

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

Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Deckert

**Einfluss von Alter, Geschlecht und antikonvulsiver Komedikation auf den
Serumspiegel von Antipsychotika**

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

vorgelegt von

Magdalena Scharl

aus Regensburg

Würzburg, Dezember 2020

Referent bzw. Referentin: Priv.-Doz. Dr. Stefan Unterecker

Korreferent bzw. Korreferentin: Prof. Dr. Kristina Lorenz

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 21.05.2021

Die Promovendin ist Ärztin.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VIII
Abkürzungsverzeichnis	IX
1 Einleitung.....	10
1.1 Hinführung zum Thema und Ziel der Arbeit	10
1.2 Einflussfaktoren auf den Serumwirkspiegel eines Medikaments	13
1.2.1 Psychopharmakokinetik.....	13
1.2.2 Pharmakogenetik.....	15
1.2.3 Alter und Geschlecht	16
1.2.4 Arzneimittelinteraktionen	20
1.3 Antipsychotika	21
1.4 Antikonvulsiva	23
1.5 Pharmakokinetische Merkmale der Medikamente	24
1.6 Kombination von Antipsychotika und Antikonvulsiva	26
1.6.1 Interaktionen mit Carbamazepin.....	26
1.6.2 Interaktionen mit Lamotrigin	27
1.6.3 Interaktionen mit Valproat.....	27
2 Methoden	30
2.1 Analyse des Einflusses von Alter, Geschlecht und Antikonvulsiva auf den Serumwirkspiegel der Antipsychotika	30
2.1.1 Entstehung der Datensätze	30
2.1.2 Statistische Methoden	32
2.2 Genauere Analyse der Kombinationen Clozapin/Valproat und Olanzapin/Valproat.....	33
3 Ergebnisse.....	36
3.1 Analyse des Einflusses von Alter, Geschlecht und Antikonvulsiva auf den Serumwirkspiegel der Antipsychotika	36
3.1.1 Deskriptive Analyse	36
3.1.2 Korrelation von Dosis und Serumwirkspiegel	38

3.1.3	Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Dosis-korrigierten Serumwirkspiegel.....	38
3.1.4	Einfluss der Antikonvulsiva	43
3.2	Genauere Betrachtung des Einflusses von Valproat auf den Serumwirkspiegel von Clozapin und Olanzapin.....	53
3.2.1	Einfluss von Valproat auf den Serumwirkspiegel von Clozapin.....	53
3.2.2	Einfluss von Valproat auf den Serumwirkspiegel von Olanzapin...	58
4	Diskussion.....	61
4.1	Einfluss von Alter und Geschlecht.....	61
4.2	Einfluss der Antikonvulsiva auf den Serumwirkspiegel der Antipsychotika	65
4.2.1	Carbamazepin	65
4.2.2	Lamotrigin	66
4.2.3	Valproat	69
4.3	Stärken und Schwächen der Studie	75
5	Zusammenfassung	78
6	Anhang.....	80
7	Literaturverzeichnis.....	83
8	Danksagung	113
9	Curriculum Vitae	114

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Bioverfügbarkeit, Plasmaeiweißbindung, Zeit bis zum Erreichen der Spitzenplasmaspiegel T_{max} , Halbwertszeit $T_{1/2}$, Dosis- und Therapeutischer Referenzbereich der Antipsychotika (Benkert & Hippus, 2016; Laux, 1997)	17
Tabelle 2: Pharmakokinetik der untersuchten Antipsychotika und Antikonvulsiva (Boulton, DeVane, Liston, & Markowitz, 2002; Callaghan, Bergstrom, Ptak, & Beasley, 1999; Erickson-Ridout, Sun, & Lazarus, 2012; Hiemke et al., 2018; Kim & Kim, 2019; Patsalos, 2013; Prakash et al., 2000; Prior & Baker, 2003; Rowland et al., 2006; Sachse et al., 1999; Spina et al., 2009; Suzuki et al., 2019; J. S. Wang et al., 2009).....	25
Tabelle 3: Deskription der Patientenkollektive unterteilt nach Antipsychotikum	37
Tabelle 4: Zusammenhang von Tagesdosis der Antipsychotika und resultierendem Wirkspiegel.....	38
Tabelle 5: Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Serumwirkspiegel der Antipsychotika	40
Tabelle 6: Einfluss der AEDs auf Aripiprazol.....	45
Tabelle 7: Einfluss der AEDs auf Clozapin.....	46
Tabelle 8: Einfluss der AEDs auf Olanzapin.....	47
Tabelle 9: Einfluss der AEDs auf Risperidon.....	48
Tabelle 10: Einfluss der AEDs auf Quetiapin	49
Tabelle 11: Einfluss der AEDs auf Perazin.....	50
Tabelle 12: Vergleich der Patientenkollektive von Clozapin mit und ohne Valproat mittels Mann-Whitney-U-Test (vgl. Hommers et al., 2018).....	54
Tabelle 13: Vergleich der Serumwirkspiegel von Clozapin und Norclozapin sowie der Ratio von Norclozapin zu Clozapin mit und ohne Komedikation mit Valproat mittels Mann-Whitney-U-Test (vgl. Hommers et al., 2018).....	55

Tabelle 14: Charakteristika der Patientenkollektive Olanzapin mit und ohne Valproat (Mann-Whitney-U-Test)	58
Tabelle 15 Dosis-korrigierte Serumkonzentrationen von Olanzapin mit und ohne Komedikation mit Valproat (Mann-Whitney-U-Test)	59

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einfluss von Valproat auf den Dosis-korrigierten Serumwirkspiegel von Aripiprazol mit 95%-Konfidenzintervallen (**: $p \leq 0,01$).....	51
Abbildung 2: Einfluss von Carbamazepin auf den Dosis-korrigierten Serumwirkspiegel von Quetiapin mit 95%-Konfidenzintervallen (***: $p < 0,001$).....	52
Abbildung 3 Einfluss von Valproat auf den Dosis-korrigierten Serumwirkspiegel von Perazin mit 95%-Konfidenzintervallen (*: $p \leq 0,05$)	52

Abkürzungsverzeichnis

AED	<i>Gruppe der Patienten mit zusätzlicher antikonvulsiver Pharmakotherapie, Antikonvulsivum</i>
AGNP	<i>Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie</i>
ALT	<i>Alanin-Aminotransferase</i>
AP	<i>Antipsychotikum</i>
AST	<i>Aspartat-Aminotransferase</i>
CLZ	<i>Clozapin</i>
CRP	<i>C-reactives Protein</i>
CYP-Enzym	<i>Cytochrom-P450-Enzym</i>
<i>dc dosis-korrigiert</i>	
FMO	<i>Flavinmonooxygenase</i>
MW	<i>Mittelwert</i>
nAED	<i>Gruppe der Patienten, die nur antipsychotisch behandelt wurden</i>
NCLZ	<i>Norclozapin</i>
P-gp	<i>P-Glykoprotein</i>
SD	<i>Standardabweichung</i>
T _{1/2}	<i>Halbwertszeit</i>
TDM	<i>Therapeutisches Drug Monitoring</i>
Tmax	<i>Zeit bis zum Auftreten des Spitzenplasmaspiegels</i>
UGT	<i>UDP-Glucuronosyltransferase</i>
VPA	<i>Valproat</i>
γGT	<i>Gamma-Glutamyl-Transferase</i>

Ein Teil der Ergebnisse dieser Promotionsarbeit wurde bereits in folgender Publikation veröffentlicht:

Hommers L, Scharl M, Hefner G, Hohner M, Fischer M, Pfuhlmann B, Deckert J, Unterecker S: *Comedication of Valproic Acid Is Associated With Increased Metabolism of Clozapine*, Journal of Clinical Psychopharmacology 2018;38: 188-192

1 Einleitung

1.1 Hinführung zum Thema und Ziel der Arbeit

Die gleiche Dosierung eines Arzneimittels kann bei verschiedenen Patienten zu Steady-State-Serumkonzentrationen führen, die sich um das Zwanzigfache unterscheiden (Hiemke, Baumann, & Stingl, 2012). Dies kann zu fehlendem therapeutischem Ansprechen oder verstärkten Nebenwirkungen und dadurch zu schlechter Compliance führen (Potanin et al., 2015). Neben Alter, Geschlecht, Rauchen, Erkrankungen und genetischen Polymorphismen der metabolischen Enzyme können vor allem Arzneimittelinteraktionen die Pharmakokinetik und -dynamik von Medikamenten beeinflussen und zu starken Unterschieden der Serumspiegelkonzentrationen führen (Klotz, 2009; Schwartz, 2007).

Obwohl in der psychiatrischen Pharmakotherapie meist eine Monotherapie angestrebt wird, sind Kombinationstherapien häufig. Dabei überwiegt die höhere therapeutische Effizienz den möglichen Nachteil von Arzneimittelinteraktionen. Eine im klinischen Alltag sehr häufig zu findende Arzneimittelkombination ist die von Antipsychotika (AP) und Antikonvulsiva (AED), welche insbesondere im Bereich von affektiven Erkrankungen mit psychotischer Symptomatik, schizoaffektiven Erkrankungen und bei schizophrenen Psychosen zur Anwendung kommt. Für die Kombination von Antipsychotika mit Antikonvulsiva wie Valproat, Carbamazepin und Lamotrigin gibt es verschiedene Gründe, von denen der wichtigste die stimmungsstabilisierende Wirkung der Antikonvulsiva ist, weshalb die betreffenden Medikamente auch als Stimmungsstabilisierer bezeichnet werden (Muzina, El-Sayegh, & Calabrese, 2002). Eine weitere Indikation ist die Komorbidität, da sich unter Epilepsiepatienten eine überdurchschnittlich hohe Inzidenz psychiatrischer Erkrankungen findet (Spina, Pisani, & de Leon, 2016). Zudem kann durch die Gabe von Antikonvulsiva der durch Antipsychotika gesenkten Krampfschwelle entgegen gewirkt werden (Angalakuditi & Angalakuditi, 2011; Wasterlain et al., 2011). Bei therapieresistenten Patienten können Serumspiegel von Antipsychotika durch Antikonvulsiva angehoben werden (Kelly et al., 2006) und durch Antipsychotika

hervorgerufene unerwünschte Wirkungen können behandelt werden (Zink, Englisch, Knopf, Kuwilsky, & Dressing, 2007). Trotz der häufigen gemeinsamen Gabe von Antipsychotika und Antikonvulsiva gibt es noch immer keine eindeutigen Daten über Interaktionen zwischen den beiden Klassen von Psychopharmaka und daraus resultierenden Veränderungen der jeweiligen Serumwirkspiegel.

Mit Hilfe quantitativer Messungen der Plasmaspiegel der Wirkstoffe und ihrer Metaboliten, dem Therapeutischen Drug Monitoring (TDM), lässt sich die Problematik stark variierender Serumspiegel bei gleicher Dosis eines Medikamentes zumindest teilweise überwinden. TDM ist ein gutes Hilfsmittel, das im klinischen Alltag genutzt werden sollte, um inadäquate Serumspiegel zu vermeiden und die Therapie so zu optimieren (Hiemke et al., 2018; Vuille, Amey, & Baumann, 1991). Ziel ist es, die Wirkspiegelkonzentration im therapeutischen Referenzbereich zu halten. Wird dieser unterschritten, ist eine Wirkung des Medikaments unwahrscheinlich, oberhalb ist mit vermehrten Nebenwirkungen bei fehlender Steigerung des Therapieerfolgs zu rechnen (Hiemke et al., 2018). Besonders bei Patienten mit bekannten Einflussfaktoren auf den Serumspiegel ist eine Bestimmung des Serumwirkspiegels hilfreich.

Ziel dieser Arbeit ist es, neben der Darstellung des Einflusses von Alter und Geschlecht, mögliche Effekte antikonvulsiver Komedikation auf die mittels Therapeutischen Drug Monitorings gemessenen Serumwirkspiegel der Antipsychotika aufzuzeigen. Nach einer Art Screeninguntersuchung verschiedener Kombinationen von Antipsychotika und Antikonvulsiva auf signifikante Interaktionen wird detaillierter auf die Kombinationen Clozapin/Valproat und Olanzapin/Valproat eingegangen. Im Rahmen der statistischen Auswertungen zu diesen beiden Medikamentenkombinationen werden außerdem Einflussfaktoren wie Rauchen, Größe und Gewicht auf den Serumspiegel von Clozapin beziehungsweise Olanzapin einbezogen.

Die Nullhypothesen lauten dabei wie folgt:

- *H1: Alter und Geschlecht haben keinen Einfluss auf den Serumwirkspiegel von Antipsychotika.*

Die Hypothese wird jeweils für Amisulprid, Aripiprazol, Clozapin, Haloperidol, Melperon, Olanzapin, Perazin, Pipamperon, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon überprüft.

- *H2: Antiepileptische Komedikation hat keinen Einfluss auf den Serumwirkspiegel von Antipsychotika.*

Die Hypothese wird für die Kombinationen Aripiprazol und Lamotrigin, Aripiprazol und Valproat, Clozapin und Lamotrigin, Clozapin und Valproat, Olanzapin und Lamotrigin, Olanzapin und Valproat, Risperidon und Lamotrigin, Risperidon und Valproat, Quetiapin und Lamotrigin, Quetiapin und Valproat, Quetiapin und Carbamazepin sowie Perazin und Valproat überprüft.

Es folgt zunächst eine Darstellung der theoretischen Grundlagen von Psychopharmakokinetik und Einflussfaktoren auf den Serumwirkspiegel von Medikamenten wie Arzneimittelinteraktionen. Im Anschluss wird genauer auf die Medikamentengruppen Antipsychotika und Antikonvulsiva eingegangen, um letztlich die Ursachen möglicher Interaktionen zwischen den beiden Arzneimittelgruppen sowie bisherige Studienergebnisse zu diesem Thema darzulegen. Unter dem Gliederungspunkt Methoden wird auf die Herkunft der Daten, die Zusammensetzung der Stichprobe und die angewandten statistischen Verfahren eingegangen. Im Ergebnisteil werden die Ergebnisse der statistischen Auswertungen dargestellt und nachfolgend unter dem vierten Gliederungspunkt diskutiert werden. Hier werden zudem Stärken und Schwächen der vorliegenden Studie beleuchtet. Abschließend folgt eine Zusammenfassung der Arbeit.

1.2 Einflussfaktoren auf den Serumwirkspiegel eines Medikaments

1.2.1 Psychopharmakokinetik

Die zentrale Rezeptorbesetzung und damit die Wirkung der Antipsychotika korreliert gut mit dem Wirkspiegel im Plasma der Patienten (Aravagiri, Teper, & Marder, 1999; Grunder et al., 2014). Um den Plasmawirkspiegel vorherzusagen, ist die Dosis des Medikaments alleine allerdings nicht ausreichend, da der Wirkstoff im menschlichen Organismus verschiedenen Prozessen unterliegt, welche im Rahmen der Pharmakokinetik und -dynamik beschrieben werden.

Dazu gehören die Freisetzung aus der ursprünglichen Darreichungsform (Liberation), die meist enterale Aufnahme (Absorption), die Verteilung in unterschiedliche Gewebe und Bindung an Proteine wie Albumin (Distribution), die Verstoffwechslung (Metabolismus oder Biotransformation) und die anschließende Ausscheidung des Arzneimittels (Exkretion). Weitere wichtige Merkmale der Pharmakokinetik von Medikamenten sind Bioverfügbarkeit, Clearance, Verteilungsvolumen und Eliminationshalbwertszeit (Hiemke & Benkert, 2017). In all diesen pharmakokinetischen Phasen können Gründe für interindividuelle Konzentrationsunterschiede bei gleicher Dosierung eines Medikamentes liegen (Klotz, 2009).

Auf Ebene der Absorption sind die Komplexbildung, der pH-Wert des Magensaftes und die Magen-Darmpmotilität Gründe für interindividuelle Unterschiede. Die Distribution wird von Alter, Geschlecht, Gewicht und verschiedenen Erkrankungen beeinflusst (Laux, 1997). Auch Membrantransporter wie P-Glykoproteine (P-gp) können die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln beeinflussen (Glaeser, 2011). Neben einer Barrierefunktion in Darm, Plazenta und Blut-Hirn-Schranke sind sie an der Exkretion von Arzneimitteln über Darm, Leber, und Harn beteiligt. Eine Induktion führt somit zu einer reduzierten, eine Inhibition zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit des Medikaments (Glaeser, 2011; Zakeri-Milani & Valizadeh, 2014). Dabei ist die Aktivität solcher Transportproteine wiederum zum Beispiel von genetischen

Polymorphismen, Alter und Geschlecht abhängig (Ayrton & Morgan, 2001; Tornatore et al., 2013).

Ein besonders wichtiger Schritt der Pharmakokinetik ist die Biotransformation beziehungsweise Metabolisierung, welche in Phase-I und -II-Reaktionen eingeteilt wird. Im Rahmen der Phase-I-Reaktion werden durch Oxidationen, Hydrolysen oder Reduktionen polare, funktionelle Gruppen in den Wirkstoff eingefügt, die dann in der Phase-II-Reaktion eine Konjugation mit Glucuron-oder Schwefelsäure ermöglichen (Hiemke et al., 2018). An den Reaktionen der ersten Phase sind meist Cytochrom P450-Isoenzyme (CYP-Enzyme) beteiligt (Testa, Pedretti, & Vistoli, 2012). Dabei handelt es sich um intrazelluläre, zur Gruppe der Oxygenasen gehörende Hämoproteine, die vor allem in der Leber, dem Hauptort der Metabolisierung, aber auch in Niere, Lunge, Gehirn oder Darm exprimiert werden (Benkert & Hippus, 2016; Mason, 1957; Taniuchi, Kojima, Kanetsuna, Ochiai, & Hayaishi, 1962).

Insbesondere das Vorkommen von CYP-Enzymen im Gehirn ist Gegenstand weiterer Forschung, da ihr Beitrag zum neurobiochemischen Gleichgewicht und dadurch entstehende Auswirkungen bislang unklar ist (Stingl, Brockmoller, & Viviani, 2013). Codiert von 39 verschiedenen Genen werden die CYP-Enzyme in mehrere Familien, Subfamilien und Isoenzyme eingeteilt (Hiemke et al., 2018; Nelson et al., 1996). Für die Biotransformation der Psychopharmaka sind insbesondere die CYP-Enzyme 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 und 2E1 verantwortlich (Benkert & Hippus, 2016; Zanger & Schwab, 2013). Die Aktivität der Cytochrome ist durch Faktoren wie Alter, Geschlecht, Ernährung, Rauchen, Entzündungen, Alkohol, Umwelteinflüsse, Hormone, genetische Polymorphismen und Arzneimittelinteraktionen beeinflussbar (He et al., 2015; Li et al., 2016; Matoulkova, Pavek, Maly, & Vlcek, 2014; Matthaei et al., 2016; Renton, 2001; Theile et al., 2017; M. Wang, Zhou, Wang, & Zhang, 2016; Wegner et al., 2017; Zendulka et al., 2016; S. F. Zhou, Liu, & Chowbay, 2009). Höheres Alter, weibliches Geschlecht und Erkrankungen von Leber und Niere können beispielsweise zu einer verminderten Enzymaktivität und damit zu erhöhten Serumspiegeln führen (Aichhorn, Marksteiner, et al., 2006; Aichhorn, Whitworth,

Weiss, & Marksteiner, 2006; Hiemke et al., 2018; Weiss, Marksteiner, Kemmler, Saria, & Aichhorn, 2005), wohingegen Rauchen als CYP1A2-Induktor, mit der Folge erniedrigter Serumspiegel, wirkt (He et al., 2015). Auch eine Induktion von CYP2C19 und CYP3A4 durch Rauchen scheint möglich (Scherf-Clavel et al., 2019).

An Phase-II-Reaktionen sind neben den Cytochromen weitere Enzyme beteiligt. So sorgt beispielsweise die UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) durch Verknüpfung des Substrates mit Glucuronsäure für eine bessere Wasserlöslichkeit und damit bessere Exkretion über die Niere. Die UGTs lassen sich in zwei Familien (UGT1 und UGT2) und drei Subgruppen (UGT1A, UGT2A und UGT2B) einteilen und werden wie Cytochrome durch Pharmakogenetik, Inhibition und Induktion beeinflusst (Kiang, Ensom, & Chang, 2005). Auch die Flavinmonooxygenase (FMO) und die Aldo-Ketoreduktase sind am Metabolismus der Psychopharmaka beteiligt und können durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden (Barski, Tipparaju, & Bhatnagar, 2008; Nikisch et al., 2011). Die Flavinmonooxygenase ist jedoch im Vergleich zu Cytochrom-P450 nur schwer induzier- oder inhibierbar und geht daher nur mit einem geringen Risiko für Medikamenteninteraktionen einher (Cashman & Zhang, 2006).

Insgesamt sind für die Pharmakokinetik der meisten Psychopharmaka vorwiegend Enzyme der Phase-I relevant (Stingl et al., 2013).

1.2.2 Pharmakogenetik

Unter den in Kapitel 1.2.1 erwähnten genetischen Polymorphismen, die sich auf die Aktivität von Cytochrom-P450-Enzymen auswirken können, versteht man determinierte Allelvarianten, die interindividuell und insbesondere zwischen ethnischen Gruppen variieren (Zanger & Schwab, 2013). Auf genotypischer Ebene unterscheidet man zwischen ultra-schnellen, extensiven, intermediären und langsamen Metabolisierern (Shenfield, 2004). Je schneller ein Medikament metabolisiert wird, desto geringer ist der resultierende Wirkstoffspiegel. So laufen langsame Metabolisierer Gefahr von zu hohen Konzentrationen und damit verbundenen toxischen Wirkungen, während extensive und ultra-schnelle

Metabolisierer zu sehr niedrigen Serumspiegeln und Therapieversagen neigen. Für die Enzyme CYP2D6 und CYP2C19 sind diese genetischen Polymorphismen besonders ausgeprägt (S. F. Zhou et al., 2009). Die Bestimmung des Genotyps ist eine Möglichkeit, die individuell nötige Dosis eines Medikaments abschätzen zu können, die bereits vor Therapiebeginn durchgeführt werden kann, lebenslanglich unverändert bleibt und ergänzend zum Therapeutischen Drug Monitoring angewandt werden kann (Cascorbi, 2010; Stingl, 2018).

1.2.3 Alter und Geschlecht

Wie bereits erwähnt, unterliegt ein Arzneimittel nach oraler Aufnahme verschiedenen pharmakokinetischen und -dynamischen Prozessen, die dazu führen, dass gleiche Dosierungen zu individuell unterschiedlichen Serumspiegeln führen (Hiemke & Benkert, 2017; Klotz, 2009). Alter und Geschlecht können Einfluss auf die einzelnen Prozesse und somit auch auf die resultierenden Serumwirkspiegel der Medikamente im Blut haben.

In **Tabelle 1** sind die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter der Antipsychotika zusammengefasst. Dabei werden Bioverfügbarkeit und Plasmaeiweißbindung, die Zeit nach Verabreichung des Medikaments bis zum Erreichen des Spitzenplasmaspiegels T_{max} , die Halbwertszeit $T_{1/2}$, die eingesetzten Dosen sowie der therapeutische Referenzbereich des Serumspiegels der jeweiligen Antipsychotika angegeben.

Tabelle 1: Bioverfügbarkeit, Plasmaeiweißbindung, Zeit bis zum Erreichen der Spitzenplasmaspiegel T_{max} , Halbwertszeit $T_{1/2}$, Dosis- und Therapeutischer Referenzbereich der Antipsychotika (Benkert & Hippus, 2016; Laux, 1997)

	<i>Bioverfügbarkeit (%)</i>	<i>Plasmaeiweißbindung (%)</i>	<i>T_{max} (h)</i>	<i>T_{1/2} (h)</i>	<i>Dosis (mg)</i>	<i>Therapeutischer Referenzbereich (ng/ml)</i>
<i>Amisulprid</i>	43	17	1,5-4	14-17	300-900	100-320
<i>Aripiprazol</i>	87	99	3-5	75	10-30	150-500
<i>Clozapin</i>	60	95	3	16	100-400	350-600
<i>Haloperidol</i>	60	92	3-6	14-20	1-20	1-10
<i>Melperon</i>	60	50	2	3-4	5-400	30-100
<i>Olanzapin</i>	80	93	5-8	31	5-20	20-80
<i>Perazin</i>	3	94-97	1-3	10	75-600	100-230
<i>Pipamperon</i>	25	36	<4	4	60-360	100-400
<i>Quetiapin</i>	9	83	1,5	7	200-800	100-500
<i>Risperidon</i>	66	90	1	3	2-8	20-60
<i>Ziprasidon</i>	60	99	6-8	6	20-80	50-200

Einfluss des Alters

Im Rahmen des natürlichen Alterungsprozesses finden verschiedene, die Pharmakokinetik und -dynamik betreffende Veränderungen im menschlichen Körper statt (Graefe, 2016). Insbesondere sind dabei die pharmakokinetischen Ebenen der Distribution, des Metabolismus und der Exkretion der Medikamente betroffen.

Für Veränderungen der Verteilung der Medikamente im Körper ist vor allem eine altersbedingt veränderte Zusammensetzung der Körperbestandteile verantwortlich. Eine Zunahme des Körperfettanteils von etwa 20% auf 30% führt zu einem höheren Verteilungsvolumen und einer längeren Halbwertszeit lipophiler Medikamente (Graefe, 2016; Sjoqvist & Alvan, 1983). Gleichzeitig zieht ein geringerer Wasseranteil im Körper ein schnelleres Erreichen hoher Plasmaspiegel hydrophiler Substanzen nach sich (Graefe, 2016). Lediglich Amisulprid gilt als hydrophil, alle weiteren Antipsychotika sind durch eine ausgeprägte Lipophilie gekennzeichnet (Javaid, 1994; Mauri et al., 2018). Des

Weiteren nimmt die im Plasma vorhandene Albuminkonzentration ab, was eine Erhöhung des freien, nicht an Albumin gebundenen und damit aktiven Anteils von Wirkstoffen, die durch eine hohe Plasmaeiweißbindung gekennzeichnet sind, zur Folge haben kann (Graefe, 2016). Antipsychotika mit hoher Plasmaeiweißbindung sind beispielsweise Aripiprazol, Clozapin, Olanzapin und Perazin. Amisulprid hingegen weist lediglich eine Plasmaeiweißbindung von 16% auf, Pipamperon von 36% (Bergemann, Kopitz, Kress, & Frick, 2004; Mauri et al., 2018).

Durch eine altersbedingte Abnahme der Funktion von Leber und Niere finden Veränderungen im Bereich der Elimination statt. Die metabolische Funktion der Leber, insbesondere die der für die Phase-I-Reaktion zuständigen Cytochrom-P-450-Enzyme, nimmt, ebenso wie die Clearance der Niere, ab dem 40. Lebensjahr kontinuierlich ab und führt zu einer langsameren Ausscheidung der Medikamente (Greenblatt, Divoll, Abernethy, & Shader, 1982; Greenblatt, Sellers, & Shader, 1982; Hollenberg et al., 1974; Schaeffner et al., 2012). Da die meisten Antipsychotika über die Leber metabolisiert werden, sind sie von einer Abnahme der Leberfunktion betroffen. Beispiele sind hier Clozapin, Melperon und Quetiapin. Eine veränderte Nierenfunktion wirkt sich beispielsweise auf die Serumwirkspiegel von Amisulprid aus, welches aufgrund der hydrophilen Eigenschaften zu 90% renal ausgeschieden wird (Müller & Benkert, 2017).

Auch eine im Alter zunehmende Polypharmazie kann über Interaktionen zu veränderten Serumwirkspiegeln führen.

Einfluss des Geschlechts

Auch das Geschlecht kann einen deutlichen Einfluss auf den Serumwirkspiegel von Psychopharmaka haben. Dabei spielen wie beim Einfluss des Alters verschiedene pharmakodynamische und -kinetische Prozesse eine Rolle.

Niedrigere Magensäurespiegel und eine geringere Aktivität der Enzyme des Magen führen bei Frauen im Vergleich zu Männern zu einer veränderten

Absorption der Medikamente und zu höheren Serumwirkspiegeln (Grossman, Kirsner, & Gillespie, 1963; Hamilton J., 1996; Pollock, 1997).

