafaxin wurde aufgrund der kleinen Patientenzahl nicht durchgeführt (Unterecker et al. 2011). Diese Ergebnisse könnten eventuell dadurch erklärt werden, dass andere Faktoren wie Geschlecht, Alter, Rauchen, Arzneimittelinteraktionen und der Enzym polymorphismus als Störfaktoren auch eine Wirkung auf Pharmakokinetik der Antidepressiva haben könnten und den Effekt des Gewichts überlagern. Diese wurden jedoch in der durchgeführten Studie nicht berücksichtigt. Weiterhin muss man auch den Umstand berücksichtigen, dass das zur Verfügung stehende Patientenkollektiv zumindest bei Es-Citalopram und Venlafaxin zu klein war. Das Körpergewicht wurde in zahlreichen Studien mit Psychopharmakotherapie in Verbindung gebracht. Man konnte nachweisen, dass es einen gegenseitigen Einfluss gibt. Einerseits beeinflussen einige Psychopharmaka das Gewicht (Torrent et al. 2008), andererseits verändert sich das Ansprechen auf die Therapie mit der zunehmenden Körpermasse. Obwohl Patienten mit schweren depressiven Störungen häufig einen erhöhten Body-Mass-Index aufweisen, fehlen Studien, die den Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Serumkonzentration von Psychopharmaka untersuchen.

Somit war das Ziel der vorliegenden Arbeit, den Einfluss des Gewichts und des Rauchens auf die Serumkonzentrationen der Psychopharmaka: Amitriptylin/Nortriptylin, Es-Citalopram, Doxepin, Mirtazapin, Venlafaxin, Clozapin, Quetiapin und Risperidon zu untersuchen. Die Anzahl der Medikamente und das Patientenkollektiv war größer als in der oben erwähnten Studie aus dem Jahr 2011. Die Stichprobe war gewichtsheterogen (von Untergewicht bis Adipositas). Hierzu soll die folgende Hypothese geprüft werden: Tabakkonsum führt zu niedrigeren Serumspiegeln der Psychopharmaka und mit dem zunehmenden Körpergewicht der untersuchten Patienten sinken die Serumspiegel dieser Medikamente ab.

## 2 Patienten und Methodik

### 2.1 Patientenkollektiv

Grundlage der retrospektiven Studie sind Auswertungen von insgesamt 5999 TDM-Analysen der Antidepressiva Amitriptylin, Doxepin, Es-Citalopram, Mirtazapin und Venlafaxin sowie der Antipsychotika Clozapin, Quetiapin und Risperidon, die in den Jahren 2009 - 2010 im Speziallabor für TDM in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg durchgeführt wurden. Das Patientenkollektiv umfasst Patienten, die während des oben beschriebenen Zeitraums wegen einer psychischen Erkrankung mit den oben erwähnten Psychopharmaka ambulant, teilstationär und stationär behandelt wurden. Aufgrund einer retrospektiven Analyse von naturalistischen klinischen Daten war nach Rücksprache mit der lokalen Ethikkommission entsprechend einer Unbedenklichkeitsbescheinigung keine Beratung durch die oder Antragstellung bei der Ethikkommission nach geltendem Recht erforderlich.

### 2.2 Durchführung des Therapeutischen Drug Monitorings

Die praktische Durchführung der Serumspiegelmessungen beinhaltet mehrere Phasen. TDM fängt mit der Anforderung einer Blutspiegelmessung durch den behandelnden Arzt mittels eines Anforderungsscheins an, danach folgen Blutentnahme, Lagerung, Versand der Blutprobe, Laboruntersuchung und Mitteilung der Ergebnisse. Anhand dieser Information erfolgt eine Therapieentscheidung bezüglich der Verabreichung eines Medikaments (Hiemke et al. 2011). Damit die Blutspiegelmessung angefordert werden kann, muss der behandelnde Arzt ein Antragsformular ausfüllen, das für eine erfolgreiche Laboranalyse und bestmögliche Interpretation wichtig ist (Pearce et al. 1990). Der Anforderungsschein beinhaltet wichtige Angaben wie Name oder Code des Patienten, Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe, Raucherstatuts, Koffeinkonsum und pathologische Befunde der Nieren- /Herz- / oder Leberfunktion. Darüber hinaus werden Diagnose, Grund für die Anforderung, Begleitmedikation,

Dosis und Behandlungsbeginn sowie letzte Einnahme des Zielmedikaments mitgeteilt. Wichtig ist auch die Angaben zum Schweregrad der psychischen Erkrankung und zum Therapieeffekt seit Behandlungsbeginn mit Hilfe der Clinical Global Impression (CGI)- Skala (Guy W 1976). Schweregrad und Art der Nebenwirkungen werden mit der UKU- Skala (Utvalg for Kliniske Undersogelser) (Lingjaerde et al. 1987) erfasst. Die Konzentration der angeforderten Psychopharmaka und ihrer aktiven Metabolite werden in Blutserum- Proben gemessen. Die Blutentnahme findet in der Regel unter den sogenannten „Steady- state- Bedingungen“ statt. Dieser Gleichgewichtszustand wird frühestens nach 4 bis 5 Halbwertszeiten erreicht und kann somit je nach der Halbwertszeit des Wirkstoffes stark variieren. Für die meisten Psychopharmaka ist der günstigste Zeitpunkt für die erste TDM- Analyse etwa eine Woche nach dem Therapiebeginn oder einer Dosisänderung. Weiterhin sollte die Blutentnahme möglichst vor der morgendlichen Einnahme der Medikamente erfolgen, so dass ungefähr 12 bis 16 Stunden nach abendlicher Einnahme oder 24 Stunden bei einmal täglicher morgendlicher Einnahme vergangen sind (Hiemke et al. 2017). Um eine erfolgreiche Durchführung von TDM zu erzielen und zuverlässige sowie reproduzierbare Ergebnisse zu erreichen (Causon 1997), ist die Verfügbarkeit eines ausreichend selektiven und sensitiven Verfahrens für die Blutspiegelmessung erforderlich. Beim TDM der Medikamente aus der Gruppe der Psychopharmaka haben sich chromatografische Techniken wie Gaschromatografie (GC) und Hochleistungsflüssigkeitschromatografie (HPLC) durchgesetzt. Für die quantitative Ermittlung der Serumspiegel haben sich diese Methoden als genaue Verfahren erwiesen. Vorteilhaft ist auch das breite Spektrum der chromatografischen Verfahren, so dass Substanzen mit unterschiedlichem Molekulargewicht zwischen 50 und 450.000 mol und diversen Eigenschaften wie Thermolabilität und Volatilität analysiert werden können (Hiemke et al.2000). Nachteile dieser Methoden sind die Notwendigkeit der Probenvorbereitung vor der chromatografischen Trennung und ein begrenzter Probendurchsatz (Hiemke et al. 2017). Mit Hilfe der Fluoreszenz- oder Ultraviolettspektroskopie werden die Substanzen schließlich detektiert. Um die Zuverlässigkeit und Qualität der Messverfahren zu erreichen, müssen Richtlinien der Bundesärztekammer (RiLiBÄK) sowie interne und externe Qualitätskontrollen eingehalten werden. Die Laborergebnisse müssen unter Berücksichtigung des Krankheitsbildes des Patienten bzw. der Angaben auf dem Anforderungsformular durch einen Experten kommentiert werden. Wichtig dabei ist die Interpretation der Blutspiegel in Bezug auf die Dosierung und sämtlicher pharmakokinetischer Einflussfaktoren. Letztendlich liegt die Entscheidung über die weitere Therapie beim behandelnden Arzt, der seine Therapieschritte in der Krankenakte sorgfältig dokumentieren sollte.

## **2.3 Erhebung der Daten**

### **2.3.1 Verwendete Materialien**

Für die Datenerhebung wurden die von den behandelnden Ärzten ausgefüllten Anforderungsscheine für die Durchführung von TDM herangezogen. Für die Studie wurden Serumspiegel der genannten Medikamente und, falls es einen pharmakologisch aktiven Metaboliten gab, die Konzentrationen der Metaboliten dokumentiert. Weiterhin wurden demografische Daten der Patienten wie Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe sowie der Raucherstatus der Patienten erfasst. Andere klinische Angaben wie Diagnose, Komedikation, Schweregrad der Erkrankung, Therapieeffekt oder Nebenwirkungen wurden im Rahmen dieser Studie nicht berücksichtigt.

### **2.3.2 Raucherstatus und Gewichtsangaben**

Die Angaben zum Raucherstatus und zum Gewicht wurden direkt aus den Anforderungsformularen entnommen. Bei der Datenerhebung wurden weniger detaillierte Anforderungsscheine, bei denen teilweise nur der Raucherstatus oder das Gewicht angegeben wurden, auch berücksichtigt.

## **2.4 Statistische Auswertung**

Der Zweck der statistischen Analyse war es, den Zusammenhang zwischen den gemessenen Serumspiegeln von Amitriptylin, Doxepin, Es-Citalopram, Mirtazapin, Venlafaxin, Clozapin, Quetiapin und Risperidon und dem Raucherstatus sowie dem Körpergewicht unter naturalistischen Bedingungen zu überprüfen

Als Erstes wurden alle dokumentierten Blutspiegel auf eine Messung pro Patient reduziert, um Mehrfachmessungen bei einzelnen untersuchten Patienten auszuschließen. Dabei wurde die letzte Messung pro Patient im angegebenen Zeitraum ausgewählt. Weiterhin wurden alle erhobenen Daten auf ihre Plausibilität überprüft und Patienten mit „missing data“ in Bezug auf Alter, Geschlecht, Serumspiegel und Dosierung der verordneten Medikamente ausgeschlossen. Somit reduzierte sich die Anzahl des Patientenkollektivs von 5999 auf 2596 (bei Amitriptylin von 1336 auf 525, bei Doxepin von 503 auf 214, bei Es-Citalopram von 447 auf 218, bei Mirtazapin von 1235 auf 610, bei Venlafaxin von 1300 auf 569, bei Clozapin von 466 auf 114, bei Quetiapin von 348 auf 191 und bei Risperidon von 384 auf 148). Anschließend wurde deskriptive Statistik zu den Variablen Geschlecht, Alter, Raucherstatus, Gewicht, Größe, Dosis und dosiskorrigierte Medikamentenspiegel (Quotient aus Serumspiegel

und Dosis) errechnet. Der Raucherstatus und das Gewicht wurde nur bei denjenigen Patienten berücksichtigt, deren Anforderungsformular vollständig bezüglich dieser Angaben war. Somit reduzierte sich die Anzahl der Patienten bei der Angabe des Gewichts bei Amitriptylin von 525 auf 406, bei Doxepin von 214 auf 144, bei Es-Citalopram von 218 auf 111, bei Mirtazapin von 610 auf 448, Venlafaxin von 569 auf 407, bei Clozapin von 114 auf 79, bei Quetiapin von 191 auf 97 und bei Risperidon von 148 auf 84. Der Raucherstatus war bei 503 Patienten unter einer Behandlung mit Amitriptylin, bei 198 Patienten unter einer Behandlung mit Doxepin, bei 199 Patienten unter einer Behandlung mit Es-Citalopram, bei 572 Patienten unter einer Behandlung mit Mirtazapin, bei 534 Patienten unter einer Behandlung mit Venlafaxin, bei 106 Patienten unter einer Behandlung mit Clozapin, bei 182 Patienten unter einer Behandlung mit Quetiapin und bei 136 Patienten unter einer Behandlung mit Risperidon angegeben. Da nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden konnte, wurden nonparametrische Tests durchgeführt. Mittels U-Tests nach Mann und Whitney wurde der Einfluss vom Rauchen auf dosiskorrigierte Serumspiegel und bei durchgeführter Messung der Metaboliten (Amitriptylin, Venlafaxin, Risperidon) auch auf dosiskorrigierte Summenspiegel und dosiskorrigierte Metabolitenspiegel analysiert. Darüber hinaus wurde der Zusammenhang zwischen dem Gewicht und dosiskorrigiertem Spiegel bzw. dosiskorrigiertem Summenspiegel und dosiskorrigiertem Metabolitenspiegel mit Hilfe der nicht parametrischen Korrelationsanalyse nach Spearman- Rho bestimmt. Mittels Chi- Quadrat- Tests wurde analysiert, ob ein Unterschied zwischen Frauen und Männern bezüglich des Rauchens vorhanden ist. Eine statistische Signifikanz von 5% wurde bei der Auswertung zugrunde gelegt.

Zur graphischen Darstellung der Korrelation zwischen den Variablen wurden Streudiagramme verwendet. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics, Version 20 (SPSS Inc., Chicago, USA).

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Antidepressiva

#### 3.1.1 Amitriptylin

##### 3.1.1.1 Deskriptive Statistik der Stichprobe

Die Studie umfasste insgesamt 525 Patienten, die mit Amitriptylin im Zeitraum von 2009 bis 2010 behandelt wurden. Davon waren 299 weibliche (57%) und 226 männliche (43%) Patienten. Das Durchschnittsalter lag bei  $47,1 \pm 14,3$  Jahren (18- 87 Jahre). Bei Frauen war das durchschnittliche Alter  $48,2 \pm 14,3$  Jahre und bei Männern  $45,6 \pm 14,3$  Jahre. Insgesamt waren 163 Patienten (31%) Raucher und 340 Patienten (64,8%) Nichtraucher. Das durchschnittliche Körpergewicht lag bei  $80 \pm 17,6$  kg (41-144 kg), wobei dieses bei den Frauen  $74,2 \pm 15,2$  kg (41-144 kg) und bei den Männern  $88,2 \pm 17,7$  kg (45-142 kg) betrug.

##### 3.1.1.2 Serumkonzentrationen und verabreichte Tagesdosen

Die Tagesdosen variierten zwischen 10 mg und 300 mg Amitriptylin. Die mittlere Dosis betrug  $116,81 \pm 49,73$  mg/d. Die Summenspiegel lagen zwischen 11 ng/ml und 650 ng/ml und ihr Mittelwert betrug  $155,56 \pm 100,92$  ng/ml. In Tab. 3.1 werden deskriptive Statistiken zu Tagesdosis, Serumspiegel von Amitriptylin, dem Metaboliten Nortriptylin und deren Summenspiegel (Amitriptylin plus Nortriptylin) dargestellt.

Tabelle 3.1: Tagesdosis und Serumspiegel für das Medikament Amitriptylin

|                                       | N   | Mittelwert | Standard-<br>abweichung | Min   | Max    | Median |
|---------------------------------------|-----|------------|-------------------------|-------|--------|--------|
| Dosis mg/d                            | 525 | 116,81     | 49,73                   | 10    | 300    | 125    |
| Serumspiegel<br>Amitriptylin<br>ng/ml | 525 | 82,39      | 55,07                   | 4,0   | 376,0  | 71     |
| Serumspiegel<br>Nortriptylin<br>ng/ml | 525 | 73,10      | 59,35                   | 0     | 481    | 61     |
| Summenspiegel<br>ng/ml                | 525 | 155,56     | 100,92                  | 11,00 | 650,00 | 138    |

### 3.1.1.3 Einfluss des Rauchens auf die Serumkonzentrationen

Um den Einfluss des Rauchens auf den Serumspiegel von Amitriptylin, Nortriptylin und den Summenspiegel zu untersuchen, wurde der U-Test nach Mann und Whitney durchgeführt. Es wurde festgestellt, dass der dosiskorrigierte Amitriptylinspiegel ( $p=0,001$ ) und der dosiskorrigierte Summenspiegel ( $p=0,031$ ) signifikant niedriger bei Raucher als bei Nichtraucher sind. Beim dosiskorrigierten Metabolitenspiegel bestand kein Unterschied zwischen Raucher und Nichtraucher ( $p=0,46$ ) (Tab. 3.2).

Tabelle 3.2: Dosiskorrigierte Serumspiegel von Amitriptylin, Nortriptylin, Summen-  
spiegel bei Nichtraucher und Raucher gemessen in (ng/ml)/(mg/d)

|  | Raucher-<br>status | N   | Mittel-<br>wert | Standard-<br>abweichung | Min  | Max   | Median |
|--|--------------------|-----|-----------------|-------------------------|------|-------|--------|
| Amitriptylin-<br>spiegel<br>(ng/ml)/(mg/d) | Nichtraucher       | 340 | 0,83            | 0,68                    | 0,13 | 7,52  | 0,67   |
|  | Raucher            | 163 | 0,66            | 0,46                    | 0,07 | 3,82  | 0,56   |
| Nortriptylin-<br>spiegel<br>(ng/ml)/(mg/d) | Nichtraucher       | 340 | 0,69            | 0,67                    | 0,00 | 5,80  | 0,54   |
|  | Raucher            | 163 | 0,69            | 0,73                    | 0,00 | 5,54  | 0,49   |
| Summen-<br>spiegel<br>(ng/ml)/(mg/d)       | Nichtraucher       | 340 | 1,52            | 1,21                    | 0,19 | 10,88 | 1,25   |
|  | Raucher            | 163 | 1,35            | 1,06                    | 0,23 | 7,76  | 1,11   |

#### 3.1.1.4 Einfluss des Körpergewichts auf die Serumkonzentrationen

Mit Hilfe der Korrelationsanalyse nach Spearman- Rho wurde der Zusammenhang zwischen den Serumspiegeln von Amitriptylin, Nortriptylin und Summenspiegel einerseits und dem Gewicht andererseits überprüft. Eine signifikante negative Korrelation zeigte sich zwischen dem dosiskorrigierten Metabolitenspiegel und dem Gewicht ( $r=-0,194$ ,  $p < 0,001$ ). Auch zwischen dem dosiskorrigierten Summenspiegel und dem Gewicht bestand eine signifikante negative Korrelation ( $r= -0,139$ ,  $p=0,005$ ). Zwischen dem dosiskorrigierten Serumspiegel der Muttersubstanz Amitriptylin und dem Gewicht wurde kein signifikanter Zusammenhang festgestellt (Abb. 3.1-3.3).

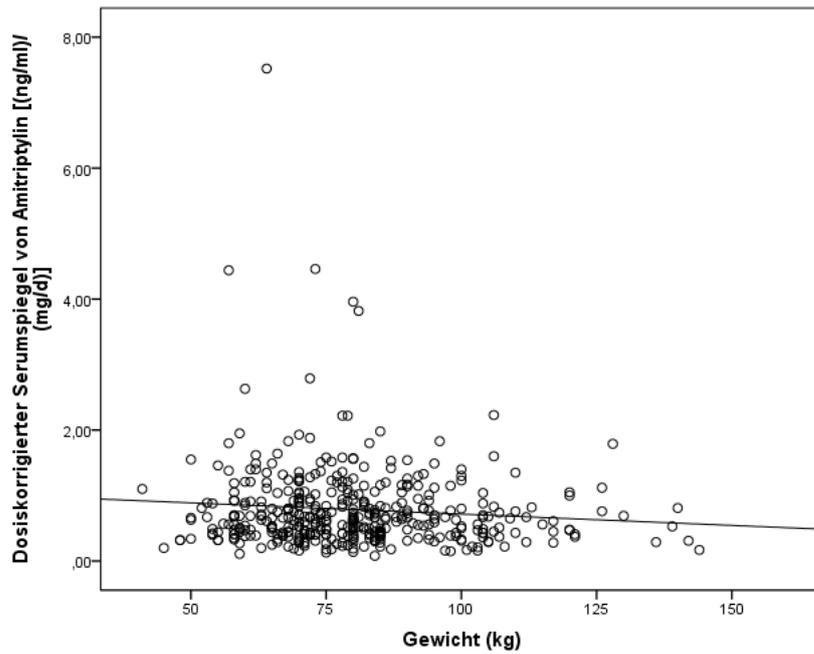


Abbildung 3.1: Streudiagramm von dosiskorrigiertem Serumspiegel von Amitriptylin und Körpergewicht (Spearman- Rho  $r = -0,068$ ,  $p = 0,168$ )

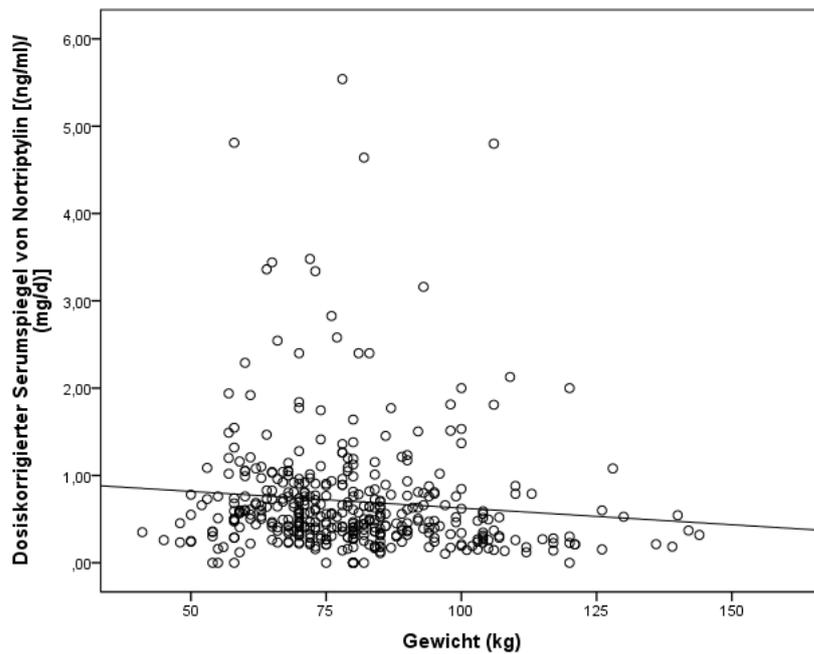


Abbildung 3.2: Streudiagramm von dosiskorrigiertem Serumspiegel von Nortriptylin und Körpergewicht (Spearman- Rho  $r = -0,194$ ,  $p < 0,001$ )

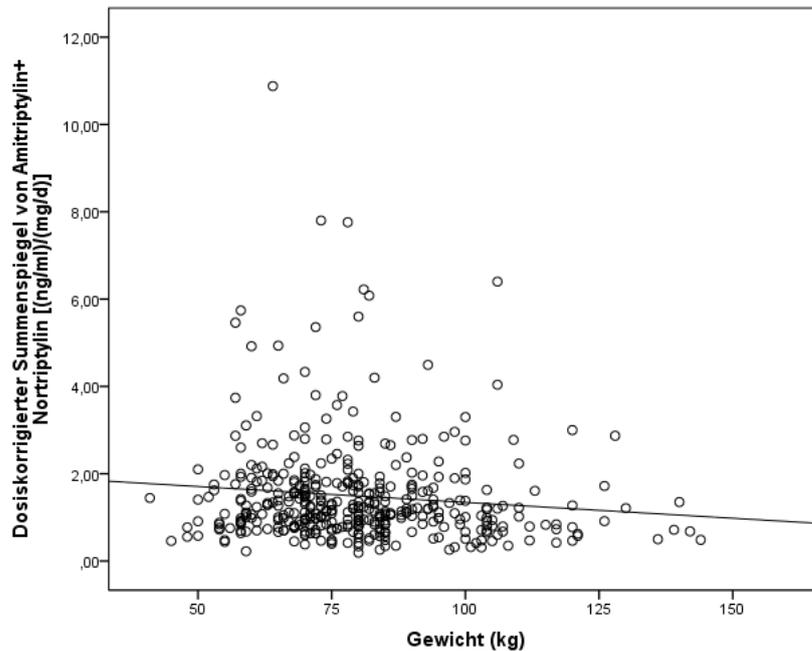


Abbildung 3.3: Streudiagramm von dosiskorrigiertem Summenspiegel von Amitriptylin, Nortriptylin und Körpergewicht (Spearman- Rho  $r = -0,139$ ,  $p = 0,005$ )

## 3.1.2 Doxepin

### 3.1.2.1 Deskriptive Statistik der Stichprobe

Insgesamt wurden Daten von 214 Patienten untersucht, die mit Doxepin behandelt wurden. Davon waren 113 Frauen (52,8%) und 101 Männer (47,2%). Das durchschnittliche Alter lag bei  $49,7 \pm 15,1$  (18-88 Jahre), wobei das mittlere Alter bei Frauen  $49,4 \pm 15,5$  Jahre und bei Männern  $50 \pm 14,5$  Jahre betrug. Der Raucheranteil lag bei 31,3% (62 Patienten) und der Nichtraucheranteil bei 68,7% (136 Patienten). Das mittlere Körpergewicht war bei  $81,7 \pm 20,3$  kg (38-161 kg), wobei das durchschnittliche Körpergewicht bei Frauen  $75,3 \pm 20,3$  kg (38-161 kg) und bei Männern  $88,3 \pm 18,1$  kg (52-131 kg) betrug.

### 3.1.2.2 Serumkonzentrationen und verabreichte Tagesdosen

Analysiert wurden insgesamt 214 Serumspiegel von Patienten, die Doxepin im untersuchten Zeitraum eingenommen haben. Die täglichen Dosen schwankten zwischen 5 mg und 300 mg. Die mittlere verabreichte Dosis lag bei  $134,60 \pm 59,80$  mg. Die gemessenen Summenspiegel variierten zwischen 10,0 ng/ml und 873,0 ng/ml. Der durchschnittliche Summenspiegel lag bei  $100 \pm 91,24$  ng/ml lag. Tabelle 3.3 stellt deskriptive Statistiken zu täglicher Dosis, Serumspiegel von Doxepin, dem Metaboliten

(N-Doxepin) sowie deren Summenspiegel dar.

Tabelle 3.3: Tagesdosis und Serumspiegel für das Medikament Doxepin

|                                    | N   | Mittelwert | Standard-<br>abweichung | Min  | Max    | Median |
|------------------------------------|-----|------------|-------------------------|------|--------|--------|
| Dosis mg/d                         | 214 | 134,60     | 59,80                   | 5    | 300    | 150    |
| Serumspiegel<br>Doxepin<br>ng/ml   | 214 | 48,66      | 42,94                   | 7,0  | 388,0  | 40     |
| Serumspiegel<br>N-Doxepin<br>ng/ml | 214 | 51,34      | 51,26                   | 0    | 485    | 39,50  |
| Summenspiegel<br>ng/ml             | 214 | 100        | 91,24                   | 10,0 | 873,00 | 81,5   |

### 3.1.2.3 Einfluss des Rauchens auf die Serumkonzentrationen

Mittels des U-Tests nach Mann und Whitney wurde festgestellt, dass bei Nicht-raucher dosiskorrigierte Serumkonzentrationen von Doxepin ( $p=0,001$ ) und dosiskorrigierter Summenspiegel ( $p=0,034$ ) signifikant höher als bei den Rauchern sind. Bezüglich des dosiskorrigierten Metabolitenspiegels bestand kein Unterschied zwischen Raucher und Nichtraucher ( $p=0,544$ ) (Tab. 3.4).

Tabelle 3.4: Dosiskorrigierte Serumspiegel von Doxepin, N-Doxepin, Summenspiegel bei Nichtraucher und Raucher gemessen in (ng/ml)/(mg/d)

|   | Raucher-<br>status | N   | Mittel-<br>wert | Standard-<br>abweichung | Min  | Max  | Median |
|---|--------------------|-----|-----------------|-------------------------|------|------|--------|
| Doxepinspiegel<br>(ng/ml)/(mg/d)        | Nichtraucher       | 136 | 0,43            | 0,35                    | 0,05 | 2,38 | 0,33   |
|   | Raucher            | 62  | 0,35            | 0,5                     | 0,08 | 3,88 | 0,24   |
| N-Doxepin-<br>spiegel<br>(ng/ml)/(mg/d) | Nichtraucher       | 136 | 0,42            | 0,40                    | 0,00 | 2,80 | 0,30   |
|   | Raucher            | 62  | 0,45            | 0,70                    | 4,85 | 0,00 | 0,28   |
| Summenspiegel<br>(ng/ml)/(mg/d)         | Nichtraucher       | 136 | 0,85            | 0,72                    | 0,12 | 4,40 | 0,66   |
|   | Raucher            | 62  | 0,8             | 1,18                    | 0,21 | 8,73 | 0,52   |

### 3.1.2.4 Einfluss des Körpergewichts auf die Serumkonzentrationen

In der Korrelationsanalyse nach Spearman- Rho konnte eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Körpergewicht und dem dosiskorrigierten Serumspiegel von Doxepin ( $r = -0,255$ ,  $p = 0,002$ ) bzw. dem dosiskorrigierten Metabolitenspiegel ( $r = -0,315$ ,  $p < 0,001$ ) festgestellt werden. Außerdem bestand eine signifikante negative Korrelation des Körpergewichts zum dosiskorrigierten Summenspiegel mit einem Korrelationskoeffizienten von  $-0,315$  und  $p < 0,001$ . Die Abbildungen 3.4-3.6 beschreiben die Korrelation zwischen den dosiskorrigierten Serumspiegeln von Doxepin, N-Doxepin, dem Summenspiegel und dem Körpergewicht.

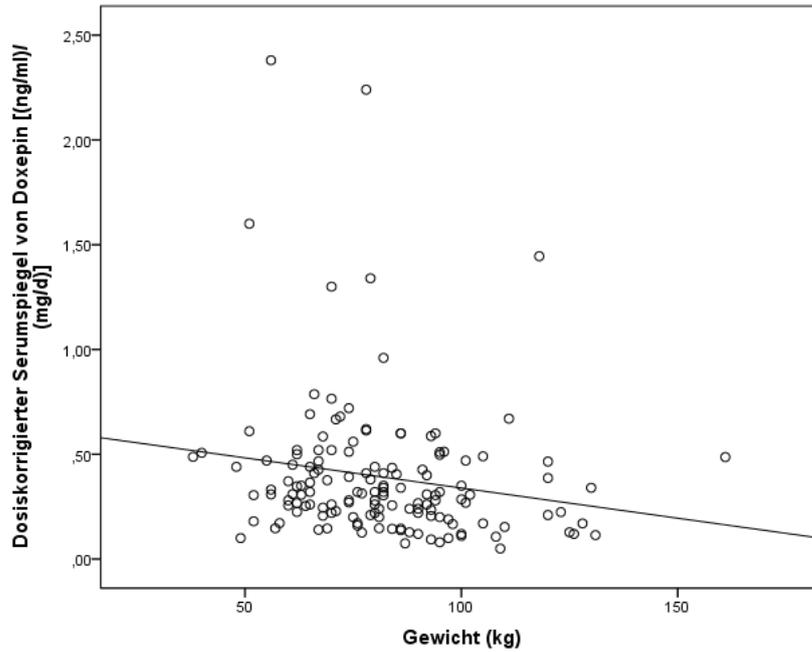


Abbildung 3.4: Streudiagramm von dosiskorrigiertem Serumspiegel von Doxepin und Körpergewicht (Spearman- Rho  $r = -0,255$ ,  $p = 0,002$ )

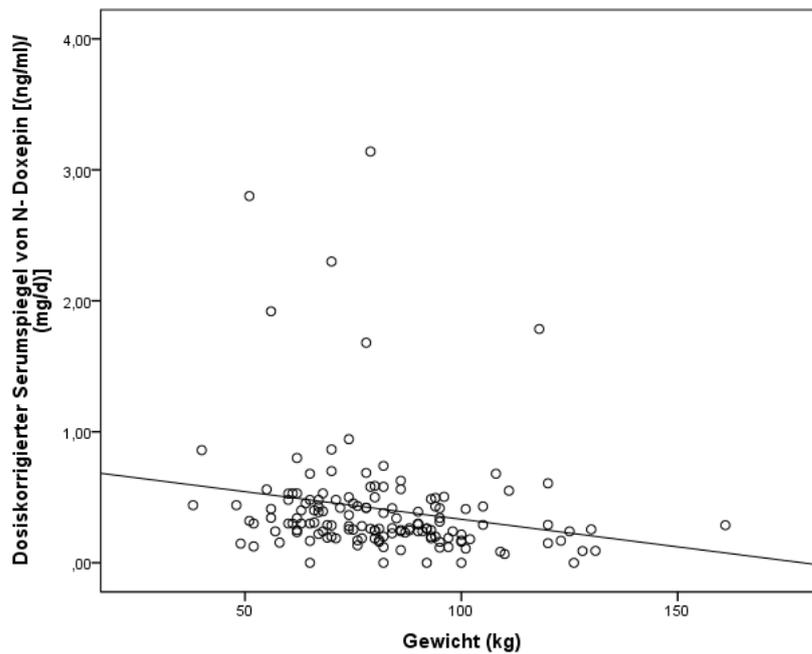


Abbildung 3.5: Streudiagramm von dosiskorrigiertem Serumspiegel von N-Doxepin und Körpergewicht (Spearman- Rho  $r = -0,315$ ,  $p < 0,001$ )

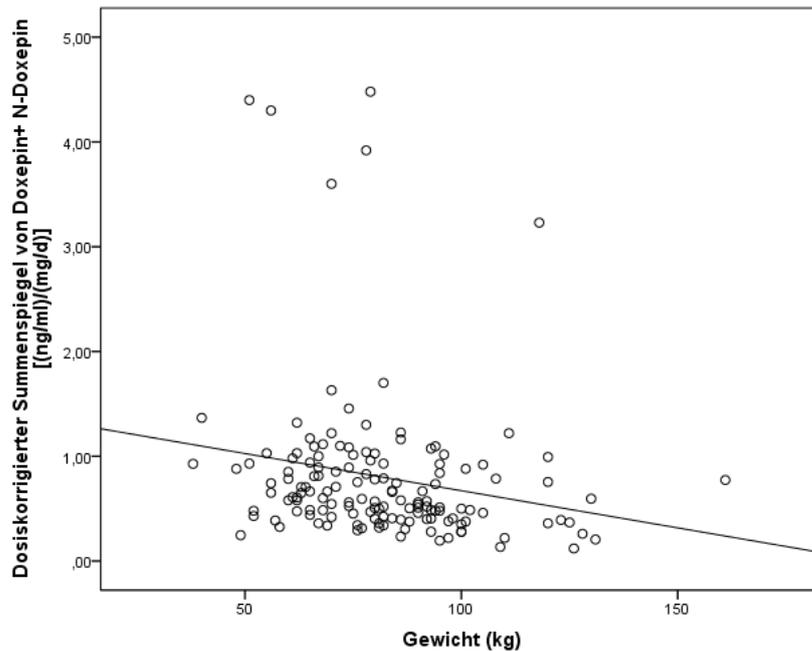


Abbildung 3.6: Streudiagramm von dosiskorrigiertem Summenspiegel von Doxepin, N-Doxepin und Körpergewicht (Spearman- Rho  $r = -0,315, p < 0,001$ )

### 3.1.3 Es-Citalopram

#### 3.1.3.1 Deskriptive Statistik der Stichprobe

Insgesamt wurden 218 Patienten untersucht, die Es-Citalopram einnahmen. Davon waren 124 Frauen (56,9 %) und 94 Männer (43,1%). Das mittlere Alter betrug  $49,0 \pm 17,2$  Jahre (18-88 Jahre).  $51,1 \pm 17$  Jahre war das durchschnittliche Alter bei Frauen und  $46,1 \pm 15,8$  Jahre bei Männern. Bei 199 Patienten wurde der Raucherstatus angegeben. Davon waren 153 Nichtraucher (76,9%) und 46 Raucher (23,1%). Für das vorliegende Patientenkollektiv betrug das mittlere Körpergewicht  $77,3 \pm 19,5$  kg, wobei weibliche Patientinnen durchschnittlich  $70,6 \pm 16,3$  kg (44-117 kg) und männliche Patienten durchschnittlich  $85,3 \pm 20,0$  kg (54-150 kg) wogen.