Weiterhin wird dieser Effekt durch ein geringeres Körpergewicht und Blutvolumen von Frauen verstärkt (Marazziti et al., 2013). Da die meisten Antipsychotika lipophil sind, führt ein höherer Fettanteil im weiblichen Körper zu verlängerten Halbwertszeiten (Yonkers, Kando, Cole, & Blumenthal, 1992), gleichzeitig jedoch auch zu niedrigeren Serumspiegeln (Greenblatt, Sellers, et al., 1982; Sweet et al., 1995). Frauen weisen zudem eine niedrigere Proteinbindungskapazität auf, wodurch der freie, aktive Anteil des Wirkstoffes steigt (Marazziti et al., 2013).

Weitere Gründe für den Einfluss des Geschlechtes auf die Pharmakokinetik von Medikamenten sind ein langsamerer Metabolismus und eine reduzierte glomeruläre Filtrationsrate von Frauen gegenüber Männern (Hamilton J., 1996; Marazziti et al., 2013). Der hepatische Metabolismus hängt zum einen von dem bei Frauen geringeren Blutfluss der Leber, zum anderen von der Enzymaktivität der an der Biotransformation beteiligten Enzyme ab (Nicolas, Espie, & Molimard, 2009; Wilson, 1984). Man geht davon aus, dass Expression und Aktivität einiger Leberenzyme durch hormonelle Einflüsse gesteuert werden (Kalra, 2007; Nicolas et al., 2009; S. Zhou et al., 2005). Dabei scheint auch das Wachstumshormon Somatotropin über die Regulation verschiedener Transkriptionsfaktoren eine wichtige Ursache geschlechtsspezifischer Unterschiede in der Aktivität und Expression von Leberenzymen darzustellen (Waxman & Holloway, 2009). Am stärksten ausgeprägt scheint der Effekt bei Cytochrom CYP3A4 zu sein. Insbesondere bei jungen Frauen zeigt das Enzym eine hohe Aktivität (Pollock, 1997). CYP3A4 spielt beispielsweise eine entscheidende Rolle im Metabolismus von Aripiprazol, Clozapin, Haloperidol, Perazin, Pipamperon, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon (Hiemke et al., 2018). CYP1A2, welches für den Metabolismus einiger Antipsychotika sehr wichtig ist, weist bei Frauen eine deutlich geringere Aktivität als bei Männern auf (Ford, Truman, Wilcock, & Roberts, 1993; Jerling, Merle, Mentre, & Mallet, 1997; Relling, Lin, Ayers, & Evans, 1992). Dies ist für die Metabolisierung von Clozapin, Olanzapin, Perazin und Pipamperon relevant (Hiemke et al., 2018).

Zudem sind Interaktionen von Kontrazeptiva und Antipsychotika über das Enzym CYP2D6, welches am Abbau von Haloperidol, Aripiprazol, Clozapin, Haloperidol, Melperon, Olanzapin, Quetiapin und Risperidon beteiligt ist, bekannt und können zu geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Serumkonzentration von Medikamenten führen (Abernethy et al., 1982; Hiemke et al., 2018; Marazziti et al., 2013). Ob CYP2D6 auch direkt von weiblichen Hormonen beeinflusst wird, ist umstritten (Kashuba et al., 1998; McCune et al., 2001; Wadelius, Darj, Frenne, & Rane, 1997). Cytochrom CYP2C9 scheint vom Geschlecht nicht in seiner Aktivität beeinflusst zu werden (Anderson, 2002; Scripture & Pieper, 2001). Geschlechtsbezogene Unterschiede zeigen sich auch bei Phase-II-Enzymen wie der UDP-Glucuronosyltransferase (Clodfelter et al., 2006; Waxman & Holloway, 2009).

1.2.4 Arzneimittelinteraktionen

Bei gleichzeitiger Gabe mehrerer Medikamente ist das Auftreten von erwünschten und unerwünschten Arzneimittelwechselwirkungen möglich, da sich die Medikamente gegenseitig beeinflussen und zu veränderten Serumwirkspiegeln führen können. Dabei steigt die Wahrscheinlichkeit der Interaktion mit der Anzahl der verabreichten Medikamente (Cascorbi, 2012; Haen, 2014). Voraussetzung für die Vermeidung negativer Folgen ist die Kenntnis der Entstehung von Wechselwirkungen.

Wesentlich sind dabei die bereits in Kapitel 1.2.1 erwähnten Ebenen der Pharmakodynamik und -kinetik. Pharmakodynamische Wechselwirkungen entstehen durch direkte gegenseitige Beeinflussung der Medikamente, beispielsweise durch additive, synergistische oder antagonistische Wirkmechanismen. Pharmakokinetische Wechselwirkungen bedingen hingegen die Bioverfügbarkeit und damit die resultierende Konzentration des Medikaments am Wirkort, indem um Transportproteine zur Absorption, Distribution oder Exkretion konkurriert wird, es zur Komplexbildung kommt oder die gleichen Enzyme für die hepatische Metabolisierung verantwortlich sind. Fungiert eines der beiden Arzneimittel als Induktor oder Inhibitor eines gemeinsamen

Abbauenzym, sinkt oder steigt der Wirkspiegel des anderen (Bertz & Granneman, 1997; Cascorbi, 2012; Hiemke & Benkert, 2017).

In Bezug auf die Kombination von Antipsychotika und Antikonvulsiva spielen die metabolischen Interaktionen, insbesondere auf Ebene der CYP-Enzyme wohl die größte Rolle (de Leon, Santoro, D'Arrigo, & Spina, 2012; Spina et al., 2016). Auch die UDP-Glucuronosyltransferase sowie das P-Glykoprotein bieten Interaktionspotential, während die Flavinmonooxygenase aufgrund schwerer Induzierbarkeit eher eine untergeordnete Rolle spielt (Cashman & Zhang, 2006; Glaeser, 2011; Kiang et al., 2005). Wechselwirkungen im Rahmen von Absorption, Proteinbindung und renaler Ausscheidung scheinen klinisch von geringer Relevanz zu sein (de Leon et al., 2012; Spina et al., 2016).

Möchte man Interaktionen vermeiden, ist die genaue Kenntnis der Biotransformation der verabreichten Medikamente grundlegend. Deshalb werden im Folgenden die im Rahmen der Studie untersuchten Medikamente genauer vorgestellt. Zur Vereinfachung der Problematik im klinischen Alltag hat die Arbeitsgruppe um Hiemke et al. Übersichtslisten erarbeitet, in denen zum einen die für die gängigen Psychopharmaka entscheidenden Abbauenzyme, zum anderen die Medikamente, die diese Enzyme induzieren und inhibieren, dargestellt sind (Hiemke et al., 2018). Zudem gibt es moderne elektronische Verordnungssysteme, die Arzneimittelkombinationen auf mögliche Wechselwirkungen abgleichen und rechtzeitige Dosiskorrekturen möglich machen (Cascorbi, 2012).

1.3 Antipsychotika

Antipsychotika sind eine chemisch sehr heterogene Gruppe von Arzneimitteln, denen eine antipsychotische Wirkung gemeinsam ist, die jedoch unterschiedliche Spektren von Nebenwirkungen aufweisen.

Der Wirkmechanismus ist, ebenso wie die Entstehung psychotischer Störungen, bislang noch nicht vollständig geklärt. Psychotische Störungen sind gekennzeichnet durch weitreichende Beeinträchtigungen des Realitätsempfindens wie Wahn und Halluzinationen, Inkohärenz oder auffallende

Lockerung der Assoziationen, Erregungszustände sowie Denk- und Ich-Störungen. Bei schizoaffektiven Psychosen handelt es sich um ein Mischbild aus den eben genannten typischen Symptomen der Schizophrenie, begleitet von manischen und / oder depressiven Phasen. Als Ursache für Erkrankungen des psychotischen Formenkreises vermutet man heute ein multifaktorielles Entstehungsmodell, bei dem genetische und psychosoziale Faktoren, sowie zerebrale Hirnschäden eine Rolle spielen. Auf biochemischer Ebene wird eine Überaktivität im zentralnervösen dopaminergen System, vor allem im Bereich mesolimbischer und mesokortikaler Strukturen, angenommen (Davis, Kahn, Ko, & Davidson, 1991; Möller, Laux, & Deister, 2016). An dieser Stelle setzt einer der anzunehmenden Wirkmechanismen der Antipsychotika an. Die postsynaptischen D₂-Antagonisten werden sowohl akut zur Dämpfung der psychotischen Symptome, als auch langfristig in niedrigerer Dosierung rezidivprophylaktisch eingesetzt (Farde et al., 1992; Grunder, Carlsson, & Wong, 2003; Möller et al., 2016). Neben dem D₂-Antagonismus scheinen auch partiell agonistische Wirkungen an D₂-Rezeptoren, Antagonismus an D₄- und 5HT_{2A}-Rezeptoren, wie auch adrenerge, histaminerge und muskarinerge Rezeptorblockaden eine Rolle zu spielen.

Antipsychotika können nach ihrer chemischen Struktur, der antipsychotischen Wirksamkeit oder in First- und Second-Generation-Antipsychotika eingeteilt werden. Wichtige chemische Gruppen sind die der Butyrophenone (beispielsweise Haloperidol, Melperon und Pipamperon), Dibenzepine (Olanzapin, Clozapin, Quetiapin), Benzisoxazol-Derivate und weitere (zum Beispiel Risperidon, Ziprasidon, Amisulprid). Atypische Second-Generation-Antipsychotika unterscheiden sich von den klassischen First-Generation-Antipsychotika insbesondere durch das seltenere auftreten extrapyramidalmotorischer Störungen und Spätdyskinesien bei guter antipsychotischer Wirkung. Im Gegenzug dazu weisen sie ein höheres metabolisches Risiko auf (Gardner, Baldessarini, & Waraich, 2005; Glazer, 2000; Möller et al., 2016; Müller & Benkert, 2017). Ein besonders günstiger Effekt der atypischen Antipsychotika auf die Negativsymptomatik ist wohl unter anderem auf den 5HT_{2A}-Antagonismus zurückzuführen (Leysen, Janssen, Schotte,

Luyten, & Megens, 1993; Müller & Benkert, 2017; Seeman, 1990). Zur Ursache des selteneren Auftretens extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen, deren Entstehung mit der zentralen Besetzung von D₂-Rezeptoren des Striatums und insbesondere der nigrostriatalen Bahn assoziiert wird (Kapur & Remington, 1996), gibt es verschiedene Theorien. Neben dem 5HT_{2A}-Antagonismus der atypischen Antipsychotika wird auch ihre schnelle Dissoziation von D₂-Rezeptoren in Betracht gezogen (Kapur & Seeman, 2001; Seeman, 2002). Es ist zu betonen, dass die Abgrenzung der atypischen Antipsychotika nach den eben genannten Kriterien streng genommen nur auf Clozapin zutrifft. Vielmehr handelt es sich um ein Kontinuum zwischen klassischen und atypischen Antipsychotika, bei dem sich auch innerhalb beider Gruppen große Unterschiede finden (Moller, 2000; Müller & Benkert, 2017).

Bei allen Wirkstoffen ist mit erheblichen Nebenwirkungen, die auch die Lebensqualität beeinträchtigen, zu rechnen (de Araujo et al., 2014). Dazu gehören starke Gewichtszunahme, depressive Verstimmungen, Störungen der Kognition wie Müdigkeit oder Konzentrationsminderung, sexuelle Funktionsstörungen, Schlafstörungen, vegetative Nebenwirkungen, Veränderungen im hämatopoetischen System sowie gastrointestinale und extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen (Allison et al., 1999; Gardner et al., 2005; Müller & Benkert, 2017). Letztere können verschiedene Formen wie Frühdyskinesien, Parkinsonoid, Akathisie, Spätdyskinesie und malignes neuroleptisches Syndrom annehmen. Eine weitere wichtige Nebenwirkung ist die unter Clozapin auftretende Agranulozytose (Schatzberg & Nemeroff, 2009).

1.4 Antikonvulsiva

Wie bereits in Abschnitt 1.1 dargestellt, gibt es verschiedene Gründe für die Kombination von Antipsychotika mit Antikonvulsiva. Letztere können die Wirkspiegel der Antipsychotika anheben und gleichzeitig einigen ihrer Nebenwirkungen, wie beispielsweise einer Senkung der Krampfschwelle, entgegenwirken (Angalakuditi & Angalakuditi, 2011; Kelly et al., 2006; Wasterlain et al., 2011; Zink et al., 2007). Im Wesentlichen kommen dabei Carbamazepin, Lamotrigin und Valproat als Stimmungsstabilisierer zum Einsatz. Die drei

Vertreter der Gruppe der Antikonvulsiva weisen kaum Gemeinsamkeiten in ihrer chemischen Struktur auf, dennoch zeigen sie ein erstaunlich ähnliches Wirkprofil. Die zentralen und peripheren Wirkmechanismen sind in ihrer Komplexität bisher nicht bis ins Detail verstanden, führen aber letztendlich zu einer Verbesserung der Neuroplastizität und erhöhen die Überlebensfähigkeit der Neurone (Heinz Grunze & Bauer, 2012; Manji, Moore, & Chen, 2000). Dies scheint weniger über rezeptorvermittelte Effekte, sondern vor allem über eine langfristige Modulation der Proteinsynthese und des Second-Messenger-Systems stattzufinden (Heinz Grunze & Bauer, 2012). Ein wichtiger Ansatzpunkt ist der Inositolphosphatstoffwechsel, der die Aktivität nachgeschalteter Proteinkinasen vermindert und Einfluss auf die intrazelluläre Kalziumfreisetzung aus dem endoplasmatischen Retikulum hat (O'Donnell et al., 2003; Paulzen, Gründer, & Benkert, 2017). Die intrazelluläre Kalziumkonzentration wird, gemeinsam mit der Kaliumkonzentration, zusätzlich durch die Inaktivierung spannungsabhängiger Natriumkanäle beeinflusst, was vermutlich zu erniedrigten neuronalen Entladungsfrequenzen führt (H. Grunze, von Wegerer, Greene, & Walden, 1998; H. Grunze & Walden, 1997; Paulzen et al., 2017). Zudem spielen das GABA-erge Neurotransmittersystem und eine Hochregulierung der Proteins Bcl-2 in der Wirkung der Stimmungsstabilisierer eine entscheidende Wirkung (Paulzen et al., 2017).

1.5 Pharmakokinetische Merkmale der Medikamente

Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die wichtigsten an der Metabolisierung beteiligten Enzyme der antipsychotisch und antikonvulsiv wirksamen Medikamente.

Tabelle 2: Pharmakokinetik der untersuchten Antipsychotika und Antikonvulsiva (Boulton, DeVane, Liston, & Markowitz, 2002; Callaghan, Bergstrom, Ptak, & Beasley, 1999; Erickson-Ridout, Sun, & Lazarus, 2012; Hiemke et al., 2018; Kim & Kim, 2019; Patsalos, 2013; Prakash et al., 2000; Prior & Baker, 2003; Rowland et al., 2006; Sachse et al., 1999; Spina et al., 2009; Suzuki et al., 2019; J. S. Wang et al., 2009)

Antipsychotika Metabolismus

<i>Amisulprid</i>	Kaum hepatische Metabolisierung
<i>Aripiprazol</i>	CYP3A4, CYP2D6, P-gp
<i>Clozapin</i>	CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6, FMO3, UGT1A1, UGT1A4, P-gp
<i>Haloperidol</i>	CYP2D6, CYP3A4
<i>Melperon</i>	CYP2D6, weitere unklar
<i>Olanzapin</i>	CYP1A2, CYP2D6, FMO3, P-gp, UGT1A4
<i>Perazin</i>	CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4, CYP2C9, Flavinmonooxygenase
<i>Pipamperon</i>	CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4, CYP2C9
<i>Quetiapin</i>	CYP3A4, CYP2D6, UGT, P-gp
<i>Risperidon</i>	CYP2D6, CYP3A4, P-gp
<i>Ziprasidon</i>	Aldehydoxygenase, CYP3A4
<i>Carbamazepin</i>	CYP3A4 (+ Induktion), CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, UGT2B7, Epoxidhydrolase, P-gp
<i>Lamotrigin</i>	UGT2B7, UGT1A4
<i>Valproat</i>	CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, Beta-Oxidation, UGT1A6, UGT1A4, UGT2B7, P-gp

Betrachtet man die an der Metabolisierung der einzelnen Medikamente beteiligten Enzyme, lassen sich bereits erste Rückschlüsse auf möglicherweise zu erwartende Interaktionen schließen. Das quantitativ wichtigste Cytochrom-P-450-Enzym ist CYP3A4, das an der Metabolisierung von etwa 30% aller Medikamente beteiligt ist (Werk & Cascorbi, 2014; Zanger & Schwab, 2013).

Wie **Tabelle 2** zu entnehmen, ist CYP3A4 am Metabolismus von Aripiprazol, Clozapin, Haloperidol, Perazin, Pipamperon, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon beteiligt und wird von Carbamazepin induziert. Interaktionen von Antipsychotika mit Antikonvulsiva über CYP1A2 sind lediglich mit Carbamazepin zu erwarten, wobei hier die Induktion von CYP3A4 womöglich überwiegt. CYP1A2 wird zudem sehr stark durch Tabakrauch induziert, was insbesondere für die Therapie mit Clozapin, Olanzapin, Perazin und Pipamperon relevant ist, da diese über CYP1A2 abgebaut werden (Zevin & Benowitz, 1999). Gemäß **Tabelle 2** können Interaktionen über CYP2C9 lediglich zwischen Valproat und Pipamperon sowie Perazin entstehen. Am Metabolismus von Carbamazepin sind weitere Enzyme wie CYP2C19 beteiligt, worüber Wechselwirkungen mit Perazin, Pipamperon und Clozapin entstehen können. Lamotrigin hingegen bietet wenig Interaktionspotential. UGT2B7 scheint keine große Rolle im Abbaumechanismus der Antipsychotika zu spielen, UGT1A4 könnte zu Interaktionen mit Clozapin und Olanzapin führen. Über P-Glykoprotein könnte Carbamazepin Einfluss auf den Metabolismus von Olanzapin, Risperidon, Aripiprazol und Clozapin nehmen. Da für Melperon bislang nur eine Biotransformation über CYP2D6 bekannt ist, welches keine Rolle im Abbau der Antikonvulsiva spielt, sind hier vermutlich keine Interaktionen zu erwarten.

Risperidon wird durch CYP2D6 zu 9-OH-Risperidon metabolisiert. Da beide vergleichbar wirksam sind, werden stets beide Serumkonzentrationen bestimmt.

1.6 Kombination von Antipsychotika und Antikonvulsiva

1.6.1 Interaktionen mit Carbamazepin

Der induzierende Effekt von Carbamazepin auf CYP 3A4 ist oft untersucht und stets mit signifikanten und starken Interaktionen mit beispielsweise Quetiapin verbunden. Verschiedene Studien, unter anderem von Spina et al., 2016, berichten von Senkungen des Quetiapinspiegels um 80-86% (Castberg, Skogvoll, & Spigset, 2007; Grimm, Richtand, Winter, Stams, & Reece, 2006; Spina et al., 2016).

1.6.2 Interaktionen mit Lamotrigin

Lamotrigin besitzt im Vergleich zu Carbamazepin deutlich weniger Interaktionspotential. Für Kombinationen mit Risperidon (Spina et al., 2006; Spina et al., 2016) , Aripiprazol (Waade, Christensen, Rudberg, Refsum, & Hermann, 2009) und Clozapin (Spina et al., 2006) konnten keine signifikanten Effekte von Lamotrigin auf den jeweiligen Serumwirkspiegel festgestellt werden. Der Einfluss auf den Wirkspiegel von Olanzapin ist unklar. Beide Psychopharmaka, Lamotrigin und Olanzapin, werden über die UGT1A4 abgebaut, was eine mögliche Ursache für Wechselwirkungen darstellen könnte. Die bisherigen Studienergebnisse zeigen jedoch kein einheitliches Ergebnis.

Während Haselmo et al. in einer retrospektiven Analyse von TDM-Daten keinen signifikanten Einfluss von Lamotrigin auf den Serumspiegel von Olanzapin feststellen konnten, beobachteten Spina et al. bei einer Lamotrigin Tagesdosis von 200mg einen Anstieg des Olanzapinspiegels um 16% (Haslemo, Olsen, Lunde, & Molden, 2012; Spina et al., 2006; Spina et al., 2016).

Für die Kombination Lamotrigin mit Quetiapin zeigte eine große TDM-Studie von Castberg et al. einen geringen, aber signifikanten Abfall des Dosis-korrigierten Serumspiegels von Quetiapin um 17% (Castberg et al., 2007). Eine weiterführende Studie von Andersson et al. bestätigte diesen Trend, hier waren die Serumkonzentrationen von Quetiapin unter Komedikation mit Lamotrigin sogar um 57% niedriger (Andersson, Bjorkhem-Bergman, & Lindh, 2011). Die Autoren vermuteten eine induzierende Wirkung von Lamotrigin auf die UGT1A4-Glucuronidase und damit eine Beschleunigung der Glucuronidierung von Quetiapin (Andersson et al., 2011; Castberg et al., 2007; Spina et al., 2016).

1.6.3 Interaktionen mit Valproat

Während Valproat auf den Serumspiegel von Risperidon und seinen Metaboliten 9-OH-Risperidon keinen Einfluss zu haben scheint (Spina et al., 2000), scheint es einen leichten Abfall des Serumwirkspiegels von Aripiprazol um 24-26% zu bewirken (Castberg & Spigset, 2007; Citrome, Josiassen, Bark, Salazar, & Mallikaarjun, 2005). Da Aripiprazol Substrat von CYP3A4 und P-gp ist, wurde ein

milder induzierender Effekt von Valproat auf mindestens eines der beiden Enzyme vermutet (Spina et al., 2016). Hinsichtlich der Interaktion zwischen Valproat und Quetiapin unterscheiden sich die Angaben in der Literatur (Spina et al., 2016). Ein Anstieg des Quetiapinspiegels um 77%, zurückgeführt auf eine Inhibition von CYP3A4 durch Valproat, wie von Aichhorn et al. beschrieben (Aichhorn, Marksteiner, et al., 2006), steht Studien von Castberg et al. gegenüber, die keinen signifikanten Effekt feststellen konnten (Castberg et al., 2007; Winter et al., 2007). Zur Interaktion der beiden Medikamente Perazin und Valproat konnten keine Daten gefunden werden.

Die Angaben in der Literatur über pharmakokinetische Interaktionen zwischen Valproat und Clozapin sind inkonsistent. Es werden sowohl eine Erhöhung des Clozapinspiegels bei erniedrigtem Norclozapin-Spiegel und einer daraus resultierenden erhöhten Ratio zwischen Clozapin und Norclozapin (Centorrino et al., 1994; Wong et al., 2006), erniedrigte Clozapin-Spiegel bei gleichbleibendem (Conca, Beraus, König, & Waschgler, 2000; Finley & Warner, 1994) oder ebenfalls erniedrigtem Norclozapin-Spiegel (Longo & Salzman, 1995), sowie nicht-signifikante Effekte beschrieben (Couchman, Morgan, Spencer, & Flanagan, 2010; Facciola et al., 1999). Eine weitere Studie von Diaz et al. weist auf ein Interaktionspotential von Rauchen und Valproat mit dem Clozapin-Metabolismus hin. Dabei zeigte sich bei Rauchern eine Induktion des Clozapin-Metabolismus durch Valproat, während bei Nichtrauchern eine Inhibition beobachtet wurde (Diaz et al., 2008). Der gleichen Forschergruppe gelang es jedoch nicht, das Ergebnis in einem anderen Sample zu replizieren (Diaz et al., 2014).

Aufgrund der gemeinsamen Metabolisierung von Valproat und Olanzapin über UGT1A4 ist in der Theorie eine Interaktion zwischen den beiden anzunehmen (Spina et al., 2016). Auch hier sind die bisherigen Ergebnisse allerdings nicht eindeutig. Die Mehrzahl der Studien beschrieb einen Abfall des Serumspiegels von Olanzapin bei Kombination mit Valproat. Spina et al. zeigten einen Abfall von 18% (Spina et al., 2009), Haslemo et al. 32% (Haslemo et al., 2012) und Bergemann et al. 50% (Bergemann, Kress, Abu-Tair, Frick, & Kopitz, 2006), teilweise einhergehend mit einer klinischen Verschlechterung. Als mögliche

Ursache werden sowohl eine Induktion verschiedener CYP-Enzyme, UDP-Glucuronosyltransferasen und P-Glykoproteine des Magendarmtrakts, als auch eine zusätzliche kompetitive Inhibition des Metabolismus von Olanzapin durch Valproat, abhängig von der Olanzapindosis und dem Raucherstatus, aufgeführt (Bergemann et al., 2006; Haslemo et al., 2012; Spina et al., 2009). Andere Studien konnten im Gegensatz dazu keinen signifikanten Effekt beobachten (Botts et al., 2008; Gex-Fabry, Balant-Gorgia, & Balant, 2003).

2 Methoden

Die im Rahmen der Arbeit einbezogenen Serumspiegel von Amisulpirid, Aripiprazol, Clozapin, Norclozapin, Haloperidol, Melperon, Olanzapin, Perazin, Pipamperon, Quetiapin, Risperidon, 9-OH-Risperidon und Ziprasidon wurden im Zeitraum von Januar 2008 bis Juli 2015 im Labor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Uniklinik Würzburg bestimmt, dokumentiert und retrospektiv analysiert. Die TDM-Bestimmungen wurden nach den Konsensus-Leitlinien der AGNP durchgeführt und unterlagen regelmäßigen internen und externen Qualitätskontrollen, die stets ohne Beanstandung waren (Hiemke et al., 2018). Hierfür nötige Blutentnahmen fanden nüchtern, vor Einnahme der ersten Dosis des Tages und unter Verwendung von weißen 7,5ml-Serum-Monovetten ohne Gel, statt. Zudem mussten mindestens fünf Halbwertszeiten konstanter Dosierung des zu bestimmenden Arzneimittels vorausgegangen sein, um Steady-State-Bedingungen gewährleisten zu können. Anschließend wurden die Serumspiegel mittels Hochleistungschromatographie mit Säulenschaltung analysiert. Die Ergebnisse wurden gemeinsam mit den Patientencharakteristika Alter, Geschlecht und Tagesdosis der Medikamente von Mitarbeitern des Labors in Microsoft Excel-Files eingetragen. Dabei wurde nicht mit einbezogen, ob es sich, insbesondere bei Quetiapin, um Retardpräparate gehandelt hatte oder nicht. Zur weiteren Bearbeitung wurden die Daten in das Statistikprogramm SPSS 23 importiert. Es liegt eine Unbedenklichkeitserklärung für retrospektive Datenauswertung von der lokalen Ethikkommission vor.

2.1 Analyse des Einflusses von Alter, Geschlecht und Antikonvulsiva auf den Serumwirkspiegel der Antipsychotika

2.1.1 Entstehung der Datensätze

Nach Ausschluss aller Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung jünger als 18 Jahre alt waren, lagen 13610 Serumspiegelbestimmungen von 4096 Patienten vor. Diese wurden in zwei Datensätze aufgeteilt, je nachdem, ob die

Patienten nur antipsychotisch behandelt wurden (=nAED, 10608 Serumspiegelbestimmungen) oder zusätzlich Antikonvulsiva (=AED, 3005 Serumspiegelbestimmungen) erhielten. Dabei bestand die Möglichkeit, dass Daten eines Patienten in beiden Datensätzen enthalten waren. Ein Grund dafür konnte sein, dass sich die Medikation zu den Zeitpunkten der Spiegelbestimmungen unterschied, ein Antikonvulsivum beispielsweise erst im Verlauf der Therapie ergänzt worden war. Jedoch bestand ebenso die Möglichkeit, dass im Rahmen einer bestehenden Kombinationstherapie zu bestimmten Zeitpunkten lediglich der Serumspiegel des Antipsychotikums bestimmt worden war. Aus diesem Grund wurden alle Fälle, die in beiden Datensätzen enthalten waren, aus dem nAED-Datensatz entfernt. Anschließend wurden die Datensätze zusammengeführt. Im nächsten Schritt schlossen wir alle Serumspiegelbestimmungen, zu denen unvollständige Angaben über Alter, Geschlecht oder Tagesdosis vorlagen, aus. Ebenso wurde mit nicht detektierbaren Spiegeln umgegangen.