#### 3.1.3.2 Serumkonzentrationen und verabreichte Tagesdosen

218 Serumspiegel wurden insgesamt ausgewertet. Die Tagesdosen variierten zwischen 5 mg und 60 mg. Die mittlere tägliche Dosis betrug  $16,5 \pm 7,7$  mg. Der maximale Es-Citalopramspiegel lag bei 586,0 ng/ml und der minimale bei 0,0 ng/ml. Der Mittelwert der Serumspiegel betrug  $38,22 \pm 50,05$  ng/ml (Tab. 3.5).

Tabelle 3.5: Tagesdosis und Serumspiegel für das Medikament Es-Citalopram

|  | N   | Mittelwert | Standard-<br>abweichung | Min | Max   | Median |
|--|-----|------------|-------------------------|-----|-------|--------|
| Dosis mg/d                             | 218 | 16,51      | 7,74                    | 5   | 60    | 15     |
| Serumspiegel<br>Es-Citalopram<br>ng/ml | 218 | 38,22      | 50,05                   | 0,0 | 586,0 | 27     |

### 3.1.3.3 Einfluss des Rauchens auf die Serumkonzentrationen

Da Es- Citalopram keinen pharmakologisch aktiven Metaboliten hat, wurde der Einfluss des Rauchens nur auf den dosiskorrigierten Spiegel mit Hilfe des U-Tests nach Mann und Whitney in Betracht gezogen. Allerdings konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Raucher und Nichtraucher bezüglich der Serumkonzentration ( $p=0,743$ ) festgestellt werden (Tab. 3.6).

Tabelle 3.6: Dosiskorrigierte Serumspiegel von Es- Citalopram bei Nichtraucher und Raucher gemessen in (ng/ml)/(mg/d)

|   | Raucher-<br>status | N   | Mittel-<br>wert | Standard-<br>abweichung | Min  | Max   | Median |
|---|--------------------|-----|-----------------|-------------------------|------|-------|--------|
| Es-<br>Citalopram-<br>spiegel<br>(ng/ml)/(mg/d) | Nichtraucher       | 153 | 2,28            | 1,77                    | 0,00 | 15,85 | 1,80   |
|   | Raucher            | 46  | 2,95            | 3,48                    | 0,50 | 20,20 | 1,88   |

### 3.1.3.4 Einfluss des Körpergewichts auf die Serumkonzentrationen

Die Analyse des Zusammenhangs zwischen dem Körpergewicht und dem dosiskorrigierten Serumspiegel der Substanz Es- Citalopram ergab keine signifikante Korrelation (Korrelationskoeffizient 0,012,  $p=0,902$ ). Somit besteht keine Korrelation zwischen dem Körpergewicht und der Serumkonzentration von Es- Citalopram (Abb. 3.7)

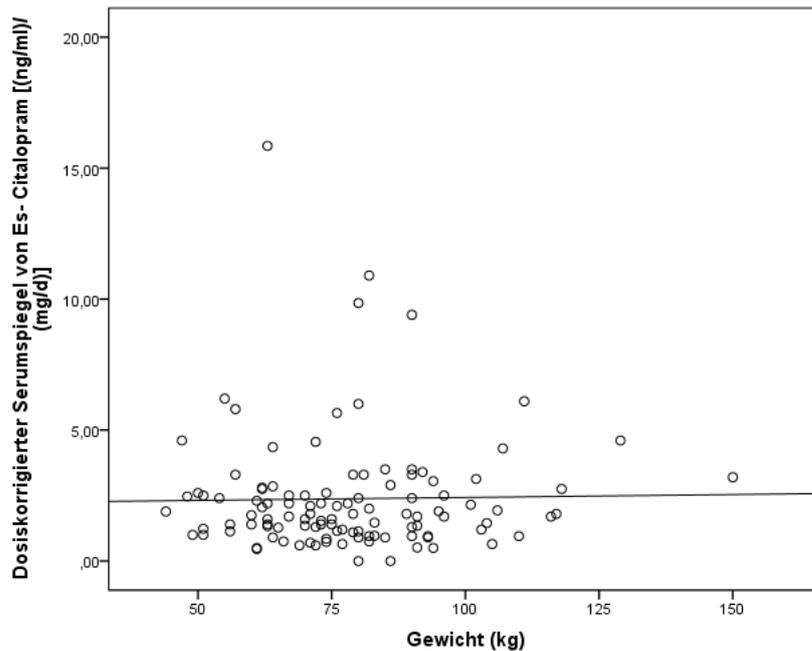


Abbildung 3.7: Streudiagramm von dosiskorrigiertem Serumspiegel von Es-Citalopram und Körpergewicht (Spearman- Rho  $r= 0,012$ ,  $p=0,902$ )

### 3.1.4 Mirtazapin

#### 3.1.4.1 Deskriptive Statistik der Stichprobe

Mit Mirtazapin wurden im oben genannten Zeitraum 610 Patienten behandelt. Insgesamt sind 348 weibliche (57%) und 262 männliche (43%) Patienten in die statistische Analyse eingegangen. Das mittlere Alter der Patienten betrug  $53,3 \pm 16,5$  Jahre (18-92 Jahre). Das Durchschnittsalter bei Frauen betrug  $56,4 \pm 16,3$  Jahre und bei Männern  $49,3 \pm 15,8$  Jahre. 418 Patienten (68,5%) gaben an, Nichtraucher zu sein, 154 Patienten (25,3%) waren Raucher und 38 Patienten (6,2%) machten keine Angabe zu ihrem Raucherstatus. Das durchschnittliche Körpergewicht lag bei  $77,6 \pm 17,5$  kg (34-140 kg), wobei dieses bei Männern  $86,8 \pm 18,4$  (51-139 kg) und bei Frauen  $71,2 \pm 15,3$  (34-140 kg) betrug.

#### 3.1.4.2 Serumkonzentrationen und verabreichte Tagesdosen

610 Serumspiegel wurden insgesamt untersucht. Der Mittelwert der gemessenen Serumspiegel lag bei  $52,04 \pm 30,01$  ng/ml. Der minimale Serumspiegel lag bei 3,0 ng/ml und der maximale Wert war bei 174 ng/ml. Die durchschnittlichen Tagesdosis betrug  $35,81 \pm 14,24$  mg. Die Dosis von Mirtazapin variierte zwischen 7,5 mg und 75 mg am Tag. Tabelle 3.7 stellt eine Übersicht zur täglichen Dosis und zu den gemessenen Spiegeln dar.

Tabelle 3.7: Tagesdosis und Serumspiegel für das Medikament Mirtazapin

|                                     | N   | Mittelwert | Standard-<br>abweichung | Min | Max   | Median |
|-------------------------------------|-----|------------|-------------------------|-----|-------|--------|
| Dosis mg/d                          | 610 | 35,81      | 14,24                   | 8   | 75    | 30     |
| Serumspiegel<br>Mirtazapin<br>ng/ml | 610 | 52,04      | 30,01                   | 3,0 | 174,0 | 30     |

### 3.1.4.3 Einfluss des Rauchens auf die Serumkonzentrationen

Mit einer Signifikanz von  $p < 0,001$  konnte ein Unterschied bei den dosiskorrigierten Serumspiegeln der Substanz Mirtazapin zwischen Raucher und Nichtraucher mittels U-Tests nach Mann und Whitney ermittelt werden. Somit wurde gezeigt, dass Nichtraucher signifikant höhere Serumkonzentrationen nach der Einnahme von Mirtazapin als Raucher haben (Tab. 3.8).

Tabelle 3.8: Dosiskorrigierte Serumspiegel von Mirtazapin bei Nichtraucher und Raucher gemessen in (ng/ml)/(mg/d)

|  | Raucher-<br>status | N   | Mittel-<br>wert | Standard-<br>abweichung | Min  | Max  | Median |
|--|--------------------|-----|-----------------|-------------------------|------|------|--------|
| Mirtazapin-<br>spiegel<br>(ng/ml)/(mg/d) | Nichtraucher       | 418 | 1,64            | 0,86                    | 0,09 | 6,20 | 1,44   |
|  | Raucher            | 154 | 1,29            | 0,62                    | 0,10 | 3,27 | 1,17   |

### 3.1.4.4 Einfluss des Körpergewichts auf die Serumkonzentrationen

Mittels Korrelationsanalyse nach Spearman- Rho konnte ermittelt werden, dass das Gewicht der untersuchten Patienten signifikant negativ mit dem dosiskorrigierten Serumspiegel von Mirtazapin korrelierte. Das Korrelationskoeffizient lag bei - 0,097 und das Signifikanzniveau bei  $p=0,04$  (Abb. 3.8).

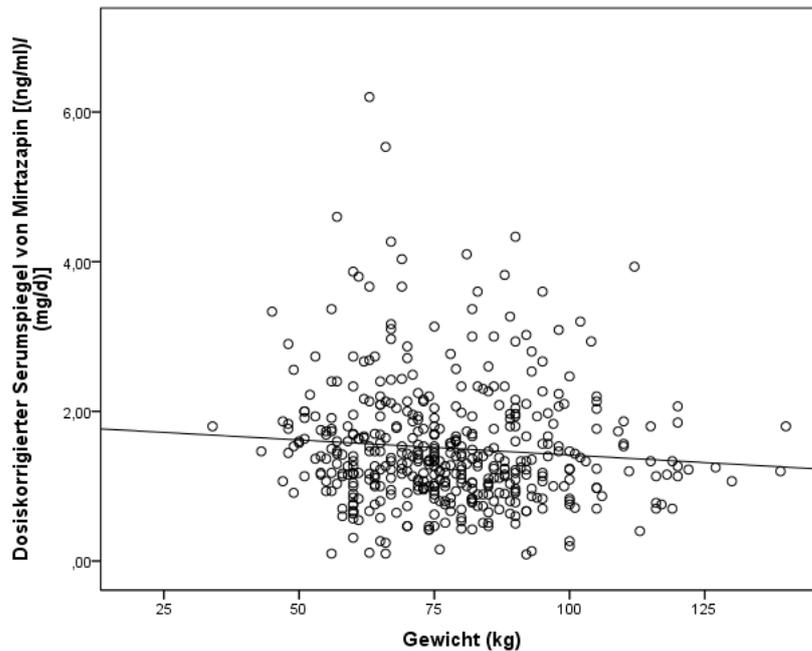


Abbildung 3.8: Streudiagramm von dosiskorrigiertem Serumspiegel von Mirtazapin und Körpergewicht (Spearman- Rho  $r = -0,097$ ,  $p = 0,04$ )

### 3.1.5 Venlafaxin

#### 3.1.5.1 Deskriptive Statistik der Stichprobe

569 Patienten wurden mit Venlafaxin behandelt. Darunter waren 336 Frauen (59%) und 233 Männer (41%). Das Durchschnittsalter betrug  $47,3 \pm 16,5$  Jahre (18-88 Jahre). Das mittlere Alter bei Frauen war  $48 \pm 16,7$  Jahre und bei Männern  $46,4 \pm 16,3$  Jahre. 169 Patienten (29,7%) waren Raucher und 365 Patienten waren Nichtraucher (64,2%). Das durchschnittliche Gewicht bei Frauen lag bei  $74,2 \pm 17$  kg (45-141 kg) und bei Männern bei  $89 \pm 17,3$  kg (50-150 kg). Der Mittelwert betrug  $80,1 \pm 18,5$  kg (45-150 kg). Insgesamt waren 35 Formulare ohne Angabe von Raucherstatus und 164 ohne Gewichtsangabe.

#### 3.1.5.2 Serumkonzentrationen und verabreichte Tagesdosen

Für die Auswertung wurden 569 Blutspiegelmessungen erfasst. Die Tagesdosen variierten zwischen der minimalen Dosis von 37,5 mg und der maximalen Dosis von 450 mg am Tag. Die mittlere Tagesdosis war bei  $193,23 \pm 82,87$  mg. Die Summenspiegel lagen zwischen dem minimalen Wert von 14,00 ng/ml und dem maximalen Wert von 1725,00 ng/ml, deren Durchschnittswert betrug  $346,54 \pm 219,46$  ng/ml lag. Tabelle 3.9 stellt die gemessenen Serumkonzentrationen von Venlafaxin, dem Metaboliten (O- Desmethylvenlafaxin), deren Summenspiegel und die verabreichte

tägliche Dosis.

Tabelle 3.9: Tagesdosis und Serumspiegel für das Medikament Venlafaxin

|   | N   | Mittelwert | Standard-<br>abweichung | Min  | Max    | Median |
|---|-----|------------|-------------------------|------|--------|--------|
| Dosis mg/d  | 569 | 193,23     | 82,87                   | 37,5 | 450    | 150    |
| Serumspiegel<br>Venlafaxin<br>ng/ml                 | 569 | 137,84     | 138,50                  | 5,0  | 966,0  | 138,5  |
| Serumspiegel<br>0-Desmethyl-<br>venlafaxin<br>ng/ml | 569 | 208,70     | 138,34                  | 0    | 1476   | 138,34 |
| Summenspiegel<br>ng/ml                              | 569 | 346,5      | 291,5                   | 14,0 | 1725,0 | 219,46 |

### 3.1.5.3 Einfluss des Rauchens auf die Serumkonzentrationen

Nach der Analyse des Zusammenhangs zwischen dem Raucherstatus und den Serumkonzentrationen ergab der U-Test nach Mann und Whitney einen Unterschied zwischen dem Rauchen und dem dosiskorrigierten Spiegel von Venlafaxin ( $p=0,029$ ), dem dosiskorrigierten Metabolitenspiegel ( $p=0,013$ ) und dem dosiskorrigierten Summenspiegel ( $p=0,002$ ). Somit zeigten Nichtraucher signifikant höhere Serumspiegel als Raucher (Tab. 3.10).

Tabelle 3.10: Dosiskorrigierte Serumspiegel von Venlafaxin, O-Desmethylvenlafaxin, Summenspiegel bei Nichtraucher und Raucher gemessen in (ng/ml)/(mg/d)

|  | Raucher-<br>status | N   | Mittel-<br>wert | Standard-<br>abweichung | Min  | Max  | Median |
|--|--------------------|-----|-----------------|-------------------------|------|------|--------|
| Venlafaxinspiegel<br>(ng/ml)/(mg/d)                      | Nichtraucher       | 365 | 0,81            | 0,83                    | 0,05 | 6,35 | 0,55   |
|  | Raucher            | 169 | 0,61            | 0,48                    | 0,04 | 3,22 | 0,46   |
| O-Desmethyl-<br>venlafaxin-<br>spiegel<br>(ng/ml)/(mg/d) | Nichtraucher       | 365 | 1,21            | 0,68                    | 0,09 | 4,57 | 1,06   |
|  | Raucher            | 169 | 1,04            | 0,58                    | 0,11 | 4,92 | 0,93   |
| Summenspiegel<br>ng/ml)/(mg/d)                           | Nichtraucher       | 365 | 2,02            | 1,15                    | 0,22 | 7,99 | 1,75   |
|  | Raucher            | 169 | 1,65            | 0,79                    | 0,15 | 5,75 | 1,53   |

#### 3.1.5.4 Einfluss des Körpergewichts auf die Serumkonzentrationen

Die Analyse des Zusammenhangs zwischen den dosiskorrigierten Serumspiegeln und dem Gewicht ergab eine signifikante negative Korrelation zwischen dem dosiskorrigierten Metabolitenspiegel ( $r=-0,248$ ,  $p< 0,001$ ), dem Summenspiegel ( $r=-0,219$ ,  $p< 0,001$ ) einerseits und dem Körpergewicht andererseits. Keinen signifikanten Zusammenhang zeigte hingegen die Korrelationsanalyse zwischen dem Körpergewicht und dosiskorrigiertem Serumspiegel von Venlafaxin ( $r=-0,095$ ,  $p=0,056$ ). Folgende Abbildungen zeigen den Zusammenhang der jeweiligen Serumkonzentrationen zum Gewicht (Abb. 3.9-3.11).