Nachfolgend wurde der Datensatz nach dem jeweiligen Antipsychotikum aufgeteilt. Patienten, die mehrere Antipsychotika gleichzeitig erhielten, konnten somit in die Analysen verschiedener Antipsychotika einfließen. Unter den Antipsychotika sind, mit Ausnahme von Melperon, keine Inhibitoren und Induktoren bekannt, so dass keine ausgeprägten Interaktionen zu erwarten sind. Ein sicherer Ausschluss einer Komedikation mit dem CYP2D6-Inhibitor Melperon, welches im klinischen Alltag sehr häufig als Bedarfsmedikation verwendet wird, war anhand der vorliegenden Daten zur Komedikation, die sich auf die Spiegelbestimmungen beschränken, nicht möglich. Dem Vorgehen liegt zudem die Annahme, dass eine antipsychotische Kombinationstherapie als möglicher Störfaktor in beiden Untersuchungsgruppen aufgrund der hohen Fallzahlen balanciert vorlag, zu Grunde.

Für viele Patienten lagen mehrere Serumwirkspiegel eines Antipsychotikums vor, häufig im Rahmen der Eindosierung des Antipsychotikums selbst wie auch während der Eindosierungsphase einer antikonvulsiven Komedikation bestimmt. Auch unter gleicher Dosierung variierten die Serumwirkspiegel eines Medikaments bei einzelnen Patienten. Unter der Annahme, dass die letzte

vorliegende Messung des Serumwirkspiegels pro Patient mit höherer Wahrscheinlichkeit im Steady State stattfand, als vorausgehende Messungen, entschlossen wir uns zum Einschluss dieser und zum Ausschluss aller vorhergehenden Messungen. Es entstanden elf Datensätze: Amisulprid (49 Patienten), Aripiprazol (655 Patienten), Clozapin (492 Patienten), Haloperidol (332 Patienten), Melperon (62 Patienten), Olanzapin (627 Patienten), Perazin (209 Patienten), Pipamperon (98 Patienten), Quetiapin (2082 Patienten), Risperidon (976 Patienten) und Ziprasidon (96 Patienten). Diese Datensätze bildeten die Grundlage für Berechnungen zum Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Serumwirkspiegel der Antipsychotika.

In einem weiteren Schritt wurden aus den Datensätzen diejenigen Patienten herausgefiltert, die zusätzlich zur antipsychotischen Medikation Antikonvulsiva erhielten. Statistische Berechnungen zum Einfluss der verschiedenen Antikonvulsiva auf die Serumwirkspiegel der Antipsychotika wurden nur dann durchgeführt, wenn mehr als 20 Patienten Vertreter beider Arzneimittelklassen erhielten und folglich der AED-Gruppe angehörten. Dies traf auf die Kombinationen Valproat/Aripiprazol (61 Patienten), Valproat/Clozapin (62 Patienten), Valproat/Olanzapin (43 Patienten), Valproat/Perazin (37 Patienten), Valproat/Risperidon (96 Patienten), Valproat/Quetiapin (192 Patienten), Lamotrigin/Aripiprazol (36 Patienten), Lamotrigin/Clozapin (24 Patienten), Lamotrigin/Olanzapin (22 Patienten), Lamotrigin/Risperidon (48 Patienten), Lamotrigin/Quetiapin (125 Patienten) und Carbamazepin/Quetiapin (26 Patienten) zu. Als Kontrollgruppe wurden alle Patienten herangezogen, die nur das entsprechende Antipsychotikum erhielten und somit der nAED-Gruppe angehörten.

2.1.2 Statistische Methoden

Aus den bereits vorhandenen Variablen Alter, Geschlecht, Tagesdosis, Serumspiegel und Angabe über die Ursprungsdatei wurden zwei weitere Variablen erstellt. Der Dosis-korrigierte Serumspiegel (Serumspiegel in ng/ml pro mg pro Tag) soll den Einfluss der unterschiedlichen Tagesdosen kontrollieren.

Die Aufteilung in zwei Altersklassen (≤ 60 und >60 Jahre) soll für größere Subgruppen bei der Analyse des Einflusses des Alters sorgen. Mittels Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilks-Test wurde die Normalverteilung geprüft und abgelehnt, weshalb der Versuch einer Logarithmierung der Dosis-korrigierten Serumwirkspiegel vorgenommen wurde. Da jedoch auch hier die Normalverteilungskriterien nicht immer erfüllt waren, kamen bei der Analyse der Daten überwiegend nicht-parametrische Tests zur Anwendung.

Nach einer deskriptiven Beschreibung der Daten anhand von Mittelwerten und Standardabweichungen, wurden für den Vergleich zwischen Geschlechts- und Altersgruppen Mann-Whitney-U-Tests und Varianzanalysen (ANOVA) durchgeführt. Als Maß für den Zusammenhang von Tagesdosis und Serumspiegel wurde der Korrelationskoeffizient Spearman's Rho berechnet. Hierbei wurde angenommen, dass die Beziehung zwischen Dosis und Spiegel nicht zwingend linear ist. Zur Analyse der Interaktionen zwischen Antikonvulsiva und Antipsychotika wurden ebenso Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt. Auf die gleiche Weise wurde geprüft, ob zwischen den zusammengehörigen nAED und AED-Gruppen signifikante Unterschiede in Alters- und Geschlechtsverteilung bestehen, die die Ergebnisse beeinflussen könnten. Die Nullhypothese H_0 besagt hierbei jeweils, dass es keinen Unterschied zwischen den zu vergleichenden Gruppen gibt. Zur Ablehnung der Nullhypothese liegt allen Berechnungen ein Signifikanzniveau von $P < 0,05$ zu Grunde. Falls nicht anders beschrieben, sind die Daten als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben.

2.2 Genauere Analyse der Kombinationen Clozapin/Valproat und Olanzapin/Valproat

Grund für die genauere Untersuchung der Kombination Clozapin/Valproat ist die bisher kontroverse Studienlage bei großer klinischer Relevanz möglicher Interaktionen. Für Olanzapin/Valproat zeigte sich im Rahmen der vorhergehenden orientierenden Auswertung eine signifikante Interaktion sowie eine für detailliertere Auswertungen ausreichend hohe Fallzahl ($n > 40$ für Patienten, die beide Medikamente erhielten). Alter und Geschlecht zeigen wesentlichen Einfluss auf die Serumwirkspiegel von Clozapin und Olanzapin.

Auch die Frage, inwiefern Rauchen über eine Induktion von CYP1A2 im Rahmen der beiden Medikamenteninteraktionen eine Rolle spielt, war Teil der Fragestellung. Um solche, teilweise im bisherigen Datensatz nicht enthaltene mögliche Einflussfaktoren auf die Serumwirkspiegel der Antipsychotika zu kontrollieren, beschränkte sich das Patientenkollektiv auf Patienten, deren Akten sich im Archiv des Zentrums für Psychische Gesundheit der Universitätsklinik Würzburg befanden. Eingeschlossen wurden Messwerte aus dem Zeitraum von Januar 2008 bis September 2016. Insgesamt fanden sich 68 Patienten, die Clozapin und Valproat erhielten, 478 Patienten mit Clozapin ohne Antiepileptikum, 38 Patienten für die Kombination Olanzapin und Valproat und 544 Patienten, die Olanzapin ohne zusätzliches Antiepileptikum einnahmen. Nach retrospektiver Erfassung von Raucherstatus, Gewicht, Größe, Tagesdosis des Medikaments und ihrer Verteilung über den Tag, detaillierter Komedikation und der Laborwerte CRP, Leukozytenzahl, AST, ALT und γ GT aus den Patientenakten wurden folgende Ausschlusskriterien definiert:

- 1) Weniger als fünf aufeinanderfolgende Tage unveränderter Medikation, da so ein Steady-State nicht sicher gewährleistet war
- 2) Anzeichen akut oder chronisch entzündlicher Erkrankungen wie Erhöhungen von CRP und Leukozytenzahl, antiinflammatorische oder immunsuppressive Medikation
- 3) Zeitgleich verabreichte Arzneimittel mit potentiell induzierender oder inhibierender Wirkung auf den jeweiligen Metabolismus von Clozapin beziehungsweise Olanzapin, basierend auf den Übersichtstabellen von Hiemke et al. 2018 (Hiemke et al., 2018)

Für das Kollektiv der nAED-Patienten galten die gleichen Ausschlusskriterien. Um den Einfluss von Störfaktoren möglichst gering zu halten, wurden sie den AED-Patienten anschließend paarweise, passend nach Geschlecht, Alter und Raucherstatus sowie, wenn möglich, auch nach Dosis des Antipsychotikums, Körpergewicht und Größe zugeordnet. So fanden sich für die 45 übrig gebliebenen Clozapin/Valproat-Patienten 94, für die übrigen 28

Olanzapin/Valproat-Patienten 43 passende Matches. Die Matchpartner wurden entsprechend der Anzahl der Patienten der AED-Gruppe gewichtet.

Aus den bereits erhobenen Daten wurden der BMI ($\frac{\text{Körpergewicht in kg}}{\text{Größe in m}^2}$) und Dosis-korrigierte Werte der Serumspiegel (Serumkonzentration in ng/ml pro mg pro Tag) für Clozapin, Norclozapin und Olanzapin als jeweils eigene Variablen berechnet. Im Falle von Clozapin wurden zudem Variablen für die Summe aus Metabolit und Muttersubstanz und das Verhältnis von Norclozapin zu Clozapin erstellt. Da die Variablen im Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilks-Test signifikante Abweichungen von der Normalverteilung zeigten, wurden nicht-parametrische Tests angewendet. Interaktionen von Geschlecht, Raucherstatus und Komedikation mit Valproat mit den Dosis-korrigierten Serumspiegeln von Clozapin und Norclozapin, ihrer Summe und ihrem Verhältnis zueinander, wurden mit Hilfe von multivariaten Varianzanalysen (ANOVA) analysiert. Dabei wurden die Berechnungen sowohl mit den linear skalierten als auch, die hier eine Normalverteilung erreicht werden konnte, mit logarithmierten Daten durchgeführt. Für die Bewertung der anhand der ANOVA ermittelten Effekte wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Analyse des Einflusses von Alter, Geschlecht und Antikonvulsiva auf den Serumwirkspiegel der Antipsychotika

3.1.1 Deskriptive Analyse

Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die Patientenkollektive der einzelnen Antipsychotika. Es sind die Patientenzahlen und Spiegelbestimmungen der Arzneimittel, die prozentualen Anteile von Frauen, Patienten über 60 Jahre und Patienten, die ein zusätzliches Antikonvulsivum erhielten, sowie Mittelwerte und Standardabweichungen von Alter, täglicher Dosis, Serumspiegel und Dosis-korrigierte Serumspiegel aufgeführt. Für die Dosis-korrigierten Serumspiegel wird zudem ein logarithmierter Wert (\log_{10}) angegeben, der berechnet wurde, um eine Normalverteilung der Daten zu erlangen. Die Patientenanzahl und die Anzahl der Spiegelbestimmungen variiert sehr. Während für Quetiapin 6258 Spiegelbestimmungen bei 2082 Patienten durchgeführt wurden, waren es für Amisulprid lediglich 85 Bestimmungen bei 49 Patienten. Der Anteil der Frauen lag in allen Gruppen zwischen 42,2% (Clozapin) und 65,3% (Pipamperon). Eine größere Varianz fand sich bei Betrachtung des Anteils der Personen, die älter als 60 Jahre waren. Während es für Ziprasidon nur 11,5% waren, waren es unter den Pipamperon-Patienten 44,9%, was sich auch im Altersdurchschnitt der Medikamente widerspiegelt ($39,9 \pm 14,5$ Jahre für Ziprasidon, $56,9 \pm 18,4$ Jahre für Pipamperon). Bei Risperidon ist unter Serumwirkspiegel stets die Summe von Risperidon und dem Metaboliten 9-OH-Risperidon aufgeführt.

Tabelle 3: Deskription der Patientenkollektive unterteilt nach Antipsychotikum

	Patientenzahl (Messwerte)	Anteil Frauen (%)	Anteil >60Jahre (%)	Anteil mit AED als Komedikation (%)	Alter in Jahren	Tägliche Dosis (mg/d) ¹	Serumspiegel (ng/ml) ¹	Dosis- korrigierte Serumspiegel ((ng/ml)/(mg/d) ¹	Log10 der Dosis- korrigierten Serumspiegel (ng/ml)/(mg/d) ¹
Amisulpirid	49 (85)	44,9	14,3	16,3	41,5 ± 14,6	506 ± 254 [275;500;899]	260 ± 218 [117;177;354]	0,60 ± 0,59 [0,25;0,44;0,78]	-0,35 ± 0,33 [-0,60;-0,35;-0,11]
Aripiprazol	655 (1524)	51,3	13,3	18,6	40,9 ± 15,7	15 ± 33 [10;10;15]	202 ± 152 [95;157;271]	15,3 ± 8,6 [9,6;13,6;19,4]	1,11 ± 0,27 [0,98;1,13;1,29]
Clozapin	492 (2302)	42,7	14	18,3	44,0 ± 14,5	305 ± 156 [200;300;400]	378 ± 249 [199;349;497]	1,42 ± 0,99 [0,75;1,16;1,83]	0,06 ± 0,30 [-1,25;0,06;0,26]
Haloperidol	332 (733)	52,4	33,4	20,2	50,3 ± 17,7	11,1 ± 11,6 [3;9;15]	8,1 ± 8,0 [3;6;11]	1,05 ± 0,34 [0,5;0,8;1,3]	-0,11 ± 0,34 [-0,3;-0,1;0,1]
Melperon	62 (93)	64,5	37,1	35,5	52,5 ± 17,9	114,3 ± 110,8 [50;100;150]	59,4 ± 54,3 [23;52;70]	0,76 ± 0,82 [0,32;0,50;0,79]	-0,27 ± 0,39 [-0,50;-0,30;-0,11]
Olanzapin	627 (1308)	49,0	17,7	16,4	44,3 ± 16,7	18,5 ± 50,7 [10;15;20]	43 ± 50 [19;34;53]	2,95 ± 2,86 [1,5;2,3;3,5]	0,36 ± 0,30 [0,18;0,36;0,54]
Perazin	209 (472)	54,1	17,7	30,6	43,8 ± 14,7	253 ± 164 [100;200;350]	118 ± 119 [34;72;169]	0,51 ± 0,57 [0,22;0,35;0,64]	-0,45 ± 0,36 [-0,66;-0,45;-0,19]
Pipamperon	98 (125)	65,3	44,9	20,4	56,9 ± 18,4	66 ± 49 [40;40;80]	155 ± 144 [53;108;200]	2,9 ± 4,6 [1,4;2,1;3,0]	0,30 ± 0,41 [0,14;0,32;0,48]
Quetiapin	2082 (6258)	54,4	24,4	22,8	47,8 ± 16,9	365,8 ± 253,3 [200;300;500]	167 ± 188 [48;109;221]	0,53 ± 0,74 [0,21;0,39;0,66]	-0,44 ± 0,38 [-0,67;-0,41;-0,18]
Risperidon (Risperidon + 9- OH-Risperidon)	976 (1985)	50,5	21,0	19,7	45,9 ± 17,1	5,1 ± 10,1 [2;3;5]	36 ± 27 [17;29;48]	11,4 ± 9,3 [5,9;9;14]	0,93 ± 0,38 [0,77;0,95;1,15]
Ziprasidon	96 (214)	52,1	11,5	13,5	39,3 ± 14,5	127,9 ± 46,1 [100;120;160]	77 ± 53 [40;59;100]	0,65 ± 0,50 [0,34;0,48;0,86]	-0,28 ± 0,29 [-0,48;-0,32;-0,07]

¹angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung und Quartile: [25%;50%;75%]

3.1.2 Korrelation von Dosis und Serumwirkspiegel

Die Ergebnisse der Analyse des Zusammenhangs von Tagesdosis und Serumwirkspiegel sind in Tabelle 4 dargestellt. Ein über alle Antipsychotika gemittelter Spearman-Rho-Korrelationskoeffizient von 0,52 zeigt einen deutlichen Zusammenhang der beiden Variablen und lässt weitere Einflussfaktoren auf den Serumwirkspiegel vermuten. Des Weiteren ist der p-Wert angegeben.

Tabelle 4: Zusammenhang von Tagesdosis der Antipsychotika und resultierendem Wirkspiegel

<i>Antipsychotikum</i>	<i>Spearman's Rho</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Amisulpirid</i>	0,452	<0,001***
<i>Aripiprazol</i>	0,644	<0,001***
<i>Clozapin</i>	0,440	<0,001***
<i>Haloperidol</i>	0,679	<0,001***
<i>Melperon</i>	0,343	<0,001***
<i>Olanzapin</i>	0,482	<0,001***
<i>Perazin</i>	0,618	<0,001***
<i>Pipamperon</i>	0,641	<0,001***
<i>Quetiapin</i>	0,586	<0,001***
<i>Risperidon (Risperidon + 9-OH-Risperidon)</i>	0,487	<0,001***
<i>Ziprasidon</i>	0,381	<0,001***

*: $p \leq 0,05$, **: $p \leq 0,01$,****: $p < 0,001$

3.1.3 Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Dosis-korrigierten Serumwirkspiegel

Im nächsten Schritt wurde der Einfluss von Alter (>60 und ≤60 Jahre) und Geschlecht auf die Dosis-korrigierten Serumwirkspiegel der Antipsychotika untersucht. In Tabelle 5 sind für jedes der Arzneimittel Mittelwerte und Standardabweichungen der absoluten und der Dosis-korrigierten Serumspiegel aufgeführt. Für Letztere sind zusätzlich die 25, 50 und 75% Quartile zu sehen. Im

Folgenden genannte, auf Einfluss von Alter und Geschlecht zurückzuführende, prozentuale Serumspiegelveränderungen wurden anhand der Mittelwerte der Dosis-korrigierten Serumspiegel berechnet.

Die Dosis-korrigierten Serumspiegel von Clozapin, Olanzapin und der Summe von Risperidon und 9-OH-Risperidon wurden durch beide geprüften Faktoren Alter und Geschlecht hochsignifikant beeinflusst. Dabei waren die Spiegel bei Frauen um 20 bis 30% höher als bei Männern und die der Patienten >60 Jahre um 30-60% höher als bei jüngeren. Alter über 60 Jahre war zudem ein signifikanter Faktor bei Patienten, die Aripiprazol (+18,8%), Haloperidol (+58,0%) und Quetiapin (+11,6%) erhielten. Das weibliche Geschlecht spielte für die Serumspiegel von Haloperidol (+16,5%), Perazin (+63,2%) und Ziprasidon (+36,4%) eine signifikante Rolle. Besonders hervorzuheben ist der extreme Einfluss des Alters auf den Dosis-korrigierten Serumspiegel von Amisulprid, der in der Gruppe der über 60-jährigen um 175,0% höher lag als unter den jüngeren Patienten. Für Melperon und Pipamperon konnten keine signifikanten Ergebnisse beobachtet werden.

Um zu untersuchen, ob sich diese Effekte bei Kombination der Einflussfaktoren verstärken, wurden die Patienten in vier Subgruppen (Frauen und Männer, jeweils >60 und ≤60 Jahre) aufgeteilt und verglichen. Tabelle 5 zeigt jeweils die Anzahl n der Patienten sowie Mittelwerte, Standardabweichungen und Interquartilsabstände der vier Subgruppen für Dosis, absoluter und Dosis-korrigierter Serumspiegelkonzentration. Des Weiteren werden die p-Werte der Mann-Whitney-U-Tests zum Vergleich der Dosis-korrigierten Serumspiegel von Frauen und Männern beziehungsweise Patienten >60 und ≤60 Jahre angegeben. Signifikante Werte sind gekennzeichnet. Insbesondere für Clozapin, Olanzapin und die Summe von Risperidon und 9-OH-Risperidon, die durch beide Faktoren signifikant beeinflusst werden, sind deutliche Unterschiede der Dosis-korrigierten Serumspiegel zwischen den Subgruppen erkennbar. So sind die Mittelwerte der Spiegel für Frauen, die älter als 60 Jahre sind, um 67-87% höher als die von Männern der jüngeren Alterskategorie.

Tabelle 5: Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Serumwirkspiegel der Antipsychotika

<i>ANTIPSYCHOTIKA</i>	<i>Frauen</i>	<i>Männer</i>	<i>p-Wert</i>	<i>≤60 Jahre</i>	<i>>60 Jahre</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Amisulpirid</i>						
Anzahl n	22	27		42	7	
Serumspiegel (ng/ml) ¹	293 ± 234	233 ± 214		233 ± 196	600 ± 287	
DC-Spiegel ((ng/ml)/(mg/d)) ²	0,77 ± 0,78	0,47 ± 0,32		0,48 ± 0,32	1,32 ± 1,14	
	[0,34; 0,52; 0,92]	[0,24; 0,38; 0,73]	0,077	[0,24; 0,40; 0,73]	[0,50; 1,02; 1,47]	0,002**
<i>Aripiprazol</i>						
Anzahl n	336	319		568	87	
Serumspiegel (ng/ml) ¹	199 ± 147	205 ± 158		202 ± 152	200 ± 156	
DC-Spiegel ((ng/ml)/(mg/d)) ²	15,7 ± 8,5	14,9 ± 8,7		14,9 ± 8,3	17,7 ± 10,2	
	[10,4; 14,5; 19,4]	[9,1; 12,9; 19,8]	0,064	[9,4; 13,4; 19,2]	[10,6; 15,9; 23,0]	0,017*
<i>Clozapin</i>						
Anzahl n	210	282		423	69	
Serumspiegel (ng/ml) ¹	397 ± 279	364 ± 224		379 ± 245	372 ± 276	
DC-Spiegel ((ng/ml)/(mg/d)) ²	1,63 ± 1,15	1,25 ± 0,80		1,35 ± 0,95	1,81 ± 1,11	
	[0,87; 1,29; 2,01]	[0,65; 1,08; 1,62]	<0,001***	[0,74; 1,12; 1,72]	[0,99; 1,54; 2,39]	<0,001***
<i>Haloperidol</i>						
Anzahl n	174	158		221	111	
Serumspiegel (ng/ml) ¹	8,4 ± 8,6	7,8 ± 7,3		9,2 ± 8,8	5,9 ± 5,3	

¹ angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung

² angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung und Quartile: [25%;50%;75%]

*: p ≤ 0,05, **: p ≤ 0,01,***: p < 0,001.

<i>ANTIPSYCHOTIKA</i>	<i>Frauen</i>	<i>Männer</i>	<i>p-Wert</i>	<i>≤60 Jahre</i>	<i>>60 Jahre</i>	<i>p-Wert</i>
DC-Spiegel ((ng/ml)/(mg/d)) ²	1,13 ± 0,95 [0,60; 0,80; 1,37]	0,97 ± 0,90 [0,45; 0,76; 1,14]	0,029*	0,88 ± 0,62 [0,48; 0,73; 1,09]	1,39 ± 1,28 [0,67; 1,00; 1,65]	<0,001***
<i>Melperon</i>						
Anzahl n	40	22		39	23	
Serumspiegel (ng/ml) ¹	51 ± 45	75 ± 67		62 ± 63	56 ± 36	
DC-Spiegel ((ng/ml)/(mg/d)) ²	0,62 ± 0,49 [0,31; 0,50; 0,78]	1,00 ± 1,19 [0,31; 0,50; 1,56]	0,988	0,75 ± 0,87 [0,26; 0,42; 0,74]	0,77 ± 0,73 [0,36; 0,57; 0,80]	0,173
<i>Olanzapin</i>						
Anzahl n	307	320		516	111	
Serumspiegel (ng/ml) ¹	45 ± 37	41 ± 60		42 ± 51	47 ± 46	
DC-Spiegel ((ng/ml)/(mg/d)) ²	3,40 ± 2,85 [1,87; 2,84; 4,00]	2,53 ± 2,81 [1,27; 1,97; 2,80]	<0,001***	2,66 ± 2,21 [1,40; 2,20; 3,20]	4,32 ± 4,64 [2,00; 3,05; 4,80]	<0,001***
<i>Perazin</i>						
Anzahl n	113	96		172	37	
Serumspiegel (ng/ml) ¹	129 ± 120	104 ± 118		122 ± 123	97 ± 100	
DC-Spiegel ((ng/ml)/(mg/d)) ²	0,62 ± 0,72 [0,26; 0,38; 0,74]	0,38 ± 0,29 [0,16; 0,32; 0,48]	0,001**	0,50 ± 0,60 [0,22; 0,34; 0,63]	0,52 ± 0,54 [0,19; 0,43; 0,71]	0,877
<i>Pipamperon</i>						
Anzahl n	64	34		54	44	
Serumspiegel (ng/ml) ¹	163 ± 150	139 ± 133		137 ± 101	177 ± 183	
DC-Spiegel ((ng/ml)/(mg/d)) ²	2,41 ± 1,70	3,94 ± 7,50		2,28 ± 1,34	3,75 ± 6,72	

¹ angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung

² angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung und Quartile: [25%;50%;75%]

*: p ≤ 0,05, **: p ≤ 0,01,****: p < 0,001.

ANTIPSYCHOTIKA	Frauen	Männer	p-Wert	≤60 Jahre	>60 Jahre	p-Wert
	[1,32; 2,06; 2,79]	[1,32; 2,12; 3,30]	0,662	[1,33; 1,97; 2,78]	[1,76; 2,12; 3,13]	0,328
Quetiapin						
Anzahl n	1133	949		1575	507	
Serumspiegel (ng/ml) ¹	163 ± 200	172 ± 173		167 ± 183	167 ± 203	
DC-Spiegel ((ng/ml)/(mg/d)) ²	0,54 ± 0,82	0,52 ± 0,62		0,52 ± 0,75	0,58 ± 0,70	
	[0,21; 0,39; 0,66]	[0,23; 0,40; 0,65]	0,274	[0,21; 0,38; 0,64]	[0,23; 0,43; 0,72]	0,006**
Risperidon (Risperidon + 9-OH- Risperidon)						
Anzahl n	493	483		771	205	
Serumspiegel (ng/ml) ¹	37,8 ± 29,3	33,3 ± 23,8		35,1 ± 25,1	37,4 ± 32,3	
DC-Spiegel ((ng/ml)/(mg/d)) ²	12,5 ± 10,0	10,2 ± 8,5		10,2 ± 7,7	15,5 ± 13,2	
	[6,4; 10,0; 16,0]	[5,3; 8,0; 12,0]	<0,001***	[5,4; 8,4; 12,8]	[7,8; 12,3; 18,6]	<0,001***
Ziprasidon						
Anzahl n	50	46		85	11	
Serumspiegel (ng/ml) ¹	85 ± 55	69 ± 50		78 ± 54	68 ± 46	
DC-Spiegel ((ng/ml)/(mg/d)) ²	0,75 ± 0,54	0,55 ± 0,42		0,67 ± 0,51	0,54 ± 0,35	
	[0,40; 0,52; 1,00]	[0,28; 0,43; 0,65]	0,008**	[0,33; 0,49; 0,87]	[0,34; 0,41; 0,52]	0,476

¹ angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung

² angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung und Quartile: [25%;50%;75%]

*: p ≤ 0,05, **: p ≤ 0,01,****: p < 0,001.

3.1.4 Einfluss der Antikonvulsiva

Die Ergebnisse der Mann-Whitney-U-Tests zur Analyse des Einflusses der AEDs auf den Serumwirkspiegel der APDs sind in Tabelle 6 bis Tabelle 11 dargestellt. In der ersten Spalte ist jeweils die Referenzgruppe, zusammengesetzt aus Patienten, die nur das APD erhielten, beschrieben. Die Charakteristika der Patientengruppen, die zusätzlich ein AED einnahmen, sind in den darauffolgenden Spalten aufgeführt. Neben den p-Werten der Mann-Whitney-U-Tests zum Vergleich der nAED und AED Gruppen, sowohl innerhalb der Gesamtgruppe als auch getrennt nach Geschlecht, werden Angaben zur Patientenzahl, dem Anteil der Frauen und den Mittelwerten beziehungsweise Quartilen von Alter, Dosis, Serumkonzentration und Dosis-korrigierter Serumkonzentration gemacht.

Der Großteil der Ergebnisse bezüglich des Einflusses von Lamotrigin auf die Wirkspiegel von Antipsychotika war nicht signifikant. Lediglich in der Subgruppe der Männer führte Lamotrigin zu einem signifikanten Abfall des Dosis-korrigierten Clozapinspiegels um 50% (Abfall des Mittelwertes; Median 40% niedriger). Die AED-Patienten waren hier im Schnitt um 1,9 Jahre jünger als die nAED-Patienten.

Für die Interaktion mit Valproat lieferte der Mann-Whitney-U-Test innerhalb der Gesamtgruppe signifikante Ergebnisse für Aripiprazol, Olanzapin und Perazin. Die Mediane der Dosis-korrigierten Serumspiegel der Patienten, die zusätzlich Valproat erhielten, waren für alle drei Arzneimittel um etwa 20% niedriger als bei Patienten ohne Valproat. Nach geschlechtsspezifischer Unterteilung blieb der Einfluss nur auf die Subgruppen der Frauen bestehen. Für diese Subgruppe zeigte sich ebenfalls eine signifikante Interaktion zwischen Valproat und Clozapin.

Die Kombination von Quetiapin mit Carbamazepin führte in allen Subgruppen zu einem hochsignifikanten Abfall des Mittelwertes des Dosis-korrigierten Quetiapinspiegels um 80%.

Zu beachten sind signifikante Altersunterschiede zwischen den zu vergleichenden Gruppen. Diese fanden sich für die Kombinationen Aripiprazol/Valproat, Aripiprazol/Lamotrigin, Quetiapin/Carbamazepin und Quetiapin/Lamotrigin. Dabei waren die Aripiprazol/Valproat-Patienten im Mittel um fünf Jahre älter als die Patienten ohne Valproat. Nur die Männer betrachtet, waren es sogar zehn Jahre Unterschied, während sich bei den Frauen kein signifikanter Altersunterschied fand. Ein ähnliches Ergebnis fand sich für die Kombination Aripiprazol/Lamotrigin. Patienten, die die Kombination Quetiapin/Carbamazepin erhielten, zeigten im Gegensatz zur Vergleichsgruppe lediglich zwischen den Subgruppen der Männer einen signifikanten mittleren Altersunterschied von neun Jahren. Ein signifikanter, aber geringer Altersunterschied von drei Jahren fand sich zudem zwischen den Patienten mit Quetiapin und denen, die zusätzlich Lamotrigin einnahmen.

Nicht nur der Altersunterschied, auch die Verteilung der Geschlechter unterscheidet sich teils signifikant zwischen Untersuchungsgruppen mit AED und Kontrollgruppen ohne AED. Dies ist für die Kombinationen Aripiprazol/Lamotrigin, Clozapin/Lamotrigin, Clozapin/Valproat, Olanzapin/Lamotrigin, Perazin/Valproat, und Quetiapin/Lamotrigin der Fall.

Tabelle 6: Einfluss der AEDs auf Aripiprazol

	<i>Aripiprazol ohne AED</i>	<i>Aripiprazol mit Lamotrigin</i>	<i>Aripiprazol mit Valproat</i>
<i>Anzahl n</i>	485	36	61
<i>Anteil Frauen (%)</i>	48,9	69,4	54,1
<i>Alter (Jahre)¹</i>	39,3 ± 15,7	46,4 ± 13,7	44,3 ± 14,2
<i>Dosis (mg/d)¹</i>	15,7 ± 38,3	11,5 ± 4,8	13,6 ± 6,3
<i>Serumkonz. (ng/ml)¹</i>	211,2 ± 156,5	148,6 ± 90,0	173,3 ± 122,4
<i>DC-Serumkonz. ((ng/ml)/(mg/d)²</i>	16,0 ± 9,2 [10,0; 14,1; 20,2]	13,0 ± 5,6 [8,6; 13,2; 15,9]	13,1 ± 7,2 [8,3; 10,7; 16,5]
<i>p-Wert Gesamtgruppe</i> <i>(MWU-Test der Dosiskorrigierten-Serumkonzentrationen)</i>		0,098	0,010**
<i>p-Wert Subgruppe Frauen</i> <i>(MWU-Test der Dosiskorrigierten-Serumkonzentrationen)</i>		0,056	0,001**
<i>p-Wert Subgruppe Männer</i> <i>(MWU-Test der Dosiskorrigierten-Serumkonzentrationen)</i>		0,580	0,748

¹ angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung

² angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung und Quartile [25%;50%;75%]

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

Tabelle 7: Einfluss der AEDs auf Clozapin

	<i>Clozapin ohne AED</i>	<i>Clozapin mit Lamotrigin</i>	<i>Clozapin mit Valproat</i>
<i>Anzahl n</i>	387	24	62
<i>Anteil Frauen (%)</i>	39,5	70,8	53,2
<i>Alter (Jahre)¹</i>	43,61 ± 14,6	41,0 ± 11,8	45,6 ± 13,9
<i>Dosis (mg/d)¹</i>	307 ± 151	325 ± 193	327 ± 189
<i>Serumkonz. (ng/ml)¹</i>	381 ± 252	319 ± 174	403 ± 277
<i>DC-Serumkonz. ((ng/ml)/(mg/d)²</i>	1,4 ± 1,0 [0,8; 1,2; 1,8]	1,2 ± 0,8 [0,6; 0,8; 1,9]	1,4 ± 0,8 [0,7; 1,1; 1,7]
<i>p-Wert Gesamtgruppe</i> <i>(MWU-Test der Dosiskorrigierten-Serumkonzentrationen)</i>		0,201	0,842
<i>p-Wert Subgruppe Frauen</i> <i>(MWU-Test der Dosiskorrigierten-Serumkonzentrationen)</i>		0,326	0,035*
<i>p-Wert Subgruppe Männer</i> <i>(MWU-Test der Dosiskorrigierten-Serumkonzentrationen)</i>		0,035*	0,192

¹ angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung

² angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung und Quartile [25%;50%;75%]

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

Tabelle 8: Einfluss der AEDs auf Olanzapin

	Olanzapin ohne AED	Olanzapin mit Lamotrigin	Olanzapin Valproat
Anzahl n	497	22	43
Anteil Frauen (%)	46,3	72,7	46,5
Alter (Jahre) ¹	43,4 ± 16,7	48,7 ± 16,2	47,6 ± 14,6
Dosis (mg/d) ¹	19,1 ± 6,8	13,6 ± 6,8	18,8 ± 8,2
Serumkonz. (ng/ml) ¹	43,3 ± 53,4	42,1 ± 26,7	37,3 ± 24,8
DC-Serumkonz. ((ng/ml)/(mg/d) ²	2,9 ± 2,4 [1,5; 2,3; 3,6]	3,9 ± 4,5 [2,1; 2,9; 3,8]	2,0 ± 1,0 [1,4; 1,8; 2,4]
p-Wert Gesamtgruppe (MWU-Test der Dosiskorrigierten-Serumkonzentrationen)		0,098	0,012*
p-Wert Subgruppe Frauen (MWU-Test der Dosiskorrigierten-Serumkonzentrationen)		0,282	0,008**
p-Wert Subgruppe Männer (MWU-Test der Dosiskorrigierten-Serumkonzentrationen)		0,708	0,299

¹ angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung

² angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung und Quartile [25%;50%;75%]

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

Tabelle 9: Einfluss der AEDs auf Risperidon

	<i>Risperidon ohne AED</i>	<i>Risperidon mit Lamotrigin</i>	<i>Risperidon mit Valproat</i>
<i>Anzahl n</i>	740	48	96
<i>Anteil Frauen (%)</i>	50	62,5	50
<i>Alter (Jahre)¹</i>	45,5 ± 17,3	44,4 ± 15,8	45,0 ± 16,3
<i>Dosis (mg/d)¹</i>	5,5 ± 11	3,2 ± 1,6	4,4 ± 6,1
<i>Serumkonz. (ng/ml)¹</i>	35,7 ± 25,6	32,1 ± 25,1	38,1 ± 35,3
<i>DC-Serumkonz. ((ng/ml)/(mg/d)²</i>	11,1 ± 9,0 [5,8; 9,0; 14,0]	10,7 ± 6,9 [5,8; 8,0; 15,5]	11,3 ± 10,9 [6,0; 8,3; 13,0]
<i>p-Wert Gesamtgruppe</i> <i>(MWU-Test der Dosiskorrigierten-Serumkonzentrationen)</i>		0,989	0,567
<i>p-Wert Subgruppe Frauen</i> <i>(MWU-Test der Dosiskorrigierten-Serumkonzentrationen)</i>		0,385	0,477
<i>p-Wert Subgruppe Männer</i> <i>(MWU-Test der Dosiskorrigierten-Serumkonzentrationen)</i>		0,092	0,086

¹ angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung

² angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung und Quartile [25%;50%;75%]

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

Tabelle 10: Einfluss der AEDs auf Quetiapin

	Quetiapin ohne AED	Quetiapin mit Lamotrigin	Quetiapin mit Valproat	Quetiapin mit Carbamazepin
Anzahl n	1568	125	192	26
Anteil Frauen (%)	53,3	67,2	52,1	46,2
Alter (Jahre) ¹	46,9 ± 17,1	50,3 ± 15,0	48,6 ± 15,2	52,6 ± 14,6
Dosis (mg/d) ¹	351 ± 246	410 ± 286	442 ± 273	407 ± 283
Serumkonz. (ng/ml) ¹	161 ± 174	175 ± 176	206 ± 212	45 ± 51
DC-Serumkonz. ((ng/ml)/(mg/d) ²	0,53 ± 0,78 [0,22 ;0,39; 0,66]	0,50 ± 0,63 [0,20; 0,37; 0,64]	0,50 ± 0,40 [0,22; 0,41; 0,67]	0,11 ± 0,09 [0,05; 0,09; 0,15]
p-Wert Gesamtgruppe (MWU-Test der Dosiskorrigierten- Serumkonzentrationen)		0,325	0,933	<0,001***
p-Wert Subgruppe Frauen (MWU-Test der Dosiskorrigierten- Serumkonzentrationen)		0,787	0,695	<0,001***
p-Wert Subgruppe Männer (MWU-Test der Dosiskorrigierten- Serumkonzentrationen)		0,217	0,619	<0,001***

¹ angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung

² angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung und Quartile [25%;50%;75%]

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

Tabelle 11: Einfluss der AEDs auf Perazin

	<i>Perazin ohne AED</i>	<i>Perazin mit Valproat</i>
Anzahl n	127	37
Anteil Frauen (%)	49,6	70,3
Alter (Jahre) ¹	42,1 ± 14,3	44,6 ± 14,0
Dosis (mg/d) ¹	244 ± 155	270 ± 153
Serumkonz. (ng/ml) ¹	117 ± 107	100 ± 94
DC-Serumkonz. ((ng/ml)/(mg/d) ²	0,54 ± 0,64 [0,24; 0,37; 0,68]	0,38 ± 0,33 [0,18; 0,28; 0,56]
p-Wert Gesamtgruppe (MWU-Test der Dosiskorrigierten- Serumkonzentrationen)		0,050*
p-Wert Subgruppe Frauen (MWU-Test der Dosiskorrigierten- Serumkonzentrationen)		0,005**
p-Wert Subgruppe Männer (MWU-Test der Dosiskorrigierten- Serumkonzentrationen)		0,544

¹ angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung

² angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung und Quartile [25%;50%;75%]

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

Die Abbildungen 1 bis 3 verdeutlichen den Einfluss der AEDs bei den Kombinationen, bei denen sich ein statistisch signifikanter Einfluss in den durchgeführten Berechnungen gezeigt hatte. Gegenübergestellt sind die Dosis-korrigierten Serumwirkspiegel der Antipsychotika mit und ohne antikonvulsiver Komedikation. Zudem sind die 95%-Konfidenzintervalle als Fehlerbalken eingezeichnet, die einen Anhalt geben, wie aussagekräftig der verwendete Mittelwert ist. Ob ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden verglichenen Kategorien besteht ist jeweils gekennzeichnet (*: $p \leq 0,05$, **: $p \leq 0,01$, ***: $p < 0,001$).

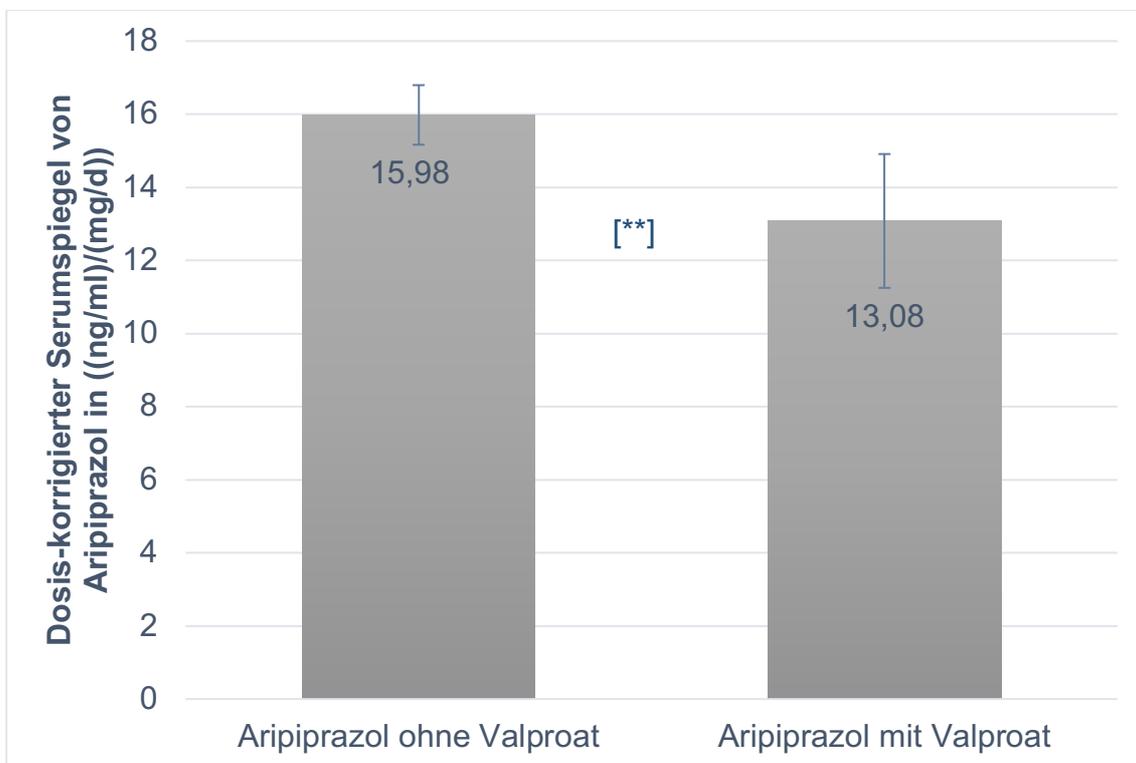


Abbildung 1: Einfluss von Valproat auf den Dosis-korrigierten Serumwirkspiegel von Aripiprazol mit 95%-Konfidenzintervallen (**: $p \leq 0,01$)

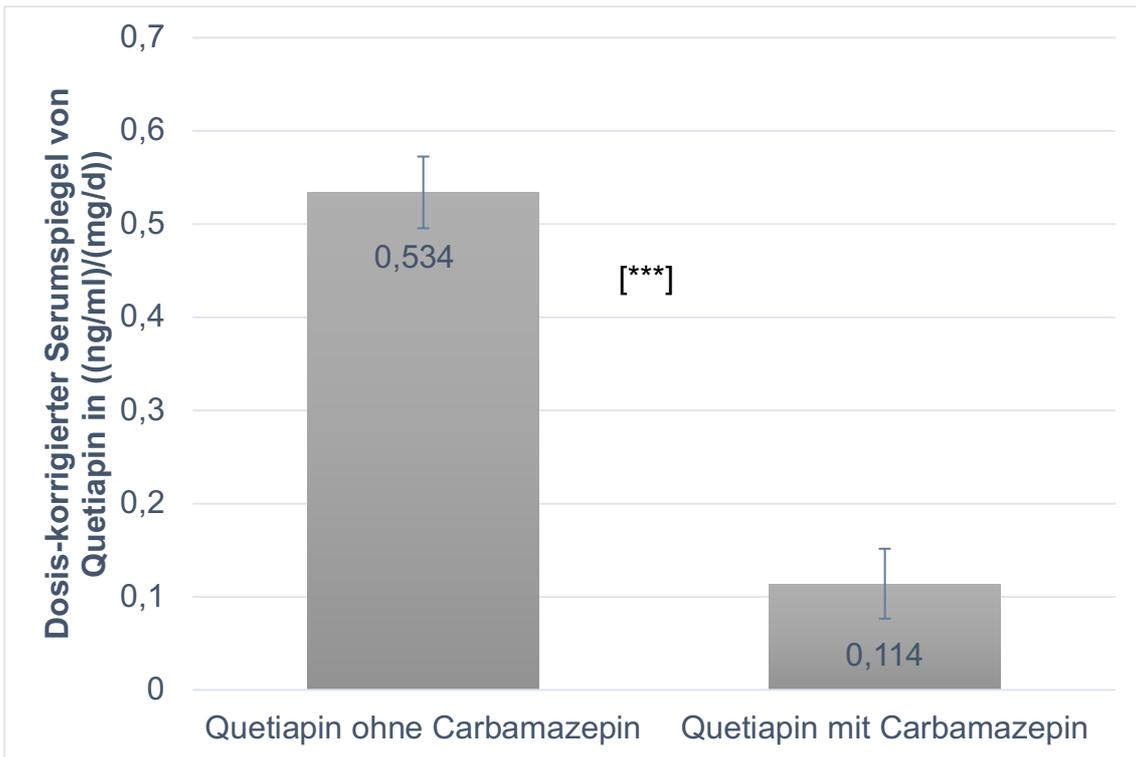


Abbildung 2: Einfluss von Carbamazepin auf den Dosis-korrigierten Serumwirkspiegel von Quetiapin mit 95%-Konfidenzintervallen (***: $p < 0,001$)

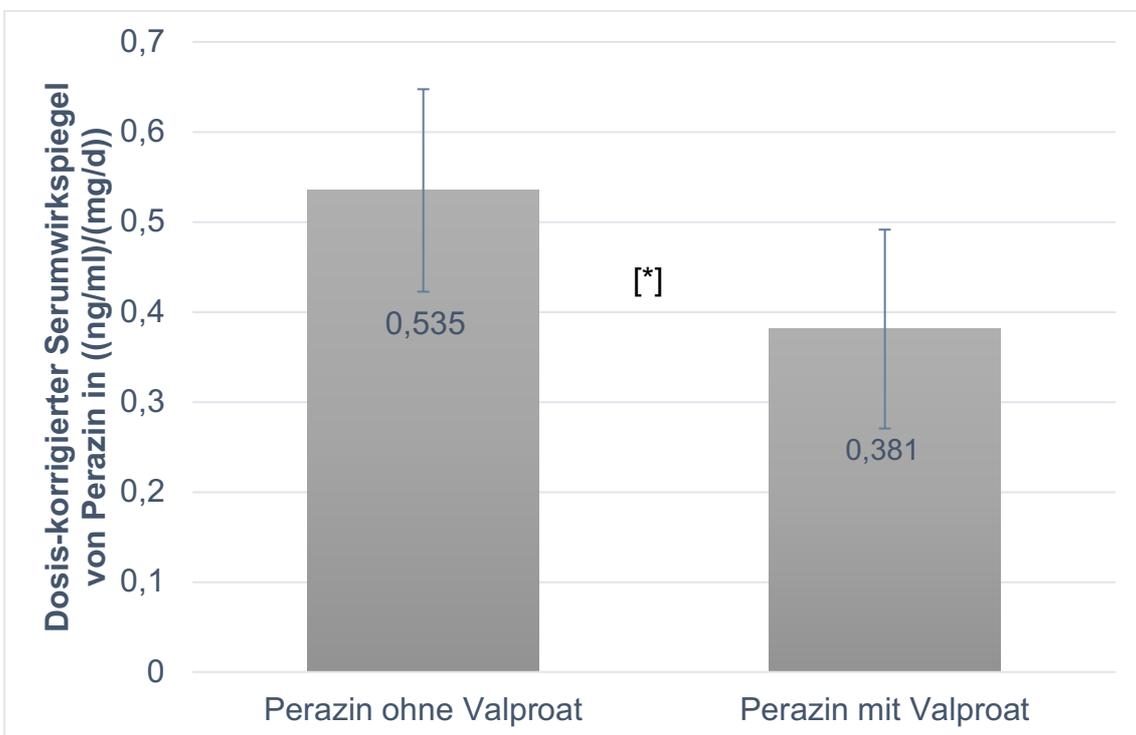


Abbildung 3 Einfluss von Valproat auf den Dosis-korrigierten Serumwirkspiegel von Perazin mit 95%-Konfidenzintervallen (*: $p \leq 0,05$)

3.2 Genauere Betrachtung des Einflusses von Valproat auf den Serumwirkspiegel von Clozapin und Olanzapin

3.2.1 Einfluss von Valproat auf den Serumwirkspiegel von Clozapin

Die Patientencharakteristika der 45 Patienten, die die Kombination aus Clozapin und Valproat erhielten und ihrer 45 zugeordneten und gewichteten Kontrollen, die Clozapin ohne Valproat erhielten, sind in Tabelle 12 dargestellt. Dabei werden die Anzahl an Frauen und Männern sowie Rauchern und Nichtrauchern gegenübergestellt und die Mediane von Alter, Gewicht, Größe, Body-Mass-Index, der täglichen Dosis des Medikaments und der jeweilige Anteil der abends beziehungsweise nachts verabreicht wird sowie der Transaminasen ALT und AST, der γ -Glutamyltransferasen und der Leukozytenzahlen angegeben. Die p-Werte geben an, ob mittels Mann-Whitney-U-Test signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen AED und nAED bezüglich der jeweiligen Merkmale bestehen. Außer einer signifikant niedrigeren Leukozytenzahl unter den Patienten, die beide Arzneimittel einnahmen, konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Gewicht, Größe, BMI, täglicher Dosis, proportionaler Tagesverteilung der Dosis und Leberenzymwerten zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

Tabelle 12: Vergleich der Patientenkollektive von Clozapin mit und ohne Valproat mittels Mann-Whitney-U-Test (vgl. Hommers et al., 2018)

	<i>Nur Clozapin</i> ²	<i>Clozapin und VPA</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Anzahl n</i>	45	45	
<i>n weiblich : männlich</i>	22 : 23	22 : 23	
<i>n Raucher : Nichtraucher</i>	22 : 23	22 : 23	
<i>Alter (Jahre)</i> ¹	46.6 [29.7; 53.0]	47.9 [32.4; 53.5]	0.726
<i>Gewicht (kg)</i> ¹	80.0 [70.0; 93.5]	81.2 [75.2; 91.8]	0.961
<i>Größe (m)</i> ¹	1.70 [1.65; 1.78]	1.72 [1.66; 1.79]	0.678
<i>BMI (kg/m²)</i> ¹	27.7 [24.4; 33.1]	28.4 [23.9; 30.6]	0.790
<i>Tägliche Dosis (mg)</i> ¹	325 [250; 463]	325 [227; 486]	0.290
<i>Anteil Nacht (in %)</i> ¹	67 [56; 1]	67 [50; 84]	0.294
<i>AST (U/l; <50 U/l)</i> ¹	20.6 [18.3; 25.4]	24.3 [18.4; 31.5]	0.212
<i>ALT (U/l; < 50 U/l)</i> ¹	19.9 [13.0; 38.0]	25.5 [17.8; 40.6]	0.193
<i>γGT (U/l; < 60 U/l)</i> ¹	22.2 [14,3; 36.8]	27.6 [16.9; 43.4]	0.210
<i>Leukozyten (1/nl)</i> ¹	6.1 [4.9; 7.3]	6.9 [6.3; 8.7]	0.001**

¹ angegeben sind Median und 25%- bzw. 75% Quartil

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

In Tabelle 13 sind die Mediane der Dosis-korrigierten Serumkonzentrationen von Clozapin und Norclozapin sowie der Ratio von Norclozapin zu Clozapin angegeben. Dabei sind die Werte sowohl für die Gesamtgruppe, als auch für Subgruppen, aufgeteilt nach Raucherstatus und Geschlecht, dargestellt. Zudem sind wiederum die p-Werte zur Erkennung signifikanter Unterschiede angegeben. Für alle Untergruppen ergaben sich signifikant niedrigere Werte für den Dosis-korrigierten Serumspiegel von Norclozapin sowie für die Ratio von Norclozapin zu Clozapin. Besonders deutlich war der Einfluss von Valproat dabei in den Subgruppen der Frauen sowie der Nichtraucher.

Tabelle 13: Vergleich der Serumwirkspiegel von Clozapin und Norclozapin sowie der Ratio von Norclozapin zu Clozapin mit und ohne Komedikation mit Valproat mittels Mann-Whitney-U-Test (vgl. Hommers et al., 2018)

	Nur Clozapin ¹	Clozapin mit Valproat ¹	p	n
DC-CLZ				
(ng/mL)/(mg/d)				
<i>Gesamtgruppe</i>	1.20 [0.89; 1.77]	1.06 [0.72; 1.52]	0.179	45:45
<i>Nichtraucher</i>	1.65 [1.08; 2.35]	1.15 [0.81; 1.63]	0.070	23:23
<i>Raucher</i>	0.97 [0.79; 1.25]	0.98 [0.49; 1.23]	0.760	22:22
<i>Frauen</i>	1.47 [0.97; 2.19]	1.14 [0.72; 1.61]	0.087	22:22
<i>Männer</i>	0.97 [0.69; 1.50]	1.04 [0.61; 1.51]	0.784	23:23
DC-N-CLZ				
(ng/mL)/(mg/d)				
<i>Gesamtgruppe</i>	0.78 [0.60; 1.07]	0.44 [0.27; 0.58]	0.000*	45:45
<i>Nichtraucher</i>	1.02 [0.63; 1.29]	0.49 [0.38; 0.60]	0.000*	23:23
<i>Raucher</i>	0.68 [0.59; 0.84]	0.39 [0.23; 0.54]	0.000*	22:22
<i>Frauen</i>	0.98 [0.63; 1.28]	0.45 [0.29; 0.60]	0.000*	22:22
<i>Männer</i>	0.69 [0.60; 0.98]	0.44 [0.25; 0.58]	0.000*	23:23
MPR				
<i>Gesamtgruppe</i>	0.71 [0.58; 0.84]	0.40 [0.36; 0.47]	0.000*	45:45
<i>Nichtraucher</i>	0.66 [0.57; 0.83]	0.39 [0.34; 0.44]	0.000*	23:23
<i>Raucher</i>	0.74 [0.6; 0.94]	0.43 [0.39; 0.48]	0.000*	22:22
<i>Frauen</i>	0.68 [0.57; 0.83]	0.39 [0.32; 0.47]	0.000*	22:22
<i>Männer</i>	0.76 [0.59; 0.94]	0.41 [0.37; 0.48]	0.000*	23:23

¹ Angegeben sind Median sowie 25%- und 75%-Quartil

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

Bezüglich der Summe der Dosis-korrigierten Spiegel von Clozapin und Norclozapin konnten mit Hilfe einer ANOVA für Komedikation mit Valproat, Rauchen und Geschlecht signifikante Effekte nachgewiesen werden. Dies galt sowohl für eine logarithmische ($F_{VPA}(1,82) = 8,299$, $p = 0,005$, $F_{Rauchen}(1,82) = 11,541$, $p \leq 0,001$, $F_{Geschlecht}(1,82) = 4,054$, $p = 0,047$) wie auch eine lineare ($F_{VPA}(1,82) = 10,362$, $p = 0,002$, $F_{Rauchen}(1,82) = 13,229$, $p \leq 0,001$, $F_{Geschlecht}(1,82) = 4,578$, $p = 0,035$) Skalierung. Zwischen den getesteten Einflussfaktoren konnten keine signifikanten Interaktionen beobachtet werden.

In Bezug auf den Dosis-korrigierten Clozapin-Spiegel ergab die ANOVA für beide Skalierungen einen signifikanten Effekt des Rauchens ($F_{Rauchen}(1,82) = 13,207$, $p \leq 0,001$ für die logarithmische und $F_{Rauchen}(1,82) = 14,961$, $p \leq 0,001$ für die lineare Skalierung). Zudem konnte auf der logarithmischen Skala ein signifikanter Effekt des Geschlechtes auf den Spiegel beobachtet werden ($F_{Geschlecht}(1,82) = 4,150$, $p = 0,045$), der auch auf der linearen Skala einen starken Trend zur Signifikanz zeigte ($F_{Geschlecht}(1,82) = 3,816$, $p = 0,054$). Die Gabe von Valproat führte zu keinem signifikanten Effekt. Des Weiteren konnten keine signifikanten Interaktionen zwischen den verschiedenen Einflussfaktoren beobachtet werden.