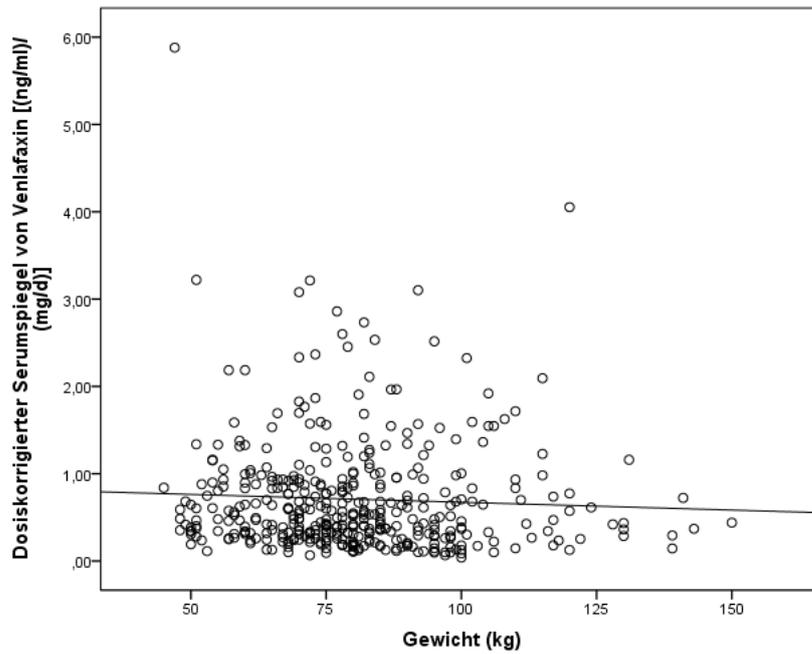


Abbildung 3.9: Streudiagramm von dosis-korrigiertem Serumspiegel von Venlafaxin und Körpergewicht (Spearman- Rho  $r = -0,095$ ,  $p = 0,056$ )

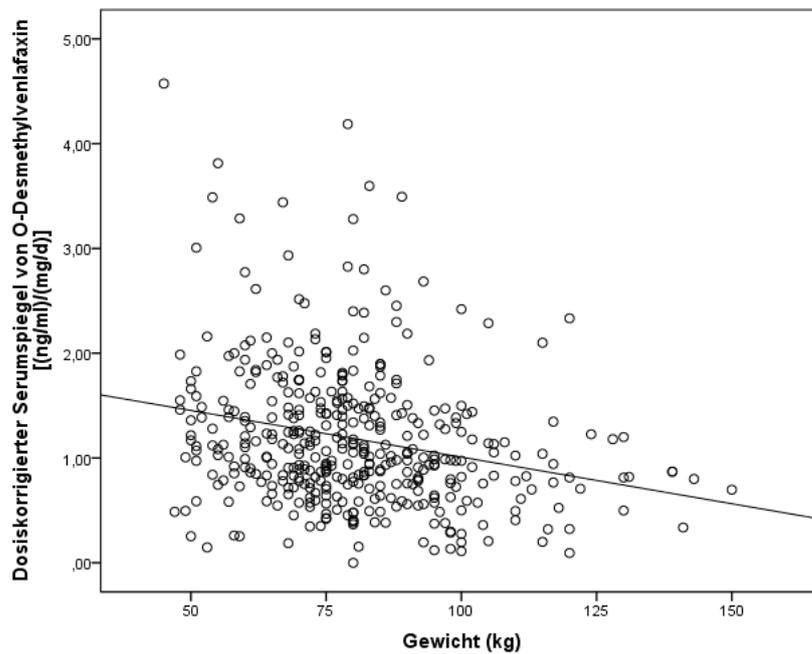


Abbildung 3.10: Streudiagramm von dosis-korrigiertem Serumspiegel von O-Desmethylvenlafaxin und Körpergewicht (Spearman- Rho  $r = -0,248$ ,  $p < 0,001$ )

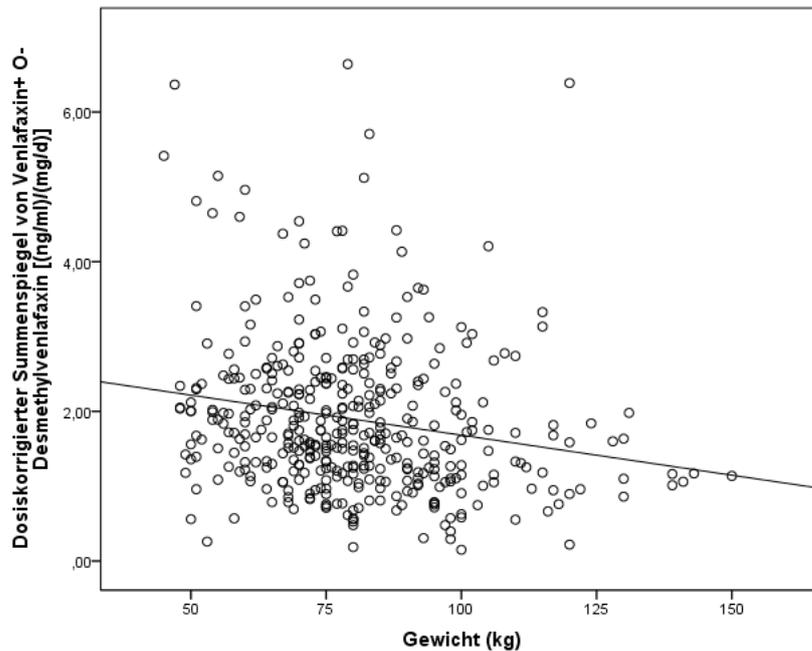


Abbildung 3.11: Streudiagramm von dosiskorrigiertem Summenspiegel von Venlafaxin, O-Desmethylvenlafaxin und Körpergewicht (Spearman- Rho  $r = -0,219$ ,  $p < 0,001$ )

## 3.2 Antipsychotika

### 3.2.1 Clozapin

#### 3.2.1.1 Deskriptive Statistik der Stichprobe

Das mit Clozapin behandelte Patientenkollektiv bestand aus 114 Patienten. Davon waren 44 Frauen (38,6%) und 70 Männer (61,4%). Der Durchschnittsalter lag bei  $43,3 \pm 13,6$  Jahren (20-82 Jahre). Das mittlere Alter der Frauen betrug  $48,0 \pm 15,4$  Jahre und der Männer  $40,4 \pm 11,7$  Jahre. Der Raucheranteil betrug 29,8% (34 Patienten) und als Nichtraucher wurden 72 Patienten (63,2%) erfasst. Das durchschnittlich angegebene Körpergewicht lag bei  $86,8 \pm 17,2$  kg (52-140). Frauen wogen im Mittel  $82,2 \pm 16,9$  kg (52-124 kg) und Männer  $89,5 \pm 16,9$  kg (58-140 kg).

#### 3.2.1.2 Serumkonzentrationen und verabreichte Tagesdosen

114 Blutspiegelmessungen wurden insgesamt ausgewertet. Die Serumspiegelwerte lagen zwischen 47 ng/ml und 1118 ng/ml. Der mittlere Serumspiegel betrug  $366,21 \pm 209,34$  ng/ml. Die durchschnittliche Tagesdosis lag bei  $266,12 \pm 147,0$  mg, wobei die maximale Tagesdosis 700 mg und minimale 25 mg betrug. Clozapin hat

keinen pharmakologisch aktiven Metaboliten (Tab. 3.11).

Tabelle 3.11: Tagesdosis und Serumspiegel für das Medikament Clozapin

|                                   | N   | Mittelwert | Standard-<br>abweichung | Min  | Max    | Median |
|-----------------------------------|-----|------------|-------------------------|------|--------|--------|
| Dosis mg/d                        | 114 | 266,12     | 147,0                   | 25   | 700    | 250    |
| Serumspiegel<br>Clozapin<br>ng/ml | 114 | 366,21     | 209,34                  | 47,0 | 1118,0 | 334    |

### 3.2.1.3 Einfluss des Rauchens auf die Serumkonzentrationen

Mit Hilfe des U-Tests nach Mann und Whitney wurde ein signifikanter Einfluss des Rauchens auf den dosiskorrigierten Serumspiegel von Clozapin festgestellt ( $p < 0,001$ ). Nichtraucher verfügten über signifikant höhere Serumkonzentrationen von Clozapin als Raucher (Tab. 3.12).

Tabelle 3.12: Dosiskorrigierte Serumspiegel von Clozapin bei Nichtraucher und Raucher gemessen in (ng/ml)/(mg/d)

|  | Raucher-<br>status | N  | Mittel-<br>wert | Standard-<br>abweichung | Min  | Max  | Median |
|--|--------------------|----|-----------------|-------------------------|------|------|--------|
| Clozapin-<br>spiegel<br>(ng/ml)/(mg/d) | Nichtraucher       | 72 | 1,78            | 1,04                    | 0,58 | 4,53 | 1,43   |
|  | Raucher            | 34 | 1,16            | 1,05                    | 0,34 | 6,58 | 1,01   |

### 3.2.1.4 Einfluss des Körpergewichts auf die Serumkonzentrationen

Die Korrelationsanalyse nach Spearman- Rho ergab einen positiven Korrelationskoeffizienten von 0,163 und einen p- Wert von 0,150. Somit besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht und dem dosiskorrigierten Serumspiegel von Clozapin (Abb.3.12).

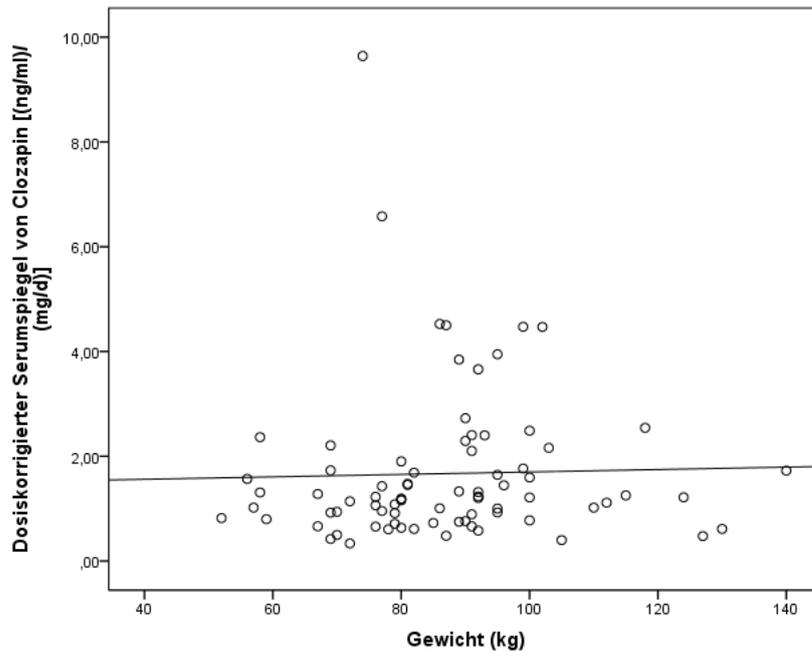


Abbildung 3.12: Streudiagramm von dosiskorrigiertem Serumspiegel von Clozapin und Körpergewicht (Spearman- Rho  $r = 0,163$ ,  $p = 0,150$ )

## 3.2.2 Quetiapin

### 3.2.2.1 Deskriptive Statistik der Stichprobe

Während des Zeitraums der Studie wurden 191 Patienten erfasst, die mit Quetiapin retard behandelt wurden. Davon waren 119 weibliche (62,3%) und 72 männliche (37,7%) Patienten. Im Durchschnitt waren die Patienten  $44,4 \pm 15,6$  Jahre alt (18-85 Jahre). Frauen waren im Durchschnitt  $45,7 \pm 15,9$  Jahre alt und Männer  $42,2 \pm 14,8$  Jahre alt. 182 Patienten gaben ihren Raucherstatus an. Unter diesen Patienten waren 76 (41,8%) Raucher und 106 (58,2%) Nichtraucher. Das Körpergewicht lag durchschnittlich bei  $79,14 \pm 16,2$  kg (41-121 kg). Weibliche Patienten wogen im Mittel  $75,5 \pm 17,4$  kg (41-117 kg) und männliche Patienten  $85,2 \pm 12,0$  kg (61-121 kg).

### 3.2.2.2 Serumkonzentrationen und verabreichte Tagesdosen

Die Tagesdosen von Quetiapin retard variierten zwischen 50 mg und 1200 mg. Die mittlere Dosis lag bei  $405,32 \pm 230,61$  mg am Tag. Insgesamt wurden 191 Serumspiegel gemessen, deren Werte zwischen 11,0ng/ml und 1871,0ng/ml lagen. Im Durchschnitt lag der Serumspiegel bei  $222,15 \pm 208,94$  ng/ml (Tab.3.13).

Tabelle 3.13: Tagesdosis und Serumspiegel für das Medikament Quetiapin retard

|   | N   | Mittelwert | Standard-<br>abweichung | Min  | Max    | Median |
|---|-----|------------|-------------------------|------|--------|--------|
| Dosis mg/d                                | 191 | 405,32     | 230,61                  | 50,0 | 1200,0 | 300    |
| Serumspiegel<br>Quetiapin<br>retard ng/ml | 191 | 222,15     | 208,94                  | 11,0 | 1871,0 | 174    |

### 3.2.2.3 Einfluss des Rauchens auf die Serumkonzentrationen

Der Hypothesentest nach Mann und Whitney zeigte, dass Rauchen keinen Einfluss auf die Serumkonzentrationen von Quetiapin retard hat. Somit unterschieden sich die Serumspiegel der Raucher nicht von denjenigen der Nichtraucher ( $p=0,788$ ) (Tab.3.14).

Tabelle 3.14: Dosiskorrigierte Serumspiegel von Quetiapin retard bei Nichtraucher und Raucher gemessen in (ng/ml)/(mg/d)

|                                    | Raucher-<br>status | N   | Mittel-<br>wert | Standard-<br>abweichung | Min  | Max  | Median |
|------------------------------------|--------------------|-----|-----------------|-------------------------|------|------|--------|
| Quetiapinspiegel<br>(ng/ml)/(mg/d) | Nichtraucher       | 106 | 0,60            | 0,45                    | 0,04 | 2,09 | 0,48   |
|                                    | Raucher            | 76  | 0,65            | 0,60                    | 0,04 | 3,75 | 0,50   |

### 3.2.2.4 Einfluss des Körpergewichts auf die Serumkonzentrationen

Es zeigte sich mit einem p- Wert von 0,985 keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht und dem dosiskorrigierten Serumspiegel von Quetiapin retard (Abb.3.13).