Signifikante Effekte auf den Dosis-korrigierten Serumspiegel von Norclozapin konnten auf beiden Skalierungen auch für den Einfluss von Rauchen (logarithmierte Skala: $F_{Rauchen}(1,82) = 6,984$, $p = 0,010$, lineare Skala: $F_{Rauchen}(1,82) = 7,334$, $p = 0,008$) und die Komedikation mit Valproat (logarithmierte Skala $F_{VPA}(1,82) = 36,769$, $p \leq 0,001$, lineare Skala: $F_{VPA}(1,82) = 31,910$, $p \leq 0,001$) gezeigt werden. Zudem wurden auf der linearen Skalierung ein signifikanter Effekt des Geschlechts ($F_{Geschlecht}(1,82) = 4,716$, $p = 0,033$) und ein Trend zur Signifikanz für eine Interaktion zwischen der Komedikation mit Valproat und Rauchen ($F_{VPA \times Rauchen}(1,82) = 4,244$, $p = 0,043$) beobachtet. Beide Ergebnisse konnten jedoch auf der logarithmierten Skala nicht reproduziert werden.

Die Ratio von Norclozapin zu Clozapin betreffend zeigten sich auf beiden Skalierungen signifikante Effekte für Rauchen und die Komedikation mit Valproat (logarithmiert Skala: $F_{VPA}(1,82) = 88,378$, $p \leq 0,001$, $F_{Rauchen}(1,82) = 4,778$, $p = 0,032$ und lineare Skala: $F_{VPA}(1,82) = 84,639$, $p \leq 0,001$, $F_{Rauchen}(1,82) = 4,526$, $p = 0,036$). Auch hier konnte keine signifikante Interaktion beobachtet werden.

Um eine Ergebnisverfälschung durch Interaktion einer vierten Variable mit Geschlecht, Raucherstatus und Komedikation mit Valproat auszuschließen, wurde die gleiche mehrfaktorielle Varianzanalyse mit je einer der folgenden dichotomen, nach dem Median aufgeteilten Variablen erneut berechnet. Dazu zählen der Anteil der abends oder nachts verabreichte Anteil der Tagesdosis von Clozapin, das Gewicht, die Größe und der Body-Mass-Index. Außer für den Effekt von dichotomem Alter auf den Dosis-korrigierten Norclozapin-Spiegel auf der linearen Skalierung ($F_{Alter}(1,73) = 6,128$, $p = 0,016$) konnten keine Signifikanzen festgestellt werden.

3.2.2 Einfluss von Valproat auf den Serumwirkspiegel von Olanzapin

Tabelle 14 zeigt die Patientencharakteristika der 28 Patienten der Untersuchungsgruppe, die Olanzapin und Valproat erhielten und der 43 gewichteten Patienten der Kontrollgruppe. Dabei werden die Anzahl an Frauen und Männern sowie Rauchern und Nichtrauchern gegenübergestellt und die Mediane von Alter, Gewicht, Größe, Body-Mass-Index, der täglichen Dosis des Medikaments und der jeweilige Anteil, der abends beziehungsweise nachts verabreicht wurde, angegeben. Die p-Werte geben an, ob signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen AED und nAED bezüglich der jeweiligen Merkmale bestehen. Die Gruppen sind bezüglich aller erfassten „Confounder“ homogen.

Tabelle 14: Charakteristika der Patientenkollektive Olanzapin mit und ohne Valproat (Mann-Whitney-U-Test)

	<i>Nur Olanzapin</i>	<i>Olanzapin und VPA</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Anzahl n</i>	28	28	
<i>n weiblich : männlich</i>	16:12	16 : 12	
<i>n Raucher : Nichtraucher</i>	14 : 14	14 : 14	
<i>Alter in Jahren¹</i>	49.0 [42.7; 62.5]	48.5 [45.6; 65.0]	0,883
<i>Gewicht in kg¹</i>	71.4 [63.5; 85.9]	75.6 [66.7; 89.1]	0,735
<i>Größe in cm¹</i>	168.0 [163.1; 179.5]	169.0 [164.3; 176.8]	0,807
<i>BMI in kg/m² ¹</i>	24.9 [23.3; 28.1]	26.4 [24.4; 29.5]	0,807
<i>Tägl. Dosis in mg¹</i>	15.0 [10.0; 20.0]	15.0 [10.0; 20.0]	0,415
<i>Anteil Abend+Nachtn %¹</i>	100 [50; 100]	66.7 [57.9; 100]	0,575

¹ angegeben sind Median und 25%- und 75%-Quartile

In Tabelle 15 sind die Mediane der Dosis-korrigierten Serumkonzentrationen von Olanzapin mit und ohne Komedikation mit Valproat, sowohl für die Gesamtgruppe, als auch für Subgruppen, aufgeteilt nach Raucherstatus und Geschlecht, dargestellt. Dabei sind die Dosis-korrigierten Olanzapinspiegel unter Valproat in der Gesamtgruppe um 28% signifikant niedriger. Dieser Trend findet sich in allen Subgruppen, besonders deutlich bei Frauen und Nichtrauchern.

Tabelle 15 Dosis-korrigierte Serumkonzentrationen von Olanzapin mit und ohne Komedikation mit Valproat (Mann-Whitney-U-Test)

	<i>Dosis-korrigierter Olanzapinspiegel ((ng/ml)/(mg/d))¹</i>		<i>p-Wert</i>
	<i>ohne VPA</i>	<i>mit VPA</i>	
<i>Gesamtgruppe</i>	2.90 [1.83; 3.58]	1.90 [1.40; 2.40]	0,001**
<i>Nichtraucher</i>	3.33 [2.53; 3.87]	2.15 [1,39; 3.09]	0,093
<i>Raucher</i>	2.37 [1.28; 3.33]	1.83 [1.38; 2.37]	0,364
<i>Frauen</i>	3.33 [2.38; 3.67]	2.23 [1.40; 2.89]	0,024*
<i>Männer</i>	2.33 [1.49; 3.08]	1.57 [1.34; 2.15]	0,496

¹ angegeben sind Median und 25%- und 75%-Quartile

*: $p \leq 0,05$, **: $p \leq 0,01$,****: $p < 0,001$

Mit Hilfe einer ANOVA wurde der Effekt von Rauchen, Geschlecht und Komedikation mit Valproat auf den Dosis-korrigierten Spiegel von Olanzapin getestet. Dies wurde sowohl auf einer linearen, als auch einer logarithmierten Skala (log10) durchgeführt. Dabei ergaben sich für beide Skalen signifikante Effekte für den Einfluss von Valproat und das Geschlecht (lineare Skala: $F_{VPA}(7,63) = 6,97$, $p = 0,010$, $F_{Geschlecht}(7,63) = 6,86$, $p = 0,011$, logarithmierte Skala: $F_{VPA}(7,63) = 5,11$, $p = 0,027$, $F_{Geschlecht}(7,63) = 6,05$, $p = 0,017$). Für das Rauchen ergab sich kein signifikanter Einfluss (lineare Skala:

$F_{Rauchen}(7,63) = 3,16$, $p = 0,080$, logarithmierte Skala: $F_{Rauchen}(7,63) = 3,42$,
 $p = 0,069$).

4 Diskussion

4.1 Einfluss von Alter und Geschlecht

In Kapitel 1.2.3 wurde bereits näher auf mögliche Ursachen von Serumwirkspiegelveränderungen im Alter und zwischen den Geschlechtern eingegangen. Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Arbeit mit bisherigen Studienergebnissen verglichen und mögliche Ursachen der Serumspiegelveränderungen diskutiert. Dabei fällt auf, dass der Einfluss von Alter und Geschlecht innerhalb der chemischen Gruppen der Antipsychotika oft ähnlich zu sein scheint. Während die Butyrophenone Melperon und Pipamperon kaum beeinflusst werden, ist der Effekt von Alter und Geschlecht bei den Dibenzepinen Clozapin, Olanzapin und auch Quetiapin sehr deutlich.

Amisulprid:

Im Rahmen der Auswertungen zeigte sich in der Altersgruppe über 60 Jahre ein im Vergleich zur jüngeren Patientengruppe um 175,0% höherer Serumwirkspiegel von Amisulprid (siehe Tabelle 5). Dies ist vermutlich auf das mit dem Alter zunehmende Risiko für eine Nierenfunktionseinschränkung zurückzuführen (Schaeffner et al., 2012). Amisulprid ist das einzige untersuchte Antipsychotikum, das überwiegend über die Niere ausgeschieden wird (Müller & Benkert, 2017). Weibliches Geschlecht geht im Vergleich zur männlichen Patientengruppe mit bis zu 50% höheren Dosis-korrigierten Serumspiegeln einher, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($p=0,077$) (siehe Tabelle 5).

Aripiprazol:

Ein geringer, nicht signifikanter Einfluss des Geschlechts auf den Serumwirkspiegel von Aripiprazol, den bereits Molden et al. 2006 beschrieben hat, konnte auch hier gezeigt werden. Anders als in bisherigen Studien jedoch zeigte sich ein signifikanter, wenn auch mit 18,8% nur geringer Anstieg des Serumspiegels in der Gruppe der über 60-Jährigen im Vergleich zur Gruppe der jüngeren Patienten (siehe Tabelle 5). Da Aripiprazol hauptsächlich hepatisch metabolisiert wird, ist ein Anstieg des Spiegels dieser Größenordnung durch eine Abnahme der Aktivität der Leberenzyme gut zu erklären.

Clozapin:

Der gezeigte signifikante Einfluss von höherem Alter (+34,1%) und weiblichem Geschlecht (+30,4%) auf den Wirkspiegel von Clozapin (siehe Tabelle 5), geht mit den Ergebnissen von Lane et al im Jahre 1999 einher (Lane et al., 1999). Eine mögliche Erklärung für den Unterschied könnte die bei Frauen deutlich geringere Aktivität von CYP1A2 sein, welches beim Abbau von Clozapin eine wesentliche Rolle spielt (Ford et al., 1993; Jerling et al., 1997). Der Einfluss des Alters kann wie bei Aripiprazol gut über die nachlassende Aktivität der CYP-Enzyme im Alter erklärt werden.

Haloperidol:

Für Haloperidol zeigten sich sowohl höheres Alter (+58,0%) als auch Geschlecht (+16,5%) als signifikante Einflussfaktoren (siehe Tabelle 5). Auch die Gruppe um Zhang-Wong et al. konnte einen signifikanten Effekt des Geschlechts auf den Serumwirkspiegel von Haloperidol nachweisen (Zhang-Wong, Beiser, Zipursky, & Bean, 1998). Wie bereits in Kapitel 1.2.3 erwähnt, wird CYP1A2 von oralen Kontrazeptiva und eventuell auch durch weibliche Hormone inhibiert, was eine Erhöhung der Serumspiegel von Haloperidol, welches über CYP1A2 metabolisiert wird, bei Frauen erklären kann (Abernethy et al., 1982; Marazziti et al., 2013). Auch Chang et al. fanden Zusammenhang von höherem Patientenalter und dem Anstieg der Serumwirkspiegel (Chang et al., 1996). Ohara et al. brachten diesen Anstieg mit dem CYP2D6 Genotyp in Verbindung (Ohara et al., 2003).

Melperon:

Für Melperon ergab sich im Rahmen der Auswertung weder ein signifikanter Einfluss des Alters noch des Geschlechtes auf den Serumwirkspiegel (siehe Tabelle 5). Melperon und Pipamperon werden aufgrund fehlender anticholinergischer Nebenwirkungen gerne bei geriatrischen Patienten eingesetzt (Benkert & Hippus, 2016). Dennoch sollte die Dosis aufgrund der im Alter abnehmenden Aktivität der Blut-Hirn-Schranke nur vorsichtig gesteigert werden.

Olanzapin:

Bezüglich des Einflusses von Alter und Geschlecht auf den Serumwirkspiegel

von Olanzapin fanden sich in der Literatur bisher kontroverse Ergebnisse. Während Spina et al. lediglich das Alter als Einflussfaktor beschrieben und Callaghan et al. den Zusammenhang von weiblichem Geschlecht und niedriger Olanzapin-Clearance hervorhoben, konnten Botts et al. keinen Effekt von Alter und Geschlecht auf den Olanzapinspiegel nachweisen (Botts et al., 2008; Callaghan et al., 1999; Spina et al., 2009). Auch Bigos beschrieb das Geschlecht 2008 als signifikanten Einflussfaktor auf den Serumwirkspiegel von Olanzapin und führte dies unter anderem auf den inhibierenden Effekt von Östrogen auf CYP1A2 zurück (Bigos et al., 2008). Ähnlich der Ergebnisse von Gex-Fabry et al. zeigen die der Arbeit zu Grunde liegenden Auswertungen sowohl statistisch signifikante Werte für den Einfluss von höherem Alter (+62,4%), erklärbar durch die im höheren Alter eingeschränkte Funktion von Nieren- und auch Leberfunktion, als auch für den Einfluss des weiblichen Geschlechts (+34,4%). Der Unterschied hinsichtlich des Geschlechtes kann, wie auch bei Clozapin, auf den inhibitorischen Effekt von Östrogen auf CYP1A2 zurückgeführt werden (Bigos et al., 2008; Gex-Fabry et al., 2003).

Perazin:

Dass die Dosis-korrigierten Serumspiegel der Frauen im Mittel 63,2% über denen der Männer liegen (siehe Tabelle 5), lässt sich unter anderem dadurch erklären, dass CYP1A2 eine wichtige Rolle im Metabolismus von Perazin spielt. Dies weist bei Frauen eine niedrigere Aktivität als bei Männern auf (Relling et al., 1992). Bezüglich des Alters zeigte sich kein signifikanter Einfluss auf den Serumspiegel von Perazin.

Pipamperon:

Für Pipamperon ergaben sich sowohl für den Einfluss des Alters wie auch des Geschlechts keine signifikanten Ergebnisse (siehe Tabelle 5). Insbesondere hinsichtlich des Geschlechts ist hier anzumerken, dass die Mittelwerte der Dosis-korrigierten Serumspiegel der Frauen um 61,2% höher liegen als die der Männer. Möglicherweise sind zu geringe Fallzahlen für die fehlende statistische Signifikanz eine Erklärung. Bezüglich des Alters könnte die geringe Plasmaeiweißbindung von Pipamperon von nur 36% eine Rolle spielen. Der

Einfluss durch die im Alter abnehmende Albuminkonzentration könnte so weniger Effekt zeigen.

Quetiapin:

Wie bereits von Aichhorn et al. 2006 beschrieben, zeigten auch die Ergebnisse dieser Studie einen signifikanten Einfluss des Alters auf den Dosis-bezogenen Wirkspiegel von Quetiapin (siehe Tabelle 5). Dabei lagen die Spiegel der über 60-jährigen Patienten um 11,6% höher als die der jüngeren Vergleichsgruppe. Auch bezüglich des geschlechtsspezifischen Einflusses gehen diese Auswertungen mit den Ergebnissen von Aichhorn et al. einher. So zeigten sich hier keine signifikanten Unterschiede.

Risperidon:

Der Einfluss der beiden Faktoren Alter ≥ 60 Jahre sowie weibliches Geschlecht führte zu statistisch signifikant höheren Serumspiegelkonzentrationen der Summe von Risperidon und 9-OH-Risperidon Risperidon (siehe Tabelle 5). Der starke Effekt des Alters lässt sich zu einem großen Teil durch die im Rahmen der Pharmakokinetik von 9-OH-Risperidon entscheidende Rolle der renalen Clearance und deren Abnahme im Alter erklären (Müller & Benkert, 2017).

Ziprasidon:

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten einen signifikanten Einfluss des Geschlechts auf den Serumwirkspiegel von Ziprasidon. Dabei lag der Spiegel bei Frauen im Schnitt um 36,4% höher als bei Männern (siehe Tabelle 5). Eine vorhergehende prospektive Studie von Wilner et al. konnte keinen Effekt der beiden Einflussfaktoren auf den Ziprasidonspiegel zeigen (Wilner et al., 2000). Wilner et al. hatte dabei das Gewicht als Covariable einbezogen und könnte in unserer Studie ein möglicher Confounder sein. Andererseits ist die zugrundeliegende Stichprobe mit 27 Patientin bei der Studie von Wilner et al. im Vergleich zu 96 in der hiesigen Studie deutlich kleiner. Für den fehlenden Einfluss des Alters sind verschiedene Erklärungsmodelle zu erwägen. Wichtige Ursachen für den Einfluss von Alter auf die Pharmakokinetik von Medikamenten sind die nachlassende Funktion von Leber und Niere. Eine eingeschränkte Nierenfunktion scheint jedoch keine Auswirkung auf den

Serumspiegel von Ziprasidon zu haben (Aweeka et al., 2000). Auch bei Patienten mit Leberfunktionsstörung konnte kein signifikanter Effekt auf den Wirkspiegel festgestellt werden (Everson et al., 2000).

4.2 Einfluss der Antikonvulsiva auf den Serumwirkspiegel der Antipsychotika

4.2.1 Carbamazepin

Carbamazepin und Quetiapin

Sowohl in der Gesamtgruppe als auch in den Subgruppen getrennt nach Geschlecht führte die zusätzliche Gabe von Carbamazepin zu etwa 80% niedrigeren Spiegeln von Quetiapin (siehe Tabelle 10). Zu beachten ist, dass nicht zwischen der schnellwirksamen und der retardierten Formulierung von Quetiapin unterschieden wurde. Auch das Dosisintervall wurde nicht einbezogen. Beides hat nach einer Arbeit von Figueroa et al einen Einfluss auf den resultierenden Serumwirkspiegel (Figueroa, Brecher, Hamer-Maansson, & Winter, 2009). Aufgrund der Größe der Stichproben ist davon auszugehen, dass der Einfluss dieser Störfaktoren eher gering ist. Von einer Verfälschung des Ergebnisses durch die Tatsache, dass die Männer, die zusätzlich Carbamazepin einnahmen, im Schnitt 9 Jahre älter waren, als die ohne, ist hier nicht auszugehen. Höheres Alter führt in der Regel eher zu einem Anstieg der Serumspiegel von Quetiapin, wodurch der Effekt sogar abgeschwächt wäre (Aichhorn, Marksteiner, et al., 2006). Dieses Ergebnis geht einher mit verschiedenen retrospektiven TDM-Studien, die ebenfalls einen signifikanten und klinisch hochrelevanten induzierenden Effekt von Carbamazepin bezüglich des Quetiapin-Metabolismus beschrieben haben (Castberg et al., 2007; Grimm et al., 2006; Hasselstrom & Linnet, 2004; Strack, Leckband, & Meyer, 2009; Wittmann, Hausner, Kostlbacher, Hajak, & Haen, 2010). Castberg et al. berichtete von Spiegelsenkungen um bis zu 86%. Als Erklärung des Einflusses von Carbamazepin auf den Serumwirkspiegel von Quetiapin dient die induzierende Wirkung von Carbamazepin auf das für den Metabolismus von Quetiapin entscheidende Enzym CYP3A4. Diese Induktion führt zu einem beschleunigten Abbau und klinisch relevant niedrigeren Serumkonzentrationen von Quetiapin

(Müller & Benkert, 2017). Eine Anpassung der Quetiapindosis und eine Kontrolle der Spiegel mittels therapeutischem Drug-Monitoring ist sowohl während der Kombinationstherapie, als auch bei deren Beendigung sehr zu empfehlen (Hiemke et al., 2018; Strack et al., 2009).

4.2.2 Lamotrigin

Insgesamt betrachtet scheint die zusätzliche Gabe von Lamotrigin nur einen geringen Einfluss auf den Wirkspiegel von Antipsychotika zu haben und ist somit als eher unbedenklich einzuordnen. Dennoch sind Serumspiegelkontrollen im Verlauf empfehlenswert, da insbesondere bei der Kombination mit Quetiapin unterschiedliche Studienergebnisse keine sichere Aussage zulassen.

Lamotrigin und Quetiapin

Der Analyse der Kombination lagen 125 Fälle, die beide Arzneimittel einnahmen, und 1565 Kontrollen zu Grunde. Dabei zeigte sich unter Gabe von Lamotrigin ein nicht signifikanter Abfall des Dosis-korrigierten Quetiapinspiegels um etwa 5% (siehe Tabelle 10). Auch hier ist zu beachten, dass nicht zwischen der schnellwirksamen und der retardierten Formulierung von Quetiapin unterschieden wurde und das Dosisintervall nicht einzogen wurde. Zudem unterschied sich die Untersuchungsgruppe hinsichtlich der Verteilung von Alter und Geschlecht signifikant von der Kontrollgruppe. Während das Geschlecht in den vorhergehenden Analysen zu keiner Spiegelveränderung von Quetiapin führte und damit wohl eine geringe Rolle spielt, zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang von höherem Alter und erhöhtem Quetiapinspiegel. Es bleibt also zu bedenken, dass der Einfluss von Lamotrigin durch die im Schnitt um 3 Jahre ältere Untersuchungsgruppe überlagert sein könnte. Das Ergebnis stimmt nur bedingt mit bisherigen Studienergebnissen überein. Während Castberg et al. einen signifikanten Abfall des Quetiapinspiegels um 17% als klinisch nicht relevant einordneten (Castberg et al., 2007), zeigte sich im Rahmen einer TDM-Studie von Andersson et al. ein signifikanter Abfall des Serumspiegels von Quetiapin unter gleichzeitiger Gabe von Lamotrigin um mehr als 50% (Andersson et al., 2011). Die Autoren vermuteten eine inhibierende Wirkung von Lamotrigin auf Enzyme der UGT1A-Gruppe und schlossen daraus, dass die

Glukuronidierung eine entscheidende Rolle im Metabolismus von Quetiapin spielen muss. Dies könnte weiteres Interaktionspotential mit anderen UGT1A-Inhibitoren und –Induktoren bieten. Die Stichprobe der Arbeit von Andersson et al. war mit 22 Patienten in der Untersuchungsgruppe zwar deutlich kleiner als die der hiesigen, Kontrollen wurden aber statistisch gematcht. Dabei wurden unter anderem Dosierungsintervall und galenische Form einbezogen, was einen wesentlichen Unterschied machen könnte (Figueroa et al., 2009).

Lamotrigin und Risperidon

Die Analyse des Einflusses von Lamotrigin auf den C/D-Serumspiegel von Risperidon ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen Untersuchungs- (n=48) und Kontrollgruppe (n=740) ($p=0,989$) (siehe Tabelle 9). Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Alters- und Geschlechtsverteilung der beiden Gruppen. Dieses Ergebnis geht mit dem einer prospektiven Studie von Spina et al. einher, die die Serumspiegel von Risperidon und 9-OH-Risperidon von zehn Patienten vor und während der Komedikation mit Lamotrigin verglichen und keinen signifikanten Effekt feststellen konnten (Spina et al., 2006). Schoretsanitis et al. fanden in einer retrospektiven TDM-Studie Hinweise auf eine schwache Inhibition des Risperidon-Metabolismus durch Lamotrigin, ordneten diese jedoch als klinisch nur gering relevant ein (Schoretsanitis et al., 2016). Die Autoren führten einen möglichen Effekt auf Interaktionen auf Ebene der UGTs oder CYP-Enzyme zurück. Lediglich Bientreau et al. veröffentlichten einen Fallbericht, bei dem es zu einem fünf- bis sechsfachen Anstieg des C/D-Spiegels unter Lamotrigintherapie kam, wobei auch die Autoren keine Erklärung für diesen Einzelfall fanden (Bientreau & Kronmuller, 2005). Insgesamt scheint der Einfluss von Lamotrigin auf den Serumspiegel von Risperidon eher gering auszufallen, dennoch sind gelegentliche TDM-Kontrollen zu empfehlen.

Lamotrigin und Olanzapin

Beim Vergleich von Untersuchungs- und Kontrollgruppe (n=22 und n=497) zeigte sich ein nicht-signifikanter Anstieg des mittleren Olanzapinspiegels um etwa 30% ($p=0,098$) (siehe Tabelle 8). Es ist jedoch zu beachten, dass sich die Untersuchungsgruppe sowohl durch höheres Alter (+5 Jahre), als auch durch

einen höheren Frauenanteil signifikant von der Kontrollgruppe unterschied. Beides sind, basierend auf den vorhergehenden Analysen zum Einfluss von Alter und Geschlecht, Faktoren, die zu erhöhten Spiegel von Olanzapin führen. Der beobachtete Effekt könnte also auch durch die unterschiedliche Zusammensetzung der Gruppen zu Stande kommen.

Sowohl eine große retrospektive TDM-Studie von Haslemo et al. (Haslemo et al., 2012), als auch eine prospektive Kohortenstudie von Sidhu et al. (Sidhu et al., 2006) konnten keinen signifikanten Einfluss von Lamotrigin auf die Pharmakokinetik von Olanzapin feststellen und empfahlen keine Änderung der Dosis von Olanzapin bei zusätzlicher Gabe von Lamotrigin (Sidhu et al., 2006). In einer weiteren TDM-Studie zeigte sich zwar ein signifikanter Anstieg des Olanzapinspiegels um 17%, die Autoren Spina et al. bewerteten diesen Effekt, der laut ihren Vermutungen möglicherweise über eine UGT1-Inhibition entsteht, jedoch als klinisch eher nicht relevant (Spina et al., 2006). Im Gegensatz dazu veröffentlichten Botts et al. eine TDM-Studie, die den Einfluss verschiedener Faktoren wie Rauchen und Komedikation auf den Serumspiegel von Olanzapin untersuchte und entdeckten einen signifikanten Effekt von Lamotrigin auf die Pharmakokinetik von Olanzapin, der vom Raucherstatus moduliert wurde. So bewirkte die Gabe von Lamotrigin bei Nichtrauchern um 10% erniedrigte (nicht-signifikant), bei Rauchern um 35% erhöhte Olanzapinspiegel (signifikant). Die Autoren selbst bemängeln jedoch die geringe Patientenzahl, die den Berechnungen für diese Kombination zu Grunde lag (Botts et al., 2008).

Lamotrigin und Clozapin

Ein Vergleich der beiden Stichproben (nur Clozapin n=387, Clozapin und Lamotrigin n=24) ergab, dass die mittlere C/D-Konzentration der Patienten, die zusätzlich Lamotrigin einnahmen, um etwa 14% niedriger lag (siehe Tabelle 7). Das Ergebnis war jedoch nicht signifikant. Es ist zu beachten, dass der Frauenanteil der Untersuchungsgruppe signifikant höher war als in der Kontrollgruppe (70,8% im Vergleich zu 39,5%) und weibliches Geschlecht zu signifikant höheren Clozapinspiegeln führt (Lane et al., 1999). Es ist somit schwer zu beurteilen, ob der Effekt bei ausgeglichenem Verhältnis von Frauen zu Männern in beiden Gruppen deutlicher wäre oder nicht. Eine kleine TDM-Studie

von Spina et al. mit elf Fällen konnte keinen signifikanten Effekt feststellen (Spina et al., 2006). Kossen et al. hingegen veröffentlichten einen Fallbericht, in dem es nach Beginn der Lamotrigintherapie zu einem Anstieg des Clozapinspiegels um das Dreifache kam (Kossen, Selten, & Kahn, 2001). Dabei handelt es sich um einen einzelnen Fall, die Autoren konnten keine Erklärung finden.

Da die Kombination insbesondere bei Clozapin-resistenten Schizophrenien eine wirksame Behandlungsmöglichkeit scheint (Tiihonen, Wahlbeck, & Kiviniemi, 2009), sind bei unklarer Datenlage regelmäßige Serumspiegelkontrollen dringend zu empfehlen.