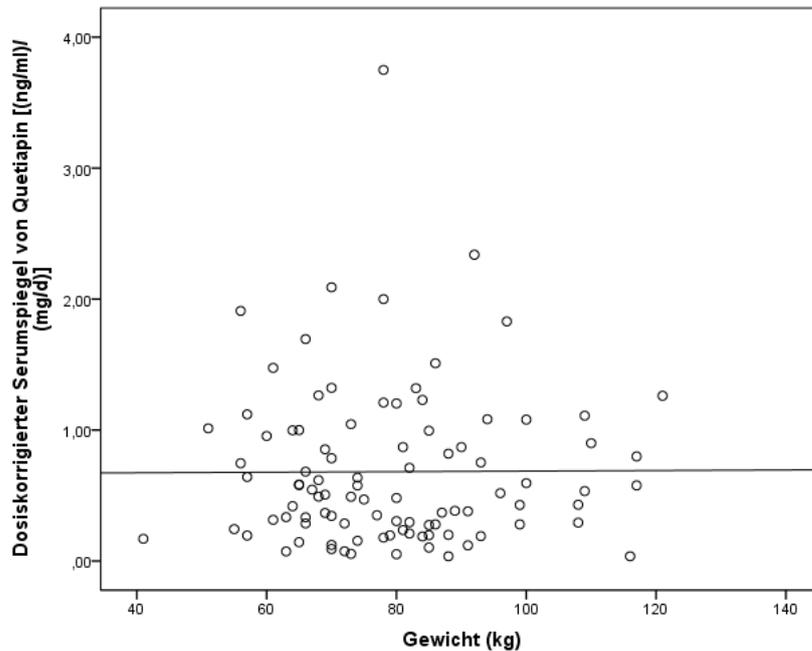


Abbildung 3.13: Streudiagramm von dosiskorrigiertem Serumspiegel von Quetiapin Prolong und Körpergewicht (Spearman- Rho  $r = 0,002$ ,  $p = 0,985$ )

### 3.2.3 Risperidon

#### 3.2.3.1 Deskriptive Statistik der Stichprobe

Mit Risperidon wurden insgesamt 148 Patienten im untersuchten Zeitraum behandelt. Davon waren 82 Patienten (55,4%) weiblich und 66 Patienten (44,6%) männlich (18-85 Jahre). Das Durchschnittsalter betrug  $42,9 \pm 15,2$  Jahre. Das mittlere Alter bei Frauen lag bei  $48,0 \pm 15,1$  Jahre und bei Männern  $36,5 \pm 12,8$  Jahre. Die Aufteilung der Patienten nach Raucherstatus ergab 42 Raucher (28,4%) und 94 Nichtraucher (63,5%). Die weiblichen Patienten wogen im Durchschnitt  $74,2 \pm 14,9$  kg (50-113 kg) und die männlichen Patienten  $87,1 \pm 19,2$  kg (45-140 kg). Das durchschnittliche Gewicht lag bei  $79,9 \pm 18,0$  kg (45-140 kg).

#### 3.2.3.2 Serumkonzentrationen und verabreichte Tagesdosen

148 Blutproben wurden in der statistischen Analyse insgesamt berücksichtigt. Die Summenspiegel variierten zwischen dem minimalen Wert von 5,00 ng/ml und maximalen Wert von 232,00 ng/ml, deren Mittelwert lag bei  $36,96 \pm 28,48$  ng/ml. Die maximale tägliche Dosis betrug 8 mg und die minimale 1 mg. Die mittlere Tagesdosis betrug  $3,19 \pm 1,61$  mg. Folgende Tabelle liefert eine Übersicht über die Tagesdosen und Spiegelmessungen von Risperidon, des Metaboliten 9-OH- Risperidon bzw.

Summenspiegel der Muttersubstanz und des Metaboliten (Tab.3.15).

Tabelle 3.15: Tagesdosis und Serumspiegel für das Medikament Risperidon

|  | N   | Mittelwert | Standard-<br>abweichung | Min  | Max    | Median |
|--|-----|------------|-------------------------|------|--------|--------|
| Dosis mg/d                                   | 148 | 3,19       | 1,61                    | 1,0  | 8,0    | 3,0    |
| Serumspiegel<br>Risperidon<br>ng/ml          | 148 | 11,99      | 19,80                   | 0,7  | 167,0  | 5,0    |
| Serumspiegel<br>9-OH-<br>Risperidon<br>ng/ml | 148 | 24,97      | 17,39                   | 0,0  | 92,0   | 21,0   |
| Summenspiegel<br>ng/ml                       | 148 | 36,96      | 28,48                   | 5,00 | 232,00 | 31,00  |

### 3.2.3.3 Einfluss des Rauchens auf die Serumkonzentrationen

Die Aufteilung des Patientenkollektivs in Raucher und Nichtraucher ergab keinen Unterschied bezüglich ihrer Serumspiegel. Der U- Test nach Mann und Whitney zeigte, dass Rauchen keine Wirkung auf den dosiskorrigierten Serumspiegel der Muttersubstanz ( $p=0,503$ ), den dosiskorrigierten Metabolitenspiegel ( $p=0,094$ ) und auf den dosiskorrigierten Summenspiegel ( $p=0,095$ ) hatte. Tabelle 3.16 zeigt die Serumkonzentrationen bei Nichtraucher und Raucher im Vergleich.

Tabelle 3.16: Dosiskorrigierte Serumspiegel von Risperidon, 9-OH-Risperidon, Summenspiegel bei Nichtraucher und Raucher gemessen in (ng/ml)/(mg/d)

|   | Raucher-<br>status | N  | Mittel-<br>wert | Standard-<br>abweichung | Min  | Max   | Median |
|---|--------------------|----|-----------------|-------------------------|------|-------|--------|
| Risperidonspiegel<br>(ng/ml)/(mg/d)               | Nichtraucher       | 94 | 4,73            | 7,06                    | 0,17 | 41,75 | 2,50   |
|   | Raucher            | 42 | 3,69            | 4,19                    | 0,14 | 18,67 | 2,00   |
| 9-OH-<br>Risperidon-<br>spiegel<br>(ng/ml)/(mg/d) | Nichtraucher       | 94 | 9,15            | 6,60                    | 2,00 | 51,00 | 7,33   |
|   | Raucher            | 42 | 7,66            | 5,78                    | 0,00 | 33,00 | 6,00   |
| Summenspiegel<br>(ng/ml)/(mg/d)                   | Nichtraucher       | 94 | 13,9            | 10,33                   | 4,00 | 66,00 | 10,54  |
|   | Raucher            | 42 | 11,35           | 7,79                    | 3,50 | 41,00 | 9,25   |

#### 3.2.3.4 Einfluss des Körpergewichts auf die Serumkonzentrationen

Die Korrelationsanalysen nach Spearman- Rho zeigten keine Assoziation zwischen dem Gewicht und dem dosiskorrigierten Serumspiegel von Risperidon ( $p=0,984$ ), dem dosiskorrigierten Metabolitenspiegel ( $p=0,212$ ) und dem dosiskorrigierten Summenspiegel ( $p=0,285$ ) ( Abb. 3.14-3.16).

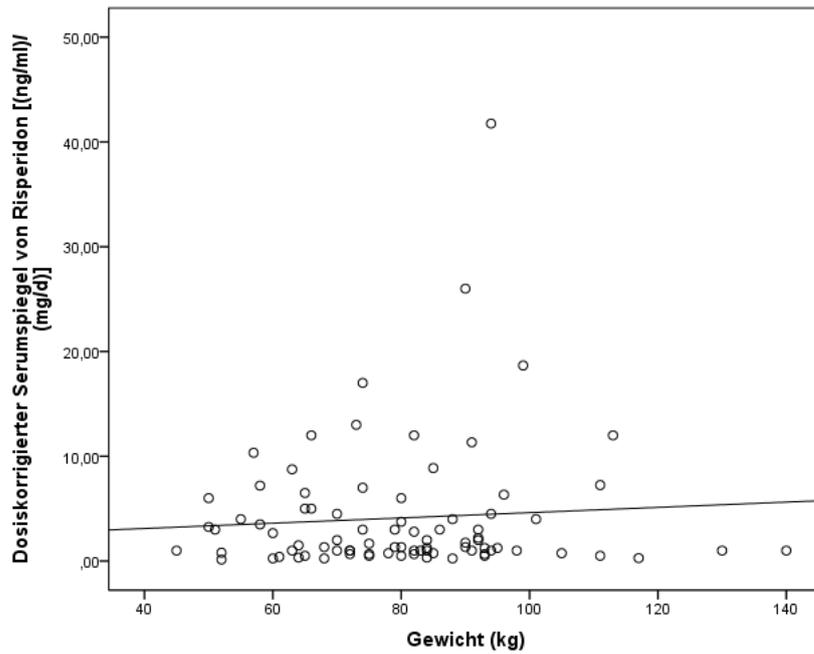


Abbildung 3.14: Streudiagramm von dosis-korrigiertem Serumspiegel von Risperidon und Körpergewicht (Spearman- Rho  $r = -0,002$ ,  $p = 0,984$ )

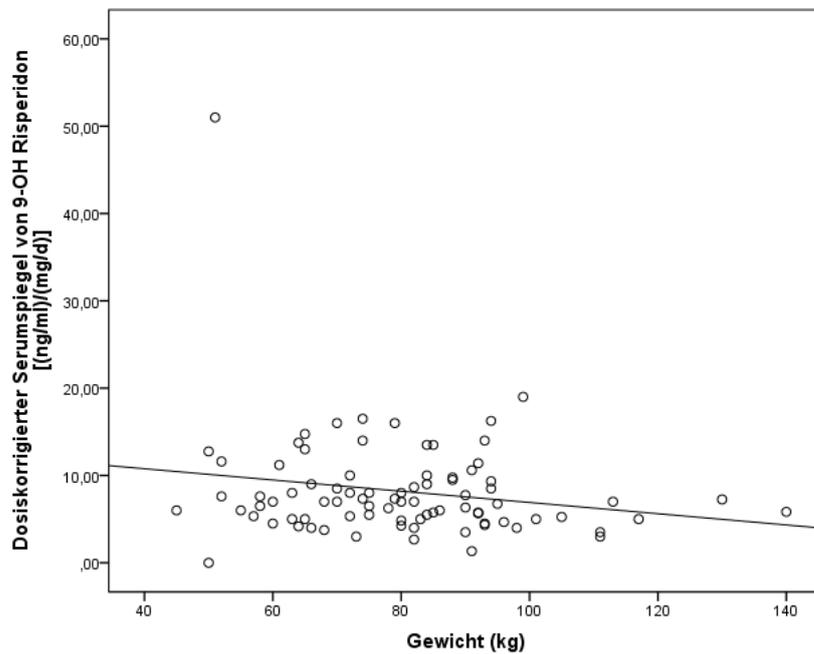


Abbildung 3.15: Streudiagramm von dosis-korrigiertem Serumspiegel von 9-OH-Risperidon und Körpergewicht (Spearman- Rho  $r = -0,138$ ,  $p = 0,212$ )

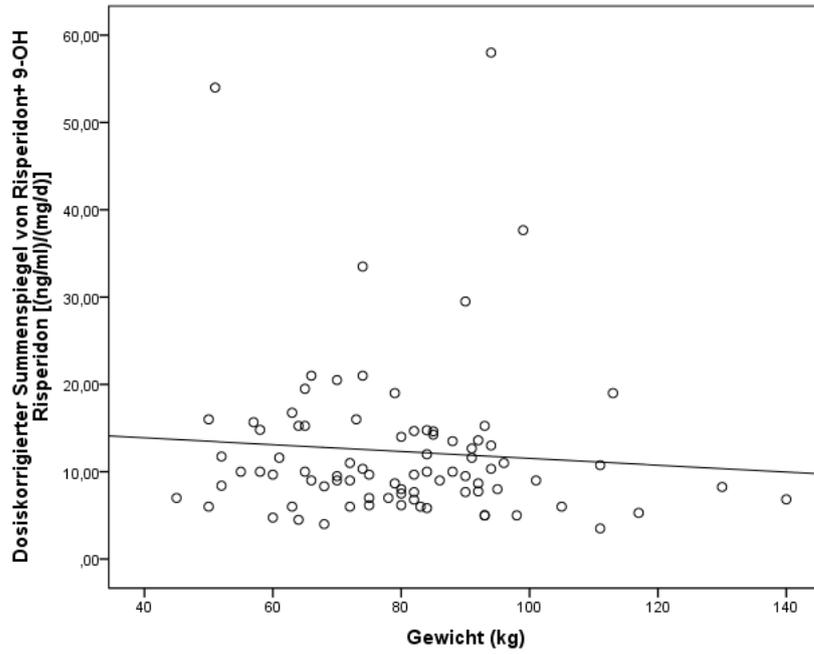


Abbildung 3.16: Streudiagramm von dosiskorrigiertem Summenspiegel von Risperidon, 9-OH-Risperidon und Körpergewicht (Spearman-Rho  $r = -0,118$ ,  $p = 0,285$ )

## 4 Diskussion

### 4.1 Einfluss von Rauchen auf die Serumspiegel

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir den Zusammenhang zwischen dem Raucherstatus und den Serumkonzentrationen der Substanzen Amitriptylin, Doxepin, Es-Citalopram, Mirtazapin, Venlafaxin, Clozapin, Quetiapin und Risperidon. Bei der Analyse der Wirkung des Rauchens auf die Serumkonzentrationen mittels des U-Tests nach Whitney und Mann wurde festgestellt, dass Nikotinkonsum die Serumspiegel von Amitriptylin, Doxepin, Mirtazapin, Venlafaxin und Clozapin beeinflusst. Bezüglich der Psychopharmaka Es-Citalopram, Quetiapin und Risperidon wurde kein signifikanter Zusammenhang festgestellt. Bei den trizyklischen Antidepressiva Amitriptylin und Doxepin wiesen die Raucher signifikant niedrigere dosiskorrigierte Serumspiegel der Muttersubstanz und signifikant niedrigere dosiskorrigierte Summenspiegel auf. Beim Antidepressivum Venlafaxin hatten Raucher signifikant niedrigere dosiskorrigierte Serumkonzentration der Muttersubstanz, des Metaboliten und dosiskorrigierte Summenspiegel als Nichtraucher. Beim Antipsychotikum Clozapin und Antidepressivum Mirtazapin hatten Nichtraucher jeweils signifikant höhere dosiskorrigierte Serumkonzentrationen als Raucher.

Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) induzieren bestimmte Enzyme mit Hämprotein P 450 als Cofaktor, die für den Metabolismus der Arzneistoffe unter anderem verantwortlich sind (Dong SX et al., 1998; Faber und Fuhr 2004). Alle untersuchten Psychopharmaka werden in der Leber durch verschiedene CYP-Isoenzyme metabolisiert. Amitriptylin wird überwiegend über CYP2C19 und CYP2D6 in seinen aktiven Metaboliten Nortriptylin und den weniger aktiven 10-Hydroxy-Metaboliten metabolisiert (Olesen und Linnet 1997; Breyer-Pfaff 2004). In Bezug auf die quantitativen Beziehungen zeigten CYP2C19 und CYP2D6 hohe Affinitäten ( $k_m$ : 5–13  $\mu\text{mol/l}$ ), während die Affinitäten von CYP1A2, CYP3A4 und CYP2C9 niedriger waren ( $k_m$ : 74–92  $\mu\text{mol/l}$ ; Olesen und Linnet 1997). Darüber hinaus ergab eine in-vitro-Simulationsstudie, dass etwa 60% des Metabolismus von Amitriptylin von CYP2C19 abhängen (Olesen und Linnet 1997). Daher wird die Demethylierung von Amitriptylin nur in geringem Maße durch CYP1A2 beeinflusst (Olesen

und Linnet 1997). Doxepin wird wie Amitriptylin überwiegend durch CYP2C19 und in geringem Maße durch CYP2C9 und CYP1A2 metabolisiert (Härtter et al. 2002, Kirchheiner et al. 2004). In-vitro-Studien zeigten eine Hemmung der N-Demethylierung von Doxepin durch Tranylcypromin (CYP2C19) um mehr als 50%, während Furafyllin (CYP1A2) und Sulfaphenazol (CYP2C9) die N-Demethylierung in geringerem Maße hemmten (Härtter et al. 2002). Für Amitriptylin und Doxepin scheint CYP2C19 das wichtigste Enzym bei ihrem Stoffwechsel zu sein. Die signifikant niedrigeren dosiskorrigierten Serumspiegel von Amitriptylin und Doxepin deuten darauf hin, dass Rauchen zusätzlich zu CYP1A2 das Enzym CYP2C19 induzieren könnte. Darüber hinaus hat die Glucuronidierung einen Einfluss auf den Metabolismus von Amitriptylin und Doxepin (Liston et al. 2001). Beide Medikamente sind Substrate von UGT1A3 und UGT1A4 (Liston et al. 2001; Breyer-Pfaff 2004). Die Glucuronidierung wird vom Tabakrauch induziert (Liston et al. 2001). Daher könnte der Metabolismus von Amitriptylin und Doxepin durch Rauchen aufgrund eines möglichen additiven Effekts der UGT1A3- und UGT1A4-Induktion zusammen mit der CYP1A2-Induktion verändert werden (Liston et al. 2001). Für Amitriptylin scheint die Glucuronidierung jedoch in vivo ein untergeordneter Stoffwechselweg zu sein (Dahl-Puustinen et al. 1989). Darüber hinaus wurde zuvor kein Unterschied in der Ausscheidung von Glucuronide der Substanz Amitriptylin bei Rauchern und Nichtrauchern in vivo beobachtet (Dahl-Puustinen et al. 1989). Für Amitriptylin stimmen unsere Ergebnisse mit denen aus den früheren Studien überein (Linnoila et al. 1981). Nach unserem Kenntnisstand hat sich jedoch bisher keine Studie mit dem Zusammenhang zwischen Rauchen und den Serumspiegeln von Doxepin befasst. So berichten wir erstmals über eine Beschleunigung des Metabolismus von Doxepin durch Rauchen. Frühere Berichte über die Auswirkung des Rauchens auf die Pharmakokinetik von Risperidon und 9-OH waren widersprüchlich (Feng et al. 2008; Schoretsanitis et al. 2017). In Übereinstimmung mit unserer Analyse beobachteten Feng et al. (2008) keinen signifikanten Effekt des Rauchens auf Risperidon und 9-OH. Im Gegensatz dazu berichteten Schoretsanitis et al. (2017) über einen signifikant niedrigeren dosiskorrigierten Spiegel von 9-OH bei Rauchern, die Risperidon einnahmen, aber die klinische Relevanz sowie der Mechanismus blieben unklar. Darüber hinaus wurden in einer früheren Analyse ca. 30% der Afroamerikaner und ca. 65% der Kaukasier eingeschlossen, in unserer Analyse wurden jedoch nur Kaukasier eingeschlossen (Feng et al. 2008). Ethnische Unterschiede bei CYP-Enzymen, insbesondere bei CYP2D6-Phänotypen, sind bekannt. Bei Afroamerikanern gibt es mehr schlechte Metabolisierer (1,9–7,3%) im Vergleich zu Kaukasiern (Kroaten: 3,0%, Türken: 1,5%) (Bernard et al. 2006). Darüber hinaus traten ultraschnelle Metaboli-