Lamotrigin und Aripiprazol

Auch für die Kombination Aripiprazol und Lamotrigin (Untersuchungsgruppe: n=36, Kontrollgruppe n=485) zeigte sich in der Gesamtgruppe keine signifikante Veränderung des Serumspiegels von Aripiprazol ($p=0,098$) (Tabelle 6). Nur die Frauen betrachtet, blieb ein Abfall der mittleren Serumspiegel durch zusätzliche Gabe von Lamotrigin von 18,7% knapp über dem Signifikanzniveau von 0,05 ($p=0,056$). Die Spiegelveränderungen unter den Männern waren geringer ausgeprägt. Es ist jedoch zu beachten, dass die Untersuchungsgruppe der Männer, wie auch die der Gesamtgruppe, signifikant älter war (Gesamtgruppe: +6,9 Jahre, Subgruppe Männer: +18 Jahre). Die Ergebnisse der Analysen des Einflusses von Alter ergaben für Patienten ≥ 60 Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten (<60 Jahre) signifikant höhere Serumspiegel von Aripiprazol (+18,8%), was die Effekte von Lamotrigin verschleiern könnte. Eine TDM-Analyse von Waade et al. beschrieb einen signifikanten Abfall des metabolischen Verhältnisses von Dehydroaripiprazol zu Aripiprazol um 20%, konnte aber bezüglich der C/D-Serumspiegel von Aripiprazol und Dehydroaripiprazol keine signifikanten Veränderungen feststellen (Waade et al., 2009).

4.2.3 Valproat

Valproat und Aripiprazol

Die statistische Auswertung ergab eine signifikant niedrigere mittlere Dosis-korrigierte Serumkonzentration von Aripiprazol bei Kombination mit Valproat

(siehe Tabelle 6). Die mittleren Serumspiegel waren um 18,1% niedriger als bei alleiniger Gabe von Aripiprazol. Unbedingt zu beachten ist, dass sich die beiden Vergleichsgruppen bezüglich des Alters signifikant unterscheiden. Das durchschnittliche Alter der Patienten, die beide Medikamente erhielten, lag fünf Jahre über dem der Vergleichsgruppe. Da höheres Alter im Vergleich zu jüngeren Patienten, wie in Kapitel 4.1 dargestellt, zu einer signifikanten Erhöhung des Wirkspiegels von Aripiprazol führen kann, kann dies dazu führen, dass der Einfluss von Valproat auf Aripiprazol hier unterschätzt wird. Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen damit die Studien von Castberg, Spigset und Citrome, die einen leichten Abfall des Aripiprazolspiegels von 24-26% beschreiben (Castberg & Spigset, 2007; Citrome et al., 2005). Citrome et al. führen dies darauf zurück, dass die beiden Medikamente um die gleiche Plasmaproteinbindungsstelle konkurrieren und Valproat Aripiprazol verdrängen könnte (Anderson, 1998; Citrome et al., 2005). Ein daraus resultierender höherer Anteil des freien, ungebundenen Aripiprazols führe dann über eine höhere orale Clearance zu insgesamt niedrigeren totalen Serumspiegeln von Aripiprazol (Citrome et al., 2005). Auch ein milder induzierender Effekt von Valproat auf CYP3A4 oder P-gp, die an der Metabolisierung von Aripiprazol beteiligt sind, ist denkbar (Spina et al., 2016). Insbesondere bei mangelndem therapeutischem Ansprechen sind hier regelmäßige TDM-Messungen dringend zu empfehlen.

Valproat und Perazin

Bisherige Studienergebnisse zum Effekt von Valproat auf den Wirkspiegel von Perazin konnten leider nicht aufgefunden werden. Da beide Psychopharmaka über die Enzyme CYP2C19 und CYP2C9 metabolisiert werden, scheint ein Einfluss wahrscheinlich (Hiemke et al., 2018). Dies spiegelt sich auch in den Ergebnissen der statistischen Auswertung wider. Hier zeigt sich ein signifikanter Abfall des mittleren Serumwirkspiegels von Perazin unter Komedikation mit Valproat um 20,0% (siehe Tabelle 11). Dabei ist zu beachten, dass in der Gruppe der Patienten mit Valproat signifikant mehr Frauen vorhanden sind. Da weibliches Geschlecht wiederum einen signifikant höheren Serumspiegel von Perazin mit sich bringt, könnte dies ein noch deutlicheres Ergebnis verdecken. Auch in dem zu Grunde liegenden Patientenkollektiv liegt

der mittlere Serumspiegel unter Komedikation bei 100 ng/ml, was dem unteren Grenzwert des von Hiemke et al. 2018 empfohlenen therapeutischen Bereichs entspricht. Dies lässt vermuten, dass der Einfluss von Valproat auf den Wirkspiegel von Perazin bei gleichzeitiger Kombination oft unterschätzt wird.

Valproat und Quetiapin

Ein Vergleich der beiden Gruppen (nur Quetiapin n=1568, mit Valproat n=192) ergab keinen signifikanten Effekt der Komedikation von Valproat auf den Serumwirkspiegel von Quetiapin (siehe Tabelle 10). Wie auch für die anderen Kombinationen mit Quetiapin ist zu beachten, dass nicht zwischen der schnellwirksamen und der retardierten Formulierung von Quetiapin unterschieden wurde und das Dosierungsintervall nicht einbezogen wurde. Aufgrund der Größe der Stichproben ist davon auszugehen, dass der Einfluss dieser Störfaktoren zumindest teilweise kontrolliert ist. Dies geht zum einen mit den Ergebnissen von Castberg et al. und Winter et al. einher, zum anderen ist auch auf Grundlage der Metabolisierungswege der beiden Medikamente keine Interaktion zu erwarten (Castberg et al., 2007; Unterecker et al., 2018; Winter et al., 2007).

Valproat und Ripseridon

Die Betrachtung der Metabolisierung der beiden Medikamente lässt keinerlei Interaktion vermuten (Spina et al., 2016). Dies bestätigen sowohl die Ergebnisse von Spina et al. 2000 wie auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit (Spina et al., 2000) (siehe Tabelle 9).

Valproat und Clozapin

Die statistischen Berechnungen lassen vermuten, dass Valproat den Metabolismus von Clozapin und insbesondere den von Norclozapin induziert (siehe Tabelle 13). Diese Ergebnisse gehen mit bisherigen Studien einher (Centorrino et al., 1994; Conca et al., 2000; Diaz et al., 2014; Wong et al., 2006). Auch der Effekt von Valproat auf die Ration von Norclozapin zu Clozapin, wie er sich in unserer Arbeit zeigte, bestätigte die Ergebnisse vorausgehender Studien (Facciola et al., 1999; Longo & Salzman, 1995).

Der Dosis-korrigierte Clozapinspiegel allein war in der Gesamtgruppe unter Valproat zwar niedriger, jedoch nicht signifikant. Bei Frauen und Nichtrauchern war der Unterschied bei ebenfalls fehlender Signifikanz am deutlichsten. Neben den bereits in Kapitel 3.1.3 beschriebenen geschlechtsspezifischen Unterschieden der Biotransformation von Clozapin, gibt es Studien, die von einem unter Frauen größeren Effekt von Valproat auf Clozapin ausgehen (Greenblatt & von Moltke, 2008; Meibohm, Beierle, & Derendorf, 2002; Tanaka, 1999). Andere Autoren vermuteten eine Modulation des Einflusses von Valproat auf den Serumspiegel von Clozapin durch Rauchen. So beobachteten Diaz et al. (Diaz et al., 2008) bei Rauchern eine Induktion des Clozapin-Metabolismus durch Valproat, bei Nichtrauchern hingegen eine Inhibition. Die gleiche Arbeitsgruppe um Diaz et al. konnte die Ergebnisse mit einem anderen Patientenkollektiv nicht reproduzieren (Diaz et al., 2014). In der vorliegenden Arbeit zeigt sich, dass der Einfluss von Valproat auf den Serumwirkspiegel von Clozapin, Norclozapin wie auch die Ratio bei Rauchern deutlich geringer ist als bei Nichtrauchern. Ein Grund dafür könnte sein, dass 7 bis 12 Zigaretten bereits zu einer maximalen Induktion des Clozapinmetabolismus führen könnten (Haslemo, Eikeseth, Tanum, Molden, & Refsum, 2006). Bezüglich einer Beurteilung des Einflusses von Geschlecht und Raucherstatus sind künftige, größere Studien notwendig.

Eine Interpretation der Ergebnisse und ein Rückschluss auf die pharmakokinetischen Grundlagen der durch Valproat veränderten TDM-Spiegel ist aufgrund der komplexen Interaktionen zwischen Valproat und Clozapin limitiert. Die N-Demethylierung von Clozapin, durch die der Metabolit Norclozapin entsteht, wird in erster Linie von CYP1A2, CYP2C19 und in geringerem Ausmaß auch von CYP3A4, CYP2D6 und CYP2C9 katalysiert (Eiermann, Engel, Johansson, Zanger, & Bertilsson, 1997; Prior & Baker, 2003). Die wichtigsten Enzyme der N-Oxidierung sind CYP1A2, CYP3A4 und Flavinmonooxygenasen (Jaquenoud Sirot et al., 2009; Olesen & Linnet, 2001; Sachse et al., 1999; Tugnait et al., 1997). Der Metabolismus von Clozapin ist abhängig von den jeweiligen Polymorphismen dieser Enzyme. Des Weiteren unterliegt Clozapin einer Glukuronidierung, für die vor allem UGT1A1 und UGT1A4 verantwortlich sind (Erickson-Ridout et al., 2012). Valproat inhibiert nicht nur Phase-I und -II-Enzyme

wie Cytochrome, sondern auch UDP-Glucuronyltransferasen und Epoxid-Hydrolasen (Johannessen & Landmark, 2010). Weitere Untersuchungen zeigten induzierende Effekte von Valproat auf CYP3A4 und MDR1, die vor allem durch eine erhöhte Expression bedingt sind (Cervený et al., 2007). In-Vitro-Studien sowie Studien auf molekularer Ebene bezüglich des Einflusses von Valproat auf CYP1A2 sind selten und konnten bisher keinen signifikanten Effekt zeigen (Spina et al., 2009). Molekulare Studien über den Einfluss von Valproat auf CYP450 Enzyme sind bislang selten und beschreiben keinen herausragenden Effekt (Wen, Wang, Kivisto, Neuvonen, & Backman, 2001). Des Weiteren könnten Interaktionen zwischen Valproat und Clozapin auch auf Ebene der Plasmaproteinbindung zustande kommen und zu einer Erhöhung von gemessenen Clozapin-Spiegeln führen, ohne dabei den Metabolismus von Norclozapin zu beeinflussen.

Eine erniedrigte Ratio von Norclozapin könnte möglicherweise mit einer Verschlechterung der Leistung des Arbeitsgedächtnisses einhergehen (Rajji et al., 2015). Klinische Konsequenzen einer Komedikation mit Valproat sollten daher in zukünftigen Studien untersucht werden. Zudem bleibt unklar, ob sich die Risiken für Nebenwirkungen und Toxizität von Clozapin und Valproat addieren oder nicht. Aufgrund des eher seltenen Auftretens schwerer Nebenwirkungen ist das vorliegende Patientenkollektiv zu klein, um klare Aussagen diesbezüglich treffen zu können. Dennoch scheint eine Verstärkung der Toxizität durch Kombination der Medikamente unwahrscheinlich, da sowohl Leukozyten als auch Leberenzyme in allen Subgruppen unverändert gegenüber der alleinigen Gabe von Clozapin sind und im Normbereich liegen.

Es ist zu bedenken, dass ein schlechtes Ansprechen auf eine Monotherapie mit Clozapin mit einem schnelleren Metabolismus einhergehen könnte und daher ein Selektionskriterium für eine Add-on Therapie mit Valproat darstellen könnte. Um genauere Aussagen treffen zu können, wären weitere Studien mit größeren Patientengruppen und Daten zu pharmakogenetischen Einflüssen sehr hilfreich. Weiterhin ist das Therapeutische Drug Monitoring eine gute Möglichkeit, die auch im klinischen Alltag genutzt werden sollte, um Clozapinspiegel unter

Komedikation mit Valproat zu kontrollieren und die Therapie auf diese Weise zu optimieren.

Valproat und Olanzapin

Die Auswertung der Daten mittels Mann-Whitney-U-Test zeigte einen signifikanten Einfluss von Valproat auf den Serumwirkspiegel von Olanzapin (siehe Tabelle 15). Der Median unter Komedikation mit Valproat war um 34,5% niedriger als ohne. Auch die lineare Regression zeigte einen signifikant niedrigeren Olanzapinspiegel für die Kohorte mit Valproat als Komedikation. Während der Unterschied bei Frauen und Nichtrauchern stark ausgeprägt war, scheint sich Valproat bei Männern und Rauchern weniger auf den Serumspiegel von Olanzapin auszuwirken. Das Ergebnis innerhalb der Gruppe der Männer könnte jedoch durch einen Altersunterschied der beiden Subgruppen verzerrt sein, da die Untersuchungsgruppe, die Valproat erhielt, älter war und höheres Alter einer Induktion des Metabolismus von Olanzapin durch Valproat überlagert sein könnte. Der geringere Effekt von Valproat auf den Serumspiegel von Olanzapin unter Rauchern könnte dadurch erklärt werden, dass Rauchen bereits selbst zu einer Induktion des Metabolismus von Olanzapin führt. Der in 3.1.3 beschriebene Einfluss des Geschlechtes auf den Wirkspiegel von Olanzapin konnte hier durch eine lineare Regression bestätigt werden. Cytochrom CYP1A2 könnte hierbei eine wichtige Rolle spielen, da es zum einen eines der hauptsächlich am Abbau von Olanzapin beteiligten Enzyme ist, zum anderen stark durch das Geschlecht beeinflusst wird (Ou-Yang et al., 2000).

Die Ergebnisse dieser Arbeit stimmen zum Teil mit denen vorhergehender Studien überein. In einer Studie von Spina et al., 2009 zeigte sich ein signifikanter Abfall des Serumspiegels von Olanzapin unter Valproat um 40%, moduliert von Dauer und Dosis der Komedikation und dem Raucherstatus. Dabei zeigte sich keine klinische Verschlechterung des Zustandes der Patienten (Spina et al., 2009). Zwei weitere Studien, darunter auch eine klinisch prospektive Studie von Bergemann et al., 2006, kamen zu ähnlichen Ergebnissen (Bergemann et al., 2006; Haslemo et al., 2012). Andere Studien hingegen konnten keinen Effekt von Valproat auf den Serumwirkspiegel von Olanzapin nachweisen (Botts et al., 2008; Gex-Fabry et al., 2003).

Die im Rahmen dieser und weiterer Studien festgestellte Interaktion zwischen Valproat und Olanzapin kann auf verschiedenen pharmakokinetischen Wechselwirkungen basieren. Die beiden Medikamente werden über das Enzym UGT1A4 abgebaut und könnten hier interagieren. Valproat zählt allerdings eher als Inhibitor von UGT1A4, was erhöhte Olanzapinspiegel nach sich ziehen müsste (Vella & Mifsud, 2014). Auch eine Hochregulierung der CYP3A4-Aktivität durch Valproat könnte einen Einfluss auf den Olanzapinspiegel haben. Cerveny et al., 2007 zeigten, dass dieser Mechanismus einen entscheidenden Anteil an der Interaktion von Valproat mit Rifampicin hat (Cerveny et al., 2007). CYP3A4 spielt jedoch im Abbauweg von Olanzapin nur eine untergeordnete Rolle (Vella & Mifsud, 2014). Des Weiteren induziert Valproat das Enzym P-gp auf gastrointestinaler Ebene, zu dessen Substraten auch Olanzapin gehört (Spina et al., 2009). Da Valproat weder Einfluss auf Cytochrom CYP1A2, noch CYP2D6 hat, sind hier keine Interaktionen zu erwarten (Wen et al., 2001; Yatham, Paulsson, Mullen, & Vagero, 2004).

Verschiedene Studien konnten für die Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie eine hohe Effektivität mit guter Wirkung auf depressive Symptome, Manie und Suizidalität, jedoch bei gleichzeitiger Erhöhung der Nebenwirkungsrate zeigen (Baker et al., 2004; Gardner, 2002; Gonzalez-Heydrich, Raches, Wilens, Leichtner, & Mezzacappa, 2003; Xu et al., 2015). Da eine erhöhte Rate an Nebenwirkungen im Widerspruch zu erniedrigten Spiegel von Olanzapin steht, schlossen Vella und Mifsud, 2014, dass die Nebenwirkungen vor allem auf pharmakodynamischer Ebene entstehen müssen (Vella & Mifsud, 2014).

4.3 Stärken und Schwächen der Studie

Das den Analysen zum Einfluss von Alter, Geschlecht und der Antikonvulsiva zu Grunde liegende große Patientenkollektiv, zusammengesetzt aus Männern und Frauen unterschiedlicher Altersklassen, bietet die Möglichkeit einer repräsentativen Abbildung der klinischen Realität. Durch den Einschluss von lediglich einer Serumspiegelbestimmung pro Patient wurde einer Verzerrung des Kollektivs vorgebeugt. So wurden nur 4096 der insgesamt 13610 Messwerte in

die Auswertung einbezogen. Gleichzeitig sind wichtige Einflussfaktoren auf die Serumspiegel wie Raucherstatus und Komedikation nicht erfasst und können somit als mögliche Störfaktoren nicht kontrolliert werden. Weiterhin könnten die Ergebnisse durch die teils signifikant unterschiedliche Alters- und Geschlechtsverteilung von Untersuchungs- und Kontrollgruppen einem Selektionsbias unterliegen und dadurch verzerrt sein. Der Vergleich von Mittelwerten der Gruppen verhindert zudem ein Aufdecken Dosis-abhängiger Veränderungen des Metabolismus. Eine weitere Schwäche der Studie liegt darin begründet, dass im Rahmen der durchgeführten Messungen der Serumspiegelkonzentrationen der Antipsychotika nicht zwischen freien und gebundenen Anteilen unterschieden wird und somit mögliche Veränderungen der Plasmaproteinbindung nicht detektiert werden können.

Durch die Erhebung zusätzlicher Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, Dosierung inklusive der Tagesverteilung, Raucherstatus, Gewicht, Größe, Komedikation, Leberfunktionswerte, CRP, Leukozyten) gelang es, die genannten Schwächen des ersten Teils der Studie im Rahmen der Analysen der Kombinationen Clozapin/Valproat und Olanzapin/Valproat teilweise zu verbessern. Zum einen konnten Patienten mit bereits bekannten Störfaktoren, wie der Einnahme bestimmter Medikamente oder akuten und chronischen entzündlichen Erkrankungen, ausgeschlossen werden, zum anderen konnten mögliche „Confounder“ durch paarweises Matching nach Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Dosierung und wenn möglich auch nach Gewicht und Größe besser kontrolliert werden. Untersuchungs- und Kontrollgruppen der beiden Kombinationen sind so bezüglich Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Dosierung, Größe, Gewicht und BMI homogen verteilt. Das Vorgehen des Matching birgt jedoch den Nachteil kleinerer Fallzahlen, wodurch das Sample zu klein ist, um alle möglichen „Confounder“ einzubeziehen.

Wie bei allen retrospektiven Studien sind die Ergebnisse rein explorativ und stellen keinen Beweis für einen kausalen Zusammenhang dar. Hierfür sind weitere prospektive Studien nötig. Des Weiteren handelt es sich um eine Querschnittsanalyse, einhergehend mit selektiven Stichproben und intraindividuellem Vergleich zwischen den Kohorten. Durch die in der

vorliegenden Arbeit durchgeführten multiplen Signifikanztests steigt die Wahrscheinlichkeit für α -Fehler deutlich an. Eine Korrektur wurde nicht durchgeführt. Ferner ist eine Interpretation von Drug-Monitoring-Daten auf pharmakokinetischer Ebene nur eingeschränkt möglich, da die Metabolismen und damit die möglichen Interaktionen oft sehr komplex und nicht nur auf einzelne Enzyme zurückzuführen sind. Die klinische Relevanz der Serumspiegelveränderungen ist ohne klinische Parameter nicht zu beurteilen.

5 Zusammenfassung

Auf Basis von Serumspiegelbestimmungen verschiedener Antipsychotika wurde ein möglicher Einfluss von Alter, Geschlecht und antikonvulsiver Komedikation mit Carbamazepin, Lamotrigin und Valproat auf die Serumwirkspiegel der Antipsychotika untersucht.

Die im Rahmen der Arbeit einbezogenen Serumspiegel wurden im Zeitraum von Januar 2008 bis Juli 2015 im Labor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Uniklinik Würzburg bestimmt, dokumentiert und retrospektiv analysiert.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen höherem Alter der Patienten und der Mittelwerte der Serumwirkspiegel zeigte sich für Amisulpirid (+175,0%), Aripiprazol (+18,8%), Clozapin (+34,1%), Olanzapin (+62,4%), Quetiapin (+11,5%), Risperidon (+52,0%) und Haloperidol (+58,0%).

Signifikante Unterschiede der Serumwirkspiegel ergaben sich auch zwischen Männern und Frauen. Dabei war weibliches Geschlecht für die Medikamente Clozapin (+30,4%), Olanzapin (+34,4%), Risperidon (+26,7%), Haloperidol (+16,5%), Perazin (+63,2%) und Ziprasion (+36,4%) mit höheren mittleren Serumspiegeln assoziiert.

Der bereits mehrfach untersuchte, stark induzierende Effekt von Carbamazepin auf den Metabolismus von Quetiapin konnte erneut bestätigt werden. Der mittlere Serumspiegel bei Kombination war um 79,2% niedriger. Wenn die Kombination nicht vermeidbar ist, sind Anpassungen der Dosierung von Quetiapin hier zwingend notwendig,

Die Kombination mit Valproat zeigte eine signifikante Assoziation mit erniedrigten Mittelwerten der Serumwirkspiegel von Aripiprazol, Perazin und Olanzapin, die im klinischen Alltag bedacht und mittels TDM kontrolliert werden sollte. Die damit verbundene Abnahme der Serumwirkspiegel lag zwischen 20-30%.

Im Rahmen der Untersuchung der Kombination von Clozapin mit Valproat konnte zwar kein Einfluss auf den Dosis-korrigierten Spiegel von Clozapin

nachgewiesen werden, jedoch zeigte sich ein starker und signifikanter Abfall des Medians der Dosis-korrigierten Spiegel von Norclozapin um 43,6%. Dieser spiegelt sich auch in einer deutlichen und signifikanten Erniedrigung der Ratio von Norclozapin zu Clozapin wider. Ob die zusätzliche Gabe von Valproat durch eine erniedrigte Ratio von Dosis-korrigiertem Norclozapin- zu Clozapinspiegel zu besserem therapeutischen Ansprechen bei weniger Nebenwirkungen führt, oder ob die Kombination genau das Gegenteil bewirkt, bleibt Aufgabe zukünftiger prospektiver Studien des klinischen Ansprechens. Auch scheint Rauchen den Effekt von Valproat auf den Serumwirkspiegel von Clozapin und Norclozapin zu verringern.

Lamotrigin zeigte keinerlei signifikante Effekte auf die Serumwirkspiegel der Antipsychotika und scheint somit im Vergleich zu Carbamazepin und Valproat ein geringeres Interaktionspotential aufzuweisen.

Es gilt festzuhalten, dass für viele der Antipsychotika Dosisempfehlungen einen eher orientierenden Charakter haben, da die Serumspiegel von vielen weiteren Faktoren wie Geschlecht, Alter, Rauchen und Komedikation beeinflusst werden. Diese Einflussfaktoren sollten vor Therapiebeginn bei der Wahl von Medikament und Dosierung neben klinischen Aspekten bedacht werden.

Die Arbeit zeigt auch, dass das Therapeutische Drug Monitoring im klinischen Alltag eine hohe Bedeutung für die Therapieoptimierung durch eine Kontrolle der Serumspiegel hat. Insbesondere bei mangelndem Ansprechen oder starken Nebenwirkungen kann die Bestimmung des Serumspiegels wegweisend für die weitere Therapieführung sein.

Es bleibt zu bedenken, dass die Aussagekraft dieser retrospektiven Studie limitiert ist. Das Design der Studie ermöglicht durch die hohe Fallzahl, Zusammenhänge zu erkennen, liefert aber keine Erklärungen im Sinne einer erwiesenen Kausalität. Um Aussagen über die kausalen Zusammenhänge der Einflussfaktoren mit den Serumspiegelveränderungen sowie deren klinische Relevanz treffen zu können, sind weitere Studien mit Daten zu pharmakogenetischen Einflüssen, aber auch zum klinischen Ansprechen erforderlich.

6 Anhang

Anhang 1: Mittelwerte, Standardabweichungen und Interquartilsabstände für Dosis, absoluter und Dosis korrigierter Serumspiegelkonzentration einzelner Subgruppen, unterteilt nach Alter und Geschlecht

Medikament (Therapeutischer Bereich)	Subgruppe	n	Anteil der Verteilung um den therapeutischen Bereich (in %, unterhalb/darin/oberhalb)	Dosis (mg/dl) ¹	Serumkonzentration (ng/ml) ¹	Dosis-korrigierte (dc) Serumkonzentration (ng/ml)/(mg/d) ¹	log10 dc-Serumkonzentration ¹
Aripiprazol 150-500 ng/ml	Männer ≤ 60	282	46/48/6	16,7 ± 44,3 [10;15;20]	204 ± 157 [91;158;282]	14,5 ± 8,5 [9;13;19]	1,08 ± 0,28 [0,95;1,10;1,28]
	Männer > 60	37	35/62/3	12,7 ± 6,1 [7,5;10;15]	206 ± 166 [112;164;265]	17 ± 10 [10;15;24]	1,15 ± 0,28 [0,95;1,10;1,28]
	Frauen ≤ 60	286	47/50/3	14,3 ± 23,8 [10;10;15]	199 ± 146 [97;157;273]	15 ± 8 [10;14;19]	1,13 ± 0,24 [1,00;1,15;1,29]
	Frauen > 60	50	52/44/4	10,9 ± 6,3 [5;10;15]	195 ± 150 [94;139;264]	18 ± 10 [11;16;22]	1,18 ± 0,29 [1,05;1,21;1,33]
Clozapin 350-600 ng/ml	Männer ≤ 60	259	53/34/13	334 ± 158 [200;300;400]	366 ± 226 [189;340;486]	1,2 ± 0,8 [0,6;1,0;1,6]	-0,01 ± 0,30 [-0,20;0,17;0,20]
	Männer > 60	23	52/35/13	247 ± 124 [150;250;350]	349 ± 207 [181;331;500]	1,5 ± 0,7 [1,1;1,5;2,0]	1,04 ± 0,34 [0,03;0,18;0,30]
	Frauen ≤ 60	164	48/35/17	292 ± 148 [200;300;400]	401 ± 272 [219;357;510]	1,6 ± 1,1 [0,9;1,3;1,9]	1,04 ± 0,28 [-0,07;0,10;0,27]
	Frauen > 60	46	46/39/15	220 ± 140 [100;175;300]	383 ± 306 [176;374;503]	2,0 ± 1,3 [1,0;1,6;2,9]	1,94 ± 0,31 [-0,01;0,19;0,46]
Haloperidol 1-10 ng/ml	Männer ≤ 60	117	2/67/31	13,1 ± 11,0 [5;10;17,5]	8,5 ± 7,8 [3,4;6,3;11,0]	0,8 ± 0,6 [0,4;0,7;1,0]	-0,20 ± 0,34 [-0,40;-0,15;0,01]
	Männer > 60	41	5/80/15	8,2 ± 12,7 [2;4;9]	5,9 ± 5,0 [2,8;4;7,6]	1,4 ± 1,4 [0,6;1,0;1,6]	-0,01 ± 0,38 [-0,22;0,00;0,21]

¹ angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung und Quartile [25%;50%;75%]