sierer bei weißen Amerikanern und Afroamerikanern (4,3 und 4,9%) häufiger auf als bei Deutschen oder Dänen (beide 0,8%; Bernard et al. 2006). Demografische Unterschiede können daher auch zu unterschiedlichen Ergebnissen für Risperidon führen. Bei der Analyse der Substanz Es- Citalopram, die hauptsächlich durch CYP2C19 metabolisiert wird, wurde kein Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern festgestellt. Ein möglicher Grund ist, dass andere Cofaktoren wie Alter und Geschlecht nicht in unsere Analyse einbezogen wurden. Nur eine einzige Studie von Reis et al. (2007) untersuchte die Auswirkung des Rauchens auf die Serumkonzentration von Es- Citalopram. Die Komedikation wurde in die Studie einbezogen, ohne jedoch Medikamente mit CYP-Isoenzym-hemmenden oder induzierenden Eigenschaften zu berücksichtigen. Alters- und Geschlechtsanalysen ergaben bei älteren Patienten signifikant höhere dosiskorrigierte Spiegel als bei jüngeren Patienten und bei Frauen höhere dosiskorrigierte Spiegel als bei Männern. Sie fanden keine signifikanten Unterschiede bei dosiskorrigierten Spiegeln der Substanz zwischen Rauchern und Nichtrauchern (Reis et al. 2007). Tabakrauch beeinflusst weiterhin die Pharmakokinetik des Antidepressivums Mirtazapins sowie des Antipsychotikums Clozapins signifikant. Bei der Substanz Mirtazapin, das hauptsächlich durch CYP2D6 und CYP3A4, jedoch nur in geringem Maße durch CYP1A2, metabolisiert wird (Timmer et al. 2000), wurden bei Rauchern signifikant niedrigere Serumspiegel gezeigt. Daher könnten unsere Ergebnisse auf einen größeren Anteil von CYP1A2 im Metabolismus von Mirtazapin hinweisen oder die Induktion von CYP3A4 durch Tabakrauch bestätigen (Rahmioglu et al. 2011; Kumagai et al. 2012). Eine mögliche Induktion des Enzyms CYP3A4 durch Tabak konnte auch Shimoda in seiner Studie 2004 anhand der Untersuchung der japanischen männlichen schizophrenen Patienten in der Klinik zeigen. Bei der Prüfung des Zusammenhangs zwischen dem Raucherstatus und dem Serumspiegel des Antipsychotikums Haloperidol, das durch die Enzyme CYP2D6 und CYP3A4 verstoffwechselt wird, wurde ein niedrigerer Plasmaspiegel von Haloperidol bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern festgestellt (Shimoda 2004). Das Enzym CYP2C19 ist neben dem Enzym CYP1A2 am Metabolismus von Clozapin beteiligt (Olesen und Linnet 2001). Somit könnten polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe von Tabakrauch nicht nur CYP1A2 (Kroon 2007), aber auch CYP2C19, wenn auch in geringerem Maße, induzieren. CYP3A4 und CYP2C19 werden durch den menschlichen Pregnan-X-Rezeptor (PXR) induziert (Kumagai et al. 2012; Kojima et al. 2007). Da Kumagai und seine Mitarbeiter in ihrer Studie zeigten, dass im Zigarettenrauch enthaltene PAK CYP3A4 über den PXR-Weg in HepG2-Zellen induzierten, schlugen die Autoren vor, dass das Rauchen von Zigaretten auch CYP3A4 in der menschlichen Leber induzieren könnte (Kumagai et

al. 2012). Daher kann auch eine Induktion von CYP2C19 zusätzlich zu CYP3A4 über den PXR-Weg möglich sein. CYP2D6 wird nicht über den PXR-Weg induziert (Kojima et al. 2007). Bei der Pharmakokinetik der Substanz Venlafaxin spielt CYP1A2 zwar keine Rolle, könnte aber am alternativen Weg der Verstoffwechslung von Venlafaxin laut Reis und seiner Mitarbeiter gering beteiligt sein (Reis et al. 2002). Somit wäre der Einfluss anderer eingenommenen Medikamente und die Beteiligung von CYP1A2 eine plausible Erklärung für die niedrigeren Serumkonzentrationen von Venlafaxin bei Rauchern sein (Unterecker et al. 2012). Jedoch wurden andere Arzneimittel im Rahmen unserer Studie nicht berücksichtigt. Des Weiteren ist Enzym CYP3A4 am Metabolismus von Venlafaxin geringfügig beteiligt (Low et al. 2018). Da eine mögliche Induktion dieses Enzyms durch Rauchen besteht (Rahmioglu et al. 2011), wäre dies eine weitere Begründung für niedrigere Serumkonzentrationen von Venlafaxin bei Rauchern. Neben der Polypharmazie könnten die Einflussfaktoren Geschlecht und Alter die Ergebnisse verzerren. So zeigten Unterecker et al. in ihrer Studie, dass dosiskorrigierte Serumspiegel von Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin bei Frauen um 30% höher als bei Männern und bei Patienten über 60 Jahre um 46% höher als bei jüngeren Patienten waren (Unterecker et al. 2012). Darüber hinaus ist die Auswirkung des Rauchens auf den Stoffwechsel nicht vollständig geklärt. Raucher weisen physiologische Abweichungen wie veränderte Reaktion auf Schmerzen, Veränderungen im Plasma-Protein-Bindung und in der Geschwindigkeit der Absorption auf (Berg 1999). Darüber hinaus wurde die Zigarettenanzahl und daraus resultierende Wirkung auf die Enzymaktivität in unserer Studie nicht berücksichtigt. Der tägliche Konsum von 7-12 Zigaretten ist für eine maximale Enzym-Induktion ausreichend (Haslemo et al. 2006). Unsere Ergebnisse stimmen mit den Studiendaten von Reis et al. 2002 und Unterecker et al. 2012. zum Einfluss des Rauchens auf Serumspiegel von Venlafaxin überein.

## **4.2 Einfluss von Gewicht auf die Serumspiegel**

Neben dem Raucherstatus wurde der Einfluss des Körpergewichts auf die Medikamentenspiegel untersucht. Als Variable wurde das Gewicht und nicht der BMI-Wert (Body mass index) aufgrund der fehlenden Daten zur Körpergröße ausgewählt. Der BMI-Wert (Quotient aus Körpergewicht und Körpergröße zum Quadrat ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )) spiegelt im Wesentlichen Fettleibigkeit wider (Gallagher et al. 1996; James et al. 2004). Somit wird dieser Wert häufig als Indikator für die Adipositas in der klinischen Praxis verwendet (Pasco et al. 2012). Ein Einfluss des Gewichts auf die Serumkonzentrationen konnte für die Medikamente Amitriptylin, Doxepin, Mirtazapin

und Venlafaxin gezeigt werden. Bei Amitriptylin bestand eine signifikante negative Korrelation zwischen dem dosiskorrigierten Metabolitenspiegel (Nortriptylin), dosiskorrigierten Summenspiegel und dem Gewicht. Für diese Ergebnisse könnten die lipophilen Eigenschaften von Nortriptylin verantwortlich sein. Ein größeres Verteilungsvolumen bei adipösen Patienten führt zu niedrigeren Serumspiegeln der lipophilen Substanzen (Uher et al. 2009). Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei der Substanz Doxepin beobachtet. Es konnte eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Körpergewicht, dem dosiskorrigierten Serumspiegel von Doxepin, dem dosiskorrigierten Metabolitenspiegel und dem dosiskorrigierten Summenspiegel. Das zunehmende Gewicht hat einen Einfluss auf den Metabolismus der Cytochrom-P450-Enzyme (Brill et al. 2012). Amitriptylin und Doxepin werden hauptsächlich durch CYP2D6 und CYP2C19 metabolisiert (Hiemke et al. 2017). Somit könnte die mögliche Induktion von CYP2D6 und CYP2C19 bei Patienten mit höherem Körpergewicht für wirksam niedrigere dosiskorrigierte Serumspiegel beider Substanzen bzw. deren Metaboliten verantwortlich sein. Darüber hinaus hat die Glucuronidierung durch UGT1A3 und UGT1A4 einen Einfluss auf den Metabolismus von Amitriptylin und Doxepin (Liston et al. 2001). UGT- Aktivität ist bei adipösen Patienten höher, ein Umstand, der zu niedrigeren Serumspiegeln der Arzneimittel führt (Brill et al. 2012). Des Weiteren könnte die mögliche erhöhte Aktivität des Enzyms CYP3A4, das bei der Metabolisierung von Amitriptylin und Doxepin beteiligt ist, zu niedrigeren Serumspiegeln führen (Rahmioglu et al. 2011). In der Literatur ist die Auswirkung des Gewichts auf diese Enzyme jedoch nicht eindeutig. Kotlyar und Carson zeigten hingegen in ihrer Studie 1999, dass durch die Fettleibigkeit die Aktivität des Enzyms CYP3A4 abnimmt (Kotlyar und Carson 1999). Warum die Muttersubstanz Amitriptylin keine signifikante Korrelation zum Gewicht hatte, bleibt unklar. Offensichtlich folgt die Verteilung von Nortriptylin anderen Mustern als die Stammverbindung von Amitriptylin. Nortriptylin (18 l/kg ) hat im Vergleich zu Amitriptylin (15l/kg) ein höheres Verteilungsvolumen (Hiemke et al. 2012). Mit zunehmendem Gewicht steigt auch sein Verteilungsvolumen, ein Umstand, der zu niedrigeren dosiskorrigierten Serumspiegeln des Metaboliten führen könnte. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der Studie von Uher et al. über die Assoziation zwischen Adipositas und Reaktion der Patienten auf Nortriptylin. Die Autoren stellten eine signifikante negative Korrelation zwischen dem BMI und den Plasmaspiegeln von Nortriptylin fest (Uher et al. 2009). Auch bei Mirtazapin korrelierte der dosiskorrigierte Serumspiegel signifikant negativ mit dem Körpergewicht. Mirtazapin wird hauptsächlich durch CYP2D6, CYP3A4 und in geringem Maße durch CYP1A2 metabolisiert (Timmer et al. 2000). Die Aktivität von CYP2D6 und CYP1A2 scheint

bei Übergewichtigen erhöht zu sein (Brill et al. 2012). Dies könnte zu niedrigeren Serumspiegeln von Mirtazapin führen. Die Analyse des Zusammenhangs zwischen den dosiskorrigierten Serumspiegeln von Venlafaxin und dem Gewicht ergab eine signifikante negative Korrelation zwischen dem dosiskorrigierten Metabolitenspiegel (O-Desmethylvenlafaxin, ODV), Summenspiegel und dem Gewicht. Keine Korrelation zeigte hingegen der dosiskorrigierte Serumspiegel von Venlafaxin zum Gewicht. In-vitro-Studien zeigten, dass Venlafaxin durch CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 metabolisiert wurde (Fogelman et al. 1999). Darüber hinaus zeigte ein In-vitro-Experiment, dass CYP2D6 die O-Demethylierung beeinflusst, während CYP2C19 die N-Demethylierung (NDV) von Venlafaxin und seinen Metaboliten beeinflusst (Karlsson et al. 2015). Die N-Demethylierung wird durch CYP3A4 und CYP2C19 katalysiert, ist jedoch im Allgemeinen ein geringfügiger Stoffwechselweg (Sangkuhl et al. 2014). Die hohe In-vivo-Häufigkeit von CYP3A4 erhöht jedoch die Bedeutung dieses Enzyms und verringert daher die Wirkung von CYP2C19 (Fogelman et al. 1999). Daher spielt CYP2C19 im Metabolismus von Venlafaxin nur eine untergeordnete Rolle. ODV und NDV werden durch CYP2C19, CYP2D6 und/oder CYP3A4 weiter zu N-Odidesmethylvenlafaxin metabolisiert, einem Nebenmetaboliten ohne bekannte pharmakologische Wirkung (Sangkuhl et al. 2014). Bei übergewichtigen Patienten wurden Tendenzen beobachtet, die auf höhere Clearance-Werte für Arzneimittel hinweisen, die über CYP2C19 und CYP2D6 metabolisiert werden. Für CYP3A4 waren die Ergebnisse uneindeutig (Brill et al. 2012). Wenn man allerdings davon ausgeht, dass die Enzymaktivität von CYP2D6 mit zunehmendem Gewicht steigt, erwartet man eine Senkung der Venlafaxin-Konzentration mit korrelierend höheren ODV-Konzentration. Diese pharmakokinetischen Eigenschaften von Venlafaxin und ODV widersprechen den vorliegenden Ergebnissen. Jedoch könnte die Kumulation der erhöhten Aktivitäten der Enzyme CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4, die für weitere Metabolisierung von ODV verantwortlich sind, zu niedrigeren dosiskorrigierten Serumspiegeln von ODV mit zunehmendem Gewicht führen. Zum gleichen Ergebnis könnte ein erhöhtes Verteilungsvolumen von ODV im Fettgewebe führen (Volz et al. 2006). Die Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho wies auf fehlende Korrelationen zwischen Körpergewicht und pharmakokinetischen Parametern von Es-Citalopram, Clozapin, Quetiapin und Risperidon hin. Bei der Substanz Risperidon stimmt der Befund mit den Ergebnissen früherer klinischer Studien überein (Feng et al. 2008; Riedel et al. 2005; Vermeulen et al. 2007; Paulzen et al. 2016). Der BMI-Wert korrelierte jedoch positiv mit den Plasmakonzentrationen und den dosiskorrigierten Plasmakonzentrationen des aktiven Metaboliten (Paulzen et al. 2016). Fehlende Korrelation zwischen Körpergewicht und Quetiapin deutet auf uneindeu-

tige Befunde bezüglich des Enzyms CYP3A4 hin, obwohl für CYP3A4 eine erhöhte Aktivität bei Patienten mit höherem BMI gezeigt werden konnte (Rahmioglu et al. 2011). Bei den Substanzen Es-Citalopram (CYP2C19) und Clozapin (CYP1A2) könnten die negativen Befunde darauf hinweisen, dass die Aktivität der für deren Metabolismus verantwortlichen Enzyme unabhängig vom Körpergewicht blieb. Laut Brill et al. haben CYP1A2 und CYP2C19 eine Tendenz zur erhöhten Aktivität bei Übergewichtigen (Brill et al. 2012). Jedoch waren unsere Daten vermutlich nicht ausreichend, um diese Tendenz zu bestätigen und eine Korrelation zwischen Gewicht und Serumspiegeln dieser Arzneimittel nachzuweisen. Die Folge der niedrigeren Serumspiegel der Psychopharmaka ist ein langsames Ansprechen oder gar fehlendes Ansprechen auf die Therapie bei Patienten mit einem größeren Gewicht (Khan et al. 2007). Auch die Studie von Kloiber et al. zeigte, dass die meisten Probanden mit psychischen Erkrankungen ein größeres Gewicht als gesunde Probanden aufweisen und depressive Patienten mit einem größeren Gewicht weniger auf Psychopharmaka ansprechen (Kloiber et al. 2007).

### **4.3 Einschränkungen**

Unsere Studie beruht auf retrospektive Daten. Daher müssen die Ergebnisse als weniger zuverlässig als im Falle einer prospektiven Studie angesehen und mit Vorsicht interpretiert werden. Bei der Analyse der Patienteninformationen wurden keine Informationen über Anzahl der gerauchten Zigaretten, Komorbiditäten und Komedikation erhoben, obwohl bekannt ist, dass die Begleitmedikation Einfluss auf die Pharmakokinetik unterschiedlicher Medikamente hat und zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen führen könnte. Darüber hinaus konnten wir aufgrund der klinischen Situationen die Entnahmezeit der Blutproben nicht kontrollieren, ein Umstand, der teilweise für individuelle Schwankungen bei den Serumkonzentrationen verantwortlich sein könnte. Die interindividuelle Variabilität der Serumkonzentrationen aufgrund der unterschiedlichen Entnahmezeiten im klinischen Alltag konnten Balant-Gorgia und seine Mitarbeiter am Beispiel von Risperidon in ihrer Studie 1999 zeigen (Balant-Gorgia et al. 1999). Außerdem wurde die Compliance der einzelnen Patienten nicht kontrolliert. Da ein Zusammenhang zwischen der Gewichtszunahme und der Nichteinnahme der Psychopharmaka nicht ausgeschlossen ist, könnte dies zu den falsch negativen oder positiven Ergebnissen beigetragen haben (Dayabandara et al. 2017). Weiterhin wurde der Genotyp (schneller /schlechter Metabolisierer) der Patienten in unserer Studie auch nicht berücksichtigt. Somit unterscheiden sich dementsprechend die Serumspiegel je nach Metabolisierertyp. Außerdem wur-

de Körpergewicht und nicht BMI in unserer Studie berücksichtigt, da Daten zur Körpergröße größtenteils gefehlt haben. Eine weitere mögliche Einschränkung ist, dass eine Kovarianzanalyse nicht durchgeführt wurde. Es wurde immer nur ein Parameter und keine Kovariaten in Kombination betrachtet. Trotz allem konnten wir in dieser Studie einen Zusammenhang zwischen Raucherstatus, Gewicht und einiger Psychopharmaka dank dem großen Patientenkollektiv feststellen. Somit konnten wir anhand der veränderten Pharamkoinetik von Doxepin bei Rauchern zeigen, dass CYP2C19 zusätzlich zu CYP1A2 möglicherweise durch Tabakrauch induziert wird. Des Weiteren lieferten wir Ergebnisse, die auf die mögliche Induktion von CYP2D6, CYP2C19 und CYP3A4 bei Patienten mit höherem Körpergewicht hinweisen. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse blieb jedoch unklar. Eine noch größere Stichprobe mit Daten aus mehreren TDM Laboren wäre erforderlich, um die Therapie in der Psychiatrie zu individualisieren.

## 5 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war den Einfluss des Gewichts und des Rauchens auf die Pharmakokinetik der Psychopharmaka zu zeigen. In der Einführung wurde auf Therapeutisches Drug Monitoring und die Grundlagen der Pharmakokinetik eingegangen. Des Weiteren wurde auf den Einfluss von Alter, Geschlecht, Raucherverhalten und Gewicht auf die Pharmakokinetik hingewiesen. Zur Erhebung der Daten wurden Auswertungen von insgesamt 5999 TDM- Analysen der Antidepressiva Amitriptylin, Doxepin, Es-Citalopram, Mirtazapin und Venlafaxin sowie der Antipsychotika Clozapin, Quetiapin und Risperidon, die in den Jahren 2009 - 2010 im Speziallabor für TDM in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg durchgeführt wurden, herangezogen. Bei der statistischen Auswertung des Einflusses von Rauchen und Gewicht auf die Antidepressiva Amitriptylin, Doxepin, Es-Citalopram, Mirtazapin, Venlafaxin und Antipsychotika Clozapin, Quetiapin und Risperidon wurden lineare Regressionsanalysen angewandt. Ein signifikanter Einfluss von Rauchen konnte bei den Serumspiegeln von Amitriptylin, Doxepin, Mirtazapin, Venlafaxin und Clozapin festgestellt werden. Nichtraucher wiesen jeweils signifikant höhere dosiskorrigierte Serumkonzentrationen als Raucher auf. Diese Ergebnisse liefern somit Hinweise auf mögliche Induktion der Enzyme CYP2C19, CYP1A2 und CYP3A4 durch Tabakrauch. Bei der Analyse des Einflusses des Körpergewichts auf die Pharmakokinetik konnten signifikante Ergebnisse bei den Substanzen Amitriptylin, Doxepin, Mirtazapin und Venlafaxin gezeigt werden. Bei diesen Substanzen konnten wir niedrigere Serumspiegel beim zunehmenden Gewicht feststellen. Für diese Ergebnisse könnten zum einen die lipophilen Eigenschaften mancher Psychopharmaka (Nortriptylin, Doxepin) zuständig sein, deren Serumspiegel mit zunehmendem Verteilungsvolumen bei adipösen Patienten sinken. Zum anderen hat das zunehmende Körpergewicht einen Einfluss auf den Metabolismus der Cytochrom-P450-Enzyme. Somit könnte die mögliche Induktion von CYP2D6, CYP2C19 und CYP3A4 bei Patienten mit höherem Körpergewicht für wirksam niedrigere Serumspiegel der Substanzen bzw. deren Metaboliten verantwortlich sein. Unsere Studie hat auch die Bedeutung von TDM in der Psychopharmakotherapie gezeigt. Die Messung der Blutspiegel von Medikamenten spielt mitt-

lerweile eine essenzielle Rolle bei der medikamentösen Therapie (Laux et al.2006). Vor allem bei Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite soll der Einsatz von TDM das Risiko der Nebenwirkungen senken. Wichtig ist der Einsatz von TDM auch bei neu zugelassenen Medikamenten, deren Pharmakokinetik z.B. Interaktionen mit anderen Arzneimitteln, nicht genug erforscht ist (Brandt et al. 2008). Dank den aktuellen AGNP- Leitlinien wird TDM in der Psychiatrie als ein sehr wirksames Instrument für die Therapieoptimierung dargestellt (Hiemke et al. 2018). Jedoch besteht ein Optimierungsbedarf in der Anwendung von TDM trotz des großen Fortschritts. Unsere Studie verdeutlicht die Herausforderungen bei der Anwendung von TDM in der Routine. Variierende Dosierung der Medikation und Komedikation und nicht immer sorgfältig ausgefüllte TDM- Anforderungsscheine stellten eine Hauptproblematik dar. Fehlende Angaben zum Gewicht und Raucherstatus erschweren eine richtige Dosisanpassung. Trotz der fehlenden Information bezüglich der Anzahl der gerauchten Zigaretten, der Komorbiditäten, Komedikation bzw. Entnahmezeit der Blutprobe konnten wir einen Zusammenhang zwischen Rauchen, Gewicht und Serumspiegel bestimmter Psychopharmaka dank dem zahlreichen Patientenkollektiv der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der Universitätsklinik Würzburg feststellen. Jedoch wäre eine größere Stichprobengröße aus mehreren TDM Laboren für eine klinische Relevanz notwendig.

## 6 Literaturverzeichnis

Anda RF, Williamson DF, Escobedo LG, et al.: Depression and the dynamics of smoking. JAMA 1990; 264: 1541 - 1545

Asberg M, Crönholm B, Sjöqvist F, Tuck D: Relationship between plasma level and therapeutic effect of nortriptyline. Br Med J. 1971; 3: 331-4

Backman JT, Schröder MT, Neuvonen PJ: Effects of gender and moderate smoking on the pharmacokinetics and effects of the CYP1A2 substrate tizanidine. Eur J Clin Pharmacol. 2008; 64: 17-24

Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, et al.: The AGNP- TDM Expert Group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. Pharmacopsychiatry. 2004; 37: 243-265

Bazire S: Psychotropic Drug Directory 2010. Aberdeen: Healthcomm UK Ltd, 2011

Benet LZ, Hoener BA: Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. Clin Pharmacol Ther. 2002; 71: 115-21

Benowitz NL, Peng M, Jacob III P: Effects of cigarette smoking and carbon monoxide on chlorzoxazone and caffeine metabolism. Clin. Pharmacol. Ther. 2003; 74: 468-474

Berg MJ: Drugs and smoking. J Gend Specif Med. 1999; 2: 27-30

Bernard S, Neville K, Nguyen A, et al.: Interethnic Differences in Genetic Polymorphisms of CYP2D6 in the U.S. Population: Clinical Implications. Oncologist. 2006; 11: 126-35

Bies RR, Feng Y, Lotrich FE, et al.: Utility of sparse concentration sampling for

citalopram in elderly clinical trial subjects. *J Clin Pharmacol.* 2004; 44: 1352-9

Billings AG, Moos RH: Social-environmental factors among light and heavy cigarette smokers: A controlled comparison with non-smokers. *Addictive Behaviors* 1983; 8: 381-391

Blouin R, Warren G: Pharmacokinetic Considerations in Obesity. *Journal of Pharmaceutical Science* 1999; 88: 1-7

Brandt C, Baumann P, Eckermann G, et al.: „Therapeutic drug monitoring“ in *Epileptologie und Psychiatrie. Der Nervenarzt* 2008; 79: 167-174

Breslau N, Kilbey MM, Andreski P: Nicotine dependence, major depression and anxiety in young adults. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 1069 - 1074

Breslau N, Kilber MM, Andreski P: Nicotine dependence and major depression. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 31-35

Breyer-Pfaff U: The metabolic fate of amitriptyline, nortriptyline and amitriptylin-oxide in man. *Drug Metab Rev* 2004; 36: 723–746

Brickman S: WHO/ Europe obesity data: clarification

<http://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/press-releases/2015/05/who-europe-obesity-data-clarification>

Brill MJ, Diepstraten J, van Rongen A, et al.: Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children. *Clin Pharmacokinet.* 2012; 51: 277-304

BrØsen K: Drug- metabolizing enzymes and therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Ther Drug Monit.*1996; 18: 393-6

Bundesgesundheitsministerium:

<http://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/r/rauchen.html>

Burke MJ, Preskorn SH: Therapeutic drug monitoring of antidepressants: cost implications and relevance to clinical practice. *Clin Pharmacokinet.*1999; 37: 147-165

Carmody TP: Affect regulation, nicotine addiction and smoking cessation. *J Psychactive Drugs* 1989; 21: 331-342

Carrillo JA, Herráiz AG, Ramos SI, et al.: Role of the smoking-induced cytochrome P450 (CYP)1A2 and polymorphic CYP2D6 in steady-state concentration of olanzapine. *J Clin Psychopharmacol.* 2003; 23: 119-27

Causon R: Validation of chromatographic methods in biomedical analysis. Viewpoint and discussion. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1997; 689: 175-180

Cooper TB: Plasma level monitoring of antipsychotic drugs. *Clin Pharmacokin.* 1978; 3: 14-38

Cramer, Helga: Evaluierung des psychotropen Substanzkonsums 14 - 20 - jähriger Jugendlicher der Secondary Schools in Grenada / West Indies und Betrachtung ausgewählter Einflussgrößen im urbanen - ruralen Vergleich. Dissertation 2002; 48-50

Dahan A, Altman H: Food-drug interaction: grapefruit juice augments drug bioavailability- mechanism, extent and relevance. *Eur J Clin Nutr.* 2004; 58: 1-9

Dahl-Puustinen ML, Aberg-Wistedt A, Bertilsson L: Glucuronidation of amitriptyline in man in vivo. *Pharmacol Toxicol.* 1989; 65: 37-9

Dalén P, Dahl ML, Bernal Ruiz ML, et al.: 10- Hydroxylation of nortriptyline in white persons with 0, 1, 2, 3 and 13 functional CYP2D6 genes. *Clin Pharmacol Ther.* 1998; 63: 444-52

Dayabandara M, Hanwella R, Ratnatunga S, et al.: Antipsychotic-associated weight gain: management strategies and impact on treatment adherence. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017; 13: 2231–2241

De Leon J: Glucuronidation enzymes, genes and psychiatry. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2003; 6: 57-72

Desai HD, Seabolt J, Jann MW: Smoking in patients receiving psychotropic

medications: a pharmacokinetic perspective. *CNS Drugs*. 2001; 15: 469-94

Dickerson F, Schroeder J, Katsafanas E, et al.: Cigarette Smoking by Patients With Serious Mental Illness, 1999-2016: An Increasing Disparity. *Psychiatr Serv*. 2018; 69: 147-153

Dong SX, Ping ZZ, Xiao WZ, et al.: Effect of active and passive cigarette smoking on CYP1A2- mediated phenacetin disposition in Chinese subjects. *Ther Drug Monit* 1998; 20: 371-375

Ehrenstein C: In welchen Berufen am meisten geraucht wird.  
[https://www.welt.de/politik/deutschland/article148400974/  
In-welchen-Berufen-am-meisten-geraucht-wird.html](https://www.welt.de/politik/deutschland/article148400974/In-welchen-Berufen-am-meisten-geraucht-wird.html)

Ekkehard H: Der TDM- Befund. In: *Psychopharmakotherapie*. 2012, 19: 129-134

Ezzati M: Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19 · 2 million participants. *Lancet* 2016; 387: 1377–96

Faber MS, Fuhr U: Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 178-184

Feng Y, Pollock BG, Coley K, et al.: Population pharmacokinetic analysis for risperidone using highly sparse sampling measurements from the CATIE study. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 629–639

Fogelman SM, Schmider J, Venkatakrishnan K, et al.: O- and N-demethylation of venlafaxine in vitro by human liver microsomes and by microsomes from cDNA-transfected cells: Effect of metabolic inhibitors and SSRI antidepressants. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20: 480–490

Franconi F, Brunelleschi S, Steardo L, et al.: Gender differences in drug responses. *Pharmacol Res*. 2007; 55: 81-95

Gaertner I, Gaertner HJ, Vonthein R, et al.: Therapeutic drug monitoring of clozapine in relapse prevention: a five-year prospective study. *J Clin Psychopharmacol*.

2001; 21: 305-10

Gallagher D, Visser M, Sepulveda D, et al.: How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? *Am. J. Epidemiol.* 1996; 143: 228–239

Glassman AH: Cigarette smoking: Implications for psychiatric illness. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 546 - 553

Glotzbach RK, Preskorn SH: Brain concentrations of tricyclic antidepressants: single- dose kinetics and relationship to plasma concentrations in chronically dosed rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1982; 78: 25-7

Greiner C: Einfluss von Geschlecht auf Symptomatik und Verlauf von Erkrankungen und die Arzneimitteltherapie im Alter. In: *Fortbildungstelegramm Pharmazie.* 2008; 2: 191-206

Guy W: *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology.* Rockville, MD. U.S Department of Health, Education and Welfare 1976

Hanley M, Abernethy D, Greenblatt D: Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet.* 2010; 49: 71-87

Härtter S, Hermes B, Hiemke C: Automated determination of trimipramine and desmethyl- trimipramine in human plasma or serum by HPLC with online solid phase extraction. *J Liq Chromatography* 1995b; 18: 3495-3505

Härtter S, Tybring G, Friedberg T, et al.: The N-demethylation of the doxepin isomers is mainly catalyzed by the polymorphic CYP2C19. *Pharm Res.* 2002; 19: 1034-7

Haslemo T, Eikeseth PH, Tanum L, et al.: The effect of variable cigarette consumption on the interaction with clozapine and olanzapine. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006; 62: 1049-53

Hiemke C: Therapeutisches Drug Monitoring von Antidepressiva und Neuroleptika. Methodische Voraussetzungen. *Psychopharmakotherapie.* 1995; 2: 21-23

Hiemke C: Therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: does it hold its promises? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2008; 258: 21-27

Hiemke C: Clinical utility of drug measurements and pharmacokinetics- therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008; 64: 159-166

Hiemke C: Concentration-Effect Relationships of Psychoactive Drugs and the Problem to Calculate Therapeutic Reference Ranges. *Ther Drug Monit*. 2019; 41: 174-179

Hiemke C, Baumann P: Pharmakokinetik, Pharmakogenetik und therapeutisches Drug Monitoring; Spezielle Arzneimittelinteraktionen. In: *Handbuch der Psychopharmakotherapie*. Gründer G, Benkert O, Holsboer F (Hrsg). Springer, 2. Auflage, Heidelberg 2008, S. 376-393, 1127-1145

Hiemke C, Baumann P, Stingl J: Pharmakokinetik, Pharmakogenetik und therapeutisches Drug Monitoring; Theoretische Grundlagen der Pharmakokinetik von Psychopharmaka. In: *Handbuch der Psychopharmakotherapie*. Gründer G, Benkert O (Hrsg). Springer, 2. Auflage, Heidelberg 2012, S. 444-445

Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, et al.: AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018; 51: 9-62

Hiemke C, Dragicevic A, Gründer G, et al: Therapeutic monitoring of new antipsychotic drugs. *Ther Drug Monit*. 2004; 26: 156-60

Hiemke C, Härtter S, Weigmann H: Therapeutisches Drug Monitoring. In: *Laboruntersuchungen in der psychiatrischen Routine*. Gastpar M, Banger M (Hrsg). Thieme, Stuttgart 2000, S.106-133

Hughes JR, Higgins ST, Bickel WK: Nicotine withdrawal versus other drug withdrawal syndromes: Similarities and Dissimilarities. *Addiction* 1994; 89: 1461-1470

Hurt RD, Sachs DPL, Glover ED, et al.: A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997; 337: 1195 - 2202

James W, Jackson-Leach R, Ni Mhurchu C, et al.: Overweight and obesity (high body mass index). In: Ezzati, M., Lopez, A., Rodgers, A., Murray, C. (Eds.), Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors. World Health Organization, Geneva, pp. 497–596

Jin Y, Pollock BG, Frank E, et al: Effect of age, weight, and CYP2C19 genotype on escitalopram exposure. *J Clin Pharmacol.* 2010; 50: 62-72