Medikament (Therapeutischer Bereich)	Subgruppe	n	Anteil der Verteilung um den therapeutischen Bereich (in %, unterhalb/darin/oberhalb)	Dosis (mg/dl) ¹	Serum- konzentration (ng/ml) ¹	Dosis- korrigierte (dc) Serum- konzentration (ng/ml)/(mg/d) ¹	log10 dc-Serum- konzentration ¹
	Frauen ≤ 60	104	1/68/31	13,0 ± 13,5 [5;10;20]	10,0 ± 9,8 [3,9;6,6;13,3]	0,9 ± 0,6 [0,5;0,8;1,1]	-0,12 ± 0,31 [-0,27;-0,11;0,06]
	Frauen > 60	70	3/81/16	6,2 ± 6,1 [2;4,5;10]	5,9 ± 5,5 [2,5;4,0;7,2]	1,4 ± 1,2 [0,7;1,1;1,7]	0,02 ± 0,33 [-0,17;0,02;0,24]
<i>Melperon</i> 30-100 ng/ml	Männer ≤ 60	14	29/50/21	316 ± 187 [69;125;156]	81 ± 79 [27;64;98]	1,01 ± 1,24 [0,15;0,45;2,08]	-0,32 ± 0,57 [-0,82;-0,35;0,32]
	Männer > 60	8	25/63/12	103 ± 71 [50;100;138]	64 ± 40 [30;53;91]	0,97 ± 1,17 [0,33;0,54;1,21]	-0,19 ± 0,37 [-0,48;-0,27;0,06]
	Frauen ≤ 60	25	36/60/4	105 ± 78 [500;100;100]	50 ± 50 [22;42;60]	0,60 ± 0,55 [0,26;0,42;0,73]	-0,36 ± 0,36 [-0,59;-0,38;-0,14]
	Frauen > 60	15	33/60/7	90 ± 71 [50;75;100]	52 ± 34 [18;44;77]	0,67 ± 0,36 [0,44;0,57;0,80]	-0,24 ± 0,24 [-0,36;-0,24;-0,10]
<i>Olanzapin</i> 20-80 ng/ml	Männer ≤ 60	280	30/64/6	23 ± 75 [10;20;25]	41 ± 62 [18;30;49]	2,3 ± 1,7 [1,2;1,9;2,7]	0,27 ± 0,28 [0,08;0,27;0,43]
	Männer > 60	40	47/43/10	11 ± 6 [5;10;15]	40 ± 41 [15;24;48]	4,3 ± 6,3 [1,8;2,4;3,9]	0,44 ± 0,34 [0,24;0,37;0,59]
	Frauen ≤ 60	236	21/67/12	16 ± 8 [10;15;20]	44 ± 32 [21;36;56]	3,1 ± 2,6 [1,7;2,7;3,8]	0,40 ± 0,30 [0,24;0,43;0,58]
	Frauen > 60	71	14/72/14	13 ± 7 [7,5;10;20]	52 ± 48 [25;42;62]	4,3 ± 3,4 [2,5;3,5;5,0]	0,54 ± 0,30 [0,40;0,54;0,69]
<i>Perazin</i> 100-230 ng/ml	Männer ≤ 60	82	62/24/14	271 ± 192 [100;250;356]	106 ± 116 [26;57;160]	0,39 ± 0,29 [0,17;0,32;0,49]	-0,53 ± 0,33 [-0,77;-0,50;-0,32]
	Männer > 60	14	72/14/14	236 ± 167 [100;188;400]	93 ± 131 [13;31;118]	0,31 ± 0,25 [0,10;0,25;0,47]	-0,66 ± 0,40 [-1,02;-0,62;-0,33]
	Frauen ≤ 60	90	54/26/20	254 ± 141 [150;200;350]	137 ± 127 [47;88;213]	0,61 ± 0,76 [0,26;0,37;0,71]	-0,37 ± 0,34 [-0,59;-0,44;-0,15]
	Frauen > 60	23	52/44/4	195 ± 118 [100;200;250]	100 ± 79 [46;99;131]	0,65 ± 0,51 [0,26;0,46;1,00]	-0,33 ± 0,39 [-0,59;-0,34;0,00]

Medikament (Therapeutischer Bereich)	Subgruppe	n	Anteil der Verteilung um den therapeutischen Bereich (in %, unterhalb/darin/oberhalb)	Dosis (mg/dl) ¹	Serum- konzentration (ng/ml) ¹	Dosis- korrigierte (dc) Serum- konzentration (ng/ml)/(mg/d) ¹	log10 dc-Serum- konzentration ¹
Pipamperon 100-400ng/ ml	Männer ≤ 60	17	49/41/0	57 ± 51 [40;40;60]	120 ± 83 [56;85;177]	2,5 ± 1,6 [1,3;2,0;3,5]	0,32 ± 0,28 [0,12;0,30;0,55]
	Männer > 60	17	59/35/6	55 ± 40 [25;40;80]	159 ± 169 [45;85;222]	5,4 ± 10,5 [1,5;2,1;3,3]	0,41 ± 0,45 [0,18;0,33;0,52]
	Frauen ≤ 60	37	41/54/5	74 ± 56 [40;60;80]	145 ± 109 [55;120;210]	2,2 ± 1,2 [1,4;1,9;2,5]	0,23 ± 0,48 [0,13;0,29;0,40]
	Frauen > 60	27	44/41/15	67 ± 44 [40;60;80]	188 ± 193 [62;113;219]	2,7 ± 2,2 [1,8;2,1;3,1]	0,33 ± 0,35 [0,24;0,32;0,50]
Quetiapin 100-500 ng/ml	Männer ≤ 60	750	43/51/6	389 ± 269 [200;300;600]	177 ± 177 [52;120;234]	0,5 ± 0,7 [0,2;0,4;0,7]	-0,43 ± 0,37 [-0,62;-0,40;-0,18]
	Männer > 60	199	49/47/4	339 ± 193 [200;300;450]	154 ± 154 [53;100;200]	0,48 ± 0,38 [0,22;0,40;0,63]	-0,45 ± 0,36 [-0,66;-0,40;-0,20]
	Frauen ≤ 60	825	51/44/5	363 ± 255 [175;300;500]	159 ± 188 [42;97;205]	0,5 ± 0,8 [0,2;0,4;0,6]	-0,48 ± 0,39 [-0,71;-0,45;-0,22]
	Frauen > 60	308	45/51/4	328 ± 239 [150;300;400]	175 ± 229 [50;119;234]	0,6 ± 0,3 [0,2;0,5;0,8]	-0,37 ± 0,41 [-0,63;-0,33;-0,11]
Risperidon + 9-OH- Risperidon 20-60 ng/ml	Männer ≤ 60	404	30/60/10	5,9 ± 11,7 [2,4;5]	34 ± 24 [17;28;45]	9,5 ± 7,5 [5,8;11]	0,85 ± 0,38 [0,70;0,90;1,05]
	Männer > 60	79	35/56/9	3,9 ± 6,7 [1,5;3;4]	32 ± 21 [16;25;44]	14 ± 12 [7;11;17]	1,01 ± 0,36 [0,82;1,04;1,24]
	Frauen ≤ 60	367	32/51/17	5,4 ± 10,3 [2,4;5]	37 ± 26 [17;29;50]	11 ± 8 [6,9;15]	0,92 ± 0,38 [0,78;0,95;1,17]
	Frauen > 60	126	35/46/19	2,7 ± 1,6 [1,5;2;4]	41 ± 37 [14;33;54]	17 ± 14 [8,5;13;19]	1,12 ± 0,30 [0,93;1,12;1,28]

7 Literaturverzeichnis

- Abernethy, D. R., Greenblatt, D. J., Divoll, M., Arendt, R., Ochs, H. R., & Shader, R. I. (1982). Impairment of diazepam metabolism by low-dose estrogen-containing oral-contraceptive steroids. *N Engl J Med*, *306*(13), 791-792. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7062953>. doi:10.1056/NEJM198204013061307
- Aichhorn, W., Marksteiner, J., Walch, T., Zernig, G., Saria, A., & Kemmler, G. (2006). Influence of age, gender, body weight and valproate comedication on quetiapine plasma concentrations. *Int Clin Psychopharmacol*, *21*(2), 81-85. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16421458>.
- Aichhorn, W., Whitworth, A. B., Weiss, E. M., & Marksteiner, J. (2006). Second-generation antipsychotics: is there evidence for sex differences in pharmacokinetic and adverse effect profiles? *Drug Saf*, *29*(7), 587-598. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16808551>.
- Allison, D. B., Mentore, J. L., Heo, M., Chandler, L. P., Cappelleri, J. C., Infante, M. C., & Weiden, P. J. (1999). Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*, *156*(11), 1686-1696. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10553730>. doi:10.1176/ajp.156.11.1686
- Anderson, G. D. (1998). A mechanistic approach to antiepileptic drug interactions. *Ann Pharmacother*, *32*(5), 554-563. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9606477>. doi:10.1345/aph.17332
- Anderson, G. D. (2002). Sex differences in drug metabolism: cytochrome P-450 and uridine diphosphate glucuronosyltransferase. *J Genet Specif Med*, *5*(1), 25-33.

- Andersson, M. L., Bjorkhem-Bergman, L., & Lindh, J. D. (2011). Possible drug-drug interaction between quetiapine and lamotrigine--evidence from a Swedish TDM database. *Br J Clin Pharmacol*, 72(1), 153-156. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21651616>.
doi:10.1111/j.1365-2125.2011.03941.x
- Angalakuditi, M., & Angalakuditi, N. (2011). A comprehensive review of the literature on epilepsy in selected countries in emerging markets. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 7, 585-597. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22003298>.
doi:10.2147/NDT.S24966
- Aravagiri, M., Teper, Y., & Marder, S. R. (1999). Pharmacokinetics and tissue distribution of olanzapine in rats. *Biopharm Drug Dispos*, 20(8), 369-377. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10870093>.
- Aweeka, F., Jayesekara, D., Horton, M., Swan, S., Lambrecht, L., Wilner, K. D., . . . Turncliff, R. Z. (2000). The pharmacokinetics of ziprasidone in subjects with normal and impaired renal function. *Br J Clin Pharmacol*, 49 Suppl 1, 27S-33S. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10771451>.
- Ayrton, A., & Morgan, P. (2001). Role of transport proteins in drug absorption, distribution and excretion. *Xenobiotica*, 31(8-9), 469-497. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11569523>.
doi:10.1080/00498250110060969
- Baker, R. W., Brown, E., Akiskal, H. S., Calabrese, J. R., Ketter, T. A., Schuh, L. M., . . . Tohen, M. (2004). Efficacy of olanzapine combined with valproate or lithium in the treatment of dysphoric mania. *Br J Psychiatry*, 185, 472-478. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15572737>.
doi:10.1192/bjp.185.6.472

- Barski, O. A., Tipparaju, S. M., & Bhatnagar, A. (2008). The aldo-keto reductase superfamily and its role in drug metabolism and detoxification. *Drug Metab Rev*, 40(4), 553-624. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18949601>. doi:10.1080/03602530802431439
- Benkert, O., & Hippus, H. (2016). *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*: Springer Berlin Heidelberg.
- Bergemann, N., Kopitz, J., Kress, K. R., & Frick, A. (2004). Plasma amisulpride levels in schizophrenia or schizoaffective disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*, 14(3), 245-250. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15056484>. doi:10.1016/j.euroneuro.2003.09.001
- Bergemann, N., Kress, K. R., Abu-Tair, F., Frick, A., & Kopitz, J. (2006). Valproate lowers plasma concentration of olanzapine. *J Clin Psychopharmacol*, 26(4), 432-434. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16855466>. doi:10.1097/01.jcp.0000227353.46450.52
- Bertz, R. J., & Granneman, G. R. (1997). Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clin Pharmacokinet*, 32(3), 210-258. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9084960>. doi:10.2165/00003088-199732030-00004
- Bienentreu, S. D., & Kronmuller, K. T. (2005). Increase in risperidone plasma level with lamotrigine. *Am J Psychiatry*, 162(4), 811-812. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15800164>. doi:10.1176/appi.ajp.162.4.811-a
- Bigos, K. L., Pollock, B. G., Coley, K. C., Miller, D. D., Marder, S. R., Aravagiri, M., . . . Bies, R. R. (2008). Sex, race, and smoking impact olanzapine exposure. *J Clin Pharmacol*, 48(2), 157-165. Retrieved from

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18199892>.

doi:10.1177/0091270007310385

Botts, S., Diaz, F. J., Santoro, V., Spina, E., Muscatello, M. R., Cogollo, M., . . . de Leon, J. (2008). Estimating the effects of co-medications on plasma olanzapine concentrations by using a mixed model. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32(6), 1453-1458. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18555573>. doi:10.1016/j.pnpbp.2008.04.018

Boulton, D. W., DeVane, C. L., Liston, H. L., & Markowitz, J. S. (2002). In vitro P-glycoprotein affinity for atypical and conventional antipsychotics. *Life Sci*, 71(2), 163-169. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12031686>.

Callaghan, J. T., Bergstrom, R. F., Ptak, L. R., & Beasley, C. M. (1999). Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Clin Pharmacokinet*, 37(3), 177-193. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10511917>. doi:10.2165/00003088-199937030-00001

Cascorbi, I. (2010). The promises of personalized medicine. *Eur J Clin Pharmacol*, 66(8), 749-754. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20563567>. doi:10.1007/s00228-010-0858-6

Cascorbi, I. (2012). Drug interactions--principles, examples and clinical consequences. *Dtsch Arztebl Int*, 109(33-34), 546-555; quiz 556. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23152742>. doi:10.3238/arztebl.2012.0546

Cashman, J. R., & Zhang, J. (2006). Human flavin-containing monooxygenases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 46, 65-100. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16402899>. doi:10.1146/annurev.pharmtox.46.120604.141043

- Castberg, I., Skogvoll, E., & Spigset, O. (2007). Quetiapine and drug interactions: evidence from a routine therapeutic drug monitoring service. *J Clin Psychiatry, 68*(10), 1540-1545. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17960969>.
- Castberg, I., & Spigset, O. (2007). Effects of comedication on the serum levels of aripiprazole: evidence from a routine therapeutic drug monitoring service. *Pharmacopsychiatry, 40*(3), 107-110. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17541885>. doi:10.1055/s-2007-977715
- Centorrino, F., Baldessarini, R. J., Kando, J., Frankenburg, F. R., Volpicelli, S. A., Puopolo, P. R., & Flood, J. G. (1994). Serum concentrations of clozapine and its major metabolites: effects of cotreatment with fluoxetine or valproate. *Am J Psychiatry, 151*(1), 123-125. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8267110>. doi:10.1176/ajp.151.1.123
- Cervený, L., Svecová, L., Anzenbacherová, E., Vrzal, R., Staud, F., Dvorák, Z., . . . Pavek, P. (2007). Valproic acid induces CYP3A4 and MDR1 gene expression by activation of constitutive androstane receptor and pregnane X receptor pathways. *Drug Metab Dispos, 35*(7), 1032-1041. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17392393>. doi:10.1124/dmd.106.014456
- Chang, W. H., Jann, M. W., Chiang, T. S., Lin, H. N., Hu, W. H., & Chien, C. P. (1996). Plasma haloperidol and reduced haloperidol concentrations in a geriatric population. *Neuropsychobiology, 33*(1), 12-16. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8821369>. doi:10.1159/000119242
- Citrome, L., Josiassen, R., Bark, N., Salazar, D. E., & Mallikaarjun, S. (2005). Pharmacokinetics of aripiprazole and concomitant lithium and valproate. *J Clin Pharmacol, 45*(1), 89-93. Retrieved from

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15601809>.

doi:10.1177/0091270004269870

Clodfelter, K. H., Holloway, M. G., Hodor, P., Park, S. H., Ray, W. J., & Waxman, D. J. (2006). Sex-dependent liver gene expression is extensive and largely dependent upon signal transducer and activator of transcription 5b (STAT5b): STAT5b-dependent activation of male genes and repression of female genes revealed by microarray analysis. *Mol Endocrinol*, 20(6), 1333-1351. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469768>. doi:10.1210/me.2005-0489

Conca, A., Beraus, W., Konig, P., & Waschler, R. (2000). A case of pharmacokinetic interference in comedication of clozapine and valproic acid. *Pharmacopsychiatry*, 33(6), 234-235. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11147932>. doi:10.1055/s-2000-8355

Couchman, L., Morgan, P. E., Spencer, E. P., & Flanagan, R. J. (2010). Plasma clozapine, norclozapine, and the clozapine:norclozapine ratio in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 1993-2007. *Ther Drug Monit*, 32(4), 438-447. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20463634>. doi:10.1097/FTD.0b013e3181dad1fb

Davis, K. L., Kahn, R. S., Ko, G., & Davidson, M. (1991). Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*, 148(11), 1474-1486. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1681750>. doi:10.1176/ajp.148.11.1474

de Araujo, A. A., de Araujo Dantas, D., do Nascimento, G. G., Ribeiro, S. B., Chaves, K. M., de Lima Silva, V., . . . de Medeiros, C. A. (2014). Quality of life in patients with schizophrenia: the impact of socio-economic

factors and adverse effects of atypical antipsychotics drugs. *Psychiatr Q*, 85(3), 357-367. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24789610>. doi:10.1007/s11126-014-9290-x

de Leon, J., Santoro, V., D'Arrigo, C., & Spina, E. (2012). Interactions between antiepileptics and second-generation antipsychotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 8(3), 311-334. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22332980>. doi:10.1517/17425255.2012.660918

Diaz, F. J., Eap, C. B., Ansermot, N., Crettol, S., Spina, E., & de Leon, J. (2014). Can valproic acid be an inducer of clozapine metabolism? *Pharmacopsychiatry*, 47(3), 89-96. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24764199>. doi:10.1055/s-0034-1371866

Diaz, F. J., Santoro, V., Spina, E., Cogollo, M., Rivera, T. E., Botts, S., & de Leon, J. (2008). Estimating the size of the effects of co-medications on plasma clozapine concentrations using a model that controls for clozapine doses and confounding variables. *Pharmacopsychiatry*, 41(3), 81-91. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18484549>. doi:10.1055/s-2007-1004591

Eiermann, B., Engel, G., Johansson, I., Zanger, U. M., & Bertilsson, L. (1997). The involvement of CYP1A2 and CYP3A4 in the metabolism of clozapine. *Br J Clin Pharmacol*, 44(5), 439-446. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9384460>.

Erickson-Ridout, K. K., Sun, D., & Lazarus, P. (2012). Glucuronidation of the second-generation antipsychotic clozapine and its active metabolite N-desmethylclozapine. Potential importance of the UGT1A1 A(TA)(7)TAA and UGT1A4 L48V polymorphisms. *Pharmacogenet Genomics*, 22(8), 561-576. Retrieved from

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22565219>.

doi:10.1097/FPC.0b013e328354026b

Everson, G., Lasseter, K. C., Anderson, K. E., Bauer, L. A., Carithens, R. L., Jr., Wilner, K. D., . . . Turncliff, R. Z. (2000). The pharmacokinetics of ziprasidone in subjects with normal and impaired hepatic function. *Br J Clin Pharmacol*, *49 Suppl 1*, 21S-26S. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10771450>.

Facciola, G., Avenoso, A., Scordo, M. G., Madia, A. G., Ventimiglia, A., Perucca, E., & Spina, E. (1999). Small effects of valproic acid on the plasma concentrations of clozapine and its major metabolites in patients with schizophrenic or affective disorders. *Ther Drug Monit*, *21*(3), 341-345. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10365650>.

Farde, L., Nordstrom, A. L., Wiesel, F. A., Pauli, S., Halldin, C., & Sedvall, G. (1992). Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry*, *49*(7), 538-544. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1352677>.

Figuroa, C., Brecher, M., Hamer-Maansson, J. E., & Winter, H. (2009). Pharmacokinetic profiles of extended release quetiapine fumarate compared with quetiapine immediate release. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *33*(2), 199-204. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18948162>.
doi:10.1016/j.pnpbp.2008.09.026

Finley, P., & Warner, D. (1994). Potential impact of valproic acid therapy on clozapine disposition. *Biol Psychiatry*, *36*(7), 487-488. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7811848>.

- Ford, J. M., Truman, C. A., Wilcock, G. K., & Roberts, C. J. (1993). Serum concentrations of tacrine hydrochloride predict its adverse effects in Alzheimer's disease. *Clin Pharmacol Ther*, 53(6), 691-695.
- Gardner, D. M. (2002). The addition of olanzapine to valproate or lithium for acute manic or mixed bipolar episodes reduced manic symptoms. *Evid Based Ment Health*, 5(3), 89. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12180456>.
- Gardner, D. M., Baldessarini, R. J., & Waraich, P. (2005). Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *CMAJ*, 172(13), 1703-1711. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15967975>.
doi:10.1503/cmaj.1041064
- Gex-Fabry, M., Balant-Gorgia, A. E., & Balant, L. P. (2003). Therapeutic drug monitoring of olanzapine: the combined effect of age, gender, smoking, and comedication. *Ther Drug Monit*, 25(1), 46-53. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12548144>.
- Glaeser, H. (2011). Importance of P-glycoprotein for drug-drug interactions. *Handb Exp Pharmacol*(201), 285-297. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21103973>. doi:10.1007/978-3-642-14541-4_7
- Glazer, W. M. (2000). Extrapyramidal side effects, tardive dyskinesia, and the concept of atypicality. *J Clin Psychiatry*, 61 Suppl 3, 16-21. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10724129>.
- Gonzalez-Heydrich, J., Raches, D., Wilens, T. E., Leichtner, A., & Mezzacappa, E. (2003). Retrospective study of hepatic enzyme elevations in children treated with olanzapine, divalproex, and their combination. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 42(10), 1227-1233. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14560173>. doi:10.1097/00004583-200310000-00014

- Graefe, L., Bönisch. (2016). *Duale Reihe, Pharmakologie und Toxikologie*: Thieme.
- Greenblatt, D. J., Divoll, M., Abernethy, D. R., & Shader, R. I. (1982). Physiologic changes in old age: relation to altered drug disposition. *J Am Geriatr Soc*, 30(11 Suppl), S6-10. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7130589>.
- Greenblatt, D. J., Sellers, E. M., & Shader, R. I. (1982). Drug therapy: drug disposition in old age. *N Engl J Med*, 306(18), 1081-1088. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7040951>.
doi:10.1056/NEJM198205063061804
- Greenblatt, D. J., & von Moltke, L. L. (2008). Gender has a small but statistically significant effect on clearance of CYP3A substrate drugs. *J Clin Pharmacol*, 48(11), 1350-1355. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18757784>.
doi:10.1177/0091270008323754
- Grimm, S. W., Richtand, N. M., Winter, H. R., Stams, K. R., & Reece, S. B. (2006). Effects of cytochrome P450 3A modulators ketoconazole and carbamazepine on quetiapine pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol*, 61(1), 58-69. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16390352>. doi:10.1111/j.1365-2125.2005.02507.x
- Grossman, M. I., Kirsner, J. B., & Gillespie, I. E. (1963). Basal and Histalog-Stimulated Gastric Secretion in Control Subjects and in Patients with Peptic Ulcer or Gastric Cancer. *Gastroenterology*, 45, 14-26. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14046306>.
- Grunder, G., Baumann, P., Conca, A., Zernig, G., Hiemke, C., & AGNP, T. D.-G. d. (2014). [Therapeutic drug monitoring in psychiatry. A brief summary of the new consensus paper by the task force on TDM of the AGNP]. *Nervenarzt*, 85(7), 847-855. Retrieved from

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24346428>. doi:10.1007/s00115-013-3925-2

Grunder, G., Carlsson, A., & Wong, D. F. (2003). Mechanism of new antipsychotic medications: occupancy is not just antagonism. *Arch Gen Psychiatry*, 60(10), 974-977. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14557141>. doi:10.1001/archpsyc.60.10.974

Grunze, H., & Bauer, M. (2012). Medikamente zur Behandlung bipolarer affektiver Störungen. In G. Gründer & O. Benkert (Eds.), *Handbuch der psychiatrischen Pharmakotherapie* (pp. 629-657). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Grunze, H., von Wegerer, J., Greene, R. W., & Walden, J. (1998). Modulation of calcium and potassium currents by lamotrigine. *Neuropsychobiology*, 38(3), 131-138. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9778600>.

Grunze, H., & Walden, J. (1997). Reduction of the frequency of occurrence of low magnesium induced field potentials in the hippocampus slice preparation of guinea pigs: a good screening tool for calcium antagonistic effects of anticonvulsant and antipsychotic drugs. *Magnes Res*, 10(2), 119-126. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9368232>.

Haen, E. (2014). [Drug-drug interactions: interactions between xenobiotics]. *Nervenarzt*, 85(4), 417-426. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24619146>. doi:10.1007/s00115-013-3935-0

Hamilton J., Y. K. (1996). *Psychopharmacology and women: sex, gender, and hormones*: American Psychiatric Press.

Haslemo, T., Eikeseth, P. H., Tanum, L., Molden, E., & Refsum, H. (2006). The effect of variable cigarette consumption on the interaction with clozapine

and olanzapine. *Eur J Clin Pharmacol*, 62(12), 1049-1053. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17089108>.

doi:10.1007/s00228-006-0209-9

Haslemo, T., Olsen, K., Lunde, H., & Molden, E. (2012). Valproic Acid significantly lowers serum concentrations of olanzapine—an interaction effect comparable with smoking. *Ther Drug Monit*, 34(5), 512-517.

Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22972535>.

doi:10.1097/FTD.0b013e3182693d2a

Hasselstrom, J., & Linnet, K. (2004). Quetiapine serum concentrations in psychiatric patients: the influence of comedication. *Ther Drug Monit*, 26(5), 486-491. Retrieved from

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15385830>.

He, X. M., Zhou, Y., Xu, M. Z., Li, Y., Li, H. Q., & Li, W. Y. (2015). Effects of long-term smoking on the activity and mRNA expression of CYP isozymes in rats. *J Thorac Dis*, 7(10), 1725-1731. Retrieved from

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26623094>.

doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.10.07

Hiemke, C., Baumann, P., & Stingl, J. (2012). Pharmakokinetik, Pharmakogenetik und therapeutisches Drug Monitoring. In G. Gründer & O. Benkert (Eds.), *Handbuch der psychiatrischen Pharmakotherapie* (pp. 441-464). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Hiemke, C., & Benkert, O. (2017). Pharmakokinetik und Arzneimittelinteraktionen. In O. Benkert & H. Hippus (Eds.), *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie* (pp. 938-951).

Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Hiemke, C., Bergemann, N., Clement, H. W., Conca, A., Deckert, J., Domschke, K., . . . Baumann, P. (2018). Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017.

Pharmacopsychiatry, 51(1-02), 9-62. Retrieved from

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28910830>. doi:10.1055/s-0043-116492

Hollenberg, N. K., Adams, D. F., Solomon, H. S., Rashid, A., Abrams, H. L., & Merrill, J. P. (1974). Senescence and the renal vasculature in normal man. *Circ Res*, 34(3), 309-316. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4362036>.

Hommers, L., Scharl, M., Hefner, G., Hohner, M., Fischer, M., Pfuhlmann, B., . . . Unterecker, S. (2018). Comedication of Valproic Acid Is Associated With Increased Metabolism of Clozapine. *J Clin Psychopharmacol*, 38(3), 188-192. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29620699>. doi:10.1097/JCP.0000000000000877

Jaquenoud Sirot, E., Knezevic, B., Morena, G. P., Harenberg, S., Oneda, B., Crettol, S., . . . Eap, C. B. (2009). ABCB1 and cytochrome P450 polymorphisms: clinical pharmacogenetics of clozapine. *J Clin Psychopharmacol*, 29(4), 319-326. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19593168>. doi:10.1097/JCP.0b013e3181acc372

Javaid, J. I. (1994). Clinical pharmacokinetics of antipsychotics. *J Clin Pharmacol*, 34(4), 286-295. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7911807>.

Jerling, M., Merle, Y., Mentre, F., & Mallet, A. (1997). Population pharmacokinetics of clozapine evaluated with the nonparametric maximum likelihood method. *Br J Clin Pharmacol*, 44(5), 447-453.