Ingelman- Sundberg M: Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future. *Trends Pharmacol Sci.*2004; 24: 193-200

Kang D, Verotta D, Krecic -Shepard ME, et al.: Population analyses of sustained-release verapamil in patients: effect of sex, race and smoking. *Clin Pharmacol. Ther.* 2003; 73: 31-40

Karlsson L,Zackrisson AL, Josefsson M, et al.: Influence of CYP2D6 and CYP2C19 genotypes on venlafaxine metabolic ratios and stereoselective metabolism in forensic autopsy cases. *Pharmacogenomics J* 2015; 15: 165–171

Khan A, Schwartz KA, Kolts RL, et al.: BMI, sex, and antidepressant response. *J Affect Disord.*2007; 99: 101-106

Kiani J, Imam SZ: Medicinal importance of grapefruit juice and its interaction with various drugs. *Nutr.J* 2007; 6: 33

Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, et al.: Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: The contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 442–473

Kloiber S, Ising M, Reppermund S, et al.: Overweight and obesity affect treatment response in major depression. *Biol Psychiatry.* 2007; 62: 321-326

Klotz U: Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev* 2009; 41: 67-76

Kojima K, Nagata K, Matsubara T, et al.: Broad but distinct role of pregnane x receptor on the expression of individual cytochrome p450s in human hepatocytes. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2007; 22: 276–286

Kotlyar M, Carson SW: Effects of obesity on the cytochrome P450 enzyme system. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1999; 37: 8-19

Kroon LA: Drug interactions with smoking. *Am J Health Syst Pharm.* 2007; 64: 1917-21

Kubo T, Amano H, Kurahashi K, et al.: Nicotine-induced regional changes in brain noradrenaline and dopamine turnover in rats. *J Pharmacobiodyn.* 1989; 12: 107-12

Kumagai T, Suzuki H, Sasaki T, et al.: Polycyclic aromatic hydrocarbons activate CYP3A4 gene transcription through human pregnane X receptor. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2012; 27: 200–206

Laki S, Kalapos-Kovács B, Antal I, et al.: Importance of drug interactions with smoking in modern drug research. *Acta Pharm Hung.* 2013; 83: 107-20

Laux G: Nomenklatur, Einleitung von Psychopharmaka. In: *Grundlagen der Neuro- Psychopharmakologie.* Riederer P, Laux G (Hrsg). Ein Therapiehandbuch- Springer, Wien, New York 2009, S. 353-362

Laux G, Dietmaier O, König W: Therapeutisches Drug Monitoring. In: *Pharmakopsychiatrie.* Laux G, Dietmaier O, König W (Hrsg). Urban und Fischer, 4. Auflage, München 2001, S. 87-94

Laux G, Dietmaier O: Allgemeine Grundlagen; Spezielle Psychopharmakotherapie. In: *Praktische Psychopharmakotherapie.* Laux G, Dietmaier O (Hrsg), Urban und Fischer, 5.Auflage, München 2006, S.80-152, 404-434

Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, et al.: The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross- sectional study of side effects in neuroleptic- treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1987; 334: 1-100

Linnoila M, George L, Guthrie S, et al.: Effect of alcohol consumption and cigarette smoking on antidepressant levels of depressed patients. *Am J Psychiatry*. 1981; 138: 841-2

Liston HL, Markowitz JS, DeVane CL: Drug glucuronidation in clinical psychopharmacology. *J Clin Psychopharmacol*. 2001; 21: 500-15

Low Y, Setia S, Lima G: Drug–drug interactions involving antidepressants: focus on desvenlafaxine. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018; 14: 567–580

Lundmark J, Bengtsson F, Nordin C, et al.: Therapeutic drug monitoring of selective serotonin reuptake inhibitors influences clinical dosing strategies and reduces drug costs in depressed elderly patients. *Acta Psychiatr Scand*. 2000; 101: 354-359

Mangoni AA, Jackson SH: Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 57: 287-296

May M, Engeli S: Pharmakokinetische Besonderheiten bei adipösen Patienten. *Adipositas – Ursachen, Folgeerkrankungen, Therapie*. 2014; 2: 89-94

Meyer JH, Wilson AA, Sagrati S, et al: Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses: an [<sup>11</sup>C]DASB positron emission tomography study. *Am J Psychiatry*. 2004; 161: 826-35

Miller LG: Cigarettes and drug therapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Clin Pharm*. 1990; 9: 125-35

Mitchell PB: Therapeutic drug monitoring of non- tricyclic antidepressant drugs. *Clin Chem Lab Med*. 2004; 42: 1212-8

Müller WE, Hiemke C, Baumann P: Pharmakokinetik. Allgemeine Grundlagen; Spezielle Pharmakokinetik. In: *Grundlagen der Neuro- Psychopharmakologie*. Riederer P, Laux G (Hrsg). Ein Therapiehandbuch- Springer, Wien, New York 2009, S. 289-312

Müller WE, Eckert A: Psychopharmakotherapie- Pharmakologische Grundlagen. Pharmakokinetik im Alter. In: Psychiatrie und Psychotherapie. Allgemeine Psychiatrie (Band 1). Möller H.J, Laux G, Kapfhammer H.P (Hrsg), Springer, 3. Auflage, Berlin 2007, S.597-598

Olesen OV, Linnet K: Hydroxylation and demethylation of the tricyclic antidepressant nortriptyline by cDNA-expressed human cytochrome P-450 isozymes. *Drug Metab Dispos* 1997; 25: 740–744

Olesen OV, Linnet K: Contributions of five human cytochrome P450 isoforms to the N-demethylation of clozapine in vitro at low and high concentrations. *J Clin Pharmacol*. 2001; 41: 823-32

Oliveira P, Ribeiro J, Donato H, et al.: Smoking and antidepressants pharmacokinetics: a systematic review. *Annals of General Psychiatry* 2017

Paasch S: Pharmakokinetik bei Adipositas  
<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=52195>

Papakostas GI, Petersen T, Iosifescu DV, et al.: Obesity among outpatients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005; 8: 59-63

Parrott A: Nicotine psychobiology: how chronic-dose prospective studies can illuminate some of the theoretical issues from acute-dose research. *Psychopharmacology* 2006; 184: 567-576

Pasco JA, Nicholson GC, Brennan SL, et al.: Prevalence of Obesity and the Relationship between the Body Mass Index and Body Fat: Cross-Sectional, Population-Based Data. *PLoS One*. 2012; 7: e29580

Paulzen M, Haen E, Stegmann B et al.: Body mass index (BMI) but not body weight is associated with changes in the metabolism of risperidone; A pharmacokinetics-based hypothesis. *Psychoneuroendocrinology*. 2016; 73: 9-15

Pearce GA, Day RO: Compliance with criteria necessary for effective drug concentration monitoring. *Ther Drug Monit* 1990; 12: 250-257

Pfuhlmann B, Deckert J, Hiemke C: Therapeutisches Drug Monitoring. In: Grundlagen der Neuro- Psychopharmakologie. Riederer P, Laux G (Hrsg). Ein Therapiehandbuch- Springer, Wien, New York 2009, S. 313-331

Pfuhlmann B, Gerlach M, Burger R, et al: Therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants in everyday clinical practice. J Neural Transm Suppl. 2007; 72: 287-296

Pfuhlmann B, Unterecker S: Polypharmazie in der Psychopharmakotherapie. Kann therapeutisches Drug- Monitoring zu einer Verbesserung der Behandlung beitragen?. Psychopharmakotherapie 2013; 20: 158-62

Pomerleau C, Pomerleau O: The effects of a psychological stressor on cigarette smoking and subsequent behavioral and psychological responses. Psychophysiology 1987; 24: 278-285

Preskorn SH: Tricyclic antidepressants: the whys and hows of therapeutic drug monitoring. J Clin Psychiatry. 1989; 50: 34-42

Preskorn SH, Fast GA: Therapeutic drug monitoring for antidepressants: efficacy, safety and cost effectiveness. J Clin Psychiat 1991; 52: 23-33

Rahmioglu N, Heaton J, Clement G, et al.: Genetic epidemiology of induced CYP3A4 activity. Pharmacogenet. Genomics 2011; 21: 642-51

Reinsberger C, Dorn Th, Krämer G: Smoking reduces serum levels of lamotrigine. Seizure- European Journal of Epilepsy 2008; 17: 651-653

Reis M, Aamo T, Spigset O, et al.: Serum concentrations of antidepressant drugs in a naturalistic setting: compilation based on a large therapeutic drug monitoring database. Ther Drug Monit 2009; 31: 42-56

Reis M, Cherma MD, Carlsson B, et al.: Therapeutic drug monitoring of escitalopram in an outpatient setting. Ther Drug Monit. 2007; 29: 758-766

Reis M, Lundmark J, Björk H, et al.: Therapeutic drug monitoring of racemic venlafaxine and its main metabolites in an everyday clinical setting. Ther Drug

Monit 2002; 24: 545-553

Riedel M, Schwarz MJ, Strassnig M, et al.: Risperidone plasma levels, clinical response and side-effects. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2005; 255: 261–268

Russel MAH: Nicotine intake and its control over smoking. In: Wonnacott, S.; Russell, M.A.H.; Stolerman, I.P., eds. *Nicotine psychopharmacology: Molecular, cellular and behavioural aspects.* Oxford: Oxford University Press 1990; 374-418

Šagud M, Vuksan-Ćusa B, Jakšić N, et al.: Smoking in Schizophrenia: an Updated Review. *Psychiatr Danub.* 2018; 30: 216-223

Sangkuhl K, Stingl JC, Turpeinen M, et al.: PharmGKB summary: venlafaxine pathway. *Pharmacogenet Genomics* 2014; 24: 62-72

Saumet J, Dittmar A: Heat loss and anticipatory finger vasoconstriction induced by a smoking of a single cigarette. *Physiol Behav.* 1985; 35: 229 - 232

Schaller K, Braun S, Viarisio V, et al.: *Tabakprävention in Deutschland – was wirkt wirklich? Aus der Wissenschaft – für die Politik,* Deutsches Krebsforschungszentrum (Hrsg.) Heidelberg, 2014

Schanze Ch: Psychopharmakotherapie bei Menschen mit Intelligenzminderung und psychischer Störung. In: *Psychiatrische Diagnostik und Therapie bei Menschen mit Intelligenzminderung. Ein Arbeits- und Praxisbuch für Ärzte, Psychologen, Heilerziehungspfleger und- pädagogen.* Christian Schanze (Hrsg), Schattauer, 2.Auflage, Stuttgart 2013, S.306

Schoretsanitis G, Haen E, Stegmann B, et al.: Effect of smoking on risperidone pharmacokinetics - A multifactorial approach to better predict the influence on drug metabolism. *Schizophr Res.* 2017; 185: 51-57

Schoretsanitis G, Haen E, Gründer G, et al.: Pharmacokinetics of venlafaxine in treatment responders and non-responders: a retrospective analysis of a large naturalistic database. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2019; 75: 1109-1116

Schlegel KA, Möst T: Risikopatienten in der Zahnarztpraxis- Zahnärzte benötigen

mehr den je allgemeinmedizinische Kenntnisse. Bayerisches Zahnärzteblatt 2014. 51: 67-69

Shi S, Klotz U: Age- related changes in pharmacokinetics. Curr Drug Metab. 2011; 12: 601-10

Shimoda K: Effect of smoking on pharmacokinetics of antipsychotics. Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi. 2004; 24: 67-70

Sieg I: Plasmaspiegelbestimmung zur Therapiekontrolle. In: Lehrbuch der Labormedizin. Grundlagen, Diagnostik, Klinik, Pathobiochemie. Bruhn D, Fölsch U (Hrsg), Schattauer, Stuttgart, New York 1999, S. 114-123

Skogh E, Bengtsson F, Nordin C: Could discontinuing smoking be hazardous for patients administered clozapine medication? A case report. Ther Drug Monit 1999; 21: 580-582

Soldin P, Mattison DR: Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmakokinet. 2009; 48: 153-157

Smith L, Lang, W: Changes in self-administration of nicotine by rats over a 28-day period. Pharmacol Biochem Behav. 1980; 13: 215 - 220

Stockrahm S: Übergewicht. So dick war die Menschheit noch nie. <http://www.zeit.de/wissen/gesundheit/2016-03/uebergewicht-adipositas-ernaehrung-bmi-entwicklung>

Stolerman I, Shoaib M: The neurobiology of tobacco-addiction. Trends Pharmacol Sci. 1991; 12: 476 - 473

Stuppäck Ch, Geretsegger Ch, Egger Ch: Kontrolluntersuchungen unter Therapie mit Psychopharmaka. In: Grundlagen der Neuro- Psychopharmakologie. Riederer P, Laux G (Hrsg). Ein Therapiehandbuch- Springer, Wien, New York 2009, S. 457-460

Tanskanen A, Viinamäki H, Hintikka J, et al.: Smoking and suicidality among psychiatric patients, Am J Psychiatry 1998; 155: 129 - 130

Timmer CJ, Sitsen JM, Delbressine LP: Clinical pharmacokinetics of mirtazapine. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 461–474

Torrent C, Amann B, Sánchez-Moreno J, et al.: Weight gain in bipolar disorder: pharmacological treatment as a contributing factor. *Acta Psychiatr Scand.* 2008 ; 118 :4-18

Touw DJ, Neef C, Thomson AH, et al.: Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: a systematic review. *The Drug Monit.* 2005; 27: 10-17

Uher R, Mors O, Hauser J, et al.: Changes in body weight during pharmacological treatment of depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011; 14: 367-375

Uher R, Mors O, Hauser J, et al.: Body weight as a predictor of antidepressant efficacy in the GENDEP project. *J Affect Disord.* 2009; 118(1-3):147-54

Unterecker S, Deckert J, Pfuhlmann B: No influence of Body Weight on Serum Levels of Antidepressants. *Ther Drug Monit.* 2011; 33: 730-734

Unterecker S, Hiemke C, Greiner C, et al.: The effect of age, sex, smoking and co-medication on serum levels of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine under naturalistic conditions. *Pharmacopsychiatry.* 2012; 45: 229-35

Vermeulen A, Piotrovsky V, Ludwig EA: Population pharmacokinetics of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in patients with acute episodes associated with bipolar I disorder. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* 34, 183–206

Volz H-P, Gleiter CH: Venlafaxin. *Die Psychiatrie* 2006; 3: 45-51

Vuille F, Amey M, Baumann P: Use of plasma level monitoring of antidepressants in clinical practice. Towards an analysis of clinical utility. *Pharmacopsychiatry* 1991; 24: 190-195

Washio I, Maeda M, Sugiura C, et al.: Cigarette smoke extract induces CYP2B6 through constitutive androstane receptor in hepatocytes. *Drug Metab.Dispos.* 2011; 39: 1-3

Wise R, Bozarth M: A psychomotor stimulant theory of drug addiction. *Psychol Rev.*, 1987; 94: 469 - 492

Zagermann- Muncke P: Rauchen gefährdet ihre Arzneimitteltherapie  
[www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=pharm4\\\_29\\\_2004](http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=pharm4\_29\_2004)

Zernig G, Ng K, Hiemke C, et al.: Therapeutic drug monitoring- based clozapine dosing recommendations. *Ther Drug Monit* 2007; 29: 130-131

Zevin S, Benowitz NL: Drug Interactions with Tobacco Smoking. *Clin Pharmacokinetics* 1999; 36: 425–438

Zhou SF, Wang B, Yang LP, et al.: Structure, function, regulation and polymorphism and the clinical significance of human cytochrome P450 1A2. *Drug Metab Rev* 2010; 42: 268-354

Zullino DF, Delessert D, Eap CB, et al.: Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 141-143

Ein Teil der Ergebnisse dieser Promotionsarbeit wurde bereits in folgenden Publikationen veröffentlicht:

Hommers L, Scharl M, Hefner G, et al.: Comedication of Valproic Acid is associated with increased metabolism of Clozapine. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2018; 38: 188-192

Scherf-Clavel M, Samanski L, Hommers LG, et al.: Analysis of smoking behavior on the pharmacokinetics of antidepressants and antipsychotics: evidence for the role of alternative pathways apart from CYP1A2. *Int Clin Psychopharmacol.* 2019; 34: 93-100

Warrings B, Samanski L, Deckert J: Impact of Body Mass Index on Serum Concentrations of Antidepressants and Antipsychotics. *Ther Drug Monit.* 2020

## **Danksagung**

Bedanken möchte ich mich vor allem bei Herrn PD Dr. med. Dipl.- Psych. Stefan Unterecker für die jahrelange Unterstützung, Geduld und Betreuung meiner Doktorarbeit.

Ebenso möchte ich mich auch bei Fr. Dr. Scherf- Clavel für die Beantwortung vieler Fragen, Unterstützung und Korrektur der Doktorarbeit.

Für die freundliche Übernahme des Koreferats bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. med. Daniel Zeller.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Eltern und meinen Ehemann W. Samanski, die mich immer motiviert und auf jede Art und Weise unterstützt haben.