Johannessen, S. I., & Landmark, C. J. (2010). Antiepileptic drug interactions - principles and clinical implications. *Curr Neuropharmacol*, 8(3), 254-267. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21358975>. doi:10.2174/157015910792246254

- Kalra, B. S. (2007). Cytochrome P450 enzyme isoforms and their therapeutic implications: an update. *Indian J Med Sci*, 61(2), 102-116.
- Kapur, S., & Remington, G. (1996). Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 153(4), 466-476. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8599393>.
doi:10.1176/ajp.153.4.466
- Kapur, S., & Seeman, P. (2001). Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry*, 158(3), 360-369. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11229973>.
doi:10.1176/appi.ajp.158.3.360
- Kashuba, A. D., Nafziger, A. N., Kearns, G. L., Leeder, J. S., Shirey, C. S., Gotschall, R., . . . Bertino, J. S., Jr. (1998). Quantification of intraindividual variability and the influence of menstrual cycle phase on CYP2D6 activity as measured by dextromethorphan phenotyping. *Pharmacogenetics*, 8(5), 403-410.
- Kelly, D. L., Conley, R. R., Feldman, S., Yu, Y., McMahon, R. P., & Richardson, C. M. (2006). Adjunct divalproex or lithium to clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatr Q*, 77(1), 81-95. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16397757>
<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11126-006-7963-9>.
doi:10.1007/s11126-006-7963-9
- Kiang, T. K., Ensom, M. H., & Chang, T. K. (2005). UDP-glucuronosyltransferases and clinical drug-drug interactions. *Pharmacol Ther*, 106(1), 97-132. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15781124>.
doi:10.1016/j.pharmthera.2004.10.013

- Kim, S. C., & Kim, M. G. (2019). A meta-analysis of the influence of UGT1A6 genetic polymorphisms on valproic acid pharmacokinetics. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 57(3), 144-151. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30686291>. doi:10.5414/CP203357
- Klotz, U. (2009). Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev*, 41(2), 67-76. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19514965>. doi:10.1080/03602530902722679
- Kossen, M., Selten, J. P., & Kahn, R. S. (2001). Elevated clozapine plasma level with lamotrigine. *Am J Psychiatry*, 158(11), 1930. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11691709>. doi:10.1176/appi.ajp.158.11.1930
- Lane, H. Y., Chang, Y. C., Chang, W. H., Lin, S. K., Tseng, Y. T., & Jann, M. W. (1999). Effects of gender and age on plasma levels of clozapine and its metabolites: analyzed by critical statistics. *J Clin Psychiatry*, 60(1), 36-40.
- Laux, G. (1997). *Pharmakopsychiatrie*. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag.
- Leysen, J. E., Janssen, P. M., Schotte, A., Luyten, W. H., & Megens, A. A. (1993). Interaction of antipsychotic drugs with neurotransmitter receptor sites in vitro and in vivo in relation to pharmacological and clinical effects: role of 5HT2 receptors. *Psychopharmacology (Berl)*, 112(1 Suppl), S40-54. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7530377>.
- Li, X., Yan, Z., Wu, Q., Sun, X., Li, F., Zhang, S., . . . Chen, H. (2016). Glucocorticoid receptor contributes to the altered expression of hepatic cytochrome P450 upon cigarette smoking. *Mol Med Rep*, 14(6), 5271-5280. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27840998>. doi:10.3892/mmr.2016.5898

- Longo, L. P., & Salzman, C. (1995). Valproic acid effects on serum concentrations of clozapine and norclozapine. *Am J Psychiatry*, 152(4), 650. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7694927>.
- Manji, H. K., Moore, G. J., & Chen, G. (2000). Clinical and preclinical evidence for the neurotrophic effects of mood stabilizers: implications for the pathophysiology and treatment of manic-depressive illness. *Biol Psychiatry*, 48(8), 740-754. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11063971>.
- Marazziti, D., Baroni, S., Picchetti, M., Piccinni, A., Carlini, M., Vatteroni, E., . . . Dell'Osso, L. (2013). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic drugs: effect of sex. *CNS Spectr*, 18(3), 118-127. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23374978>.
doi:10.1017/S1092852912001010
- Mason, H. S. (1957). Mechanisms of oxygen metabolism. *Adv Enzymol Relat Subj Biochem*, 19, 79-233. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13508397>.
- Matoulkova, P., Pavek, P., Maly, J., & Vlcek, J. (2014). Cytochrome P450 enzyme regulation by glucocorticoids and consequences in terms of drug interaction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 10(3), 425-435. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24451000>.
doi:10.1517/17425255.2014.878703
- Matthaei, J., Tzvetkov, M. V., Strube, J., Sehrt, D., Sachse-Seeboth, C., Hjelmberg, J. B., . . . Brockmoller, J. (2016). Heritability of Caffeine Metabolism: Environmental Effects Masking Genetic Effects on CYP1A2 Activity but Not on NAT2. *Clin Pharmacol Ther*, 100(6), 606-616. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27509179>.
doi:10.1002/cpt.444
- Mauri, M. C., Paletta, S., Di Pace, C., Reggiori, A., Cirnigliaro, G., Valli, I., & Altamura, A. C. (2018). Clinical Pharmacokinetics of Atypical

Antipsychotics: An Update. *Clin Pharmacokinet*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29915922>. doi:10.1007/s40262-018-0664-3

McCune, J. S., Lindley, C., Decker, J. L., Williamson, K. M., Meadowcroft, A. M., Graff, D., . . . Pieper, J. A. (2001). Lack of gender differences and large intrasubject variability in cytochrome P450 activity measured by phenotyping with dextromethorphan. *J Clin Pharmacol*, 41(7), 723-731.

Meibohm, B., Beierle, I., & Derendorf, H. (2002). How important are gender differences in pharmacokinetics? *Clin Pharmacokinet*, 41(5), 329-342. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12036391>. doi:10.2165/00003088-200241050-00002

Moller, H. J. (2000). State of the art of drug treatment of schizophrenia and the future position of the novel/atypical antipsychotics. *World J Biol Psychiatry*, 1(4), 204-214. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12607217>.

Möller, H. J., Laux, G., & Deister, A. (2016). *Duale Reihe Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*: Thieme.

Müller, M. J., & Benkert, O. (2017). Antipsychotika. In O. Benkert & H. Hippus (Eds.), *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie* (pp. 269-478). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Muzina, D. J., El-Sayegh, S., & Calabrese, J. R. (2002). Antiepileptic drugs in psychiatry-focus on randomized controlled trial. *Epilepsy Res*, 50(1-2), 195-202. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12151129>.

Nelson, D. R., Koymans, L., Kamataki, T., Stegeman, J. J., Feyereisen, R., Waxman, D. J., . . . Nebert, D. W. (1996). P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature.

Pharmacogenetics, 6(1), 1-42. Retrieved from
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8845856>.

Nicolas, J. M., Espie, P., & Molimard, M. (2009). Gender and interindividual variability in pharmacokinetics. *Drug Metab Rev*, 41(3), 408-421. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19601720>. doi:10.1080/10837450902891485

Nikisch, G., Baumann, P., Oneda, B., Kiessling, B., Weisser, H., Mathe, A. A., . . . Eap, C. B. (2011). Cytochrome P450 and ABCB1 genetics: association with quetiapine and norquetiapine plasma and cerebrospinal fluid concentrations and with clinical response in patients suffering from schizophrenia. A pilot study. *J Psychopharmacol*, 25(7), 896-907. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21148022>. doi:10.1177/02698811110389208

O'Donnell, T., Rotzinger, S., Ulrich, M., Hanstock, C. C., Nakashima, T. T., & Silverstone, P. H. (2003). Effects of chronic lithium and sodium valproate on concentrations of brain amino acids. *Eur Neuropsychopharmacol*, 13(4), 220-227. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12888180>.

Ohara, K., Tanabu, S., Ishibashi, K., Ikemoto, K., Yoshida, K., & Shibuya, H. (2003). Effects of age and the CYP2D6*10 allele on the plasma haloperidol concentration/dose ratio. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 27(3), 347-350. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12691769>. doi:10.1016/S0278-5846(02)00314-7

Olesen, O. V., & Linnet, K. (2001). Contributions of five human cytochrome P450 isoforms to the N-demethylation of clozapine in vitro at low and high concentrations. *J Clin Pharmacol*, 41(8), 823-832. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11504269>.

- Ou-Yang, D. S., Huang, S. L., Wang, W., Xie, H. G., Xu, Z. H., Shu, Y., & Zhou, H. H. (2000). Phenotypic polymorphism and gender-related differences of CYP1A2 activity in a Chinese population. *Br J Clin Pharmacol*, 49(2), 145-151. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10671909>.
- Patsalos, P. N. (2013). Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs)--Part 2: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs and drugs used to treat non-epilepsy disorders. *Clin Pharmacokinet*, 52(12), 1045-1061. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23794036>. doi:10.1007/s40262-013-0088-z
- Paulzen, M., Gründer, G., & Benkert, O. (2017). Medikamente zur Behandlung bipolarer Störungen. In O. Benkert & H. Hippus (Eds.), *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie* (pp. 201-268). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Pollock, B. G. (1997). Gender differences in psychotropic drug metabolism. *Psychopharmacol Bull*, 33(2), 235-241. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9230636>.
- Potantin, S. S., Burminsky, D. S., Morozova, M. A., Platova, A. I., Baymeeva, N. V., & Miroshnichenko, II. (2015). [Plasma levels of antipsychotics and the severity of side-effects in the treatment of schizophrenia exacerbation]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 115(11), 40-46. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26978050>.
- Prakash, C., Kamel, A., Cui, D., Whalen, R. D., Miceli, J. J., & Tweedie, D. (2000). Identification of the major human liver cytochrome P450 isoform(s) responsible for the formation of the primary metabolites of ziprasidone and prediction of possible drug interactions. *Br J Clin Pharmacol*, 49 Suppl 1, 35S-42S. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10771452>.

- Prior, T. I., & Baker, G. B. (2003). Interactions between the cytochrome P450 system and the second-generation antipsychotics. *J Psychiatry Neurosci*, 28(2), 99-112. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12670127>.
- Rajji, T. K., Mulsant, B. H., Davies, S., Kalache, S. M., Tsoutsoulas, C., Pollock, B. G., & Remington, G. (2015). Prediction of working memory performance in schizophrenia by plasma ratio of clozapine to N-desmethylclozapine. *Am J Psychiatry*, 172(6), 579-585. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25859763>.
doi:10.1176/appi.ajp.2015.14050673
- Relling, M. V., Lin, J. S., Ayers, G. D., & Evans, W. E. (1992). Racial and gender differences in N-acetyltransferase, xanthine oxidase, and CYP1A2 activities. *Clin Pharmacol Ther*, 52(6), 643-658. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1458773>.
- Renton, K. W. (2001). Alteration of drug biotransformation and elimination during infection and inflammation. *Pharmacol Ther*, 92(2-3), 147-163. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11916535>.
doi:10.1016/s0163-7258(01)00165-6
- Rowland, A., Elliot, D. J., Williams, J. A., Mackenzie, P. I., Dickinson, R. G., & Miners, J. O. (2006). In vitro characterization of lamotrigine N2-glucuronidation and the lamotrigine-valproic acid interaction. *Drug Metab Dispos*, 34(6), 1055-1062. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16565174>.
doi:10.1124/dmd.106.009340
- Sachse, C., Ruschen, S., Dettling, M., Schley, J., Bauer, S., Muller-Oerlinghausen, B., . . . Brockmoller, J. (1999). Flavin monooxygenase 3 (FMO3) polymorphism in a white population: allele frequencies, mutation linkage, and functional effects on clozapine and caffeine metabolism. *Clin Pharmacol Ther*, 66(4), 431-438. Retrieved from

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10546928>.

doi:10.1053/cp.1999.v66.a102203

Schaeffner, E. S., Ebert, N., Delanaye, P., Frei, U., Gaedeke, J., Jakob, O., . . . Martus, P. (2012). Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med*, *157*(7), 471-481. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23027318>. doi:10.7326/0003-4819-157-7-201210020-00003

Schatzberg, A. F., & Nemeroff, C. B. (2009). *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology*: American Psychiatric Pub.

Scherf-Clavel, M., Samanski, L., Hommers, L. G., Deckert, J., Menke, A., & Unterecker, S. (2019). Analysis of smoking behavior on the pharmacokinetics of antidepressants and antipsychotics: evidence for the role of alternative pathways apart from CYP1A2. *Int Clin Psychopharmacol*, *34*(2), 93-100. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30557209>. doi:10.1097/YIC.0000000000000250

Schoretsantis, G., Haen, E., Grunder, G., Stegmann, B., Schruers, K. R., Hiemke, C., . . . Paulzen, M. (2016). Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions of Mood Stabilizers and Risperidone in Patients Under Combined Treatment. *J Clin Psychopharmacol*, *36*(6), 554-561. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27811552>. doi:10.1097/JCP.0000000000000601

Schwartz, J. B. (2007). The current state of knowledge on age, sex, and their interactions on clinical pharmacology. *Clin Pharmacol Ther*, *82*(1), 87-96. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17495875>. doi:10.1038/sj.clpt.6100226

Scripture, C. D., & Pieper, J. A. (2001). Clinical pharmacokinetics of fluvastatin. *Clin Pharmacokinet*, *40*(4), 263-281. doi:10.2165/00003088-200140040-00003

- Seeman, P. (1990). Atypical neuroleptics: role of multiple receptors, endogenous dopamine, and receptor linkage. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 358, 14-20. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1978482>.
- Seeman, P. (2002). Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry*, 47(1), 27-38. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11873706>.
- Shenfield, G. M. (2004). Genetic Polymorphisms, Drug Metabolism and Drug Concentrations. *Clin Biochem Rev*, 25(4), 203-206.
- Sidhu, J., Job, S., Bullman, J., Francis, E., Abbott, R., Ascher, J., & Theis, J. G. (2006). Pharmacokinetics and tolerability of lamotrigine and olanzapine coadministered to healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 61(4), 420-426. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16542203>.
doi:10.1111/j.1365-2125.2006.02598.x
- Sjoqvist, F., & Alvan, G. (1983). Aging and drug disposition--metabolism. *J Chronic Dis*, 36(1), 31-37. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6848546>.
- Spina, E., Avenoso, A., Facciola, G., Salemi, M., Scordo, M. G., Giacobello, T., . . . Perucca, E. (2000). Plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone: effect of comedication with carbamazepine or valproate. *Ther Drug Monit*, 22(4), 481-485. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10942191>.
- Spina, E., D'Arrigo, C., Migliardi, G., Santoro, V., Muscatello, M. R., Mico, U., . . . Perucca, E. (2006). Effect of adjunctive lamotrigine treatment on the plasma concentrations of clozapine, risperidone and olanzapine in patients with schizophrenia or bipolar disorder. *Ther Drug Monit*, 28(5), 599-602. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17038872>.
doi:10.1097/01.ftd.0000246763.59506.b0

- Spina, E., D'Arrigo, C., Santoro, V., Muscatello, M. R., Pandolfo, G., Zoccali, R., . . . de Leon, J. (2009). Effect of valproate on olanzapine plasma concentrations in patients with bipolar or schizoaffective disorder. *Ther Drug Monit*, 31(6), 758-763. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19865002>.
doi:10.1097/FTD.0b013e3181c0590e
- Spina, E., Pisani, F., & de Leon, J. (2016). Clinically significant pharmacokinetic drug interactions of antiepileptic drugs with new antidepressants and new antipsychotics. *Pharmacol Res*, 106, 72-86. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26896788>.
doi:10.1016/j.phrs.2016.02.014
- Stingl, J. C. (2018). Mindful Pharmacogenetics: Drug Dosing for Mental Health. *Am J Psychiatry*, 175(5), 395-397. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29712478>.
doi:10.1176/appi.ajp.2018.18020134
- Stingl, J. C., Brockmoller, J., & Viviani, R. (2013). Genetic variability of drug-metabolizing enzymes: the dual impact on psychiatric therapy and regulation of brain function. *Mol Psychiatry*, 18(3), 273-287. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22565785>.
doi:10.1038/mp.2012.42
- Strack, D. K., Leckband, S. G., & Meyer, J. M. (2009). Antipsychotic prescribing practices following withdrawal of concomitant carbamazepine. *J Psychiatr Pract*, 15(6), 442-448. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19934718>.
doi:10.1097/01.pra.0000364285.55586.ad
- Suzuki, T., Mihara, K., Nagai, G., Kagawa, S., Nakamura, A., Nemoto, K., & Kondo, T. (2019). Relationship Between UGT1A4 and UGT2B7 Polymorphisms and the Steady-State Plasma Concentrations of Lamotrigine in Patients With Treatment-Resistant Depressive Disorder

Receiving Lamotrigine as Augmentation Therapy. *Ther Drug Monit*, 41(1), 86-90. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30489548>.
doi:10.1097/FTD.0000000000000577

Sweet, R. A., Pollock, B. G., Kirshner, M., Wright, B., Altieri, L. P., & DeVane, C. L. (1995). Pharmacokinetics of single- and multiple-dose bupropion in elderly patients with depression. *J Clin Pharmacol*, 35(9), 876-884.

Tanaka, E. (1999). Gender-related differences in pharmacokinetics and their clinical significance. *J Clin Pharm Ther*, 24(5), 339-346. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10583696>.

Taniuchi, H., Kojima, Y., Kanetsuna, F., Ochiai, H., & Hayaishi, O. (1962). The mechanism of the autoxidation of oxygenases. *Biochem Biophys Res Commun*, 8, 97-103. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13919567>.

Testa, B., Pedretti, A., & Vistoli, G. (2012). Reactions and enzymes in the metabolism of drugs and other xenobiotics. *Drug Discov Today*, 17(11-12), 549-560. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22305937>.
doi:10.1016/j.drudis.2012.01.017

Theile, D., Hohmann, N., Kiemel, D., Gattuso, G., Barreca, D., Mikus, G., . . . Weiss, J. (2017). Clementine juice has the potential for drug interactions - In vitro comparison with grapefruit and mandarin juice. *Eur J Pharm Sci*, 97, 247-256. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27890698>.
doi:10.1016/j.ejps.2016.11.021

Tiihonen, J., Wahlbeck, K., & Kiviniemi, V. (2009). The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*, 109(1-3), 10-14. Retrieved from

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19186030>.

doi:10.1016/j.schres.2009.01.002

Tornatore, K. M., Brazeau, D., Dole, K., Danison, R., Wilding, G., Leca, N., . . . Venuto, R. C. (2013). Sex differences in cyclosporine pharmacokinetics and ABCB1 gene expression in mononuclear blood cells in African American and Caucasian renal transplant recipients. *J Clin Pharmacol*, 53(10), 1039-1047. Retrieved from

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23908147>. doi:10.1002/jcph.123

Tugnait, M., Hawes, E. M., McKay, G., Rettie, A. E., Haining, R. L., & Midha, K. K. (1997). N-oxygenation of clozapine by flavin-containing monooxygenase. *Drug Metab Dispos*, 25(4), 524-527. Retrieved from

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9107553>.

Unterecker, S., Hefner, G., Baumann, P., Grunder, G., Bergemann, N., Clement, H. W., . . . Hiemke, C. (2018). [Therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology : Summary of the consensus guidelines 2017 of the TDM task force of the AGNP]. *Nervenarzt*. Retrieved from

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30446893>. doi:10.1007/s00115-018-0643-9

Vella, T., & Mifsud, J. (2014). Interactions between valproic acid and quetiapine/olanzapine in the treatment of bipolar disorder and the role of therapeutic drug monitoring. *J Pharm Pharmacol*, 66(6), 747-759. Retrieved from

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24392714>.

doi:10.1111/jphp.12209

Vuille, F., Amey, M., & Baumann, P. (1991). Use of plasma level monitoring of antidepressants in clinical practice. Towards an analysis of clinical utility. *Pharmacopsychiatry*, 24(6), 190-195. Retrieved from

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1812496>. doi:10.1055/s-2007-

1014468

- Waade, R. B., Christensen, H., Rudberg, I., Refsum, H., & Hermann, M. (2009). Influence of comedication on serum concentrations of aripiprazole and dehydroaripiprazole. *Ther Drug Monit*, 31(2), 233-238. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19142178>.
doi:10.1097/FTD.0b013e3181956726
- Wadelius, M., Darj, E., Frenne, G., & Rane, A. (1997). Induction of CYP2D6 in pregnancy. *Clin Pharmacol Ther*, 62(4), 400-407. doi:10.1016/s0009-9236(97)90118-1
- Wang, J. S., Zhu, H. J., Donovan, J. L., Yuan, H. J., Markowitz, J. S., Geesey, M. E., & Devane, C. L. (2009). Aripiprazole brain concentration is altered in P-glycoprotein deficient mice. *Schizophr Res*, 110(1-3), 90-94. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19239981>.
doi:10.1016/j.schres.2009.01.011
- Wang, M., Zhou, Z., Wang, J., & Zhang, X. (2016). An improved in vitro method for screening toxin and medicine targeting CYP2E1. *Environ Toxicol Pharmacol*, 47, 86-91. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27653210>.
doi:10.1016/j.etap.2016.09.006
- Wasterlain, C. G., Baldwin, R., Naylor, D. E., Thompson, K. W., Suchomelova, L., & Niquet, J. (2011). Rational polytherapy in the treatment of acute seizures and status epilepticus. *Epilepsia*, 52 Suppl 8, 70-71. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21967369>.
doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03243.x
- Waxman, D. J., & Holloway, M. G. (2009). Sex differences in the expression of hepatic drug metabolizing enzymes. *Mol Pharmacol*, 76(2), 215-228. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19483103>.
doi:10.1124/mol.109.056705
- Wegner, S. A., Pollard, K. A., Kharazia, V., Darevsky, D., Perez, L., Roychowdhury, S., . . . Hopf, F. W. (2017). Limited Excessive Voluntary

- Alcohol Drinking Leads to Liver Dysfunction in Mice. *Alcohol Clin Exp Res*, 41(2), 345-358. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28103636>. doi:10.1111/acer.13303
- Weiss, U., Marksteiner, J., Kemmler, G., Saria, A., & Aichhorn, W. (2005). Effects of age and sex on olanzapine plasma concentrations. *J Clin Psychopharmacol*, 25(6), 570-574. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16282840>.
- Wen, X., Wang, J. S., Kivisto, K. T., Neuvonen, P. J., & Backman, J. T. (2001). In vitro evaluation of valproic acid as an inhibitor of human cytochrome P450 isoforms: preferential inhibition of cytochrome P450 2C9 (CYP2C9). *Br J Clin Pharmacol*, 52(5), 547-553. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11736863>.
- Werk, A. N., & Cascorbi, I. (2014). Functional gene variants of CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther*, 96(3), 340-348. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24926778>. doi:10.1038/clpt.2014.129
- Wilner, K. D., Tensfeldt, T. G., Baris, B., Smolarek, T. A., Turncliff, R. Z., Colburn, W. A., & Hansen, R. A. (2000). Single- and multiple-dose pharmacokinetics of ziprasidone in healthy young and elderly volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, 49 Suppl 1, 15S-20S. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10771449>.
- Wilson, K. (1984). Sex-Related Differences in Drug Disposition in Man. *Clinical Pharmacokinetics*, 9(3), 189-202. Retrieved from <https://doi.org/10.2165/00003088-198409030-00001>. doi:10.2165/00003088-198409030-00001
- Winter, H. R., DeVane, C. L., Figueroa, C., Ennis, D. J., Hamer-Maansson, J. E., Davis, P. C., & Smith, M. A. (2007). Open-label steady-state pharmacokinetic drug interaction study on co-administered quetiapine fumarate and divalproex sodium in patients with schizophrenia,

- schizoaffective disorder, or bipolar disorder. *Hum Psychopharmacol*, 22(7), 469-476. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17729385>. doi:10.1002/hup.869
- Wittmann, M., Hausner, H., Kostlbacher, A., Hajak, G., & Haen, E. (2010). Individual clearance and therapeutic drug monitoring of quetiapine in clinical practice. *Neuro Endocrinol Lett*, 31(2), 203-207. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20424588>.
- Wong, J. O., Leung, S. P., Mak, T., Ng, R. M., Chan, K. T., Hon-Kee Cheung, H., . . . Wai-Kiu Tsang, A. (2006). Plasma clozapine levels and clinical response in treatment-refractory Chinese schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 30(2), 251-264. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16316716>. doi:10.1016/j.pnpbp.2005.10.008
- Xu, L., Lu, Y., Yang, Y., Zheng, Y., Chen, F., & Lin, Z. (2015). Olanzapine-valproate combination versus olanzapine or valproate monotherapy in the treatment of bipolar I mania: a randomized controlled study in a Chinese population group. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 11, 1265-1271. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26060401>. doi:10.2147/NDT.S81146
- Yatham, L. N., Paulsson, B., Mullen, J., & Vagero, A. M. (2004). Quetiapine versus placebo in combination with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol*, 24(6), 599-606. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15538120>.
- Yonkers, K. A., Kando, J. C., Cole, J. O., & Blumenthal, S. (1992). Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic medication. *Am J Psychiatry*, 149(5), 587-595. doi:10.1176/ajp.149.5.587
- Zakeri-Milani, P., & Valizadeh, H. (2014). Intestinal transporters: enhanced absorption through P-glycoprotein-related drug interactions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 10(6), 859-871. Retrieved from

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24708201>.

doi:10.1517/17425255.2014.905543

Zanger, U. M., & Schwab, M. (2013). Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*, 138(1), 103-141. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23333322>.

doi:10.1016/j.pharmthera.2012.12.007

Zendulka, O., Dovrtelova, G., Noskova, K., Turjap, M., Sulcova, A., Hanus, L., & Jurica, J. (2016). Cannabinoids and Cytochrome P450 Interactions. *Curr Drug Metab*, 17(3), 206-226. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26651971>.

Zevin, S., & Benowitz, N. L. (1999). Drug interactions with tobacco smoking. An update. *Clin Pharmacokinet*, 36(6), 425-438. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10427467>. doi:10.2165/00003088-199936060-00004

Zhang-Wong, J., Beiser, M., Zipursky, R. B., & Bean, G. (1998). An investigation of ethnic and gender differences in the pharmacodynamics of haloperidol. *Psychiatry Res*, 81(3), 333-339. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9925184>.

Zhou, S., Yung Chan, S., Cher Goh, B., Chan, E., Duan, W., Huang, M., & McLeod, H. L. (2005). Mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 by therapeutic drugs. *Clin Pharmacokinet*, 44(3), 279-304.

Zhou, S. F., Liu, J. P., & Chowbay, B. (2009). Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug Metab Rev*, 41(2), 89-295. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19514967>.

doi:10.1080/03602530902843483

Zink, M., Englisch, S., Knopf, U., Kuwilsky, A., & Dressing, H. (2007).
Augmentation of clozapine with valproic Acid for clozapine-induced
obsessive-compulsive symptoms. *Pharmacopsychiatry*, 40(5), 202-203.
Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17874353>.
doi:10.1055/s-2007-985885

8 Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei allen bedanken, die auf ganz unterschiedliche Weise zur Entstehung der Arbeit beigetragen haben.

In erster Linie gebührt mein Dank Herrn Dr. med. Dr. rer. nat. Leif Hommers, der mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand sowie Herrn PD. Dr. med. Dipl.-Psych. Stefan Unterecker für die vielen wertvollen Ratschläge und die konstruktive Kritik.

Besonders danken möchte ich meinen Eltern, welche mich durchweg mit vollem Einsatz unterstützt und motiviert haben.

Zuletzt wäre da noch Kater Carlo, der während des Schreibens der Arbeit unermüdlich neben mir lag und mir die Zeit so etwas angenehmer gestaltet hat.

9 Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name: Magdalena Maria Scharl

Geburtsort: Regensburg

Geburtsdatum: 16.07.1992

Beruflicher Werdegang

Seit 05/2019 Assistenzärztin für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg

Publikation

Hommers et al., Comedication of Valproic Acid Is Associated with Increased Metabolism of Clozapine, Journal of Clinical Psychopharmacology 2018;38: 188-192

Ausbildung

04/2012 - 12/2018 **Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg**, Abschlussnote gesamt: 2,0

12/2018 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (1,0)

10/2017 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (2,0)

- 03/2014 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
(3,0)
- 10/2011 - 02/2012 Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Studiengang:
Psychologie
- 09/2003 – 07/2011: **Gregor-Mendel-Gymnasium in Amberg**, Erwerb der
allgemeinen Hochschulreife

Praktisches Jahr

- 07/2018 – 10/2018 Innere Medizin: Stadtspital Triemli, Zürich, Schweiz
- 03/2018 – 07/2018 Wahltertial Psychiatrie: Bezirksklinikum Regensburg
- 01/2017 – 03/2018 Chirurgie (Teil 1): Karapitiya Teaching Hospital, Galle, Sri
Lanka
- 11/2017 – 01/2018 Chirurgie (Teil 2): Universitätsklinikum Würzburg

Famulaturen

- 08/2016 Notaufnahme des Centre hospitalier de Cornouaille,
Quimper, Frankreich
- 02/2016 Allgemeinarztpraxis Dr. Michael Rost, Randersacker
- 09/2015 Dermatologie, Asklepiosklinik St. Georg, Hamburg
- 09/2014 Innere Medizin, Klinikum Dritter Orden, München

Nebentätigkeiten

- 2014 Tutor für das Praktikum der Physiologie, Physiologisches
Institut der Universität Würzburg

Sprachkenntnisse

Englisch verhandlungssicher

Französisch verhandlungssicher

Spanisch konversationssicher

Persönliche Interessen

Geräteturnen (aktiv sowie als Trainer), Alpinsport, Gesang

Magdalena Scharl